

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
2016-YL-042

YENİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN VE
BUNLARIN METAL KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ

Hazırlayan

Tayfur ŞAYLICA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Emrah GİZİROĞLU

AYDIN-2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Kimya Anabilim Dalı Yüksek LisansProgramı öğrencisi Tayfur ŞAYLICA tarafından hazırlanan “Yeni Pirimidin Bileşiklerinin ve Bunların Metal Kompleklerinin Sentezi” başlıklı tez,tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

	Ünvanı,Adı Soyadı	Kurumu	İmzası
Başkan	: Prof. Dr. Yüksel ŞAHİN	ADÜ	
Üye	: Doç. Dr. Cengiz SARIKURKCÜ	SDÜ	
Üye	: Doç. Dr. Emrah GİZİROĞLU	ADÜ	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıylatarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aydın ÜNAY

Enstitü Müdürü

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Bu tezde sunulan tüm bilgi ve sonuçların, bilimsel yöntemlerle yürütülen gerçek deney ve gözlemler çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kuralların gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

.../.../2016

Tayfur ŞAYLICA

ÖZET

YENİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN VE BUNLARIN METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ

Tayfur ŞAYLICA

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emrah GİZİROĞLU
2016,49 sayfa

Bu çalışmada *o*-aminobenzoil ve *p*-aminobenzoil hidrazinin 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asit ile tepkimeleri sonucu iki yeni ligand H_2L^1 (%72 verim) ve H_2L^2 (%79 verim) elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FT-IR spektroskopisi teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır. H_2L^1 bileşiğinin kristal yapısı X-ışınları kırınımı yöntemi ile belirlenmiştir. X-ışınları kırınımı yöntemi kullanılarak yapılan analiz sonucunda bileşiğin monoklinik yapıda ve $P2_1/n$ uzay grubuna sahip olduğu belirlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ve $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ ile tepkimeleri sonucu mononükleer metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen metal komplekslerinin yapılarını aydınlatmak için FT-IR ve elementel analiz teknikleri kullanılmıştır.

Ayrıca tez kapsamında sentezlenen H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antioksidan, tirozinaz inhibisyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Sonuç olarak H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin iyi düzeyde antioksidan ve orta düzeyde tirozinaz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Barbitürik asit, Hidrazin, Hidrazon, Antioksidan, Tirozinaz inhibisyonu, Antimikrobiyal.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW PYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR METAL COMPLEXES

Tayfur ŞAYLICA

M.Sc. Thesis, Department of Chemistry
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emrah GİZİROĞLU
2016, 49 pages

In this study H_2L^1 (%72 yield) and H_2L^2 (%79 yield) were synthesized by reaction of *o*-aminobenzoyl ve *p*-aminobenzoyl hydrazine with 1,3-dimetyl-5-acetyl barbituric acid. Their structures have been fully characterized by using FT-IR, multinuclear NMR (1H , ^{13}C) spectrometry. We also describe the X-ray crystal structure of H_2L^1 , which crystallizes in the monoclinic $P2_1/n$ space group. H_2L^1 and H_2L^2 compounds were reacted with $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ and $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ gave mononuclear metal complexes. Their structures were investigated by using FT-IR and elemental analysis.

Furthermore, H_2L^1 and H_2L^2 compounds were investigated for their tyrosinase inhibition, antioxidative and antimicrobial activities. The results from biological activity assays have shown that all of compounds have excellent antioxidan, moderate tyrosinase inhibition activity.

Key Words: Barbituric acid, Hydrazone, Hydrazine, Antioxidan, Tyrosinase inhibition, Antimicrobial.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, yürütülen çalışmaların başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar beni her zaman deneyim, bilgi ve tecrübesiyle daha iyiye sabırla yönlendiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Emrah GİZİROĞLU' na, komplekslerin kristal yapısının aydınlatılması noktasında yardımını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN' e, bileşiklerin antioksidan ve antimikrobial aktivitelerinin belirlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cengiz SARIKURKÜ ve Doç. Dr. Gamze BAŞBÜLBÜL' e, deneysel çalışmalarım sırasında, yardımlarıyla yanımda olan, destek gördüğüm ve her aşamada bilgisiyle yol gösterip tezimin tamamlanmasında büyük katkısı olan Sayın Dr. Erkan FIRINCI' ya, fakültemizin olanaklarından yararlanmamı sağlayan Fen Fakültesi Dekanlığına ve deneysel çalışmalarım sırasında bölümün her türlü imkanlarını sunarak tez çalışmamın gerçekleşmesini sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa DEMİR' e, yüksek lisansımın en başından sonuna kadar karşılaştığımız her durumda yan yana güvenle durduğumuz, tez dönemim boyunca da her daim yardımlarını esirgemeyen ve desteğiyle yanımda bulunan sevgili arkadaşım Cengiz KANGAL'a en derin sevgilerimi sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Tayfur ŞAYLICA

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
ÖNSÖZ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Barbitürik Asit.....	2
1.1.1. Tarihçe.....	2
1.1.2. Genel Bilgi	3
1.1.3. Barbitürik Asitlerin Adlandırılması	4
1.1.4. Barbitürik asitlerin özellikleri	5
1.1.4.1. Barbitürik asidin fiziksel özellikleri	5
1.1.4.2. Tautomerlik (enol – ketol tautomerisi).....	5
1.2. Schiff Bazları	6
1.2.1. Schiff bazların özellikleri	6
1.2.2. Schiff bazlarının sentez mekanizması	7
1.2.3. Schiff bazlarına pH' ın etkisi	8
1.2.4. Schiff bazlarının metal kompleksleri	10
1.3. Oksidasyon ve Antioksidanlar	10
1.3.1. Antioksidanlar	10
1.3.2. Antioksidanların sınıflandırılması.....	11
1.3.3. Doğal antioksidanlar	11

1.3.4. Yapay (Sentetik) antioksidanlar	12
1.4. Tirozinaz Enzimi	12
2. KAYNAK ÖZETİ	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM	18
3.1. Materyal.....	18
3.2. Yöntem	18
3.3. Deneysel Çalışmalar.....	19
3.3.1. 5-Asetilbarbitürik sentezi	19
3.3.2. <i>o</i> -Aminobenzoil hidrazin sentezi.....	19
3.3.3. <i>p</i> -Aminobenzoil hidrazin sentezi.....	19
3.3.4. 1,3-Dimetil-5 asetil barbitürik asit <i>o</i> -aminobenzoil hidrazin (H_2L^1) sentezi20	
3.3.5. 1,3-Dimetil-5 asetilbarbitürik asit <i>p</i> -aminobenzoil hidrazon (H_2L^2) sentezi21	
3.3.6. $[Cu(L^1)(DMSO)]$ ve $[Cu(L^2)(DMSO)]$ komplekslerinin sentezi.....	21
3.3.7. Antioksidan ve tirozinaz inhibisyon aktivitesi	23
3.3.7.1. Tirozinaz inhibisyon aktivitesi	23
3.3.7.2. Fosfomolibdenyum metodu kullanılarak toplam antioksidan kapasitenin belirlenmesi	23
3.3.7.3. Serbest radikal süpürüm miktarlarının belirlenmesi.....	23
3.3.7.4. İndirgeme gücünün belirlenmesi	24
3.3.7.5. Antimikrobiyal aktivite	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	26
4.1. Sentez ve Spektroskopik Yapı Analizi	26
4.2. Antioksidan, Antimikrobial ve Tirozinaz İnhibisyon Aktivite.....	34
5. SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IUPAC	:International Union of Pure and Applied Chemsitry
DMSO	:Dimetil Sülfoksit
FT-I	:Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
MS	:Kütle Spektroskopisi
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ar	:Arl
cm ⁻¹	:Dalga Sayısı Birimi
HAc	:Asetik Asit
UV	:Ultra Violet
ABA	:5- Asetilbarbitürik Asit
<i>o</i> -	:Orto
<i>p</i> -	:Para
ppm	:Parts per Million
CCDC	:The Cambridge Crystallographic Data Centre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Barbitürik asit.....	2
Şekil 1.2. Barbitürik asitin sentez şeması.....	3
Şekil 1.3. Barbitürik asit eldesi	3
Şekil 1.4. Barbitürik asitin adlandırılması.....	4
Şekil 1.5. Barbitürik asit türevlerinin adlandırılması	4
Şekil 1.6. Barbitürik asitin keto-enol tautomerliği.....	6
Şekil 1.7. Schiff bazlarının genel gösterimi	7
Şekil 1.8. Schiff bazı oluşum mekanizması	8
Şekil 1.9. Asidik ortamda elektrofilik gücün artışı, nükleofilik gücün azalışı	9
Şekil 1.10. Bazik ortamda elektrofilik gücün azalışı, nükleofilik gücün artışı	9
Şekil 2.1. Alkil barbitürik asit türevlerinin sentezi	13
Şekil 2.2. 1,3-Dimetil-5-asetil-barbiturik asit aril hidrazon bileşiklerinin tautomerlik yapıları.....	14
Şekil 2.3. Witting reaksiyonu kullanılarak stilben sentez tepkimesi.....	15
Şekil 2.4. Pinenin heterosiklik türevleri	15
Şekil 2.5. Simetrik olmayan kurkumin türevleri	16
Şekil 2.6. Amin-barbitürik asit türevleri	16
Şekil 2.7. 5-Hidroksikinolinyun tuzlarının sentezi.....	17
Şekil 2.8. Kuersetin-Cu(II) kompleksi	17
Şekil 3.1. 5- Asetilbarbitürik asit sentezi (ABA)	19
Şekil 3.2. <i>o</i> -Aminosibenzoil hidrazin sentezi.....	19
Şekil 3.3. <i>p</i> -Aminobenzoil hidrazin sentezi	20
Şekil 3.4. 1,3-Dimetil-5 asetil barbitürik asit <i>o</i> -aminobenzoil hidrazin sentezi	20
Şekil 3.5. 1,3-Dimetil-5 asetil barbitürik asit <i>p</i> -hidroksibenzoil hidrazin sentezi	21
Şekil 3.6. [Cu(L ¹)(DMSO)] ve [Ni(L ¹)(DMSO)] komplekslerinin molekül yapısı.....	22

Şekil 3.7. $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{DMSO})]$ ve $[\text{Ni}(\text{L}^2)(\text{DMSO})]$ komplekslerinin molekül yapısı	22
Şekil 4.1. Bileşiklerin sentezi	27
Şekil 4.2. H_2L^1 bileşiğinin ^1H NMR (DMSO-d_6) spektrumu	27
Şekil 4.3. H_2L^2 bileşiğinin ^1H NMR (DMSO-d_6) spektrumu	28
Şekil 4.4. H_2L^1 bileşiğinin ^{13}C NMR (DMSO-d_6) spektrumu	28
Şekil 4.5. H_2L^2 bileşiğinin ^{13}C NMR (DMSO-d_6) spektrumu	29
Şekil 4.6. H_2L^2 bileşiği için $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HETCOR spektrumu	29
Şekil 4.7. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin imin (A) ve enamin (B) tautomerik formları	30
Şekil 4.8. H_2L^1 bileşiğinin ORTEP diyagramı	31
Şekil 4.9. H_2L^1 bileşiğindeki moleküller arası etkileşimler	32
Şekil 4.10. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin Cu^{2+} ve Ni^{2+} komplekslerinin tahmini yapıları	34
Şekil 4.11. DPPH radikalının bir antioksidanla tepkimesi	35
Şekil 4.12. ABTS katyon radikalının bir antioksidanla tepkimesi	36
Şekil 4.13. $\text{Cu}(\text{II})$ -neokuproin kompleksinin bir antioksidanla tepkimesi	39
Şekil 4.14. $\text{Fe}(\text{III})$ -2,4,6-tris (2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ) kompleksinin bir antioksidanla tepkimesi	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Bağ uzunlukları ve açıları	31
Tablo 4.2. Molekül içi ve Moleküller arası etkileşimler	32
Table 4.3. Bileşik 1 İç H_2L^1 bileşiği için in X-Işınları Kırınımı Analiz Verileri....	33
Tablo 4.4. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin radikal süpürüm, metal şelatlama ve tirozinaz inhibisyon aktivitesi test sonuçları	37
Tablo 4.5. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin toplam antioksidan ve indirgeme gücü aktivitesi test sonuçları.....	38
Tablo 4.6. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri	40

1. GİRİŞ

Heterohalkalı bileşikler ve bunların türevleri, organik kimya içerisinde hızlı gelişme gösteren ve zaman geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadır. Özellikle tıp alanında kullanılmakta olan heterohalkalı bileşiklerin yapılarında azot, kükürt ve oksijen element atomları en yaygın olarak bulunmaktadır.

Günümüzde özellikle tıp alanında yapılmakta olan kimyasal araştırmalar biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve farklı aktivitelerinin belirlenmesi yönünde yoğunlaşmıştır. Tıbbi alanda kullanılan pekçok ilaç yapısal olarak heterohalkalı bileşikler ihtiva etmektedir. Bu heterohalkalı bileşikler kimi zaman kendileri bir aktiviteye sahipken kimi zaman başka bir süstitüent bağlandığı zaman aktivite göstermektedir.

Pirimidin bileşikler, yapısında iki azot atomu bulunduran heterohalkalı bir bileşik sınıfıdır. Pirimidin sınıfının bir üyesi olan barbitürik asit ve türevleri oldukça fazla çalışmaya konu olmuş bir bileşik sınıfıdır. Özellikle hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbi uygulamaların yanı sıra son yıllarda anti-timör, anti-kanser, anti-osteoporpsiz gibi uygulamalarda da kullanılıyor olması bu alanda yapılan çalışmalara hız vermektedir..

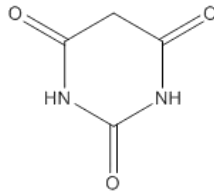
1.1. Barbitürik Asit

1.1.1. Tarihçe

Barbitürik asit türevleri 1863 yılında malonik asit ile ürenin tepkimesi sonucu Adolf von Baeyer tarafından sentezlenmiştir. Sonrasında bu bileşiklerin hipnotik ve sedatif özellikleri belirlenmiş ve çok uzun yıllardır ilaç sanayinde kullanılmaktadır.

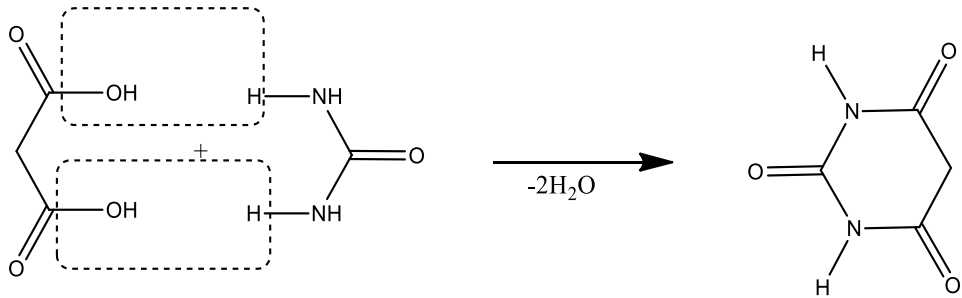
Barbitürik asit türevleri için bir bayan ismi olan “Barbara” ile “üre (urate)” kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuş “barbiturate” adı kabul edilmiş ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sistematik olarak pirimidin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion olarak adlandırılır. Adolf von Baeyer daha sonraki yıllarda Organik Kimya Alanında Nobel Ödülü almıştır (Westhorpe ve Ball, 2002). Barbitüratlar ağız yoluyla alındıklarında bağırsak duvarından hızlıca emilirler, damar ve kas içine şırınga ile verildiğinde daha hızlı etki gösterirler. Barbitürik asit türevleri canlı vücudunda karaciğerde parçalanır ve boşaltım sistemi yardımıyla vucuttan uzaklaştırılır.

Barbitürik asit farklı rezonans yapılarına sahiptir fakat en kararlı yapı triketo formu olduğu için Şekil 1.1’deki gösterim genel olarak kabul görmektedir (Tüzün, 1996).



Şekil 1.1. Barbitürik asit

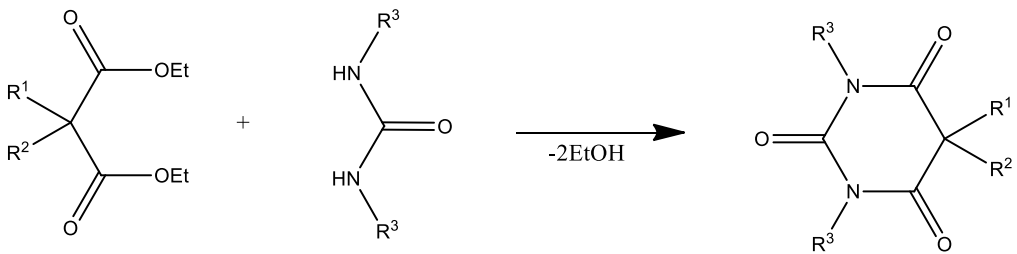
Barbitürik asitin sentezi için zaman içerisinde yeni yöntemler geliştirilmiş olmasına rağmen yaklaşık yüzelli yıldır malonik asit (yada malonik asit esteri) ile ürenin tepkimesi ile sentezlenmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Barbitürik asitin sentez şeması

1.1.2. Genel Bilgi

Barbitürik asit türevleri oldukça fazla sayıdadır ve farklı türevleri süstitüe malonik asit esterleri ve süstitüe ürelerin tepkimeleriyle elde edilirler (Şekil 1.3).



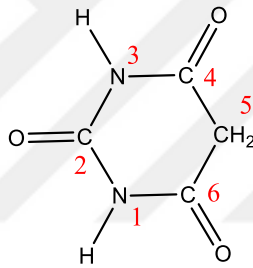
$R^1, R^2, R^3 = \text{Alkil, Aril}$

Şekil 1.3. Barbitürik asit eldesi

Literatür verileri incelendiğinde barbitürik asit türevleri hipnotik, antidepresan, sedatif ve anestezik olarak kullanılmıştır. Ancak bazı barbitürik asit türevlerinin pek çok olumsuz yan etkilerinin bulunması sebebi ile günümüzde ticari olarak kullanılan barbitürik asit türevleri oldukça az sayıdadır (Conrald vd., 1882; Fischer vd., 1903).

1.1.3. Barbitürük Asitlerin Adlandırılması

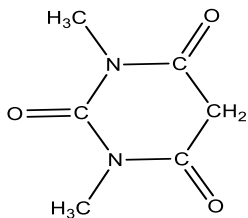
Heterohalkalı bileşiklerin IUPAC kurallarına uygun olarak adlandırılmasında Hantzsch-Widman sisteminden yararlanılmaktadır. Buna göre barbitürük asit iskeleti 1 ve 3 konumlarında azot atomları içeren doymamış karakterde 6 üyeli bir halkaya sahip olduğu için “1,3-diazin” ya da IUPAC’in de kabul ettiği “pirimidin” genel ismi ile adlandırılmaktadır. Barbitürük asit ve türevleri 2, 4 ve 6 konumlarında üç tane karbonil grubu içerdikleri için, pirimidin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion şeklinde adlandırılmaktadır. Bu bileşiğe kısaca, IUPAC tarafından da kabul edilmiş olan “barbitürük asit” adı verilmektedir.



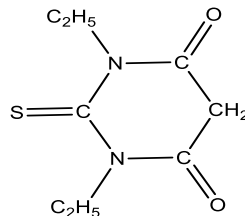
Şekil 1.4. Barbitürük asitin adlandırılması

Bazı bilimsel yayınlarda ya da ticari amaçlı olarak kullanılan isimler tautomer yapıları da göz önüne alınarak ayrı ayrı isimler verilmiştir. Bunlar; Barbitürük asit, 6-Hidroksiurasil Malonilüre, 2,4,6-Pirimidintriol, 2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintriol, 2,4,6-Trihidroksipirimidin, Trioksoheksahidropirimidin

Herhangi bir sübstitüentin varlığında, sübstitüentin konumu da belirtilerek bileşik ya pirimidintriol ya da barbitürük asit türevi olarak adlandırılır.



1,3-dimetilpirimidin-
2,4,6(1H,3H,5H)-trion



1,3-dietyl-2-tiyoooksodihidropirimidin-
4,6(1H,5H)-dion

Şekil 1.5. Barbitürük asit türevlerinin adlandırılması

1.1.4. Barbitürik Asitlerin Özellikleri

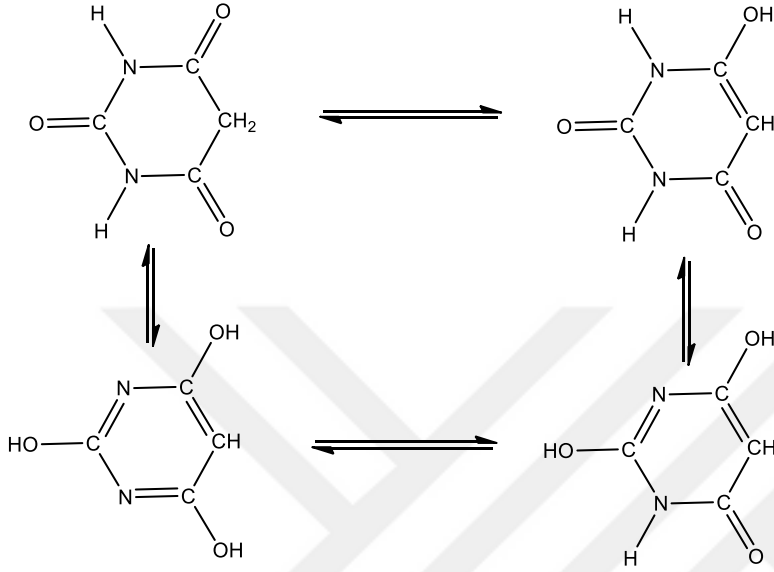
1.1.4.1. Barbitürik Asidin Fiziksel Özellikleri

Kuvvetli bir asit olan barbitürik asidin sudaki pKa'sı 4,06 dir. Asidik özelliklerin devam ettirebildiği su ve metanol gibi çözücülerde kısmen çözünür. Barbitürik asidin asit özelliğinin artmasının nedeni hidroksil gruplarının sayısının artmasıdır. Örneğin; (2,4-Hidroksi pirimidinin) pKa değeri 9,45 olan zayıf bir asitken, barbitürik asit ise kuvvetli bir asittir (Elderfield, 1959).

1.1.4.2. Tautomerlik (enol – ketol tautomerisi)

Hareketli ve aralarında bir denge hali olan barbitürik asidin dört farklı şekilde oluşumu vardır. Barbitürik asitin keto yapısındaki 2, 4 ve 6 konumu karbonil bağı göstermektedir. Enol yapısında ise bu karbon atomları, aktif hidrojenlerin komşu bağlardan göçünden dolayı hidroksil grupları ile birleşmiş şekilde bulunmaktadır.

Sulu çözeltisinde H^+ iyonu fazla olan çözeltilerde keton yapısı varken, bazik ortamlarda ise başlıca enolik yapı ortaya çıkmaktadır. Çözücüye ve hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak karbonil bağlarının biri, ikisi ya da her üçü de enolizasyon işleminden etkilenebilmektedir. Genelde, molekülün mono-enol yapısının şekildeki konfigürasyonda olduğu kabul edilmekte ve sulu sistemlerde pH 5-8 arasında iken bileşik büyük bir olasılıkla bu yapıda bulunmaktadır. Barbitürik asidin mono enol yapısında olduğunu belirleyen bilim insanları Wood ve Anderson' dur. Sulu sistemlerde mono-enol yapısının pH'ı 5-8 arasındadır. Wood ve Anderson barbitürik asidin mono-enol yapısını fizikokimyasal ölçümler ve UV analizleri sonucunda ispatlamışlardır.



Şekil 1.6. Barbitürik asitin keto-enol tautomerliği

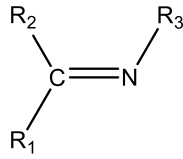
Pirimidintrion bileşiklerinde keto-enol tautomerliğinin yanı sıra laktam-laktimtautomerliği de bulunmakta yani amido-imidoltautomerik sistemi gözlenmektedir (Finar, 1986).

Barbitürik asidin 5 konumuna alkil, aril ya da açıl gruplarının bağlanmasıyla oluşan türevleri aktivite göstermektedir. Ama barbitürik asit kendi başına farmakolojik olarak aktivite göstermemektedir.

1.2. Schiff Bazları

1.2.1. Schiff Bazların Özellikleri

Karbonil bileşiklerinin primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonları sonucu oluşan bileşiklere “Schiff Bazları” denir. İmin bileşiklerini ilk olarak bir Alman Kimyacı olan Schiff sentezlemiştir. C=N çift bağına azometin denir. Burada karbonil bileşikleri amino gruplarıyla kondenzasyon reaksiyonu verdiklerinden dolayı azot ile karbon arasında çift bağ oluşur (Şekil 1.7).



$R_1, R_2, R_3 = \text{Alkil veya Aril}$

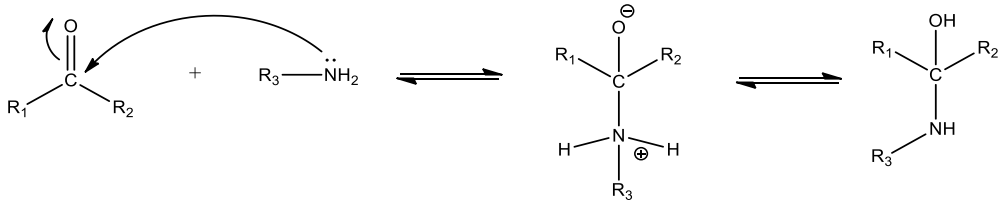
Şekil 1.7. Schiff bazlarının genel gösterimi

N-sübstitüe iminler primer aminlerle aldehidlerin reaksiyonu sonucu oluşur. Seçilen aminin aromatik amin olması durumunda elde edilen imin bileşiği daha kararlıdır. Ayrıca alifatik aldehitlerden oluşan Schiff bazları hızlı bir şekilde polimerleşebilir ve kararsızdır, aromatik aldehitlerden oluşan Schiff bazları kararlı ve hidrolize karşı dirençlidir. Ketonlardan Schiff bazları elde etmek için yüksek sıcaklık, uygun pH aralığı, uzun reaksiyon süresi, katalizör seçimi ve ortamda oluşan su ile azeotrop karışım oluşturabilecek uygun bir çözücünün seçilmesi gerekmektedir.

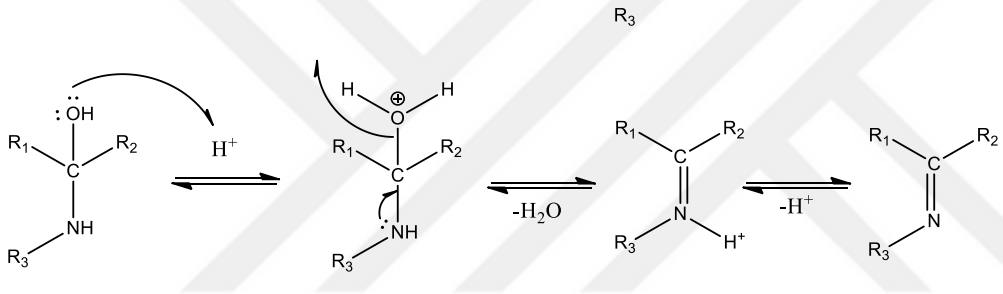
1.2.2. Schiff Bazlarının Sentez Mekanizması

Schiff bazlarının sentezi iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta primer amin bileşiği karbonil karbonuna atakta bulunur ve bir ara ürün oluşur. İkinci basamakta ise bu ara ürünün dehidrasyona uğramasıyla imin bileşiği oluşur. Schiff bazlarını bütün birincil amin bileşikleri verebilir. Ancak amonyağın oluşturduğu Schiff bazları oldukça kararsızdır ve kolay bir şekilde polimerleşebilir.

1. Basamak



2. Basamak

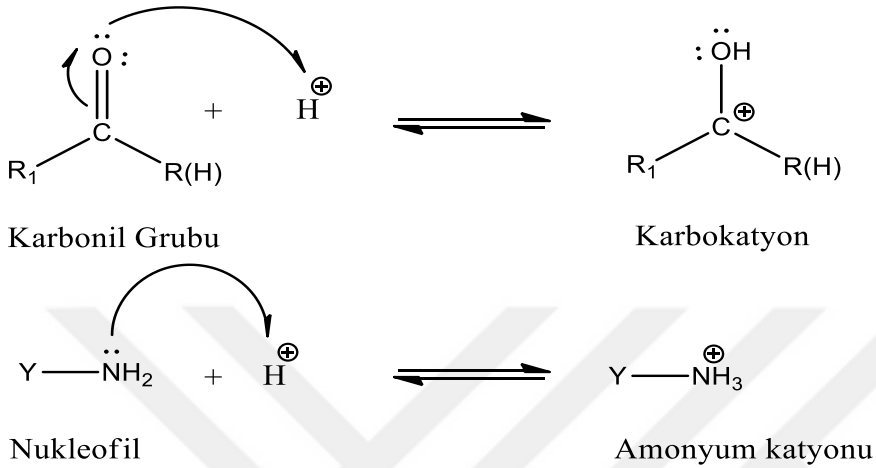


Şekil 1.8. Schiff bazı oluşum mekanizması

Aldol reaksiyonları ile Schiff bazlarının oluşum mekanizması oldukça benzerdir. -NH₂ ve C=O gruplarına bağlı süstituentlerin farklı elektronegativite değerleri tepkimenin hızını doğrudan etkilemektedir (Türkoğlu, 2007). Schiff bazlarındaki imin gruplarının rezonansının fazla olması kararlılığı olumlu yönde etkilemektedir. Azometinler syn- ve anti- olmak üzere iki farklı izomer halinde bulunabilirler. Bu izomerler alkenlerdeki cis-trans izomerliğine oldukça benzerdir. Bu izomerlerin aralarındaki enerji farkları çok düşük olduğundan izolasyonları çok zordur.

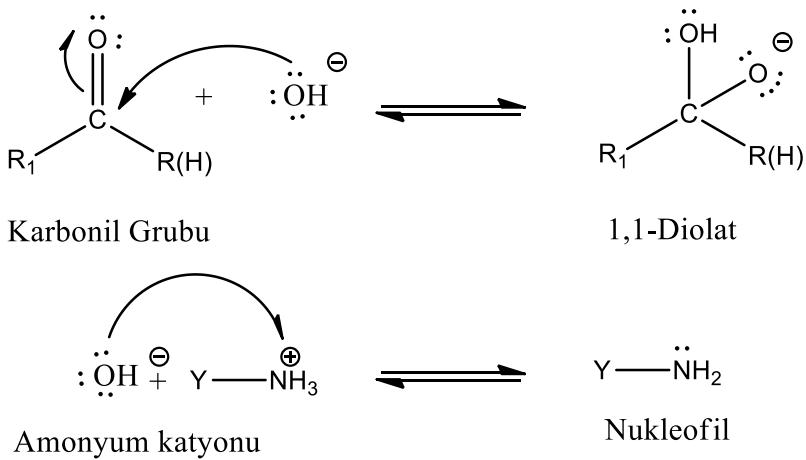
1.2.3. Schiff Bazlarına Ph'ın Etkisi

Kondenzasyon bileşiklerinde karbonil bileşikleri elektrofil olarak, reaktif ise nükleofil olarak bulunurlar. Reaksiyon esnasında elektrofil ile nükleofil ne kadar kuvvetliyse, reaksiyon o kadar kolay gerçekleşir. Reaksiyon ortamı eğer asidikse, elektrofil olan karbonil bileşiğinin elektrofilik gücü artarken, reaktifin nükleofilik gücü azalmaktadır (Şekil1.9) (Çelebier, 2004).



Şekil 1.9. Asidik ortamda elektrophilik gücün artışı, nükleofilik gücün azalışı

Bazık ortamda gerçekleşen reaksiyonlarda bazların karbonil karbonuna katılması karbonil bileşiminin elektrophilik gücünü azaltır (1,1-Diolat). Reaktifin su ile etkileşmesiyle dengeye kadar oluşan amonyum katyonundan, proton kopmasıyla reaktifin nükleofilik gücünde artış gerçekleşir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Bazık ortamda elektrophilik gücün azalışı, nükleofilik gücün artışı

1.2.4. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazlarının yapısındaki azot atomunun metallere karşı iyi bir ligant olarak davranması sebebiyle bu bileşiklerin pek çok metal kompleksi sentezlenmiş ve farklı uygulama alanları bulunmuştur. Örneğin pek çok Schiff bazı-metal komplekslerinin biyolojik aktiviteleri ve farklı tepkimelerdeki katalitik özellikleri belirlenmiştir (Akpolat, 2008) (Gökçe, 2012).

1.3. Oksidasyon ve Antioksidanlar

Oksidasyon bir atomdan diğerine elektron transferi olup oksijenli yaşamın temel bir parçasını temsil eder. Serbest radikallerin oluşumu elektron akışı çiftli olmaya başladığı zaman gerçekleşir. Elektriksel olarak yüklenmiş bileşikler kendilerini yüksüzleştirmek için elektron yakalayabilmek için diğer bileşikleri aramaya başlarlar. Biyolojik sistemlerdeki yaygın serbest radikallerle tepkime oluşturan oksijen türleri olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), süper oksit anyon radikali (O_2^-), azot monoksit (NO.), peroksil ($ROO^\cdot$), alkoksil ($RO^\cdot$) ve hidroksil ($OH^\cdot$) radikalleri ve tepkime oluşturan azot bileşikleri olarak adlandırılan peroksonitrit ($ONOO^-$) örnek verilebilir. Tepkimeyi meydana getiren oksijen türlerinin canlı organizmalarda üretimi çevresel faktör ve bazal metabolizma ile bağlantı içindedir. Eğer tepkime oluşturan oksijen türleri antioksidanlar tarafından derhal durdurulmazsa çeşitli hücrel bileşenler oksitlenebilir (Nollet ve Toldra, 2010).

1.3.1. Antioksidanlar

Canlı hücrelerindeki karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve DNA gibi bileşiklerin okside olmasını engelleyen veya geciktiren bileşiklere antioksidan bileşikler denir (Ertürk, 2006). Antioksidanlar iki milyar yıl önce siyanobakteriler fotosentez yapmaya başlaması ile ortaya çıkan oksijen zehirliliğine karşı savunma mekanizmasıdır. Siyanobakteriler ürettikleri oksijene maruz kaldıklarından ve daha sonra gelişmiş olan yeşil bitkiler vitamin C ve E, polifenoller ve karotenoidler gibi antioksidanlarca zengindirler. Antioksidanların çoğunu sentezleyemeyen insanlar ve hayvanlar yedikleri bitkilere bağımlı kalırlar. Bu durum sulu ortamda da böyledir ve özünde bu maddeler fotosentetik canlılar tarafından üretilerek besin ağına katılırlar (Nollet ve Todra, 2010). Antioksidanlar, ya serbest radikallerin oluşumunu önleyen ya da varolan radikalleri süpüren,

böylece hücrenin zarar görmesini engelleyen ve yapısında genellikle fenolik fonksiyon taşıyan moleküllerdir (Diri, 2006a). Gıdaları serbest radikallerin etkisinden korumak için kullanılan katkı maddeleri antioksidanlardır. Yapay antioksidanlar endüstriyel üretimlerde yiyeceklerin uzun süre dayanabilmesi için kullanılır. Doğal antioksidanların maliyeti yüksek olduğundan dolayı 20. yüzyılın başlarından itibaren yapay antioksidanlar kullanılmaya başlanmıştır. Fakat yapay antioksidanlar zehirli etkileri ve kansere yol açabileceğinden dolayı tıp kullanılmalarına sınırlamalar getirilmiştir. Bitkisel kaynaklı doğal antioksidanların kalp damar sağlığı ve kanser açısından oluşabilecek sorunları azaltıcı etkisi bilinmektedir (Kılıç, 2005). Beslenmenin sağlık üzerindeki etkilerinin yanı sıra uzun yaşam üzerindeki etkinliğinin ortaya konmasından sonra özellikle gelişmiş ülkelerde doğal antioksidan tüketimi daha fazla ilgi görmektedir (Velioğlu, 2000). Besinlere ilave edilen antioksidan özellikli bileşikler sentetik (butil hidroksitoluen ve butil hidroksianisol gibi) olabileceği gibi genellikle bitkilerden elde edilen doğal antioksidan bileşikler (rutin ve keatekol gibi) de olabilir. Bu bileşikler hem besin koruma özellikleri hem de metabolizmaya girdikten sonra antioksidan olarak davranıp hücreyi oksitleyici maddelere karşı koruma özellikleri bilinmektedir (Yavaş, 2011).

1.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Örneğin yapıları göz önüne alındığında; enzimatik ve enzimatik olmayan şeklinde sınıflandırılabilirken çözünürlükleri gözönüne alındığında yağda çözünenler ve suda çözünenler şeklinde sınıflandırılabilir. Ancak antioksidanlar en temelde iki gruba ayrılır bunlar doğal ve sentetik antioksidanlardır.

1.3.3. Doğal Antioksidanlar

Doğal antioksidanlar meyvelerde, bitkilerde, mantarlarda ve mikroorganizmalarda bulunurlar. Doğada antioksidan olarak davranan bileşikler genelde polifenol türevi bileşiklerdir. Bu bileşiklere örnek olarak tokoferoller, flavonoidler, karotenoidler ve çeşitli organik asitler verilebilir. Doğal antioksidanlar genelde iyi çözünürlüğe sahiptir. Gerek polar gerekse apolar yapıdaki pek çok çözücüde çözünebilirler.

1.3.4. Yapay (Sentetik) Antioksidanlar

Yapay antioksidanlar gıdaların kalitesinin korunması ve uzun süre bozulmaktan muhafaza edilmesi için kullanılmaktadır. Özellikle kolay bir şekilde okside olabilen yağların oksidasyonunun önlenmesi için yapay antioksidanlar kullanılmaktadır. Yapay antioksidanların en çok kullanılanları bütıl hidroksitoluen (BTH), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), propil gallat (PG), oktil gallat (OG), dodesil gallat (DG), tersiyer bütılhidrokinon (TBHQ), eritorbik asit, sodyum eritorbat ve nordihidroguairatik asittir. Kanserojen etkiler gibi birçok sağlık riskine yol açabileceğinden dolayı bu sentetik antioksidanların gıdalarda kullanımı yasal limitlerle sınırlandırılmıştır (Kaitaranta, 1992; Altuğ, 2001; Chol, 2005; Venkatesh and Sood, 2011).

1.4. Tirozinaz Enzimi

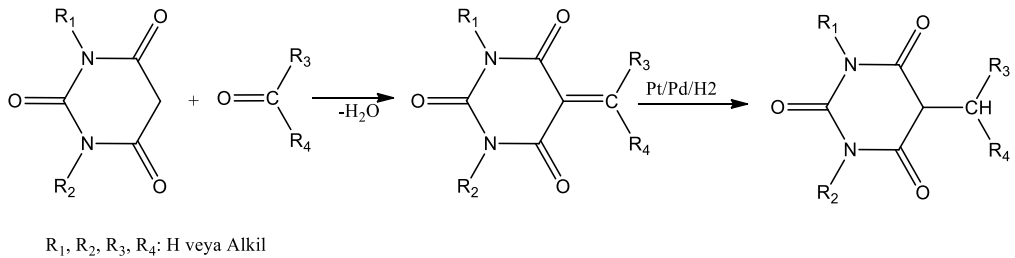
İlk olarak 1856 yılında Schobenbein tarafından mantarın içinde tirozinaz enzimi keşfedilmiştir. Tirozinazın sistematik adı; 1,2-benzendiol oksijen oksiredüktaz dır. Tirozinaz, moleküller oksijeni kullanarak monofenollerin *o*-difenollere hidroksilasyonlarını ve *o*-difenollerin *o*-kinonlara dehidrojenasyonlarını katalizler ve oluşan kinon bileşikleri enzimatik olmayan bir polimerizasyona uğrarlar (Atlow vd.,1984). Afinite kromatografisiyle ilk saflaştırılan enzim olma özelliğine sahiptir. Tirozinaz enzimi moleküler oksijeni organik (fenolik) bir molekülün yapısına doğrudan katılabilme özelliğine sahip enzimler arasında ilk tanımlanan enzimdir.

Meyve ve sebzelerin depolanmasında ürünün kalitesinin ve ekonomik değerinin belirlenmesinde tirozinaz enzimi çok önemlidir. Tirozinaz melanin oluşumunda da görev almasından dolayı tıbbi alanda ilgi çekmektedir.

2. KAYNAK ÖZETİ

Süstitüe barbitürik asitlerin antikonvulsant olarak kullanılmaya başlandığı 1911 yılından bu güne kadar pekçok barbitürik asit türevi sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Günümüzde farklı ticari isimler altında çeşitli barbitürik asit türevleri satılmakla beraber halen yeni barbitürik asit türevlerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi alanında oldukça yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Medikal olarak kullanılan barbitürik asit türevleri incelendiğinde 5- pozisyonunda iki alkil grubu bulunan barbitürik asit türevlerinin daha etkin oldukları görülmektedir. Bu amaçla Juric ve Neuman (2001) barbitürik asitin 5- pozisyonuna alkil grubu bağlamak için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu yöntemde ilk olarak barbitürik asit türevleri ile farklı aldehit ve ketonların Knoevenagel kondensyonu gerçekleştirilmiş ve sonrasında elde edilen alken türevi palladyum ve platinyum katalizörlüğünde indirgenmiştir (Şekil 2.1).

Bu yöntemde göre mono ve di-C-alkilat barbitürat türevlerini sentezlemek için değişik katalitik indirgeyici kullanmışlardır. Platin ve palladyumun uygun olduğunu denemelerle bulmuşlardır. Aldehit ve ketonlar, barbitürik asit türevleri ile paladyum ve platin katalizörlüğünde tepkimeye sokularak mono ve di-C-alkilat barbitürik asit türevleri sentezlenmiştir.

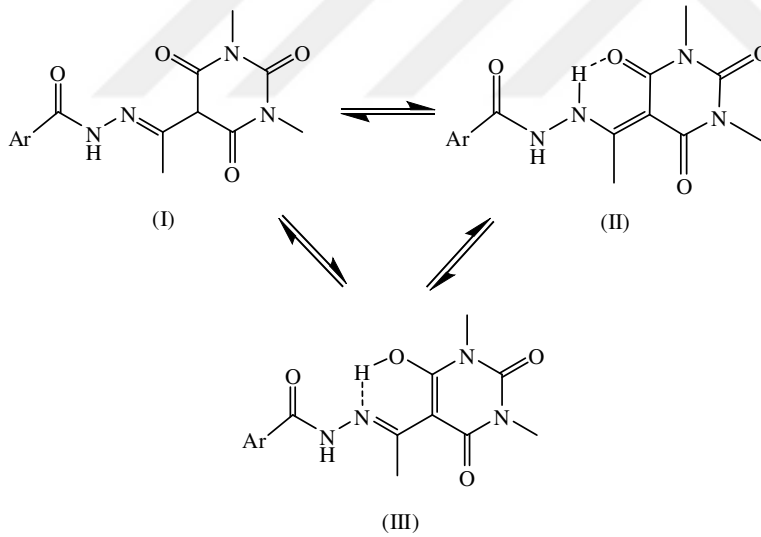


Şekil 2.1. Alkil barbitürik asit türevlerinin sentezi

Hasi vd. (2016) bis(N-(3-metoksi-salisiliden)-4-amino-fenil) eter'in Mn(III) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sonrasında sentezlenen bileşiklerin antioksidant aktivitelerini belirlemek için DPPH, superoksit, hidrosilve ABTS radikal giderim testleri uygulanmış ve bakır kompleksinin mangan kompleksine karşı daha iyi radikal giderimi yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin Escherichia coli ve Bacillus subtilis bakterilerine karşı aktiviteleri incelenmiş ve

yine bakır kompleksinin mangan kompleksine göre daha iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

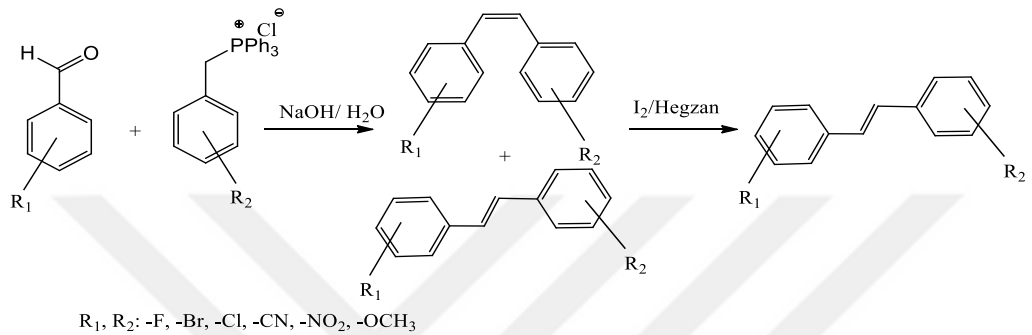
Giziroğlu vd. (2013) *o*-hidroksibenzil hidrazin ve *p*-hidroksibenzil hidrazin ile 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asitin tepkimesi sonucu iki farklı benzoilhidrazin türevi sentezlemiş ve bunların bakır(II) kompleksini izole etmişlerdir. Ayrıca 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asit *o*-hidroksibenzoil hidrazin-Cu(II) kompleksini kristal yapısı tek kristal X ışınların kırınım yöntemiyle belirlendi Elde edilen ligantların üç farklı izomere sahip olabilecekleri öngörülmüş ve NMR analiz sonucu (II) numaralı izomerin çözelti ortamında en kararlı izomer olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.2). Elde edilen bileşiklerin fosfomolibdenyum, FRAP ve DPPH yöntemlerine göre antioksidant aktiviteleri incelenmiş ve ligantların çok iyi düzende antioksidan aktivite gösterdikleri görülmüştür.



Şekil 2.2. 1,3-dimetil-5-asetil-barbiturik asit aroil hidrazon bileşiklerinin tautomerik yapıları

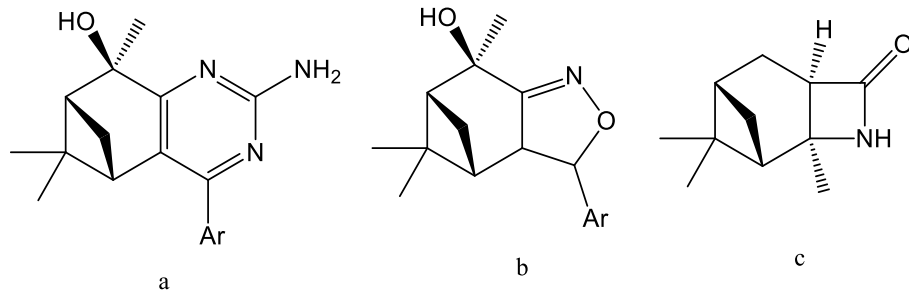
İsmail vd. (2015) Witting tepkimesi kullanarak yeni stilben türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.3). Sentezlenen stilben türevlerinin tirozinaz inhibisyon aktivitesi incelenmiş ve sonuç olarak yapıda elektron çekici grupların (-CN) ve aromatik halkanın para pozisyonuna bağlı hidroksi veya halojenlerin bulunması durumunda bu stilben türevlerinin ciddi düzeyde tirozinaz inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen stilben türevlerinden (E)-2,3-Bis(4-Hidroksifenil)

akrilonitril'in tirozinaz enzim inhibitörlerinin değerlendirilmesi için standart olarak kullanılan resveratrol'ün iki katı daha etkin olduğu bulunmuştur.



Şekil 2.3. Wittig reaksiyonu kullanılarak stilben sentez tepkimesi

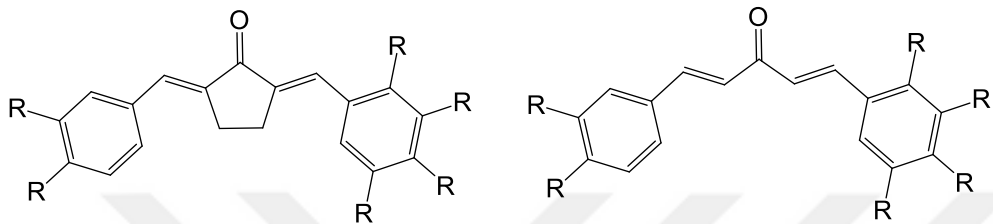
Liao vd. (2016) (-)- β -pinen'in 3-siyanopiridin türevlerini domino tepkimesi üzerinden sentezlemişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.4). Sentezlenen bu bileşikler dört bakteri (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve bir mantara (*Candida albicans*) karşı aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan testler sonucu yapıda iki flor bulunduran türevin *S. epidermidis* ve *C. albicans*'a karşı oldukça iyi antimikrobial aktivite gösterdiği tesbit edilmiştir.



Şekil 2.4. Pinenin heterosiklik türevleri

Jiang vd. (2013)'de simetrik olmayan yeni kurkumin türevlerini sentezlemiş ve bunların tirozinaz inhibisyon aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.5). Sentezlenen kurkumin türevleri içerisinde monohidroksil ve dihidroksil türevleri standart

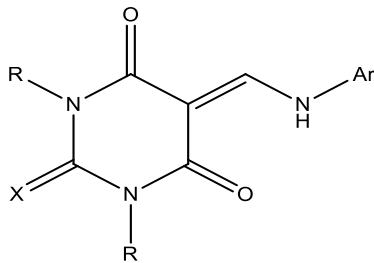
olarak kullanılan 4-butilresorsinol ve kojik asitten daha iyi tirozinaz enzim inhibisyonu göstermişlerdir.



R: H, OH, OCH₃, Br

Şekil 2.5. Simetrik olmayan kurkumin türevleri

Dhorajiya vd. (2013) yaptıkları çalışmada adenin, guanin, sitozin, 2-aminopiridin, 2-amino-5-metil-tiyazol süstitüeli oniki farklı amin-barbitürik asit türevi sentezlemişlerdir (Şekil 2.6). Sentezlenen bu bileşiklerin antikanser aktivitesini belirlemek için yapılan testler sonucu sentezlenen bileşiklerden adenin ve sitozin süstitüeli tiyobarbitürik asit türevlerinin kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksik etki gösterdikleri bulunmuştur.



X: O, S

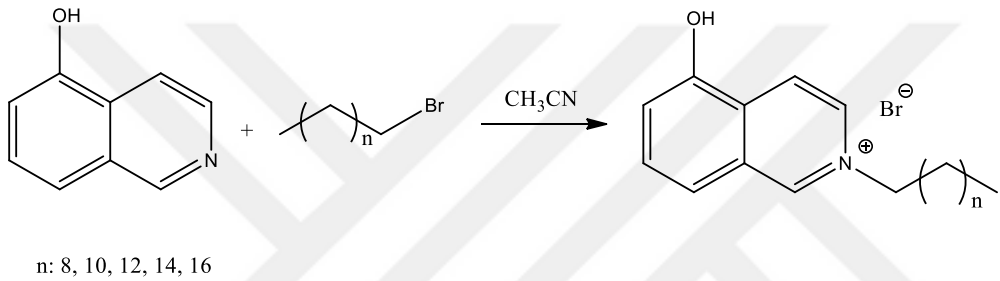
R: -H, -CH₃

Ar: adenin, guanin, sitozin, 2-aminopiridin, 2-amino-5-metil-tiyazol

Şekil 2.6. Amin-barbitürik asit türevleri

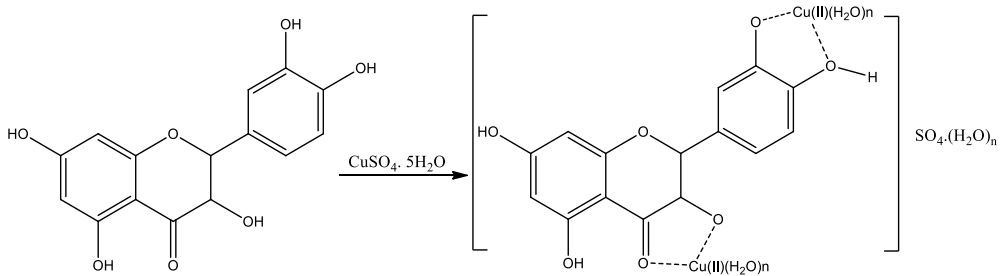
Elde edilen sonuçlar sentezlenen bileşik türlerinin kan beyin bariyerinden az geçtiğini gösterdi. H1 reseptörlerinin bloke edilmelerini ortaya çıkardı.

Soukup vd. (2016) bu çalışmalarında değişik alkil gruplarına sahip bir seri 5-hidroksikinolinium tuzları sentezlemiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.7). Yapılan çalışmalar sonucu C_{14} ve C_{16} karbon sayısına sahip türevler *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı mükemmel düzeyde aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin tamamının antifungal özellikleri çok dikkate değer olmadığı bulunmuştur.



Şekil 2.7. 5-Hidroksikinolinium tuzlarının sentezi

Bukhari vd. (2009) oldukça bilinen bir flavanoid olan Kuersetinin Cu(II) ile oluşturduğu kompleksin yapısını incelemiştir (Şekil 2.8). Job metodu kullanılarak Kuersetinin Cu(II) kompleksinin 1:2 (L:M) oranında olduğu belirlenmiş ve elde edilen bu kompleksin DPPH radikali giderim aktivitesi incelenmiştir. Flavanoidlerin yapılarındaki hidroksi gruplarından dolayı kuvvetli radikal giderim aktivitesine sahip oldukları bilinmektedir. İlginçtir ki bu çalışmada elde edilen Kuersetin-Cu(II) kompleksi serbest haldeki kuersetinden daha fazla radikal giderimi yapmıştır.



Şekil 2.8. Kuersetin-Cu(II) kompleksi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Deneylerde kullanılan reaktiflerin bir kısmı, ilgili literatürde kaynak alınarak sentezlenmiştir. Bir kısmı ise Aldric, Fluka, Acros ve Merck gibi firmalardan alınmıştır. Reaktifler firmadan alındığı gibi kullanılmış saflaştırma işlemi yapılmamıştır.

Deneylerde kullanılan 5-asetilbarbitürik asit (Jursic ve Neumann, 2001), *p*-aminobenzoil asit hidrazin ve *o*-aminobenzoil asithidrazin bileşikleri (Kömurcu vd., 1995; Singh vd., 1999) literatürde belirtilen yöntemlerle sentezlenmiştir.

3.2. Yöntem

Deneysel çalışmalarda kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce ısıtılmış, yüksek vakum altında tam olarak kurutulmuş ve argon ile yıkanmıştır.

Infrared spektrofotometresi: IR spektrumları Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma laboratuvarında bulunan Varian 900 FT-IR model spektrofotometrede KBr pellet ile alınmıştır.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi: ¹H-NMR spektrumları Bruker Ultrashield 400 Plus model cihaz ile yaptırılmıştır. Kimyasal kayma değerleri (δ) ppm olarak ve J değerleri Hz olarak verilmiştir.

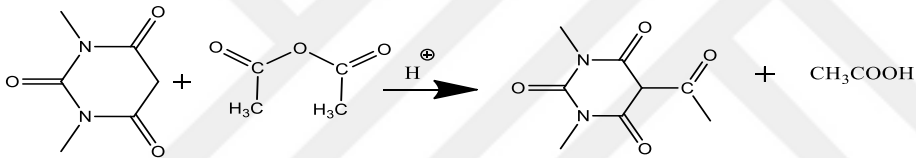
X-ışınları kırınım ölçümleri Xcalibur Eos Difraktometresi ile yapılmıştır. Ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır. Data çözümleri için Olex2, ShelXS ve ShelXL programları kullanılmıştır.

Erime Noktası Tayin Cihazı: Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Electro Thermal 9200 model cihaz ile tespit edilmiştir.

3.3. Deneysel Çalışmalar

3.3.1. 5-Asetilbarbitürik Asit Sentezi

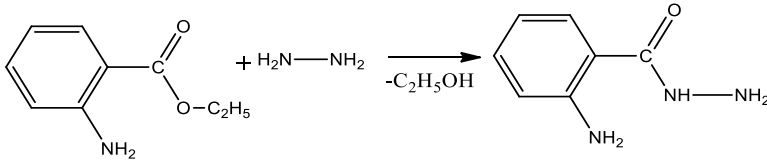
0,1 mol, 6,4 g 1,3-dimetilbarbitürik asit üzerine %95'lik asetik anhidritten 150 mL eklendi. Karışım üzerine iki üç damla konsantre sülfürik asit damlatıldı. Geri soğutucu altında yaklaşık 1 saat kaynatıldı. Süre bitiminde karışım 1/2 oranında, çeker ocakta uçuruldu. Uçurma işlemi yapıldıktan sonra 10 °C ye kadar buz-su banyosunda soğutuldu. Elde edilen madde süzüldü, önce sıcak suyla ardından asetonla yıkandı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı (Verim 7.5 g, %90, Erime noktası: 92 °C Molekül ağırlığı: 197 gmol⁻¹).



Şekil 3.1. 5-Asetilbarbitürik asit sentezi (ABA)

3.3.2. *O*-Aminobenzoil Hidrazin Sentezi

10 mmol 1.48 ml, etil-*o*-aminobenzoat üzerine %50'lik 2,5 ml hidrazin hidratın aşırısı ilave edildi. Karışıma etanol eklenerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Elde edilen çöküntü süzüldü ve saf suyla yıkayıp kurumaya bırakıldı (Verim %70, Erime noktası: 215 °C Molekül ağırlığı: 152 gmol⁻¹).

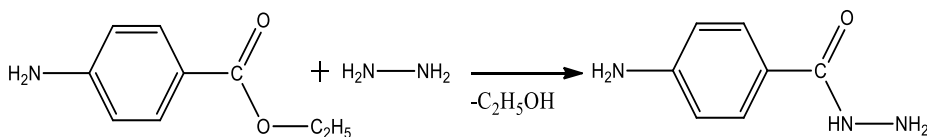


Şekil 3.2. *o*-Aminosibenzoil hidrazin sentezi

3.3.3. *P*-Aminobenzoil Hidrazin Sentezi

10 mmol, 1.48 ml etil-*p*-aminobenzoat üzerine %50'lik 2.5 ml hidrazin hidratın aşırısı eklendi. Karışıma etanol ilave ederek 4 saat geri soğutucuda kaynatıldı. Kaynatma işlemi sona erdikten sonra çökelek süzüldü, saf su ile yıkandı ve

kurumaya bırakıldı (Verim: %70, Erime noktası: 215 °C, Molekül ağırlığı: 152 gmol⁻¹).



Şekil 3.3. p-Aminobenzoil hidrazin sentezi

3.3.4. 1,3-Dimetil-5 Asetil Barbitürik Asit *O*-Aminobenzoil Hidrazin (H₂L¹) Sentezi

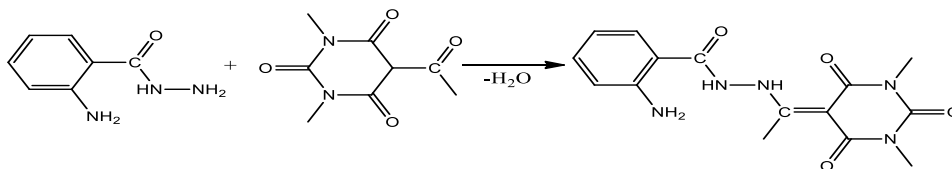
10 mmol, 1.52 g *o*-aminobenzoil hidrazin etanoldeki 50 ml çözeltisine, 10 mmol, 1.98 g 1,3-dimetil-5 asetil barbitürik asit yine etanoldeki çözeltisine ilave edildi. Karışıma iki damla asetik asit eklenerek 24 saat geri soğutucuda kaynatıldı. Sonrasında elde edilen beyaz çökelek süzüldü, soğuk etanol ve dietil eter ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu (Verim: %72, Erime noktası: 266 °C Kristal yapı CCDC kayıt numarası 936065).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.76 (s, 1H) N-NH-C2; 8.04 (br, 3H) (C9-NH); 7.60 (d, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H); 7.25 (t, J_{HH} = 7.2 Hz, 1H); 6.79 (d, J_{HH} = 7.2 Hz, 1H); 6.59 (t, J_{HH} = 8.0 Hz, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 2.70 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 171.5, 167.3, 150.7, 150.3, 133.2, 128.5, 116.7, 114.8, 110.7, 88.7, 27.5, 16.7 ppm.

FT-IR (KBr) ν: 3450, 3333, 3240, 3055, 2955, 1696, 1621, 1586 cm⁻¹.

MS (m/z) 332 (M+1).



Şekil 3.4. 1,3-Dimetil-5 asetil barbitürik asit *o*-aminobenzoil hidrazin sentezi

3.3.5. 1,3-Dimetil-5 Asetilbarbitürik Asit *P*-Aminobenzoil Hidrazon (H_2L^2) Sentezi

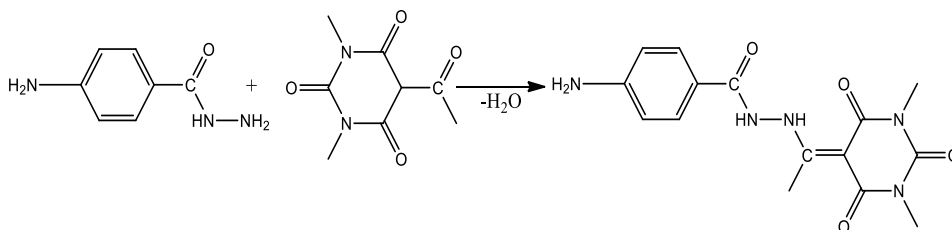
10 mmol 1.52 g *p*-aminobenzoil hidrazin etanoldeki 50 ml çözeltisine, 1,3-dimetil-5 asetil barbitürik asitin (1.98 g, 10 mmol) yine etanol çözeltisi ilave edildi. Karışıma iki damla asetik asit eklenerek 24 saat geri soğutucuda kaynatıldı. Sonrasında elde edilen beyaz çökelek süzüldü, soğuk etanol ve dietil eter ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu (Verim: %79, Erime noktası: 273 °C).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.75 (s, 1H) N-NH-C2; 10.94 (s, 1H) (C9-NH); 7.65 (d, J_{HH} = 8.8 Hz, 2H); 6.63 (d, J_{HH} = 8.5 Hz, 1H); 5.95 (br, 2H) $-NH_2$; 3.39 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 2.68 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 171.4, 165.2, 153.0, 150.7, 129.6, 117.0, 112.7, 88.6, 27.5, 16.7 ppm.

FT-IR (KBr) ν : 3486, 3378, 3226, 3030, 2951, 1705, 1650, 1608, 1590 cm^{-1} .

MS (m/z) 332 (M+1).

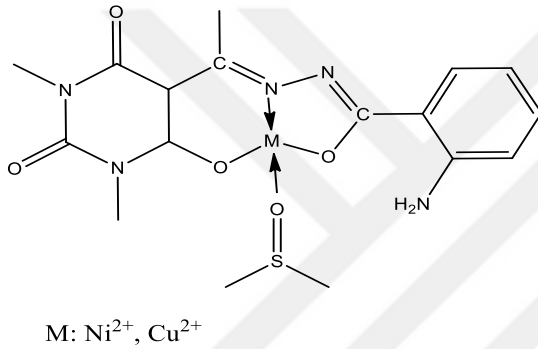


Şekil 3.5. 1,3-Dimetil-5 asetil barbitürik asit *p*-hidroksibenzoil hidrazin sentezi

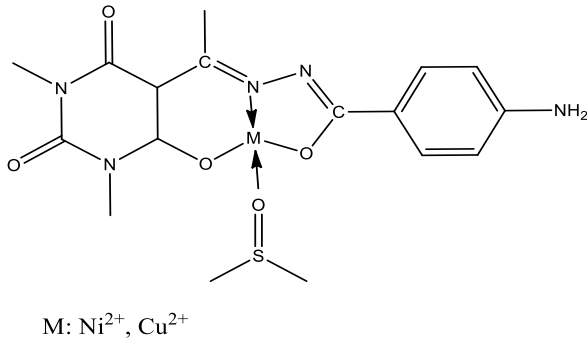
3.3.6. $[Cu(L^1)(DMSO)]$ Ve $[Cu(L^2)(DMSO)]$ Komplekslerinin Sentezi

H_2L^1 ve H_2L^2 ligandlarının (1.66 g, 5 mmol) etanoldeki süspansiyonu hazırlandı. Üzerine $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ' nun (0.85 g, 5 mmol) veya $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ ' nun (1.18 g, 5 mmol) saf sudaki çözeltisi (15 mL) ve DMSO (10 mL) ilave edildi. Karışıma eşdeğer miktarda etanolde hazırlanmış KOH (0,56 g, 10 mmol) çözeltisi ilave edildi ve 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Elde edilen karışım süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (Şekil 3.6) ve (Şekil 3.7) (Verim: %75 $[Cu(L^1)(DMSO)]$, %73 $[Ni(L^1)(DMSO)]$, %65 $[Cu(L^2)(DMSO)]$, %68

[Ni(L²)(DMSO)] Erime noktası: >350 °C) Elementel analiz: [Cu(L1)(DMSO)] için C: 43.12, H: 4.83, N: 14.75 (Hesaplanan C: 43.17, H: 4.90, N: 14.81), [Cu(L2)(DMSO)] için C: 43.15, H: 4.80, N: 14.73 (Hesaplanan C: 43.17, H: 4.90, N: 14.81). [Ni(L1)(DMSO)] için C: 43.55, H: 4.88, N: 14.85 (Hesaplanan C: 43.61, H: 4.95, N: 14.90), [Ni(L2)(DMSO)] için C: 43.54, H: 4.88, N: 14.79 (Hesaplanan C: 43.61, H: 4.95, N: 14.90).



Şekil 3.6. [Cu(L¹)(DMSO)] ve [Ni(L¹)(DMSO)] komplekslerinin molekül yapısı



Şekil 3.7. [Cu(L²)(DMSO)] ve [Ni(L²)(DMSO)] komplekslerinin molekül yapısı

3.3.7. Antioksidan Ve Tirozinaz İnhibisyon Aktivitesi

3.3.7.1. Tirozinaz İnhibisyon Aktivitesi

Tirozinaz inhibisyon aktivitesi L-DOPA 'nın substrat olarak kullanıldığı dopakrom metoduna göre ölçülmüştür (Erdogan vd., 2012; Zengin vd., 2014). Bileşiklerin tirozinaz inhibisyon değerleri %50 inhibisyon gösteren derişimleri (IC_{50}) olarak verilmiştir.

3.3.7.2. Fosfomolibdenyum Metodu Kullanılarak Toplam Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 0.1 ml DMSO çözeltilerine 3 ml reaktif çözeltisi (0.6 M H_2SO_4 , 28 mM Na_3PO_4 ve 4 mM $(NH_4)_2MoO_4$) eklendi. Karışım 95 °C'de 90 dakika inkübe edildikten sonra oda sıcaklığına getirildi ve 695 nm'de absorbans değeri ölçüldü (Giziroğlu vd., 2013). Örneklerin toplam antioksidan kapasiteleri %50 inhibisyon gösteren derişimleri (IC_{50}) olarak verilmiştir.

3.3.7.3. Serbest Radikal Süpürüm Miktarlarının Belirlenmesi

1,1-difenil-2- picrylhydrazyl (DPPH) radikal süpürüm aktivitesi

İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 1 ml DMSO çözeltisi, DPPH'nin 0.004% 'lük metanol çözeltisine(4ml) ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında beklenildikten sonra 517 nm de absorbans ölçümü yapıldı. Örneklerin DPPH radikalini süpürüm aktiviteleri %50 inhibisyon gösteren derişimleri (IC_{50}) olarak verilmiştir. (Giziroğlu vd., 2013; Zengin vd., 2014; Sarıkurkcü vd., 2011; Sarıkurkcü vd., 2014).

[2,2 Azino-bis (3-etilbenzohiazloine sülfonik asid)] (ABTS radikal süpürüm aktivitesi)

ABTS⁺ radikal katyonu, 2.45 mM $K_2S_2O_8$ çözeltisinin 7.4 mM ABTS çözeltisine oda sıcaklığında ilavesi sonucu elde edilmiştir. Karışım yaklaşık 15 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 734 nm'de absorbans değeri 0.700 ± 0.020 olacak şekilde MeOH ilave edildi. İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 1 ml DMSO çözeltisine hazırlanan ABTS⁺ radikal katyonu çözeltisi (2 ml) ilave

edildi. 30 dakika oda sıcaklığında beklenildikten sonra 734 nm' absorbans değerleri ölçüldü. H_2L^1 ve $H_2L^{2'}$ nin $ABTS^+$ katyon radikali süpürüm aktiviteleri troloks eşdeğer olarak hesaplandı (mg TEs/g örnek) (Giziroğlu vd., 2013; Zengin vd., 2014; Sarıkurkcü vd., 2011; Sarıkurkcü vd., 2014).

3.3.7.4. İndirgeme Gücünün Belirlenmesi

CUPRAC testi

İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 0.5 ml DMSO çözeltilerine sırasıyla 1 ml (10 mM) bakır(II) klorür, 1 ml (1M, pH:7.0) amonyum asetat ve 1 ml (7.5 mM) neoukuproin çözeltileri ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 450 nm' de absorbans değerleri ölçüldü. Bileşiklerin CUPRAC indirgeme potansiyelleri absorbansı 0.500 yapan derişim (EC_{50}) olarak verildi (Giziroğlu vd., 2013; Sarıkurkcü vd., 2014; Zengin vd., 2014).

FRAP testi

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin Fe^{3+}/Fe^{2+} indirgeme potansiyelleri FRAP yöntemiyle belirlendi. Asetat tamponu (0.3 M, pH: 3.6), 40 mM HCl içinde hazırlanan 2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ) (10 mM) ve $FeCl_3$ (20 mM) çözeltilerinin hacimce 10:1:1 oranında karıştırılması ile oluşturulan FRAP reaktifi (2 ml), İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 0.1 ml DMSO çözeltilerine eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika beklenildikten sonra 593 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü. Bileşiklerin FRAP indirgeme potansiyelleri absorbansı 0.500 yapan derişim (EC_{50}) olarak verildi (Giziroğlu vd., 2013; Sarıkurkcü vd., 2014; Zengin vd., 2014).

Şelatlama kapasitesinin belirlenmesi

İçerisinde farklı derişimlerde H_2L^1 ve H_2L^2 bulunan 2 ml DMSO çözeltilisine 0.05 ml $FeCl_2$ (2 mM) çözeltilisi eklendi. Daha sonra 0.2 ml ferrozin (5 mM) çözeltilisinin ilave edilmesiyle tepkime başlatıldı. Ferrozin yerine metanol/su (0.2 ml) kullanılarak her bir örnek için kör numune hazırlandı. Daha sonra hem kör hem de örneklerin 562 nm'deki absorbans ölçümleri yapıldı. Örneklerin şelatlama kapasiteleri örnekler için ölçülen absorbans değerlerinden her bir örnek için hazırlanan kör karışıma ait absorbans değerleri çıkartılarak şelatlama kapasitesi %50 inhibisyon gösteren derişim (IC_{50}) olarak verilmiştir (Zengin vd., 2014).

3.3.7.5. Antimikrobiyal Aktivite

H₂L¹ ve H₂L² bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla *Geobacillus stearothermophilus* DSMZ 22, *Bacillus sphaericus* DSM 396, *M. luteus* ATCC 934, *L. plantarum* DSM 20174, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC35218, *L. innocua* DSM 20649, *Leuconostoc mesenteroides* DSM 20343, *Bacillus sp.* (soil isolate), *B. mycoides* DSM 299, *Serratia marcescens* (soil isolate), *L. Acidophilus* DSM 20079, *L. sakei* DSM 6333, *Pectobacterium carotovorum* DSM 30168 kültürleri Muller Hinton (MH) sıvı besi kaplarına ekildi. 0.5 MacFarland standardında (10⁸ cfu/ml) ayarlandı.

Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru kuyucuklar açıldı ve her bir kuyucuğa H₂L¹ ve H₂L² bileşiklerden 50 µL (20 mg/mL, DMSO'da) damlatıldı. Besiyerleri bakteriler için uygun olan sıcaklıkta inkube edildi ve 24 saat inkubasyon sonrası inhibisyon zonu ölçüldü.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

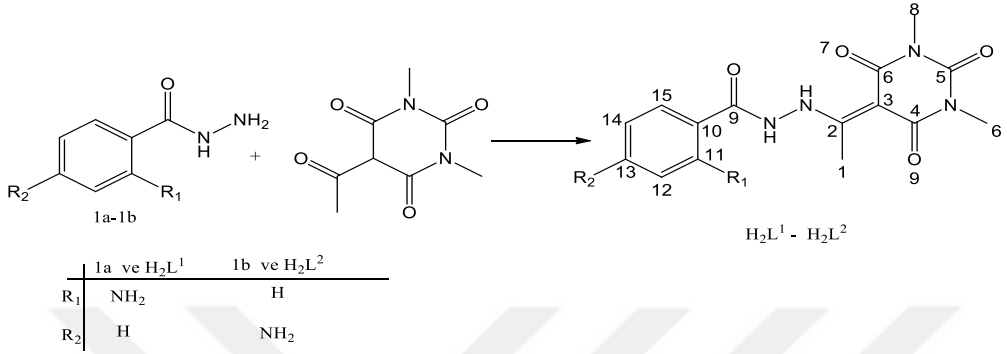
Bu tez kapsamında *p*-aminobenzoil hidrazin, *o*-aminobenzoil hidrazin ve 5-asetilbarbitürik asit (ABA) bileşikleri literatürde belirtildiği biçimde sentezlenmiştir (Singh vd., 1999; Komurcu vd., 1995). Sonrasında literatürde bulunmayan 1,3-dimetil-5 asetil barbitürik asit *o*-aminobenzoil hidrazin (H_2L^1) ve 1,3-dimetil-5 asetilbarbitürik asit *p*-aminobenzoil hidrazin (H_2L^2) ligandları sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu ligandların bunların Cu(II) ve Ni(II) ile metal kompleksleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen ligandların yapıları 1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, X-Ray spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Metal kompleksleri bilinen tüm çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça düşüktür. Bu sebeple Ni komplekslerinin NMR analizleri yapılamamıştır. Aynı zamanda uygun kristaller elde edilemediği için X-Ray spektroskopisi kullanılarak kristal yapısı aydınlatılamamıştır. Komplekslerin formülleri FT-IR, elementel analiz değerleri ve literatür verilerine göre önerilmiştir.

Senetezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir. Antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi için altı farklı antioksidan aktivite test yöntemi kullanılmıştır. Bunun yanı sıra Tirozinaz inhibisyon aktivitesi ve 17 farklı mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir.

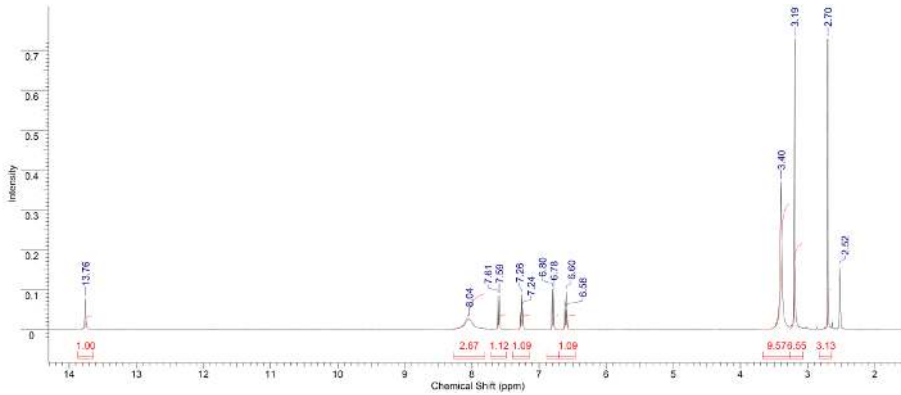
4.1. Sentez ve Spektroskopik Yapı Analizi

Benzoil hidrazin bileşikleri aromatik esterler ile hidrazinlerin tepkimeleri sonucu elde edilmektedir. Bu bileşikler karbonil bileşiklerine karşı oldukça etkin katılma tepkimeleri vermektedir. Tez kapsamında literatürlere göre elde edilmiş olan *o*-aminobenzoil hidrazin (1a) ve *p*-aminobenzoil hidrazin (1b) bileşikleri 1,3-dimetil-5-barbitürik asit ile tepkimeye sokulmuş ve sırasıyla 1,3-dimetil-5 asetilbarbitürik asit *o*-aminobenzoil hidrazon (H_2L^1) ve 1,3-dimetil-5 asetilbarbitürik asit *p*-aminobenzoil hidrazon (H_2L^2) elde edilmiştir (Şekil 4.1).

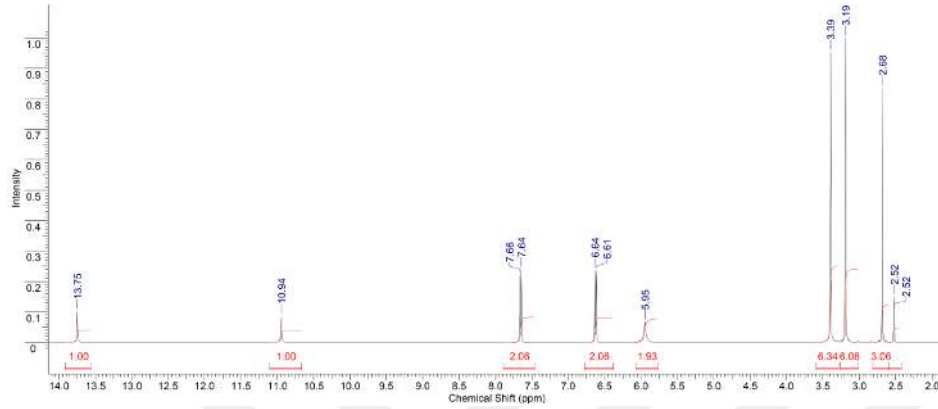


Şekil 4.1. Bileşiklerin sentezi

Gerçekleştirilen tepkimeler sonucu elde edilen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları ilk olarak NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin 1H -NMR (DMSO- d_6) spektrumları incelendiğinde 13.76 ppm (H_2L^1) ve 13.75 ppm (H_2L^2) deki piklerin N-NH-C2 protonlarından kaynaklandığı belirlenmiştir. H_2L^2 bileşiğinin amid protonu (C9-NH) 10.94 ppm de H_2L^1 bileşiğinin ise 8.04 ppm'de görülmektedir. 8.04 ppm de görülen pik yapıdaki $-NH_2$ pikleri ile üst üste çakışmaktadır. H_2L^2 bileşiğinin $-NH_2$ protonları 5.95 ppm'de çıkmıştır. H_2L^1 bileşiğinin $-NH_2$ protonlarının düşük alana kaymasının sebebi molekül içi hidrojen bağı olduğu düşünülmektedir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).

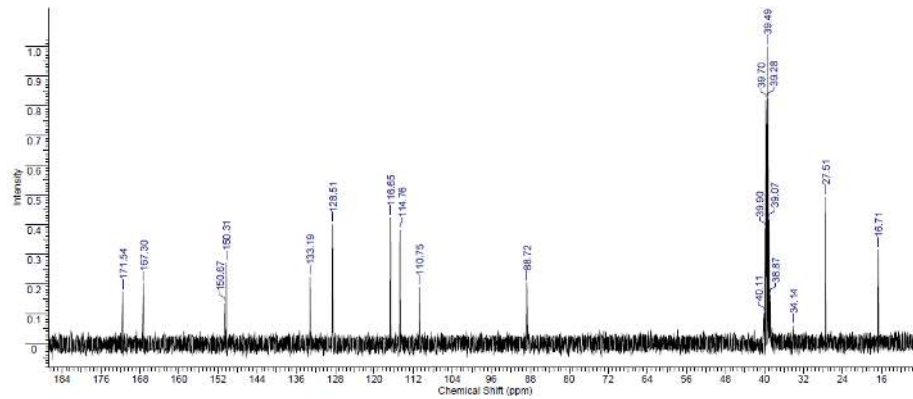


Şekil 4.2. H_2L^1 bileşiğinin 1H -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

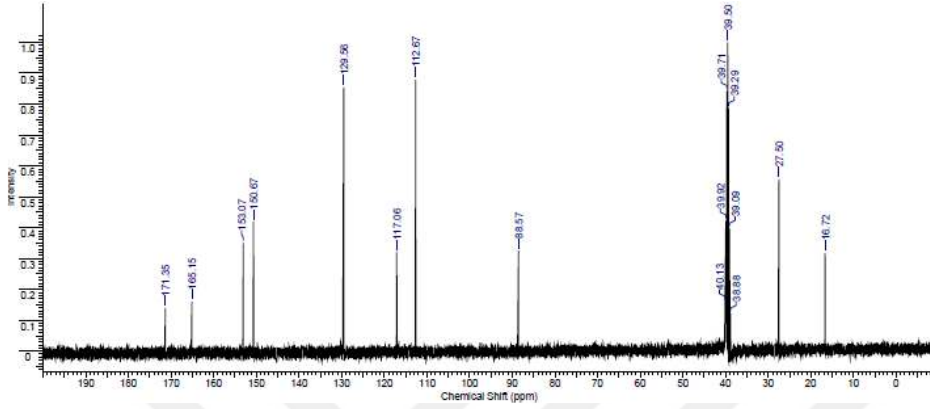


Şekil 4.3. H_2L^2 bileşiğinin 1H -NMR ($DMSO-d_6$) spektrumu

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) spektrumları incelendiğinde karbonil karbonları (C9) sırasıyla 167.3 ppm ve 165.2 ppm'de görülmektedir. H_2L^1 için 150.3 ppm ve 88.7 ppm de, H_2L^2 için 150.7 ppm ve 88.6 ppm de görülen pikler sırasıyla $NH-C2=C3$ karbonlarına aittir (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5) (Jursic and Neumam, 2001; Singh vd., 1999; Komurcu vd., 1995; Castineiras vd., 2012; Charisiadis vd., 2014).

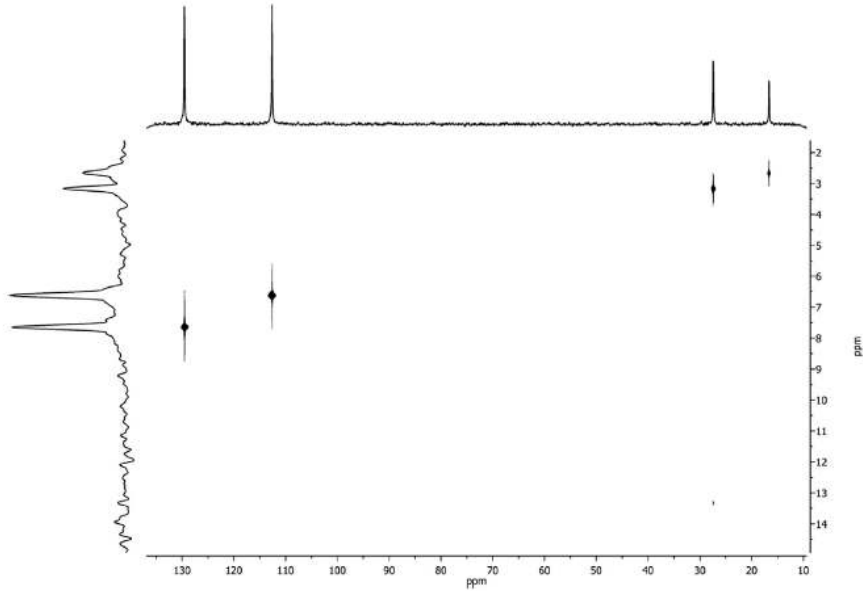


Şekil 4.4. H_2L^1 bileşiğinin ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) spektrumu



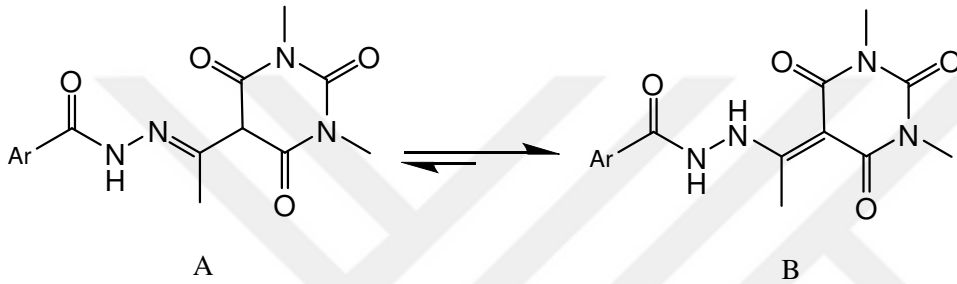
Şekil 4.5. H_2L^2 bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin çözelti ortamında enamin formundamı yoksa imin formundamı bulunduğunu anlamak için H_2L^2 bileşiğinin 1H - ^{13}C HETCOR analizi yapılmış ve Şekil 4.6' da spektrum verilmiştir.



Şekil 4.6. H_2L^2 bileşiği için 1H - ^{13}C HETCOR spektrumu

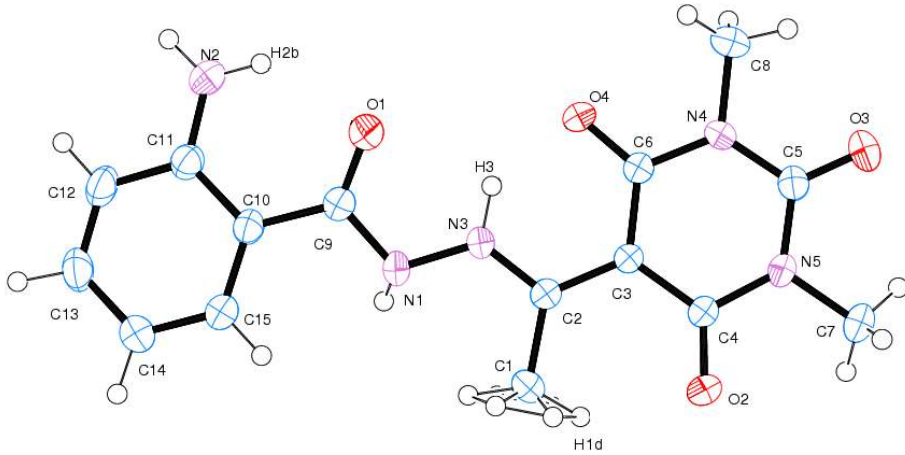
^1H - ^{13}C HETCOR analizi sonucuna göre sadece $-\text{CH}_3$ protonları ve aromatik protonlar karbon atomları ile etkileşmektedir. Bu sonuç H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin çözelti ortamında enamin formunda olduğunu göstermektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin imin (A) ve enamin (B) tautomerik formları

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin Infrared spektrumları incelendiğinde $\sim 1585\text{ cm}^{-1}$ den $\sim 1705\text{ cm}^{-1}$ 'ye kadar amid I bandları görülmektedir. Bunlardan bazıları üst üste çakışmıştır. H_2L^1 için 3450 cm^{-1} ve 3333 cm^{-1} 'de, H_2L^2 için ise 3486 cm^{-1} ve 3378 cm^{-1} görülen pikler $-\text{NH}_2$ 'ye ait simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleridir. NH (amide) gerilme titreşimleri H_2L^1 için 3240 cm^{-1} H_2L^2 için ise 3226 cm^{-1} 'de görülmektedir.

Tek Kristal X-ışınları kırınımı yöntemi için uygun kristaller DMSO içerisinde oda sıcaklığında elde edilmiştir. Tek Kristal X ışınları kırınımı yöntemine göre yapılan yapı analizine göre H_2L^1 bileşiği $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ kapalı formülüne sahiptir. H_2L^1 bileşiği barbitürik asit ve *o*-aminobenzoil grubu içermektedir ve monoklinik kristal yapısına sahiptir. Kristal $\text{P}2_{1/n}$ uzay grubuna sahiptir. Şekil 4.8' de H_2L^1 kodlu bileşiğin ORTEP diyagramı verilmiştir.



Şekil 4.8. H_2L^1 bileşiğinin ORTEP diyagramı

Şekil 4.8 incelendiğinde H_2L^1 bileşiği düzlemsel ve NMR analizi sonucu önerilen yapı ile birebir örtüşmektedir. Çözelti ortamında olduğu gibi katı fazda da molekül enamin formunda (C2 ve C3 karbonları arasında çift bağ) olduğu görülmektedir. H_2L^1 bileşiği için seçilmiş geometrik parametreler tablo 4.1’ de verilmiştir.

Tablo 4.1. Bağ uzunlukları ve açıları

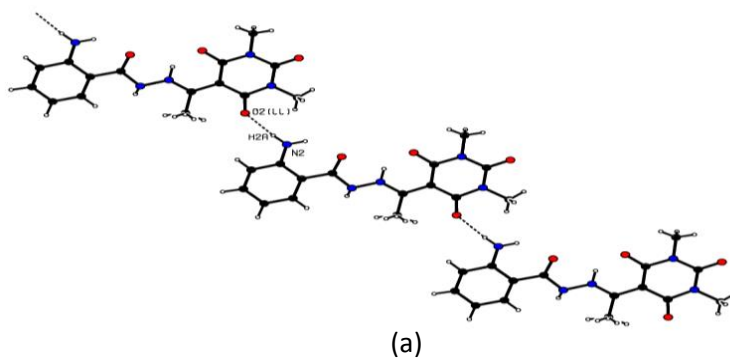
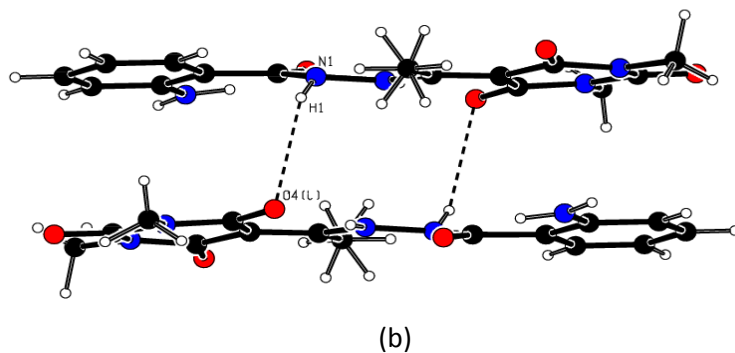
O(1)-C(9)	1.219(2)	O(4)-C(6)	1.248(2)
N(1)-N(3)	1.390(2)	N(4)-C(6)	1.389(2)
C(3)-C(6)	1.435(2)	C(9)-C(10)	1.470(2)
C(2)-N(3)-N(1)	124.83(15)	N(3)-C(2)-C(3)	118.54(15)
O(4)-C(6)-C(3)	124.65(15)	O(1)-C(9)-N(1)	118.579(17)

H_2L^1 bileşiği için N1-C9, N3-C2 ve C2-C3 bağ uzunlukları sırasıyla, 1.373(2), 1.312(2) ve 1.424(2) (Å)’dur. Bunun yanısıra N1-C9- C10 ve C2-C3-C6 açıları sırasıyla 116.32(16) ve 119.62(16) (°) ‘dir. Kristal yapısı içerisinde çok miktarda N-H...O hidrojen bağı bulunmatadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Molekül içi ve Moleküller arası etkileşimler

D – H ...A	D – H (Å)	H ... A (Å)	D ... A(Å)	D – H ... A(°)
N1 – H1 ... O4 ⁱ	0.78(4)	2.52(4)	3.160(2)	141(4)
N2 – H2A ... O2 ⁱⁱ	0.89(2)	2.16(2)	3.038(2)	167(2)
C7 – H7C ... O6 ⁱⁱⁱ	1.02(3)	2.52(3)	3.509(3)	162(2)
N2 – H2B ... O1	0.89(3)	2.01(2)	2.698(2)	133(2)
N3 – H3 ... O1	0.92(3)	2.17(2)	2.531(2)	102(2)
N3 – H3 ... O4	0.92(3)	1.78(3)	2.538(2)	138(2)
C7 – H7A ... O3	0.95(3)	2.28(3)	2.707(3)	106(2)
C8 – H8C ... O3	1.00(4)	2.31(4)	2.712(3)	103(3)
C1 – H1A ... N1	0.96	2.31	2.796(2)	111
C1 – H1B ... O2	0.96	2.45	2.784(3)	100
C1 – H1D ... O2	0.96	2.02	2.784(3)	135

D: verici, A: akseptör. Simetri dönüşümleri eşit atomların üretilmesinde kullanılır. (*i*: 1-x,-y,-z. *ii*: x,-1+y,z. *iii*: 2-x,1-y,-z)Tablo 4.2’ de detayları verilen molekül içi ve moleküllerarası etkileşimler sonucukristal örgü sistemi dimer yapının sonsuz lineer olarak karalı bulunmasını sağlar (Şekil 4.9).

Şekil 4.9. H₂L¹ bileşiğindeki moleküller arası etkileşimler

H₂L¹ bileşiği için yapılan X-ışınları kırınımı analiz verileri tablo 4.3'te verilmiştir.

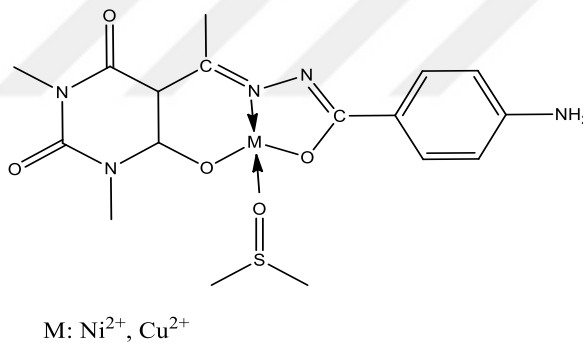
Table 4.3. H₂L¹ bileşiği için in X-Işınlari Kırınımı Analiz Verileri

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄
Formula weight	331.33
Temperature (K)	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a (Å)	9.4023(4)
b (Å)	12.0864(4)
c (Å)	13.6165(6)
α (°)	90
β (°)	107.253(5)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	1477.75(11)
Z	4
ρ_{calc} (mg/mm ³)	1.489
μ (mm ⁻¹)	0.111
F(000)	696.0
Crystal size (mm ³)	0.477 × 0.333 × 0.191
2 θ range for data collection	6.232 to 52.742°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 6, -15 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	5870
Independent reflections	3008[R(int) = 0.0167]
Data/restraints/parameters	3008/0/273
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R1 = 0.0451, wR2 = 0.1163
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0660, wR2 = 0.1319
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.21/-0.22

H₂L¹ ve H₂L² bileşiklerinin FT-IR analizi sonucunda karbonil (C=O) gurubu tıresim frekansları H₂L¹ için 1660-1652-1614 ve 1580 cm⁻¹' de, H₂L² için ise, 1677-1638-1642 ve 1600 cm⁻¹'de görölmüştür. FT-IR analizi sonucu karbonil bölgesinde görölen dört pik bize moleküllerin keto formunda olduğu sonucunu desteklemektedir. H₂L¹ bileşiği için ~3280-2610 cm⁻¹' deki geniş pikin, (O-H...O) molekülerarası güçlü hidrojen bağlarına ait titreşimler olduğu, H₂L² bileşiğinde ise ~3250 cm⁻¹'de görölen pikin ν (O-H) arasındaki titreşimden kaynaklandığı düşölmektedir.

Sentezlenen metal komplekslerinin FT-IR analizi sonucunda güçlü $\nu(\text{S}=\text{O})$ bandları $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{DMSO})]$ için 1080 cm^{-1} de, $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{DMSO})]$ için 1098 cm^{-1} de görülmüştür. $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{DMSO})]$ ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{DMSO})]$ ne ait yeni C-O titreşimine sırasıyla 1250 cm^{-1} ve 1240 cm^{-1} de rastlanmıştır. Spektrumda görülen $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{DMSO})]$ için 3425 ve 3331 cm^{-1} ve $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{DMSO})]$ için 3459 ve 3325 cm^{-1} de görülen pikler H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinde de benzer bölgelerde çıkmış ve bu da bize aromatik halkadaki $-\text{NH}_2$ 'lerin metal ile herhangi bir etkileşimde olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak metal komplekslerinin çözünürlük problemleri sebebiyle daha detaylı analizler yapılamamış ve elimizdeki veriler ve literatürde benzer yapıdaki kompleksleri gözönünde bulundurarak metal komplekslerinin yapısının şekil 4.10'daki gibi olabileceği düşünülmektedir.

Metal komplekslerinin yapı analizlerinde FT-IR kullanılmıştır (Şekil 4.10).



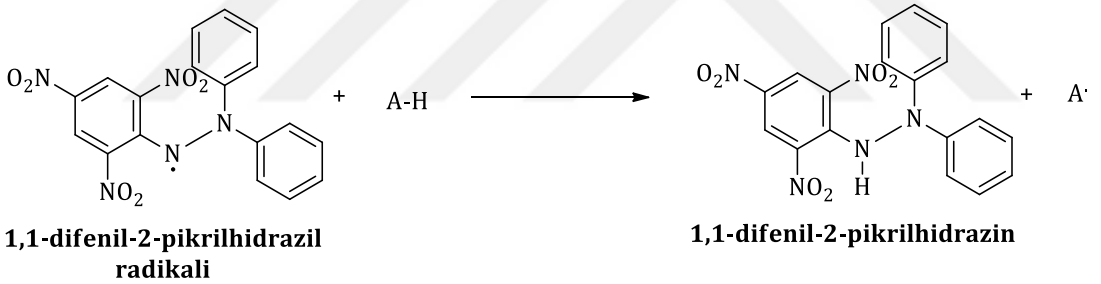
Şekil 4.10. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin Cu^{2+} ve Ni^{2+} komplekslerinin tahmini yapıları

4.2. Antioksidan, Antimikrobiyal ve Tirozinaz İnhibisyon Aktivite

Daha önce grubumuz tarafından sentezlenen 1,3-dimetil-5-asetil barbiturik asit *o*-hidroksibenzoilbenzoil hidrazin ve 1,3-dimetil-5-asetil barbiturik asit *p*-hidroksibenzoilbenzoil hidrazin bileşiklerinin çok kuvvetli antioksidan aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Giziroglu vd., 2013). Bu tez kapsamında 1,3-dimetil-5-asetil barbiturik asit *o*-hidroksibenzoilbenzoil hidrazin ve 1,3-dimetil-5-asetil barbiturik asit *p*-hidroksibenzoilbenzoil hidrazin ile yapısal benzerlik gösteren H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri ve endüstriyel olarak antioksidan aktivite ile ilişkili olan tirozinaz inhibisyonu ve antimikrobiyal

aktiviteleri belirlenmiştir. Tüm testler 3 defa tekrarlanıp 3 ayrı ölçümün aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Sentezlenen metal komplekslerinin farklı çözücülerde çözünürlükleri düşük olması sebebiyle biyolojik aktivite testleri uygulanamamıştır.

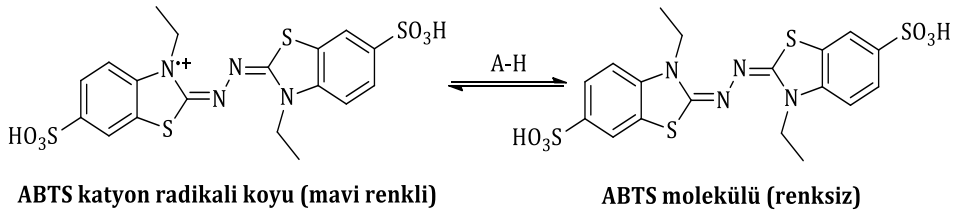
Antioksidan aktivitelerin belirlenebilmesi için altı farklı test uygulanmıştır. Bunlardan ilki H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin radikal süpürüm aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) giderim testidir. DPPH oda sıcaklığında kararlı ve 517 nm’de maksimum absorbansa sahip olan serbest bir radikaldir. Bu radikal özelliğini gidermek için antioksidan moleküllerden bir elektron ya da hidrojen radikalini kopararak radikal formda olmayan ve renksiz 1,1-difenil-2-pikril hidrazin formuna gelebilirler (Şekil 4.11). Bu süreç spektroskopik olarak takip edilerek radikal giderim belirlenmektedir.



Şekil 4.11. DPPH radikalının bir antioksidanla tepkimesi

Tablo 4.4 incelendiğinde H_2L^1 bileşiğinin IC_{50} değerinin 0.37 mM olduğu ve standart olarak kullanılan BHA (0.65 mM) ve BHT (0.72 mM)’ den iki kat daha fazla etki gösterdiği bulunmuştur. H_2L^2 bileşiği ise bu standartlardan yaklaşık bir buçuk kat daha etkindir.

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin serbest radikal süpürüm aktivitelerinin testlerinin belirlenmesi için uygulanan diğer bir test de ABTS radikal katyon testidir. Bu testte tepkime ortamında oluşturulan ve 734 nm’ de absorbans veren ABTS radikal katyonu antioksidanlar ile tepkimeye sokulmakta ve renksiz ABTS molekülü oluşumu sağlanmaktadır. Bu süreç tıpkı DPPH’da olduğu gibi spektroskopik olarak takip edilebilir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. ABTS kasyon radikalının bir antioksidanla tepkimesi

Tablo 4.4 incelendiğinde H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 5.96 mM ve 4.40 mM olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar standart antioksidan dan troloksun IC_{50} değeriyle karşılaştırıldığında yaklaşık 4-6 kat daha azdır.

B grubu metalleri katalitik olarak radikal oluşumunu başlattığı öngörülmektedir. Bu sebeple antioksidan moleküllerin metal şelatlama kapasitelerinin fazla olması radikal oluşumunu engelleyeceği düşünülmektedir. Bu sebeple bir bileşiğin antioksidan aktivitesi değerlendirilirken Fe(II) iyonlarını şelatlama kapasiteleride ölçülmektedir. Bu amaçla yapılan testlerin sonucu Tablo 4.4’de verilmiştir. Tablo 4.4’de görüldüğü gibi H_2L^1 bileşiği H_2L^2 bileşiğinden yaklaşık üç kat daha fazla şelatlama kapasitesine sahiptir. Bunun temel sebebi olarak H_2L^1 ’de bulunan orto pozisyonundaki $-\text{NH}_2$ gruplarının şelatlamaya katkıda bulunuyor olması gösterilebilir.

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin tirozinaz inhibisyon aktiviteleri IC_{50} olarak Tablo 4.4’de verilmiştir. H_2L^1 bileşiğinin tirozinaz enzim inhibisyonu H_2L^2 bileşiğine göre daha etkilidir. H_2L^1 bileşiğinin daha etkili inhibisyon aktivite göstermesi tirozinaz enzimi içinde bulunan bakır iyonlarının orto pozisyonundaki $-\text{NH}_2$ grubunun yardımıyla daha iyi bir şekilde kompleksleşmeye uğramış olabileceği şeklinde açıklanabilir. Bu sonuç bileşiklerin metal şelatlama kapasiteleri ile uyumludur.

Tablo 4.4. H₂L¹ ve H₂L² bileşiklerinin radikal süpürüm, metal şelatlama ve tirozinaz inhibisyon aktivitesi test sonuçları

<i>Bileşikler</i>	DPPH radikal [*]	ABTS radikal katyon [*]	Metal şelatlama ^{**}	Tirozinaz inhibisyon ^{***}
H ₂ L ¹	0.37±0.01	5.96±0.18	20.09±0.45	11.55±0.05
H ₂ L ²	0.91±0.02	4.40±0.03	67.63±12.85	18.84±0.12
<i>Standartlar</i>				
BHA	0.65±0.03	-	-	-
BHT	0.72±0.03	-	-	-
Troloks	-	1.09±0.01	-	-
Mannitol	-	-	-	-
EDTA	-	-	0.13±0.01	-
Kojik asit	-	-	-	1.44±0.01

BHT, Butillenmiş hidroksitoluen; BHA, Butillenmiş hidroksianisol; EDTA, disodyum edetate.

^{*}Inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀: mM),radikallerin50%'sinin süpürüldüğünde

^{**}Inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀: mM),Fe²⁺-ferrozin kompleksinin 50%'sinin inhıbe edildiğinde

^{***}Inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀: mM),Tirozinaz enziminin 50%'sinin inhıbe edildiğinde

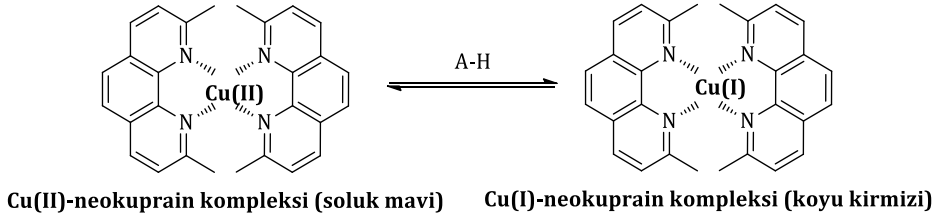
H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin toplam antioksidan aktiviteleri fosfomolibdenyum yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Temel olarak bu test, fosfomolibdenyum reaktifi içerisindeki $Mo(VI)$ kanyonlarının antioksidanlar ile $Mo(V)$ 'e indirgenmesi ve bu türün spektroskopik olarak takip edilmesi temeline dayanmaktadır. Tablo 4.5 incelendiğinde H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin toplam antioksidan aktivite değerlerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu görülmektedir (3.65 ve 3.90 mM). Ayrıca her iki bileşiğin toplam antioksidan aktivite değerleri standart olarak kullanılan askorbik asitin toplam antioksidan aktivite değerine (3.30 mM) oldukça yakındır.

Tablo 4.5. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin toplam antioksidan ve indirgeme gücü aktivitesi test sonuçları

<i>Bileşikler</i>	Toplam antioksidan aktivite	İndirgeme gücü	
	Fosfomolibdenyum*	CUPRAC*	FRAP*
H_2L^1	3.65±0.05	13.62±0.76	1.17±0.01
H_2L^2	3.90±0.33	10.96±0.12	1.17±0.01
<i>Standards</i>			
Ascorbic acid	3.30±0.01	-	-
Troloks	-	0.66±0.02	0.26±0.01

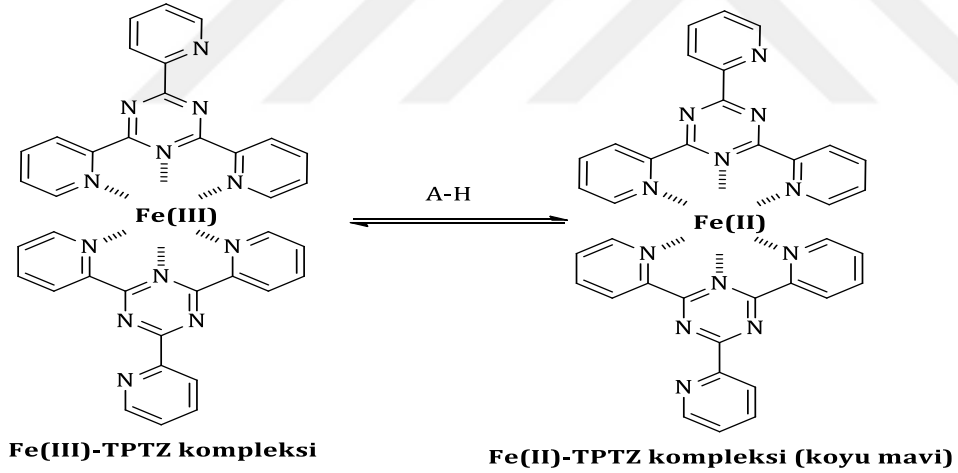
* Etkili (effective) derişimi (EC_{50} : mM) absorbansı 0.5 yapan örnek

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin indirgeme gücü iki farklı yöntemle göre test edilmiştir. Bu yöntemlerden ilki CUPRAC yöntemidir. Bu yöntemin temeli $Cu(II)$ 'nin antioksidanlar sayesinde $Cu(I)$ 'e indirgenmesine dayanmaktadır. Bu testte antioksidanlar $Cu(II)$ -neokuproin kompleksini $Cu(I)$ -neokuproin kompleksine indirgerler ve bu olayın spektroskopik olarak takip edilmesi sonucu antioksidan kapasite belirlenebilir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Cu(II)-neocuprain kompleksinin bir antioksidanla tepkimesi

Diğer bir indirgeme gücü kapasitesi belirleme yöntemi ise FRAP yöntemidir. Bu testte antioksidanlar Fe(III)-2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ) kompleksini indirgeyerek koyu mavi renkli bir bileşik olan Fe(II)-TPTZ kompleksine dönüşmektedir (Şekil 4.14). Bu renkli kompleksin absorbansının 593 nm’de ölçülmesiyle indirgeme kapasitesi ölçülmektedir.



Şekil 4.14. Fe(III)-2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ) kompleksinin bir antioksidanla tepkimesi

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin indirgeme gücünü ölçmek için yapılan CUPRAC ve FRAP testleri sonucu alınan sonuçlar birbirlerini destekler niteliktedir (Tablo 4.5). Her iki testte alınan sonuçlar H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin indirgeme güçleri birbirlerine yakın ancak standart olarak kullanılan troloksa göre oldukça düşük etkiye sahiptirler.

Bu tez kapsamında H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antioksidan ve tirozinaz enzim inhibisyonu aktivitelerinin yanı sıra *in vitro* olarak on yedi farklı bakteriye karşı

aktiviteleride belirlenmiştir. Yapılan bu testlerden alınan sonuçlar tablo 4.6' da verilmiştir.

Tablo 4.6. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri

Bakteri	Zone çapı (mm)	
	H_2L^1	H_2L^2
<i>L.plantarum</i>	-	-
<i>L.innocua</i>	-	-
<i>E.coli</i>	-	-
<i>M.luteus</i>	-	-
<i>Listeria sp.</i>	-	-
<i>E.fecalis</i>	-	-
<i>S.aureus</i>	-	-
<i>L.mesenteroides</i>	-	-
<i>L.sakei</i>	-	-
<i>L.acidophilus</i>	-	-
<i>P.carotovorum</i>	-	-
<i>B.sphaericus</i>	-	-
<i>B.mycoides</i>	-	-
<i>Bacillus sp.</i>	-	-
<i>B.thuringiensis</i>	-	-
<i>S. marcescens</i>	-	-
<i>G. stearothermophilus</i>	-	-
DSMZ-22	-	-

Zone çapı 24 saat inhibisyondan sonra ölçülmüştür
Konsantrasyon 10 mg/mL (DMSO).

Tablo 4.6' da görüldüğü gibi H_2L^1 ve H_2L^2 bileşikleri *Geobacillus stearothermophilus*, *Bacillus sphaericus*, *M. luteus*, *L. plantarum*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *L. innocua*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Bacillus sp.* (soil isolate), *B. mycoides*, *Serratia marcescens* (soil isolate), *L. Acidophilus*, *L. sakei*, *Pectobacterium carotoyorum* bakterilerine karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Literatür verileri incelendiğinde gerek barbiturik asit gerekse hidrazin gruplarının pekçok bakteriye karşı etki göstermiş olduklarının belirlenmiş olmasına rağmen H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin seçilen 17 bakteriye karşı herhangi bir etki göstermemiş olması oldukça şaşırtıcıdır.

5. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asit *o*-aminobenzoil hidrazin (H_2L^1) ve 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asit *p*-aminobenzoil hidrazin (H_2L^2) ligantları aminobenzoil hidrazinler ile 1,3-dimetil-5 asetil barbitürik asitin tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları 1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR ve elementel analiz teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır. H_2L^1 bileşiğinin kristal yapısı X-ışınları kırınımı yöntemi ile belirlenmiştir. X-ışınları kırınımı yöntemi kullanılarak yapılan analiz sonucunda bileşiğin monoklinik yapıda ve $P2_1/n$ uzay grubuna sahip olduğu belirlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin uygun çözücülerde ve ekivalent miktar baz varlığında $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ve $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ ile tepkimeleri sonucu mononukleer metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen metal komplekslerinin çözünürlük probleminden dolayı sadece FT-IR ve elementel analiz teknikleri kullanılarak yapı aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen altı adet bileşikten yalnızca H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerine biyolojik aktivite testleri uygulanabilmektedir. Metal komplekslerinin çözünürlüklerinin düşük olması sebebiyle bu bileşiklere herhangi bir biyolojik aktivite testi yapılamamıştır.

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin antioksidant aktivitelerini belirlemek için altı farklı test uygulanmıştır. Bu testler: DPPH radikal giderimi, ABTS Radikal katyonu giderimi, metal şelatlama gücü, toplam antioksidan belirleme, (fosfomolibdenyum), CUPRAC ve FRAP testidir. H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerine bu testlerin uygulanması sonucu her iki bileşiğinde oldukça yüksek oranda antioksidan aktivite gösterdikleri bulunmuştur. H_2L^1 bileşiği ABTS ve CUPRAC testleri hariç diğer dört testte daha iyi sonuç vermiştir. Bunun temel sebebi olarak H_2L^1 bileşiğinin orto pozisyonunda bulunan $-NH_2$ gruplarının para pozisyonuna göre antioksidan etkiyi artırdığı sonucuna varılmıştır.

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin tirozinaz inhibisyon aktivitelerini belirlemek için yapılan testler sonucunda her iki bileşiğinde kullanılan kojik asit standartına göre yaklaşık on kat düşük bir aktivite gösterdikleri bulunmuştur. H_2L^1 bileşiğinin tirozinaz inhibisyon aktivitesi H_2L^2 bileşiğinden daha yüksektir. Bunun sebebi olarak orto pozisyonunda bulunan $-NH_2$ gruplarının tirozinaz enzimi içinde bulunan bakır iyonlarını şelatlama etkisinin fazla olduğu düşünülmektedir.

Antioksidan aktivite testlerinde yapılan metal şelatlama kapasitesi ölçümünde de H_2L^1 yüksek kapasiteye sahip çıkması bu yorumu destekler niteliktedir.

H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için geniş spektrumda 17 adet bakteri kullanılmıştır. 10 mg/mL (DMSO)' lik bir konsantrasyonda kullanılan bileşiklerin seçilen bakterilerden hiçbirine karşı bir etki göstermemiştir. Önceki çalışmalar incelendiğinde gerek barbitürik asit gerekse hidrazin gruplarının pekçok bakteriye karşı etki göstermiş olduklarının belirlenmiş olmasına rağmen H_2L^1 ve H_2L^2 bileşiklerinin seçilen 17 bakteriye karşı herhangi bir etki göstermemiş olması oldukça ilginç bir sonuçtur.

KAYNAKLAR

- Akpolat, S. S. 2008. Alifatik Diaminlerden Elde Edilen Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), Adana.
- Altuğ, T. 2001. Gıda Katkı Maddeleri. Meta Basım, İzmir.
- Atlow, S.C., Bonadonna-Aparo, L., Klibanow, A.M. 1984. Dephenolization of industrial wastewaters catalysed by polyphenol oxidase. **Biotechnology Bioengineering**, 26: 599-603.
- Bukhari, S. B., Memon, S., Tahir, M. M., Bhanger, M. I. 2009. Synthesis, characterization and antioxidant activity copper–quercetin complex. **Spectrochimica Acta Part A**, 71: 1901-1906.
- Castineiras, A., Fernandez-Hermida, N., Garcia-Santos, I., Gomez-Rodriguez, L. 2012. Neutral NiII, PdII and PtII ONS-pincer complexes of 5-acetylbabitoric-4N-dimethylthiosemicarbazone: synthesis, characterization and properties. **Dalton Transactions**, 41: 13486-13495.
- Charisiadis, P., Kontogianni, V. G., Tsiafoulis, C. G., Tzakos, A. G., Siskos, M., Gerothanassis, P. 2014. 1H-NMR as a Structural and Analytical Tool of Intra-and Intermolecular Hydrogen Bonds of Phenol-Containing Natural Products and Model Compounds. **Molecules**, 19: 13643-13682.
- Chol, S.P. 2005. Stability and Quality of Fish Oil During Typical Domestic Application. **Final Project, The United Nations University, Fisheries Training Programme**, 23 p.
- Conrald, M., Guthezt, M. 1882. Über Barbiturssure-derivate. *Berichte*. 15: 2844.
- Çelebier, M. 2004. Schiff Bazılarının Organokalay (IV) Komplekslerinin Sentezi ve Spektroskopik Olarak İncelenmeleri. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), Ankara.
- Demertzi, D. K., Linita, D. H., Primikiri, A., Staninska, M., Kotoglou, C., Demertzis, M. A. 2009. Anti-Inflammatory, Antiproliferative, and Radical-

Scavenging Activities of Tolfenamic Acid and Its Metal Complexes.
Chemistry & Biodiversity, Vol: 6.

- Dhorajiya, B. D., Ibrahim, A. S., Badria, F. A., Dholakiya, B. Z. 2014. Design and synthesis of novel nucleobase-based barbiturate derivatives as potential anticancer agents. **Medicinal Chemistry Research**, 23: 839-847.
- Diri, M. 2006a. *Coridothymus capitatus* (L.) Reichb. Uçucu Yağının Analizi, Su ve Etanol Ekstraktlarının Antioksidant Aktivitelerinin Belirlenmesi. Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), 101 s, Muğla.
- Elbeyaa, R. 2014. Computer-aided Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 5-Substituted Aminomethylenepyrimidine-2,4,6-Triones as H1 Antihistaminic Agents (Part2). **Medicinal Chemistry**, 10: 66-73.
- Elderfield, R.C. 1959. Heterocyclic Compounds. **John Wiley & Sons Inc**, 6: 251-303.
- Ertürk, B, 2006. Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Kapasite (TAOK) Düzeyi Ölçümü ile Oksidan-antioksidan Dengenin Araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi (Basılmamış) İstanbul.
- Finar, I. L. 1986. Aliphatic compounds of sulphur, phosphorus silicon and boron Chapter 14 in *Organik Chemistry*, Vol. 1. The Fundamental Principles, 6th Ed. Newyork, NY: Longman.
- Fischer, E., Von Mering, J. 1903. Über eine neue Klasse von Schlafmitteln. **Therapie der Gegenwart**, 44: 97–101.
- Giziroğlu, E., Aygün, M., Sarikurcu, C., Kazar, D., Orhan, N., Fıncı, E., Söyleyici, H.C., Gokcen, C. 2013. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of New Dibasic Tridentate Ligands: X-Ray Crystal Structures of DMSO Adducts of 1,3-dimethy-5-acetyl-Barbituric Acid o-Hydroxybenzoyl Hydrazone Copper (II) Complex. **Inorganic Chemistry Communications**, 36: 199-205.

- Gökçe, C. 2012. Bazı Geçiş Metallerinin Yeni Hidrazon Schiff Bazı Ligandları İle Koordinasyon Bileşiklerinin Hazırlanması, Yapılarının Aydınlatılması, DNA Etkileşimlerinin Ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi. Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), Muğla.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., Aruoma, O. I 1987. The deoxyribose method: a simple "test-tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals. **Pudmed**, 165: 215-219.
- Hasi, Q. M., Fan, Y., Yoa, X. Q., Hu, D. C., Liu, J. C. 2016. Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial activities of a bidentate Schiff base ligand and its metal complexes. **Polyhedron**, 109: 75-80.
- Ismail, T., Shafi, S., Srinivas, J., Sarkar, D., Qurishi, Y., Khazir, J., Alam, M. S., Kumar, H. M. S. 2015. Synthesis and tyrosinase inhibition activity of trans-stilbene derivatives. **Bioorganic Chemistry**, 64: 97-102.
- Jiang, Y., Du, Z., Xue, G., Chen, Q., Lu, Y., Zheng, X., Conney, A. H., Zhang, K. 2013. Synthesis and Biological Evaluation of Unsymmetrical Curcumin Analogues as Tyrosinase Inhibitors. **Molecules**, 18: 3948-3961.
- Jursic, B.S. 2001. A Simple Method for Knoevenagel Condensation of α , β -Conjugated and Aromatic Aldehydes with Barbituric Acid. **Journal Heterocyclic Chemistry**, 38: 655-657.
- Jursic, B.S., Neumann, D.M. 2001. Preparation of 5-formyl- and 5-Acetylbarbituric Acids, Including the Corresponding Schiff Bases Phenylhydrazones. **Tetrahedron Letters**, 42: 8435- 8439.
- Jursic, B.S., Neumann, D.M. 2001. Reductive C-Alkylation of Barbituric Acid Derivatives with Carbonyl Compounds in the Presence of Platinum and Palladium Catalyst. **Tetrahedron Letters**, 42: 4103-4107.
- Kaitaranta, J. K. 1992. Control of Lipid Oxidation in Fish Oil with Various Antioxidative Compounds. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, 69: 810-813.

- Kılıç, A. 2005. Dumanlanmış Gökkuşáğı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) Üretiminde Antimikrobiyal ve Antioksidan Maddeler Kullanımı. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi (Basılmamış), 96 s, Ankara.
- Komurcu S.G., Rollas S., Ulgen M., Gorrod J., 1995. Evaluation of Some Arylhydrazones of *p*-Aminobenzoic Acid Hydrazide as Antimicrobial Agents and Their in vitro Hepatic Microsomal Metabolism. **Boll. Chim. Farm.**, 134: 375–377.
- Liao, S., Shang, S. Shen, M., Rao, X., Si, H., Shong, J., Song, Z. 2016. One-pot synthesis and antimicrobial evaluation of novel 3-cyanopyridine derivatives of (–)-b-pinene. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 26: 1512-1515.
- Nollet, L. M. L., Toldrá, F. 2010. Seafood and Seafood Products Analysis. CRC Press, 910 p, Boca Raton, USA.
- Orhan, I. E., Senol, F. S., Gulpinar, A. R., Sekeroglu, N., Kartal, M., Sener, B. 2012. Neuroprotective potential of some terebinth coffee brands and the unprocessed fruits of *Pistacia terebinthus* L. and their fatty and essential oil analyses. **Food Chemistry**, 130: 882-888.
- Orhan, N. 2013. Uzun Alkil Grubu İçeren Bor-Hidrazon Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), Aydın.
- Sarikurkcü, C. 2011. Antioxidant activities of solvent extracts from endemic *Cyclamen mirabile* Hildebr. tubers and leaves. **African Journal of Biotechnology**, 10: 831-839.
- Sarikurkcü, C., Uren, M. C., Tepe, B., Cengiz, M., & Kocak, M. S. (2014). Phenolic content, enzyme inhibitory and antioxidative activity potentials of *Phlomis nissolii* and *P. pungens* var. *pungens*. **Industrial Crops and Products**, 62: 333-340.

- Singh B., Srivastava R., Narang K. K., singh v.P. 1999. Synthesis and Spectral Studies of Copper (II) Sulfate Complexes with Some Acetophenone Acylhydrazones. **Organic Chemistry**, 29: 1867–1868.
- Soukup, O., Dolezal, R., Malinak, D., Marek, J., Salajkova, S. Pasdiorova, M., Honegr, J., Korabecny, J., Nachtigal, P., Nachon, F., Jun, D. 2016. Synthesis, antimicrobial evaluation and molecular modeling of 5-hydroxyisoquinolinium salt series; the effect of the hydroxyl moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 24: 841-848.
- Türkoğlu, G. 2007. Bazı Difenolik Schiff Bazlarının Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. s 183, Eskişehir.
- Tüzün, C. 1996. Organik Kimya. Palme Yayıncılık, Ankara.
- Velioğlu, S. 2000. Doğal Antioksidanların İnsan Sağlığına etkileri. Gıda. **Gıda Dergisi**, 25: (3) 167- 176.
- Venkatesh, R.; Sood. D. 2011. Review of the Physiological Implications of Antioxidants in Food. Interactive Qualifying; Project Report; Faculty of the Worcester Polytechnic Institute: Worcester, MA, pp. 1–72, USA.
- Westhorpe, R.N., Ball, C. 2002. The Intravenous Barbiturates. **International Congress Series**, 1242: 57-69.
- Yavaşer, R. 2011. Doğal ve Sentetik Antioksidan Bileşiklerin Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi (Basılmamış), Aydın.
- Zengin G., Sarikurkcu C., Aktumsek A., Ceylan R., Ceylan O., 2014. A comprehensive study on phytochemical characterization of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. endemic to Turkey and its inhibitory potential against key enzymes involved in Alzheimer, Skin diseases and type II diabetes. **Industrial Crops and Products**, 53: 244-251.

Zengin G., Sarikurkcu S., Aktumsek A., Ceylan A. 2014. Sideritis galatica Bornm.: A source of multifunctional agents for the management of oxidative damage, Alzheimer and Diabetes mellitus. **Journal of Functional Foods**, 11: 538-547.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

AdıSoyadı : Tayfur ŞAYLICA

DoğumYeri VeTarihi : Kale 23.06.1990

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi, FEF, Kimya Bölümü, 2009-2010

Pedogojik Formasyon : Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 2013-2016

Yüksek LisansÖğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013-2016

YabancıDiller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A) Makaleler

-Emrah Giziroğlu, Cengiz Sarıkurkcü, Muhittin Aygün, Gamze Bulbul, H. Can Söyleyici, Erkan Fırıncı, Bülent Kirkan, Ayşe Alkis, Tayfur Şaylıca. Barbiturate bearing aroyldrazzine derivatives: Synthesis, NMR investigations, single cry X-ray studies and biological activity, Journal of Molecular Structure. 1108 (2016) 325-333.

İLETİŞİM

E-Posta Adresi : rufyat.543@gmail.com

Tarih : ../../....+