BAZI SCHİFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

SELVİ MERVE DEĞİRMENCİOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KONYA, 2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI SCHİFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

SELVİ MERVE DEĞİRMENCİOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. ERSİN GÜLER

Konya, 2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI SCHİFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

SELVİ MERVE DEĞİRMENCİOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez, ... / …/ 2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Ersin GÜLER

(Danışman)

(Üye) (Üye)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI SCHİFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

SELVİ MERVE DEĞİRMENCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ersin GÜLER

2010, 64

Jüri:

Doç. Dr. Ersin GÜLER

Bu çalışmanın birinci aşamasında 2 adet Schiff bazı ligandı sentezlendi. Bu Schiff bazı ligandları; (E)-4-bromo-2-((bromofenilimino)metil)fenol ve (E)-4-bromo-2-((klorofenilimino)metil)fenol ligandlarıdır. Bu ligandların Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri elde edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise elde edilen Schiff bazı ligandları ve onların metal komplekslerinin antibakteriyel etkisi *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* ve *Proteus mirabilis* bakterileri üzerinde disk difüzyon metodu ile test edilmiştir. Elde edilen Schiff bazları ve metal kompleksleri ^{1}H-NMR, FT-IR, elementel analiz ve manyetik süsseptibilite teknikleri kullanılarak karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, antibakteriyel aktivite, metal kompleksi

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS OF SOME SCHIFF BASES
METAL COMPLEXES AND İNVESTİGATİON OF BİOLOGİCAL ACTİVİTİES

Selvi Merve Değirmencioğlu
Selçuk University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry
Supervisor: Doç. Dr. ERSİN GÜLER
Assoc. 2010, 62

Jury:
Assoc. Prof. Dr. Ersin GÜLER

On the first step of this study, three Schiff base ligands were synthesized. These Schiff base ligans are, (E)-4-bromo-2-((bromophenylimino)mehyl)phenol and (E)-4-bromo-2-((chlorophenylimino)methyl)phenol.Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of this ligands were obtained.

On the second step of this study, the antibacterial activities of synthesized Schiff bases and their metal complexes examined *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* and *Proteus mirabilis* by disk difusion method. Obtained Schiff bases and metal complexes was characterized by ^{1}H-NMR, FT-IR, elementel analysis and magnetic süsceptibility techniques.

Key Words: Schiff base, antibacterial activity, metal complex

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ersin GÜLER danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans tezi olarak sunulmuştur.

Bu çalışmanın seçilmesinde ve yürütülmesinde ilgi ve yardımlarını gördüğüm saygı değer hocam Sayın Doç. Dr. Ersin GÜLER' e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda Schiff bazları ve komplekslerinin elde edilmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. H. İsmet UÇAN' a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca manevi desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziya Erdem KOÇ, Arş. Gör. Ahmed Nuri Kurşunlu ve sentezlediğim maddelerimin antibakteriyel özelliklerinin incelenmesinde yardımcı olan Arş. Gör. Ahmet Uysal' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez süresince çalışmalarımı izleyen ve ilgi ve alakalarını esirgemeyen, Selçuk Üniversitesi Kimya Bölümü'ndeki tüm hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, tez çalışmalarım süresince manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olduklarını hissettiren anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Selvi Merve Değirmencioğlu

Konya, 2010

ÖZET i

ABSTRACT ii

ÖNSÖZ iii

İÇİNDEKİLER TABLOSU iv

1. GİRİŞ 1

1.1. Schiff Bazları ve Özellikleri ... 3
1.2. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması ... 5
1.3. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri ... 6
1.4. Sulu Ortamın Etkisi ... 7
1.5. Aromatikliğin Schiff Bazlarına Etkisi ... 8
1.6. Schiff Bazlarının Sentezi ... 9
1.7. pH'ın Etkisi ... 11
1.8. Schiff Bazlarının Adlandırılması ... 12
1.9. Molekül İçi Hidrojen Bağları ... 13
1.10. Schiff Bazlarında Hidrojen Bağı ... 14
1.11. Schiff Bazlarının İzomerleri ... 14
1.12. Schiff Bazlarında Tautomerleşme ... 15
1.13. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri ... 15
1.14. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri ... 16
1.15. Bazı Schiff Bazlarının Dimerik Kompleksleri ... 18

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 20

2.1. Literatür Araştırması ... 20
2.2. Çalışmanın Amacı ... 24

3. MATERYAL VE METOT ... 25

3.1 Kullanılan Kimyasallar ... 25
3.2 Kullanılan Cihazlar ... 25

4. METOD ... 26

4.1 Schiff bazlarının sentezi ... 26
4.1.1 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün sentezi: ... 26
4.1.2 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün sentezi: ... 27
4.1.3 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerinin sentezi: ... 28
4.1. 4 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerinin sentezi ... 29
4.2 Antibakteriyel Çalışmalar ... 30
4.2.1 Antibakteriyal etki testinin yapılışı ve değerlendirilmesi ... 30

5. SONUÇ ve TARTIŞMA ... 32

5.1 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Karakterizasyonu ... 38

5.2 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Karakterizasyonu 39
5.3 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ‘ ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) Komplekslerinin Karakterizasyonu 40
5.4. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) Komplekslerinin Karakterizasyonu 42

6. KAYNAKLAR **45**

7. EKLER 52

7.1. Nutrient Broth Besiyeri 52
7.2. Müller Hinton Agar Besiyeri 52

ÖZGEÇMİŞ 53

SİMGELER VE KISALTMALAR

^{1}H-NMR : Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

FT-IR : Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi

mmol : Milimol

ml : Mililitre

g : Gram

°C : Santigrad Derece

E.N. : Erime Noktası

L' : 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol

L" : 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Schiff bazlarının oluşma mekanizması 4
Şekil 1.2. Schiff bazlarının oluşum mekanizması 6
Şekil 1.3. Aromatikliğin schiff bazına etkisi 8
Şekil 1.4. Schiff bazlarına Ph ın etkisi 11
Şekil 1.5. Schiff bazlarının adlandırılması 12
Şekil 1.6. Molekül içi hidrojen bağları 13
Şekil 1.7. Molekül içi hidrojen bağları 13
Şekil 1.8. Bazı Schiff bazlarında görülen molekül içi hidrojen bağları 14
Şekil 1.9. Schiff bazlarında tautomerleşme 15
Şekil 1.10. Schiff bazı bakır kompleksinin dimer hali. 17
Şekil 1.11. [Cu(X-DPMP)$_2$] dimerik metal kompleksi 18
Şekil 1.12. [Cl($C_{13}H_9NOBr)_2Fe$] dimerik metal kompleksi 19
Şekil 5.1. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (62,5 µg/disk) 35
Şekil 5.2. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (125 µg/disk) 36
Şekil 5.3. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (250 µg/disk) 36
Şekil 5.4. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (500 µg/disk) 37
Şekil 5.5. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (1000 µg/disk) 37
Şekil 5.1.1. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün FT-IR spektrumu .. 38
Şekil 5.1.2.4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün ^{1}H-NMR spektrumu.39
Şekil 5.2.1. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün FT-IR spektrumu 39
Şekil 5.2.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün 1H-NMR spektrumu.39
Şekil 5.3.1. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu 40
Şekil 5.3.2. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Cu(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu 41

Şekil 5.3.3. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ‘ ün Zn(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu..... 41
Şekil 5.4.1. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Ni(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu..... 42
Şekil 5.4.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Cu(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu..... 43
Şekil 5.4.3. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Zn(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu..... 43
Şekil 5.3.3. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ‘ ün Zn(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu..... 41

1. GİRİŞ

Schiff bazları, primer aminlerin aldehit ve ketonlarla meydana getirdiği kondenzasyon ürünleridir (Ermiş vd. 2005). İlk defa 1869 yılında Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenmiştir (Schiff 1869). Çok esnek ve değişken yapısal özelliklerinden dolayı çok sayıda Schiff bazı ve kompleksi sentezlenmiş ve incelenmiştir (Raman 2003). Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşması sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir. Bu grup tercihen hidroksil grubudur (Patai 1970). Schiff bazları RCH=N-Ar genel formülüyle de gösterilebilir, bu formülde R ve R-Ar alkil veya alkil sübstitüentleridir.

Schiff bazlarının oldukça geniş çalışma alanları bulunmaktadır. Bu bileşiklerin metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından, boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır (Serin 1988). İnhibitör olarak kullanılan Schiff bazlarının, benzen halkası üzerinde bulunan fonksiyonel grupların türüne bağlı olarak inhibisyon etkilerinin değiştiği, korozyon davranışında sıcaklığın etkisi ve diğer termodinamik parametreler tayin edilerek bu bileşiklerin mükemmel inhibitörler olduğu bulunmuştur (Agrawal 2004). Schiff bazlarının inhibisyon etkisinin, sentezinde kullanılan aldehit ve aminlerden olduğu tespit edilmiş, moleküldeki amin grubunun bulunmasına bağlı olarak inhibisyon etkisinin arttığı anlaşılmıştır (Desai 1986).

Günümüzde koordinasyon bileşiklerinin endüstride ve biyolojik sistemlerdeki önemi giderek artmaktadır. Schiff bazlarının yapılarında bulunan gruplardan dolayı elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde, özellikle tekstil boyacılığında, pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır (Zeishen 1990). Ayrıca boyar madde ve polimer teknolojisinde, ilaç sanayinde, tıpta, tarım alanında, roket yakıtı hazırlanmasında, biyolojik olayların açıklanmasında ve daha bir çok alanda bu bileşiklerden büyük ölçüde yararlanılmakta ve yeni sentezlerin yapılması yönündeki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Zeishen 1987, Dığrak 1997).

Biyolojik sistemlerde koordinasyon bileşikleri çok önemlidir. Kanda O_2 taşımada büyük öneme sahip hemoglobin, yeşil bitkilerin O_2 üretmesinde klorofil, ayrıca miyoglobin,

ftalosiyanin ve vitamin B_{12} biyolojik sistemlerdeki önemli koordinasyon bileşikleridir (Dığrak 1996). Schiff bazları da koordinasyon bileşikleri sentezinde ligand olarak kullanılmakta ve serbest oksijen, askorbik asit, katekol ve aminoasitler gibi biyolojik açıdan önemli moleküllerin oksidasyonunda rol oynamaktadır (Niederhoffer 1984, Karlin 1993).

Son zamanlarda bazı metal kompleksleri, ilaç sanayiinde, hastalıkların teşhis ve tedavisinde önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle kükürt içeren Schiff bazı metal komplekslerinin antikanser özelliğinin ortaya çıkarılmasından sonra bu komplekslere olan ilgi daha da artırmıştır (Klayman 1983, Scovill 1984, Kim and Lee 1992, Amirkhanov 1999, Mirabelli 1987, Patel 1989). Ayrıca Schiff bazlarının ve bazı metal komplekslerinin organizmalar için önemli α-aminoasitlerin elde edilmesi sırasındaki rolü, sahip olduğu antitümör ve antimikrobiyal aktiviteleri nedeni ile çok geniş biyolojik öneme sahiptirler (Grabaric 1993). Özellikle thiosemicarbazaneların metallerle verdiği komplekslerin çok geniş biyolojik özellik göstermesi bu tür ligandlara önemli yer kazandırmıştır (Campell 1975, Franco 2000). Thiosemicarbazane'lar, thiosemicarbazite'lerin uygun keton ve aldehitlerin kondenzasyonundan elde edilen türevlerinin bir sınıfını oluşturur. Metallerle yaptıkları komplekslerin pek çoğunda metale hidrazinik azot atomu ve kükürt atomu üzerinden bağlanırlar (Singh 1978). Thiocarbazane'lar grip, tüberküloz, çiçek etkenleri üzerinde etkilidirler. Bu aktivitelerinin biyolojik sistemlerde eser miktarda bulunan metal iyonları ile şelat oluşturmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Shailendra 2001).

Bunların yanı sıra Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivitesine sahip olmasından dolayı da tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Mutterties 1979). Ayrıca fareler üzerinde yapılan in vivo araştırmalar ise Schiff bazlarının Ascites Carcinoma Virüsüne karşı antikanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (Patel 1989). Özellikle Schiff bazlarının platin komplekslerinin antitümöral aktivite (Kuduk 1994), nitro ve halo türevlerinin hem antimikrobiyal hem de anti tümöral aktivite gösterdiği bilinmektedir.

Yapılan birçok araştırmada bazı Schiff bazlarının farklı oranlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür (Yılmaz 2003). Örneğin, sterik hidrokarbonlu fenollerden özellikle 2,6-di-tert-butil fenol türevleri ve onların kompleks bileşenleri antioksidan olarak polimer ve gıda sanayiinde, eczacılıkta oksidasyon proseslerini engelleyen bir koruyucu olarak kullanılmaktadır (Donelly 1996). Bu tür fenollerin antikanser özelliği taşıdığı yapılan araştırmalarla ortaya çıkarılmıştır (Clarke 1974). Schiff bazı oxo-vanadium(IV) ve oxo-vanadium(V) kompleksleri ile yapılan çalışmalarda ise bileşiklerin özellikle bitki patojenleri *Agrobacterium tumefaciens* ve *Helminthosporium oryzae* üzerinde etkili oldukları

görülmüştür (Data 1982). Ayrıca ninhidrin ve glisin türevi Schiff bazı metal (Co(II), Ni(II), Zn(II)) komplekslerinin *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus ve Streptococcus faecalis* üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Rao and Reddy 1990). Seçici azot-kükürt donor ligandlarının antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Kim and Lee 1992). Aminoasit Schiff bazları ile yapılan çalışmalar ise, bu bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkilerinin olduğunu göstermiştir (Sharma and Dubey 1994). Bunların yanı sıra Schiff bazlarının metal içerikli bileşiklerinin önemli ölçüde antiviral etkilerinin olduğu bilinen bir gerçektir (Jianhua 2003).

Bu tezde ise, sentezlenen bazı Schiff bazları ve onların metal komplekslerinin disk difüzyon metodu kullanılarak bazı bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkileri araştırılmıştır.

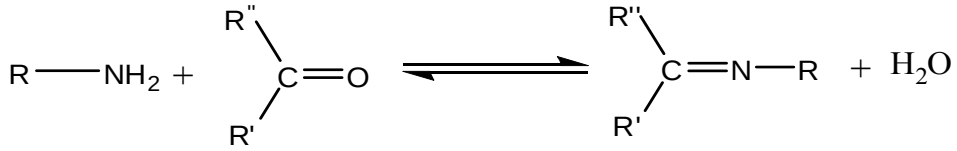
Schiff Bazları ve Özellikleri

Schiff bazları ilk kez 1864 yılında Alman kimyacı H. Schiff tarafından elde edilmiştir. Karbonil bileşikleri amino grupları ile kondenzasyon reaksiyonları verir ve karbon ile azot arasında bir çift bağ meydana gelir. Bu tür bileşiklere Schiff bazları (imin) adı verilir. Bu bağa da azometin bağı denir. Bu bileşikler çok zayıf bazik özellik gösterirler. Ligand olarak ilk defa 1930'larda Pfeiffer ve arkadaşları tarafından kullanılmışlardır. Bu önemli bir olaydır. Çünkü o güne kadar bilim adamları NH_2, H_2NNH_2, $C_2O_4^{-2}$ ve CN^- gibi küçük moleküllü ligandları kullanmak zorundaydılar. Yine aynı grup çeşitli Schiff bazları sentezleyerek bu ligandların bakır komplekslerini elde etmeyi başarmışlardır. Schiff bazları iyi azot donör ligandı (-C=N) olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir. Bu grup tercihen hidroksil grubudur (Patai S 1970).

Schiff bazları R-CH=NR^1 genel formülüyle de gösterilebilir. Bu formülde R, R^1 alkil veya alkil sübstitüentleridir.

Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının iki ana basamaktan oluştuğu anlaşılmıştır. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir. İkinci basamakta ise bu karbinol amin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonunda Schiff bazı oluşur. Bu

mekanizma hidrazonların semikarbazonların ve oksimlerin oluşum mekanizmasının benzeridir. Reaksiyon aşağıda gösterilmiştir:



Şekil 1.1. Schiff bazlarının oluşma mekanizması

R, R^1 ve Z ne kadar elektron çekici ve rezonansa iştirak edebilen gruplar ise azometin bileşiği o kadar kararlıdır.

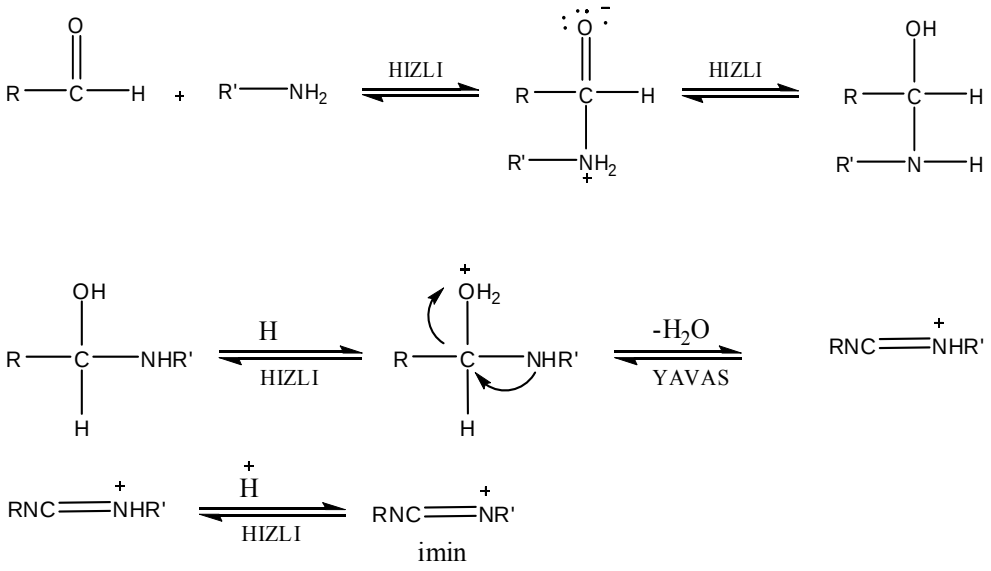
Metal komplekslerinin hazırlanmasında ligand olarak kullanılan Schiff Bazlarının genel özellikleri ise şu şekilde özetlenebilir (Aksu 2001).

Schiff bazları 1930-1940 yılları arasında koordinasyon kimyasına sokulmuştur ve spektrokimyasal seride güçlü ligandlar arasınada yer alırlar. Schiff bazlarının koordinatif özellikleri dolayısıyla redoks potansiyellerine etkisi vardır. Bazı Schiff bazı molekülleri üzerinde yer alan –O-H...N-H hidrojen bağı bugüne kadar rastlanan en kısa hidrojen bağıdır. Schiff bazı metal komplekslerinin iki çekirdekli, üç çekirdekli, dört çekirdekli ve polimerik kompleksleri manyetik özellikleri açısından ilginçtir. Schiff bazları genellikle aminlerin ve aldehitlerin sahip olduğu toksik etkilere sahip değildir.

Schiff bazlarının diger adıyla iminlerin en karakteristik özelliklerinden birisi mevcut >C=N- grubunun metal iyonları ile kompleks olusturmasıdır. >C=N- grupları az bazik karakterli olduklarından metallerle kararlı kompleksler olusturamazlar. Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı (>C=N-) olarak bilinmektedir. Bu ligandlar, koordinasyon bilesiklerinin olusumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler olusturabilmesi için azometin gurubuna mümkün oldugu kadar yakın ve yer degistirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir. Bu grup tercihen hidroksil grubudur (Tümer ve ark. 1996).

Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması

Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklı olup, birinci basamakta nükleofilik özelliğe sahip olan amin, karbonil grubuna katılır. Daha sonra azot bir proton kaybederken oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise protonlanmış -OH grubu su olarak ayrılır.



Şekil 1.2. Schiff bazlarının oluşum mekanizması

İmin oluşumu pH' ya bağımlı bir tepkimedir. pH <3 olduğunda aminin tuzu oluşacağından serbest amin derişimi ihmal edilecek kadar düşer. Bu durumda normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve bu basamak tepkime mekanizmasında hızı blirleyen basamak olur. Asitliğin azalmasına karşılık birinci basamak daha hızlı ikinci basamak ise daha yavaş yürür. En uygun pH bu iki aşırı ucun arasındaki pH dır (pH=3-4 arası). Bu pH nükleofilik katılma tepkimesini başlatmak ve yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşmesi için yeterlidir (Fessenden 1980).

Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri

Schiff bazlarının spektroskopik özelliklerinin ilgi çekmesi onların biyokimya ve aynı zamanda analitik uygulamalardaki öneminden dolayıdır. Aromatik azometinlerin NMR çalışmaları, azot ve hidroksi grubu arasındaki hidrojen bağına yönelikti. Ancak Hammet, σp

sabiti ile azometin protonunun kimyasal kaymasına substituent etkilerini ilişkilendirmiştir ve aldehit halkasındaki para substituentlerle bir ilişkisinin varlığı gösterilmiştir. Azometinlerin NMR spektrumları, aromatik aldehit halkasında para substitusyonunun, substituentlerin konjugatif etkisi ile aynı doğrultuda azometin protonunun kimyasal kaymasında değişiklik oluşturduğunu göstermektedir. Jeong ve arkadaşları sentezledikleri 1,2-bis(naphthylideneimino)ethane" isimli Schiff bazına ait ^{1}H-$^{13}CNMR$ spektrumlarında azometin protonunu 9,16 ppm , karbonunu ise 177,6 ppm de tespit etmişlerdir (Aksu 2001).

Hidroksil grubu içeren Schiff bazlarının IR spektrumları, karakteristik υ(C=N) ve υ(OH) frekanslarının gözlemlenmesi amacıyla alınır. Ayrıca, orto-hidroksi grubu hidrojeni ile azometin azotu arasındaki muhtemel hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanan υ(OH) frekansındaki kaymalar incelenir. Azometin azotu ile ile yapılan H bağından dolayı oluşan konjuge-kelat halka sisteminin yaklaşık 2700-2800 cm^{-1} aralığında bandı gözlenir ve 3500 cm^{-1} in üzerinde π bağında OH grubuna ait geniş bir band gözlenir. Kompleks oluşumu ile OH bandı kaybolur. Schiff bazlarının yapısındaki –N=C- grubunun düzlem içi titreşimlerinden ileri gelen absorpsiyonlar çevresindeki elektronik değişikliklere karşı çok duyarlı olup iminlerde yaklaşık 1640-1630 cm^{-1} de gözlenmektedir (Özdemir 2000).

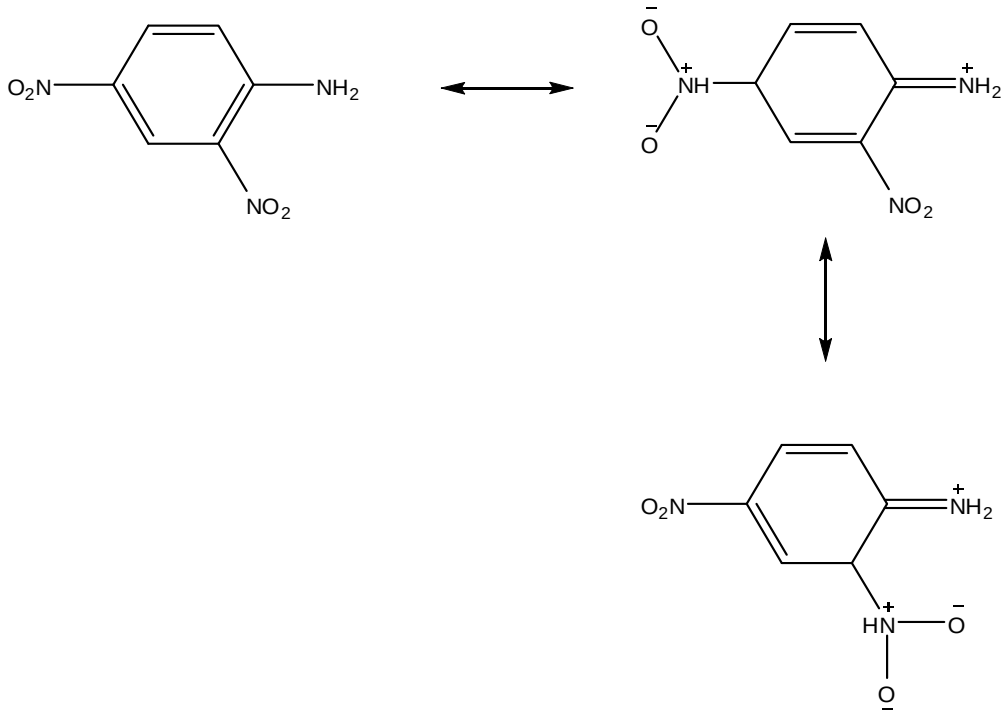
Sulu Ortamın Etkisi

Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyonunundan oluşan N-alkil ve aril sübstitüe imin yapısındaki Schiff bazlarının kondenzasyon dengesi sulu veya kısmen sulu çözeltilerde büyük ölçüde kaymaya yatkındır. Kondenzasyonlar genellikle suyun azeotrop teşkili ile destilasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılabildiği çözücülerde yapılır. α-pozisyonunda bir sübstitüent taşımayan aldehitler (formaldehit gibi) çoğu zaman aminlerle başarılı kondenzasyon yapamazlar. Çünkü başlangıçtan teşekkül etmiş olan iminler daha sonra dimerik veya polimerik kondenzasyona kadar giderler. Tersiyer alkil gruplarına sahip aminlerle alifatik aldehitler başarılı kondenzasyona uğrarlar. α-pozisyonunda dallanmış bulunan alifatik aldehitler aminlerle iyi bir verimle kondense olurlar. Tersiyer alifatik aldehitler oda sıcaklığında hemen hemen kantitatif miktarlarda imin verirler. Aromatik aldehitler reaksiyonda teşekkül eden suyun çoğu kez uzaklaştırılması gerekmeksizin bile çok kolay kondenzasyon yapabilirler. İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden daha az reaktiftirler. Asit katalizi kullanarak yüksek reaksiyon sıcaklığında ve çok uzun reaksiyon

süresinde teşekkül eden suyun uzaklaştırılmasıyla iyi verimle Schiff bazları elde edilebilir. Ketonlardaki sterik engel sistemi bu yapıyı oldukça anreaktif kılar (Greenwod, N.N. 1984).

Aromatikliğin Schiff Bazlarına Etkisi

Aromatik aminlerin para pozisyonunda elektron çekici sübstitüentler taşıması aromatik aldehitlerle reaksiyon hızını düşürür (NO_2 gibi gruplar). Çünkü azot üzerindeki ortaklanmamış elektron halkaya dağılır (Klonberg 1968).

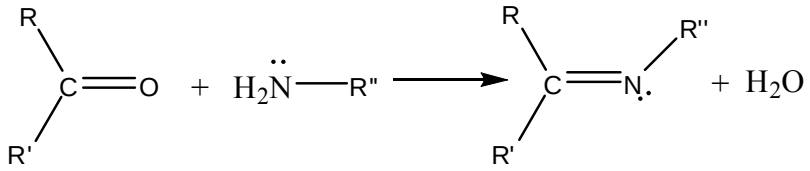


Şekil 1.3. Aromatikliğin schiff bazına etkisi

Aynı şey aromatik aldehitlerle olursa reaksiyon hızı yükselir. Aromatik aldehitler ve ketonlar oldukça kararlı azometin bağı teşkil edebilirler. Aromatik aminler halkaya elektron veren gruplar olduğundan (-OH gibi) reaksiyon hızı yükselir.

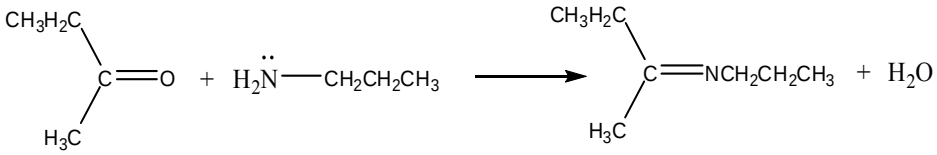
Schiff Bazlarının Sentezi

- Aldehit veya ketonların birincil aminlerle reaksiyonundan



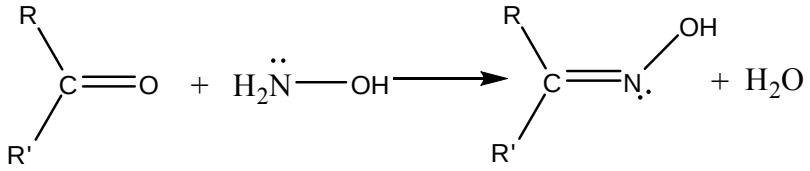
Aldehit 1° amin İmin [(*E*) ve (*Z*) izomerleri]

veya keton

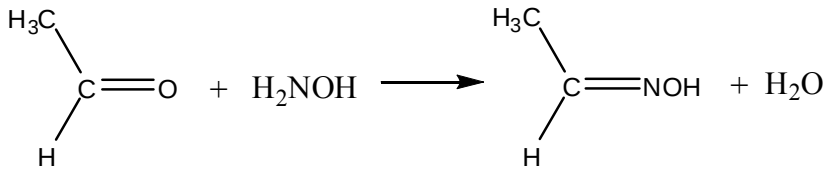


Bütanon 1° amin İmin

- Aldehit veya ketonların hidroksilamin ile tepkimesinden (Solomons, 2002)

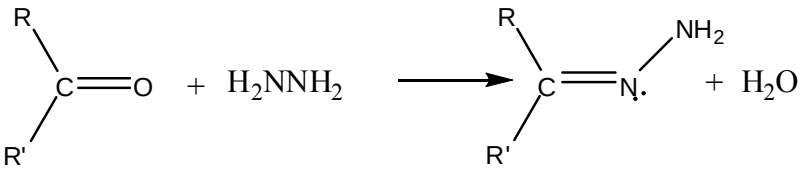


Aldehit Hidroksilamin Oksim [(*E*) ve (*Z*) izomerleri] veya keton

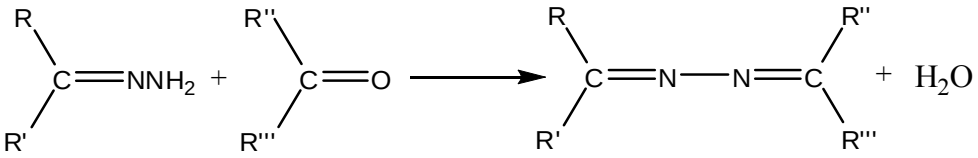


Asetaldehit Asetaldoksim

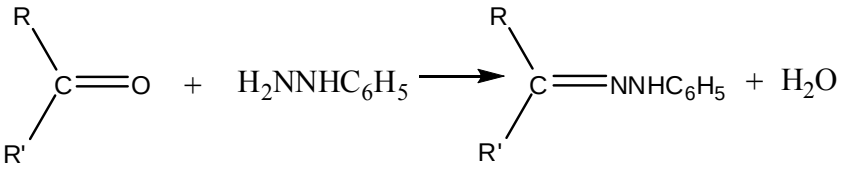
- Aldehit veya ketonların hidrazin ve fenilhidrazin ile tepkimesinden



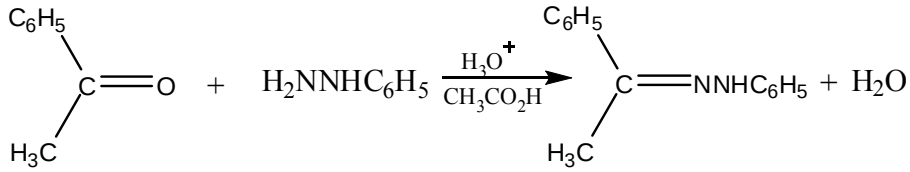
Hidrazin Hidrazon [(*E*) ve (*Z*) izomerleri]



Hidrazon Azin

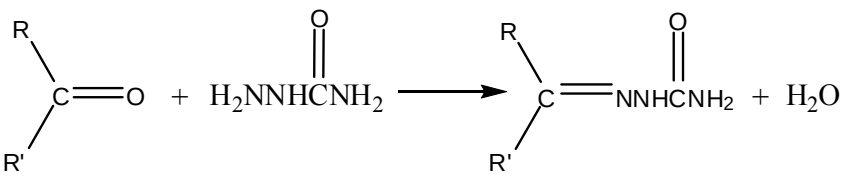


Fenilhidrazin Fenilhidrazon

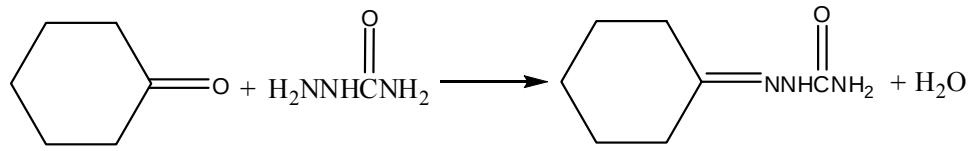


Asetofenon Asetofenon fenilhidrazon

- Aldehit veya ketonların semikarbazit ile tepkimesinden (Solomons, 2002)



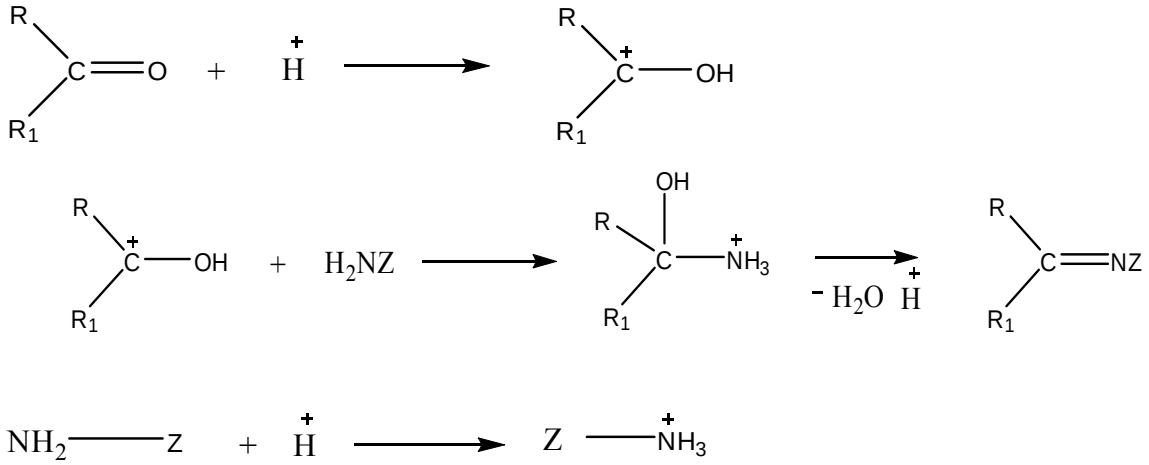
Aldehit Semikarbazit Semikarbazon veya keton



Sikloheksanon Sikloheksanon Semikarbazon

pH'ın Etkisi

Kondenzasyon reaksiyonların mekanizması katılma–ayrılma reaksiyonu üzerinden yürüdüğünden azometin bileşiklerinin meydana gelmesi ortamın pH'ı ile yakından ilgilidir. Reaksiyonun pH'a bağlılığını gösteren mekanizmayı şu şekilde gösterebiliriz :

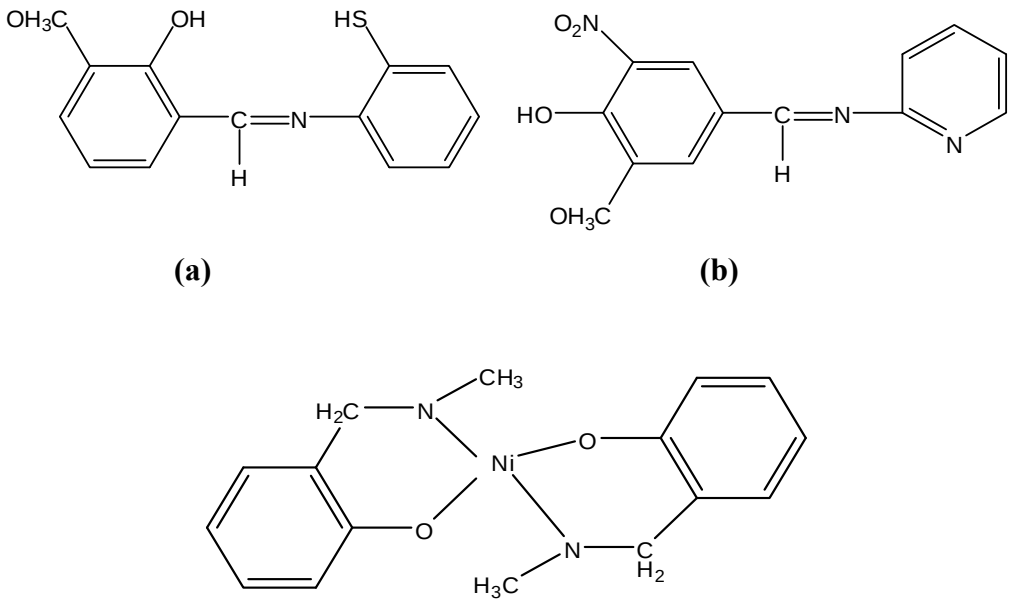


Şekil 1.4. Schiff bazlarına pH ın etkisi

Görülüyor ki reaksiyonlarda H^+ önemli bir rol oynamaktadır; ancak aşırısından kaçınmak gerektiği son reaksiyonda görülmektedir. Çünkü nükleofile proton katılmasıyla etkin olmayan bir amonyum iyonu oluşur. Böyle olursa azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini kaybeder ve ortaklanmamış elektron çifti olmadığı için azot karbonil karbonuna bağlanmaz. Bu grup nükleofilik özellik göstermez. İyi sonuç alabilmek ancak zayıf asitlerle olur. Çünkü zayıf asitlerle reaksiyonda karbokatyon oluşur ve oluşan karbonil grubunun elektrofil gücü artar (pH = 3-4'de çalışmalıdır).

Schiff Bazlarının Adlandırılması

Literatürde, Schiff bazlarının farklı isimlendirilme yöntemleri kullanılmıştır. Aromatik yapıdaki bileşiklerin bir çoğu salisilaldehit ve türevi bileşiklerden sentezlendiği için bu bileşikler salisilaldiimin, benzilialdiimin, imino veya salisiliden anilin şekillerinde isimlendirilmiştir.



Şekil 1.5. Schiff bazlarının adlandırılması

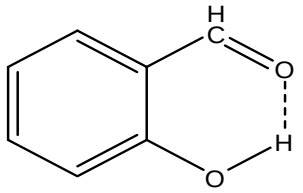
(a) 3-metoksisalisiliden-2-aminotiyofenol

(b) N-(pridil)-3-metoksi-4-hidroksi-5-nitrobenzaldimin

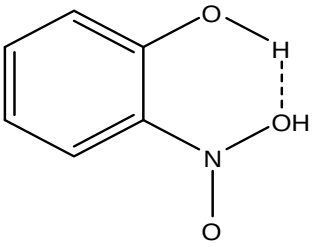
(c) Bis(N-metilsalisilaldiimino)Ni(II)

Molekül İçi Hidrojen Bağları

Hidrojen bağları, moleküller arası olabildiği gibi aynı molekülün atomları arasında da olabilir. Örneğin salisilaldehit ve o-nitrofenolde molekül içi hidrojen bağı oluşumu gözlenir.



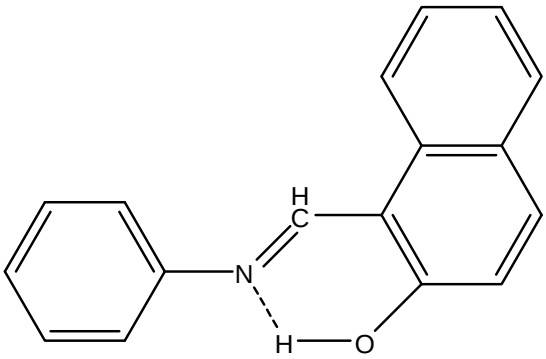
Salisilaldehit



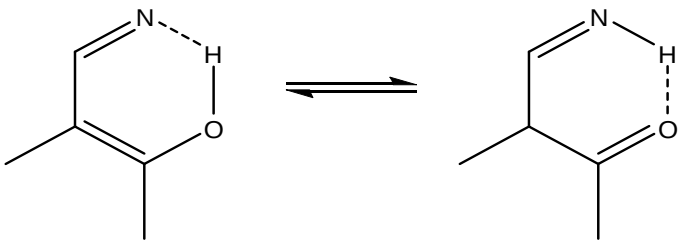
o-nitrofenol

Şekil 1.6. Molekül içi hidrojen bağları

Molekül içi hidrojen bağları hakkında Chearetti, polar çözücülerde molekül içi hidrojen bağı oluşmasının ve molekül içi hidrojen bağı açılmasının mümkün olduğunu açıklamıştır. Burada temel olarak naftalin ve fenantrolin türevleri örneklendirilmiştir. Bu moleküllerin özellikle sıcaklık ve çözücü değişiminde NH/OH tautometrik dengesi önemli oranda çevrenin etkisi olduğu yorumlanmıştır (Patai 1970).



Şekil 1.7. Molekül içi hidrojen bağları



Şekil 1.8. Bazı Schiff bazlarında görülen molekül içi hidrojen bağları

Schiff Bazlarında Hidrojen Bağı

Orto konumunda –OH grubu içeren aromatik aldehitlerden hazırlanan Schiff bazlarında iki tür molekül içi hidrojen bağı [O-H$^{\cdots}$ N (enolform) veya O$^{\cdots}$H-N (keto form)] oluşmaktadır.

Hidrojen bağının varlığı FT-IR, ^{1}H-NMR gibi spektroskopik analizlerlede kanıtlanmıştır. Örneğin FT-IR spektrumlarında hidrojen bağı yapmamış bileşiklerde 3600 cm^{-1}'de görülen (-OH) gerilme titreşimi, hidrojen bağı oluşturmuş bileşiklerde 2300-3300 cm^{-1} arasında geniş bir bölgeye yayılmış olarak gözlenir (Freedman 1961). Literatürlerde yapılan araştırmalara göre azometin grubu üzerinde yer alan alkil veya aril gruplarının sterik olarak birbirlerini itmesi moleküldeki hidrojen bağının güçlenmesine neden olmakta. Bu durum, sterik itme sonucu moleküldeki şelat halkasının düzlemselliğinin artması ile daha uygun konumda hidrojen bağı oluşmasına imkan tanımasının bir sonucudur (Filarowski 1999).

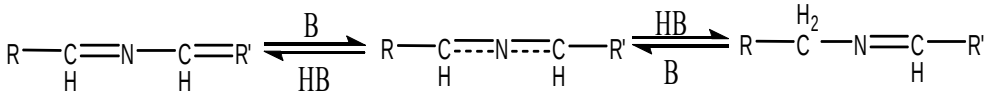
Schiff Bazlarının İzomerleri

Azometinler syn ve anti izomerleri halinde teşekkül ederler. Alkenlerdeki cis-izomerine karşın olan izomere syn- ve trans- izomerine karşı olan izomere anti-izomeri denir. Ancak bu izomerler arasındaki enerji farklarının çok düşük olması nedeniyle bunların izolasyonu hemen hemen imkansızdır. Azometinlerin analizinde başka kimyasal metodlar olarak, IR, UV-VIS, kütle, NMR ve Fotokimyasal metodlar kullanılır (Greenwod, N.N. 1984).

Schiff Bazlarında Tautomerleşme

Atomlarının farklı bir düzende yerleşmiş olmalarına karşın, hızlı bir denge ile birbirine dönüşebilen izomerlere tautomer ve bu olaya da tautomerizm denir. Azometin

grubunun içerdiği azotun nükleofil oluşu nedeniyle Schiff bazlarında oldukça sabit bir tautomerizm ortaya çıkar. Bu tautomerleşme de bir karbondaki proton diğer karbona aktarılır.



Şekil 1.9. Schiff bazlarında tautomerleşme

Bu şekildeki tautomerizm, pridoksal ve α-aminoasitler arasındaki transaminasyon ile aynı olduğundan biyolojik öneme sahiptir.

Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri

Schiff bazlarının spektroskopik özelliklerinin ilgi çekmesi onların biyokimya ve aynı zamanda analitik uygulamalardaki öneminden dolayıdır. Aromatik azometinlerin NMR çalışmaları, azot ve hidroksi grubu arasındaki hidrojen bağına yönelikti. Ancak Hammet, σ_p sabiti ile azometin protonunun kimyasal kaymasına substituent etkilerini ilişkilendirmiş ve aldehit halkasındaki para substituentler ile bir ilişkisinin varlığını göstermiştir. Azometinlerin NMR spektrumları, aromatik aldehit halkasında para substitüsyonunun, substituentlerin konjugatif etkisi ile aynı doğrultuda azometin protonunun kimyasal kaymasında değişiklik oluşturduğunu göstermektedir.

Hidroksil grubu içeren Schiff bazlarının FT-IR spektrumları, karakteristik υ(C=N) ve υ(OH) frekanslarının gözlemlenmesi amacıyla alınır. Ayrıca, orto-hidroksi grubu hidrojeni ile azometin azotu arasındaki muhtemel hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanan υ(OH) frekansındaki kaymalar incelenir. Azometin azotu ile yapılan H bağından dolayı oluşan konjuge-şelat halka sisteminin yaklaşık 2700-2800 cm^{-1} aralığında bandı gözlenir ve 3500 $cm^{-1,}$ in üzerinde π bağında -OH grubuna ait geniş bir band gözlenir. Kompleks oluşumu ile -OH bandı kaybolur. Schiff bazlarının yapısındaki –N=C- grubunun düzlem içi titreşimlerinden ileri gelen absorpsiyonlar çevresindeki elektronik değişikliklere karşı çok duyarlı olup iminlerde yaklaşık 1640-1630 cm^{-1} de gözlenmektedir (Kurşunlu 2008).

Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

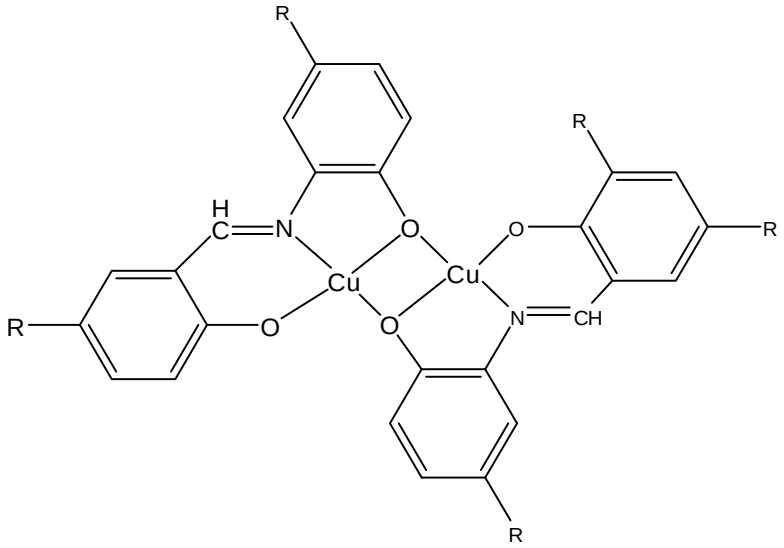
C=N grubunun en karakteristik özelliklerinden birisi metallerle kompleks teşkil etmesidir. Bu grubun bir diğer özelliği de metal iyonlarıyla kararlı kompleks teşkil edecek kadar yeterli bazlığa sahip olmamasından dolayıdır. Bu nedenle kararlı kompleksler teşkil edebilmek için molekülde kolayca hidrojen atomu verebilecek bir ilave grubun bulunmasına ihtiyaç vardır. Bu tercihen bir hidroksil grubu olmalıdır, öyle ki metal atomu ile beş veya altılı şelat halkası meydana getirsin. Metal iyonları karbonil bileşiğinin primer aminlerle kondense olarak yaptığı bileşiklerle etkileşerek reaktantları bir kompleks teşkil edecek şekilde bir araya getirirler.

Koordinasyon bileşikleri sentezinde ligand olarak kullanılan Schiff bazları konusuyla birçok bilim adamı ilgilenmiş ve çeşitli kompleksler elde etmişlerdir. Schiff bazlarının yapılarında oksokrom gruplar bulunduğu takdirde, bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. Schiff bazı komplekslerinin anti kanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadele de reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır.

Aromatik aminlerin Schiff bazı kompleksleri özellikle kemoterapi alanında, bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında, polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak ve yapılarındaki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır.

Geçiş metali Schiff bazı kompleksleri, literatürde oldukça geniş bir çalışma alanına sahiptir. Amin ve/veya karbonil bileşikleri beşli veya altılı şelat oluşturabilecek bir yapıya sahip iseler, metal iyonuyla kararlı bileşik yapabilirler. Metal-şelat teşekkülü birçok önemli biyolojik işlevlerde yer almaktadır. Kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını etkilemektedir (Güler E. 2009). Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak ve yapılarındaki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır (Allan 1992). Jack-Bean üreaz enzimi ve bazı hidrojenaz enzimleri içerisinde çok az miktarda Schiff bazı Ni(II) komplekslerine rastlanmıştır (Costamagna 1992).

Geçiş metal iyonları ile sübstitüe ve ansübstitüe o-aminofenol ve 5-sübstitüe salisilaldehitten türetilen Schiff bazlar incelendiğinde, Cu(II) kompleksinin yapısının dimer olduğu görülür.

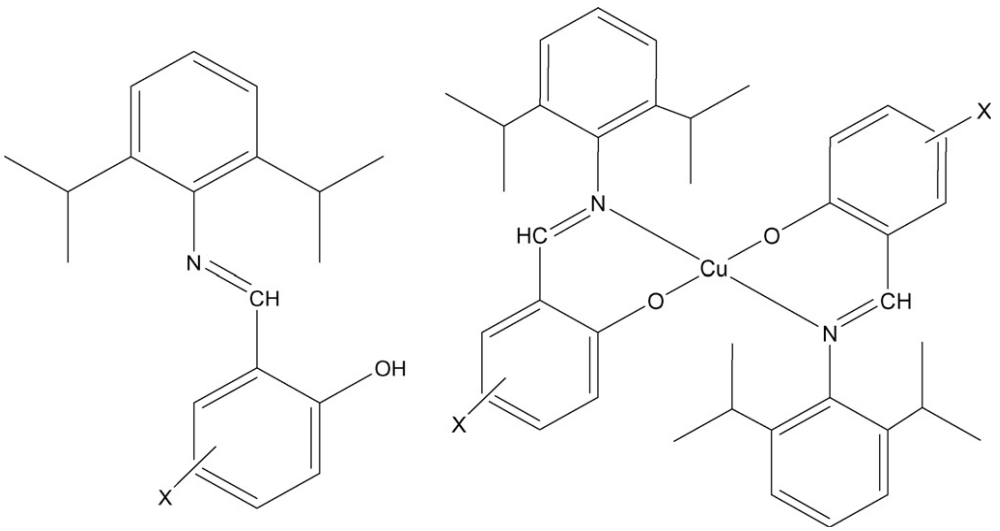


Şekil 1.10. Schiff bazı bakır kompleksinin dimer hali.

Gölcü ve diğerleri (2005) yaptıkları çalışmada yeni polidente Schiff bazları ile bunların Cd(II) ve Cu(II) komplekserini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin kararlılık sabitlerini, potansiyometrik ölçümlerini ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir (Gölcü 2005).

Bazı Schiff Bazlarının Dimerik Kompleksleri

Multi-substituted anilin ve di-substituted salisilaldehitden türetilen Schiff bazları incelendiğinde Cu(II), Ni(II) ve Co(II) yapısının dimer olduğu görülmüştür (K.K Raja 2009).

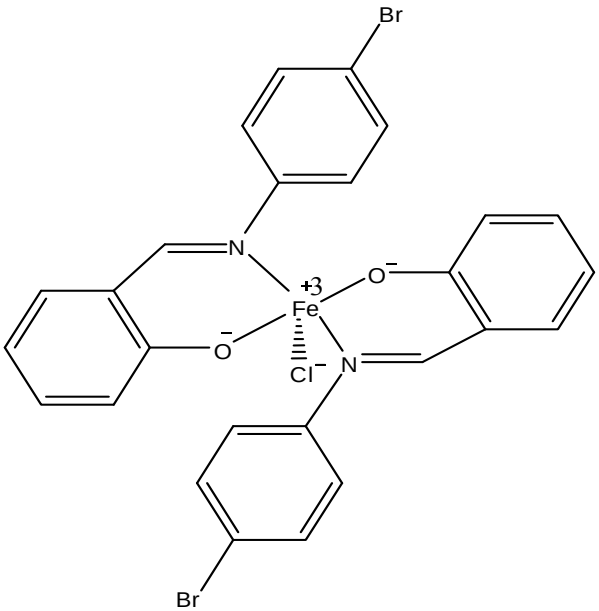


Şekil 1.11. $[Cu(X\text{-}DPMP)_2]$ dimerik metal kompleksi

DPMP : 2-[(2,6-diisopropylphenylimino)methyl]phenol

X : Br, Cl, I, BrCl

$[Cl(C_{13}H_9NOBr)_2Fe]$ kompleksinin dimerik yapıda olduğu görülmüştür (A Elmalı 2005).



Şekil 1.12. [$Cl(C_{13}H_9NOBr)_2Fe$] dimerik metal kompleksi

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Literatür Araştırması

Sterik hidrokarbonlu fenoller, özellikle 2,6-di-tert-butil fenol türevleri ve onların kompleks bileşenleri antioksidant olarak polimer ve gıda sanayiinde, eczacılıkta oksidasyon proseslerini engelleyen koruyucular olarak kullanılmaktadır (Donelly 1996). Bu fenoller daha kararlı ve reaktivitesi düşük olan serbest radikaller oluşturabilme özelliğinin yanı sıra, oksijen ve isinin etkisi ile reaktivitesi daha yüksek olan serbest radikalleri etkisizleştirebilmektedir (Klayman 1983, Scovill 1984, Grabaric 1993).

Datta ve arkadaşlarının (1982) Schiff bazı oxo-vanadium(IV) ve oxo-vanadium(V) kompleksleri ile yaptıkları çalışmada kullandıkları 23 bileşikten 8'inin özellikle bitki patojenleri *Agrobacterium tumefaciens* ve *Helminthosporium oryzae* üzerinde etkili olduğu görülmüştür.

Ninhidrin ve glisin türevi Schiff bazı metal (Co(II), Ni(II), Zn(II)) kompleksleri ile yapılan çalışmalar bileşiklerin oktahedral stereokimya özellikte olduğunu ve Schiff bazının mono bazik tridante ligand gibi davrandığını ortaya koymuştur. Bu özelliğinden dolayı bu metal komplekslerin *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus ve Streptococcus faecalis* üzerinde etkili olduğu görülmüştür (Rao and Reddy 1990).

Yapılan bir başka çalışmada seçici azot-kükürt donor ligandları, aldehit ve ketonlarla Smethyldithiocabazate'ın (SMDTC) yoğunlaştırılmasıyla sentezlenmiş ve antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri gözlenmiştir. Bileşikler elemental analiz ve fizikokimyasal tekniklerle karakterize edilmiştir. SMDTC ve Schiff bazlarının antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri inclendiğinde SMDTC'nin bakteri ve mantarlara karşı minimum 0,390-25 ve 1,562-6,25 mg/ml konsantrasyonda 24-44 mm inhibisyon zonu meydana getirdiği görülmüştür. SMDTC'nin piridin-2- karboksaldehit, asetilaseton ve 2,3-bütandion'lu Schiff bazlarının kuvvetli antifungal özelliğe sahip olduğu da bu çalışmayla ortaya çıkarılmıştır (Kim and Lee 1992).

Ayrıca piridin-2-karboksaldehit, asetilaseton ve 2,3-bütandion'lu Schiff bazlarının 5,5-2 µg/ml konsantrasyonda lökomik hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği saptanmıştır (Tarafder 2002). Bununla birlikte aminoasit Schiff bazlarının L1210 lökomik hücrelere 80 µg/ml konsantrasyona kadar hiçbir etki göstermediği de belirtilmiştir (Kim and Lee 1992).

Elektron çekici grup içeren ligandların metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin fazla olduğu, özellikle bakır komplekslerinin antibakteriyal aktivite gösterdiği, ayrıca hidroksi sübstitüe Schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (Reddy 1994).

Aminoasit Schiff bazları ile yapılan bir çalışmada Indole-3-carbaxylidene-DL-valine, 3-carbaxylidene-DL-alanine, 3-carbaxylidene-DL-glycine aminoasit Schiff bazlarının antibakteriyal ve antifungal özellikleri araştırılmış, her üçünün de etkili olduğu fakat 3-carbaxylidene-DL-valine'nin diğer iki Schiff bazına göre daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu etkinin bileşiklerde bulunan karboksil grubunun varlığından kaynaklandığı belirtilmiştir (Sharma and Dubey 1994).

Yürütülen bir başka çalışmada ise (N-heteroaryl)arylmethanamines Schiff bazlarının antimikrobiyal ve antiviral etkisi incelenmiştir. Bileşiklerin Herpes simplex virus tip 2, gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı hiçbir aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra (N-heteroaryl)arylmethanamines Schiff bazlarının poliovirus Sabin tip 1 ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı zayıf bir etki gösterdiği ve *Candida* türlerine karşı aktif olduğu belirlenmiştir (Fioravanti 1996).

Dığrak ve arkadaşlarının (1997), yaptıkları çalışmada antibiyotiklerin yapay sentezinde kullanılan 1,5-dien-3-ol'lerin antibakeriyel etkilerinin Schiff bazlarının etkilerinden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu etkinin, 1,5-dien-3-ol'lerin yapısında alkol bulunması ve kullanılan konsantrasyonun farklı olmasından kaynaklanabileceği görüşünü savunmaktadırlar.

Isatin'in 5-Bromo ve 5-kloro derivatları N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]thiosemicarbazide reaksiyona sokularak Schiff bazı meydana getirilmiş ve agar dilüsyon metodu ile 28 patojenik bakteriye, 8 patojenik mantar'a ve Human Influenza Virus (HIV)'a karşı etkisi test edilmiştir. Sonuç olarak; bileşiklerden özellikle 1- [N Ndimethylaminomethyl]- 5-bromoisatin ve 1'-[4''-(p-chlorophenyl)thiazol-2''-yl]thio semicarbazide'in sadece bazı bakteri ve mantarlar üzerinde farklı oranlarda etkili olduğu görülmüştür (Pandeya 1999).

4-hidroksi salisilaldehit ve L-alaninden oluşan Schiff bazının bakır(II), çinko(II), nikel (II), kobalt(II) kompleksleri *E. coli, S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde test edilerek antibakteriyal etkileri gözlenmiş ve serbest Schiff bazlarına oranla daha etkili oldukları görülmüştür (Chohan 2002)**.**

Jianhua ve arkadaşları (2003) yürüttükleri çalışma sonunda Schiff bazlarının metal içerikli bileşiklerinin önemli ölçüde antiviral etkisinin olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin serbest Schiff bazlarına göre daha yüksek aktiviteye sahip oldukları da açıklanmıştır (Raman 2002, Raman 2005).

Chohan ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmada ise oxaldiamide/oxalylhydrazine ve pyrrolyl-2-carbaldehyde türevi Schiff bazları ve bunların Zn(II) bileşikleri hazırlanarak *E. coli, S. aureus ve P. aeruginosa* üzerinde antibakteriyal etkileri incelenmiş ve bazı Schiff bazlarının bakterilerin gelişmesini inhibe ettiği görülmüştür.

S-methyl ve S-benzyldithiocarbazate aseton Schiff bazları palladium(II) ve platinum(II) komplekslerinin, Akbar ve arkadaşları (2002) tarafından antimikrobiyal etkileri *Bacillus subtilis*, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*, *Candida albicans, Candida lypotica* (2075), *Saccharomyces cerevisiae* (20341) ve *Aspergillus ochraceous* üzerinde test edilmiş ve palladium(II) ve platinum(II) kompleksleri test mikroorganizmalarının bir çoğu üzerinde hiçbir etki göstermemekle birlikte, *P. aeruginosa'*nın platinum(II) kompleksine karşı yüksek hassasiyet gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin L-lymphoblastic leukomia kanser hücrelerine karşı çok zayıf sitotoksite gösterdiği görülmüştür. Yine de palladium(II) bileşiklerinin standart kanser ilacı olan tamoxifen'den daha az sitotoksisite gösterdiği göz ardı edilmemelidir. Ayrıca platinum

antikanser ilaçlarının yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kelland 1994). Buna karşın serbest S-benzyldithiocarbazate Schiff bazlarının yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Tarafder 2001).

Yapılan bir başka çalışmada Schiff bazlarının *Mycobacterium tuberculosis* üzerindeki etkisi in vitro ve farelerle in vivo olarak test edilmiş ve yüksek aktivite, düşük toksisite özelliğinin olduğu görülmüştür (Hearn and Cynamon 2003) .

Aminoasit Schiff bazları üzerinde yapılan bir çok araştırmada, bir çok aminoasit Schiff bazının bakteri ve mantarlar üzerinde etkili olduğu görülmüştür (Köksal 2001). Şakıyan ve arkadaşları (2004), yaptıkları çalışmada aminoasit Schiff bazlarının mantarlar üzerinde daha fazla etkili olduğunu gözlemişlerdir.

Rao ve arkadaşlarının (1990) yaptığı çalışmada tridante ligandların bakteriler üzerinde etkili olduğu sonucuna karşın, Gölcü ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışma ile polydentate Schiff bazı ligandları Cd(II) ve Cu(II) bileşiklerinin hiçbir antibakteriyal aktivite göstermedikleri ortaya konmuştur.

Raman ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir başka çalışmada sentezlenen yeni nötral Schiff bazları ve bunların Cu(II), Co(II) ve Zn(II) bileşiklerinin *S. aureus, Bacillus subtilis, E. coli* ve *P. aeruginosa* ve mantar *Aspergillus niger* ve *Rhizoctonia bataicola* üzerinde çukur difüzyon metodu ile aktiviteleri test edilmiş ve metal komplekslerinin serbest ligandlara oranla daha etkili olduğu görülmüştür.

4-hidroksi salisilaldehit ve L-alaninden oluşan Schiff bazının bakır(II), çinko(II), nikel(II), kobalt(II) kompleksleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Ehrlich Ascites Carcinoma Virüsüne karşı antikanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğu fareler üzerinde yapılan deneylerle gözlenmiştir (Patel 1989, Zeishen 1990). Ayrıca bazı Schiff bazlarının platin komplekslerinin antitümöral aktivite gösterdiği de bilinmektedir (Kuduk and Trynda 1994).

Bir antitümör ilacı olan cisplatin, testicular ve ovarian kanseri tedavisinde çoğunlukla kullanılmaktadır. Yine de cis-[ptcl2(nh3)2]'nin kullanım alanı bazı toksisite ve belirli bazı tümör hücrelerinin ilaca karşı dirençli olması sebebiyle sınırlanmaktadır. Farmakolojik özellikte yeni platinium bileşikleri bu sorunların üstesinden gelmek amacı ile geliştirilmiştir (Colacio 1997). Ferrocene ve bazı derivatları çok fazla seçici molekül taşıyıcılarıdır (Yang 1999). Bunun yanında ferrocene türevleri siklometalasyon reaksiyonlarına olanak sağlamakta ve antitümör aktivitesi göstermektedir (Quiroga 2004).

Schiff bazlarının antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde yapılan farklı bir araştırmada ise; farklı çözücülerde çözülmüş belirli potansiyel patojenler üzerinde etkili 4-aminobenzoik asit türevi Schiff bazlarının (4-[(2-klorobenzi-lidin)amino] benzoik asit (JP1), 4- [(furan-2-

ylmethylene)amino] benzoik asit (JP2), 4-[(3-phenylallylidene)amino]benzoik asit (JP3), 4[(2-hydroxybenzylidene) amino] benzoik asit (JP4), 4-[(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)amino]benzoicacid(JP5) ve 4-[(3-nitrobenzylidene) amino]benzoic acid (JP6)), *A. faecalis* ATCC 8750, *E. aerogenes* ATCC 13048, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* NCIM 2719, *S. aureus* ATCC 25923, *P. vulgaris* NCIM 8313, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *S. typhimurium* ATCC 23564 üzerindeki etkileri gözlenmiştir. Çözücü olarak 1,4-dioxane ve DMSO kullanılmış ve 1,4-dioksanda çözülmüş Schiff bazlarının DMSO' da çözülmüş Schiff bazlarından daha fazla antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür (Parekh 2005).

2.2. Çalışmanın Amacı

Ligand olarak kullanılan Schiff bazlarıyla elde edilen metal kompleksleri koordinasyon kimyasının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Schiff bazı ve metal kompleksleri sıvı kristal teknolojisinde, antitümör, antibakteriyel, biyolojik ve endüstriyel uygulamalar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır.

Bu amaçla anilin klorür ve anilin bromürün 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ile reaksiyonundan Schiff bazı ligandları elde edilmiştir. Elde edilen bu Schiff bazı ligandlarının Zn(II), Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin yapıları FT-IR, ^{1}H-NMR spektrumları, elementel analiz ve manyetik susseptibilite ölçümleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin disk difüzyon metodu kullanılarak bazı bakteriler üzerinde etkinliği araştırılmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan maddeler Merck, Fluka ve Aldrich'ten temin edilmiştir. Etil alkol, metil alkol, $Cu(CH3COO)_2.H_2O$, $Ni(CH3COO)_2.4H_2O$, $Zn(CH3COO)_2.2H_2O$ ve antibakteriyel çalışma için Nütrient Broth ve Muller Hinton Agar kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

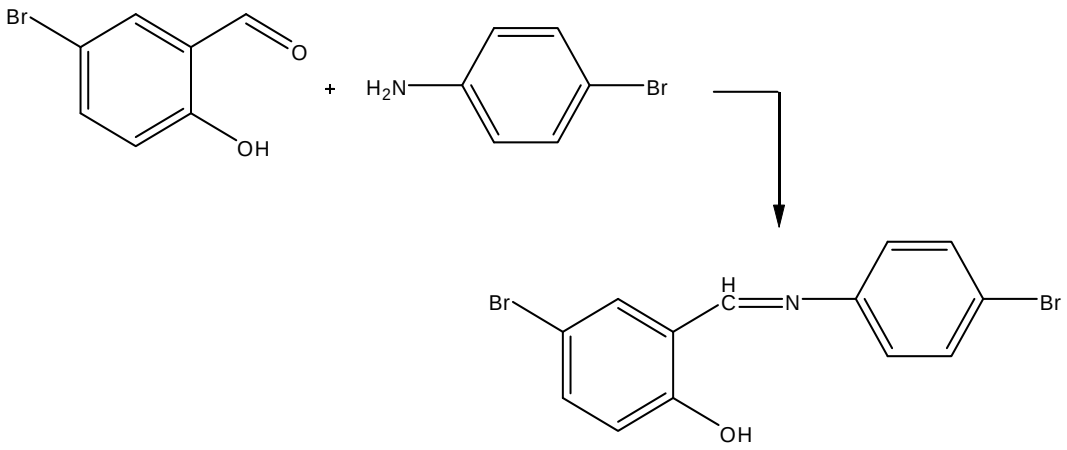
- IR-Spektrofotometresi: PERKIN ELMER 1600 SERİES FT-IR, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.
- Elementel Analiz: TÜBİTAK- Enstrümental Analiz Laboratuarı Beşevler-ANKARA
- PH metre: Orion Expondoble Ion Analyzer EA 940, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA
- Erime Noktası Tayin Cihazı: Büchi Melting Point, B-540, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA
- Manyetik Süseptibilite Sheerwood Scientific MX1 Gouy Magnetic Süssebtibility, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA
- FT-IR Spektrofotometre cihazı (Mattson 1000 Atiunicam SERİES FT-IR) Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA
- Vakumlu Etüv (Nüve) Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA
- Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı (*Arex*)
- ^{1}H-NMR Spektrometresi: Bruker 400-MHz Spectrometer, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA

4. METOD

4.1. Schiff bazlarının sentezi

4.1.1. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün sentezi:

0,01 mol 5-bromo-2-hidroksi benzaldehitin 20 ml etanol içerisindeki çözeltisine 0,01 mol brom anilinin 20 ml etanoldeki çözeltisi ilave edilir. Karışım 2 saat karıştırılır ve daha sonra oda sıcaklığında çökmesi beklenir. Meydana gelen sarı renkli kristaller süzülür etanolde yıkanır ve kurutulur.



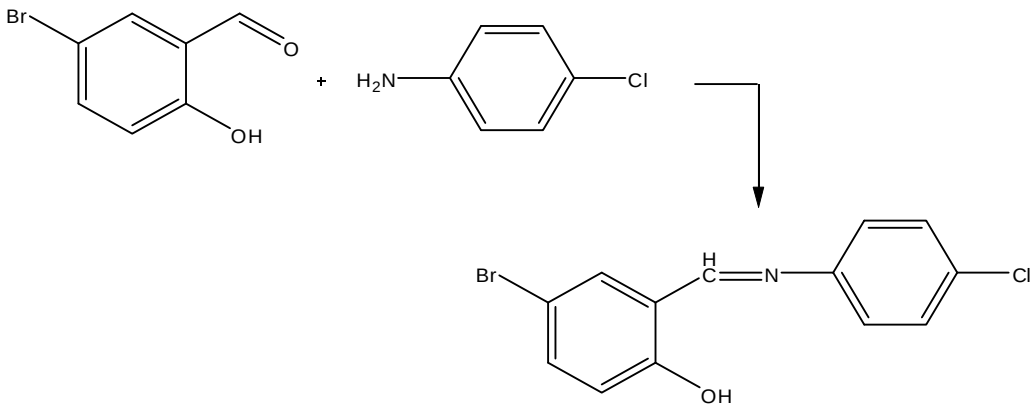
4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol

$C_{13}H_9Br_2NO$ E.n : 176 °C; % 81. FT-IR (cm^{-1}): 1621 (C=N), 698 (Br).
^{1}H-NMR 12.9 (s, 1H), 8.5 (s, CH=N), 6.8-7.5 (m, 7H.).

4.1.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün sentezi:

0,01 mol 5-bromo-2-hidroksi benzaldehitin 20 ml etanol içerisindeki çözeltisine 0,01 mol klor anilinin 20 ml etanoldeki çözeltisi ilave edilir. Karışım 2 saat karıştırılır ve daha

sonra oda sıcaklığında çökmesi beklenir. Meydana gelen sarı renkli kristaller süzülür etanolde yıkanır ve kurutulur.

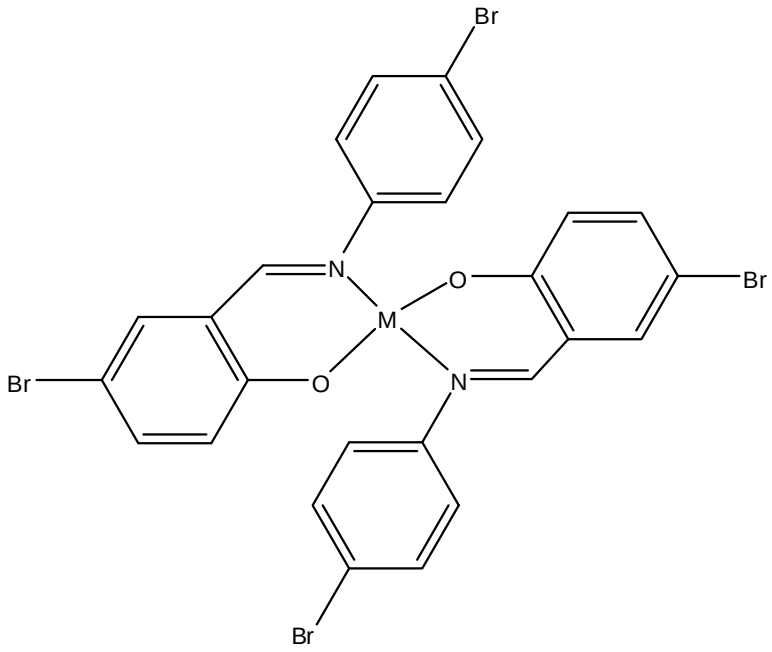


4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol

$C_{13}H_9BrClNO$ E.n : 171 °C; %85. FT-IR (cm^{-1}): 1625 (C=N), 705 (Br), 821 (Cl). ^{1}H-NMR 13 (s, 1H), 8.4 (s, CH=N), 6.9-7.7 (m, 7H.).

4.1.3. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerinin sentezi:

4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol 30 ml metanolde süspansiyonu 100 ml balonda hazırlandı. Üzerine damla damla sırasıyla $Ni(CH_3COO)_2.4H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$ 20 ml metanoldeki çözeltisi ilave edildi. 60 °C civarında 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Bir gün bekletilip vakumda süzüldü ve alkol ile yıkandı. Oda sıcaklığında vakumda kurutuldu.



M = Ni(II), Cu(II), Zn(II)

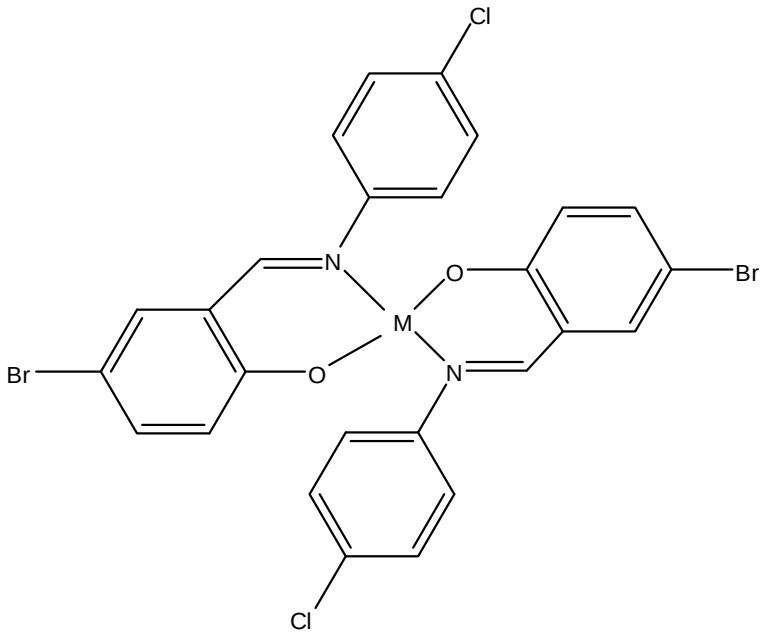
$C_{26}H_{16}Br_4N_2NiO_2$ E.n. : >300 °C ; % 62. FT-IR (cm^{-1}): 1601 (CH=N), 676 (Br). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 40.73 (40.35), H 2.10 (2.123), N 3.65 (3.64).

$C_{26}H_{16}Br_4CuN_2O_2$ E.n. : >300 °C ; % 76. FT-IR (cm^{-1}): 1603 (CH=N), 665 (Br). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 40.47 (45.95), H 2.09 (2.464), N 4.15 (4.09).

$C_{26}H_{16}Br_4N_2O_2Zn$ E.n. : >300 °C ; % 67. FT-IR (cm^{-1}): 1600 (CH=N), 655 (Br). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 40.38 (40.25), H 2.09 (2.11), N 3.62 (3.60).

4.1.4. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerinin sentezi:

4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol 30 ml metanolde süspansiyonu 100 ml balonda hazırlandı. Üzerine damla damla sırasıyla $Ni(CH_3COO)_2.4H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$ 20 ml metanoldeki çözeltisi ilave edildi. 60 °C civarında 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Bir gün bekletilip vakumda süzüldü ve alkol ile yıkandı. Oda sıcaklığında vakumda kurutuldu.



M = Ni(II), Cu(II), Zn(II)

$C_{26}H_{16}Br_2Cl_2N_2NiO_2$ E.n. : >300 °C ; % 73. FT-IR (cm^{-1}): 1607 (CH=N), 675 (Br), 725 (Cl). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 46.07 (40.35), H 2.38 (2.123), N 4.13 (3.64).
$C_{26}H_{16}Br_2Cl_2CuN_2O_2$ E.n. : >300 °C ; % 69. FT-IR (cm^{-1}): 1605 (CH=N), 663 (Br), 721 (Cl). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 45.47 (45.95), H 2.36 (2.464), N 4.10 (4.09).
$C_{26}H_{16}Br_2Cl_2N_2O_2Zn$ E.n. : >300 °C ; % 76. FT-IR (cm^{-1}): 1601 (CH=N), 649 (Br), 718 (Cl). Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan): C 45.62 (40.25), H 2.36 (2.11), N 4.09 (3.60).

4.2. Antibakteriyel Çalışmalar

4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ve 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol' ün Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon metodu kullanılarak test edilmiştir. Çalışmada *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 *Bacillus cereus* ATCC 11778 ve *Proteus mirabilis* ATCC 43071 bakterileri kullanılmıştır.

4.2.1. Antibakteriyal etki testinin yapılışı ve değerlendirilmesi

Schiff bazlarının antibakteriyal etkilerini test etmek için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır (Beur 1966, Collins 1989, Rios 1988). Stok bakteri kültürlerinden 10 ml Nütrient Broth ' a aşılanmış ve 37 ˚C' de 24 saat süre ile inkübe edilerek aktifleştirilmiştir. Sterilize edilen ve 45-50 ˚C'ye kadar soğutulan Mueller Hinton Agar 120 mm çapındaki steril petri kutularına 4 mm kalınlıkta olacak şekilde dökülmüştür. Katılaşan agar üzerine mikropipet yardımıyla 0.1 ml aktifleştirilmiş bakteri kültüründen konarak pamuk eküvyonla katı besi yerine homojen bir şekilde yayılmış ve 10 dakika sonra 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 μg/disk konsantrasyonlarda Schiff bazı emdirilmiş 6 mm çapındaki diskler, besiyeri yüzeyine yerleştirilmiştir. Kontrol olarak ticari penisilin ve ampisilin emdirilmiş disk kullanılmıştır. Besiyerleri 37 ˚C' de 24 saat inkübe edilmiş ve bu süre sonunda disk sınırından inhibisyon zonunun bittiği, bakteri üremesinin başladığı sınıra kadar olan mesafe mm olarak ölçülmüştür. En az 7 mm inhibisyon zonu veren Schiff bazları etkili olarak değerlendirilmiştir.(Özçelik 1992, Bradshaw 1992, Bağcı and Dığrak 1996).

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, Schiff bazı ligandarı ve onların metal kompleksleri olmak üzere toplam 8 bileşiğin sentezi gerçekleştirilip karakterize edilmiş ve antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir.

Çalışmanın birinci aşamasında kompleks oluşturabilme yeteneği olan klor ve brom uçlu iki adet Schiff bazı sentezlendi. Bu bileşiklerin Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri elde edildi. Elde edilen Schiff bazı ligandları ve kompleksleri karakterizasyonu ^{1}H-NMR, elemental analiz, FT-IR manyetik süsseptibilite metotları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında elde edilen Schiff bazı ve onların metal kompleksleri *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Proteus mirabilis* ATCC 43071 bakterileri üzerinde etkilerinin olup olmadığı test edilmiştir.

Çalışmanın birinci aşamasında sentezlenen 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenolün ^{1}H-NMR spektrumuna bakıldığında; (OH) 12.9, (ArCH) 6.8-7.5, (CH) 8.5 şeklinde gözlenen bu değerler FT-IR spektrumunda da 1685 cm^{-1}'lerde görülen C=O (aldehit) gerilme pikinin 1621 cm^{-1} de ortaya çıkan C=N gerilmesi pike dönüşmesi; istenilen yapının elde edildiğini desteklemektedir.

$Ni(CH_3COO)_2.4H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$ tuzları ile kompleks oluşturan 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol bileşiğinin FT-IR spektrumuna

bakıldığında 1621 cm^{-1} de gözlenen C=N pikinin nikel kompleksinde 1601 cm^{-1}, bakır kompleksinde ise 1603 cm^{-1} ve çinko kompleksinde 1600 cm^{-1} e kadar düştüğü görülmüştür. Bu da bize 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ile kompleks oluşturabileceğini göstermiştir.

4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenolün ^{1}H-NMR spektrumuna bakıldığında; (OH) 13, (ArCH) 6.9-7.6, (CH) 8.4 şeklinde gözlenen bu değerler FT-IR spektrumunda da 1685 cm^{-1}'lerde görülen C=O (aldehit) gerilme pikinin 1625 cm^{-1} de ortaya çıkan C=N gerilmesi pike dönüşmesi; istenilen yapının elde edildiğini desteklemektedir.

$Ni(CH_3COO)_2.4H_2O$, $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$ tuzları ile kompleks oluşturan 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol bileşiğinin FT-IR spektrumuna bakıldığında 1625 cm^{-1} de gözlenen C=N pikinin nikel kompleksinde 1600 cm^{-1}, bakır kompleksinde ise 1602 cm^{-1} ve çinko kompleksinde 1600 cm^{-1} e kadar düştüğü görülmüştür. Bu da bize 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ile kompleks oluşturabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında elde edilen Schiff bazları ve komplekslerinin etki dereceleri disk difüzyon metodu ile test edilmiştir. Etkili bulunan Schiff bazları ve etkili oldukları dozlar tablolarda gösterilmiş olup bu Schiff bazları ve metal kompleksleri çalışmada kullandığımız bakteriler üzerine farklı derecelerde etkili olmuşlardır. Sentezlenen schiff bazları ve onların metal kompleksleri *Bacillus cereus'* a karşı daha fazla etki göstermiştir. Diğer bakterilerin Schiff bazları ve metal komplekslerine karşı gösterdiği etki dereceleri tabloda verilmiştir.

Genel olarak Schiff bazı metal komplekslerinin kullanılan bakteriler üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (Reddy 1994).

4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ve 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ün çinko kompleksleri etkili olduğu dozlara ve oluşturduğu inhibisyon zonuna bakıldığında antibakteriyal etkisinin en fazla olduğu görülmüştür.

Bacillus cereus ATCC 11778 in denenen kimyasallara karşı en duyarlı bakteri olarak görülmüştür. Kullanılan pozitif kontrollerle kıyaslandığı zaman orta dereceli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Proteus mirabilis ATCC 43071 *Escherichia coli* ATCC 25922 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ve 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ün çinko komplekslerine karşı dirençli bulunmuştur.

Kons.	$[Cu(L^{''})_2]$	$L^{'}$	$L^{''}$	$[Cu(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{'})_2]$
1000µg/disk	-	-	8	-	12	15	7	-
500 µg/disk	-	7	8	12	14	7	7	-
250 µg/disk	-	8	8	-	11	13	7	7
125 µg/disk	-	7	7	-	9	10	-	-
62.5 µg/disk	-	-	-	-	7	8	-	-

Bacillus cereus ATCC 11778 penisilin = 33mm ampisilin= 35mm

Tablo 5.1. Schiff bazları ve komplekslerinin oluşturduğu zon çapları

Kons.	$[Cu(L^{''})_2]$	$L^{'}$	$L^{''}$	$[Cu(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{'})_2]$
1000µg/disk	-	-	-	-	-	8	-	-
500 µg/disk	-	-	-	-	8	9	-	-
250 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-
125 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-
62.5 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-

Staphylococcus aureus ATCC 6538 penisilin = 14 mm ampisilin = 26 mm

Tablo 5.2. Schiff bazları ve komplekslerinin oluşturduğu zon çapları

Kons.	$[Cu(L^{''})_2]$	$L^{'}$	$L^{''}$	$[Cu(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{'})_2]$	$[Zn(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{''})_2]$	$[Ni(L^{'})_2]$
1000µg/disk	-	-	-	-	7	8	-	-
500 µg/disk	-	-	-	-	8	9	-	-
250 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-
125 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-
62.5 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-

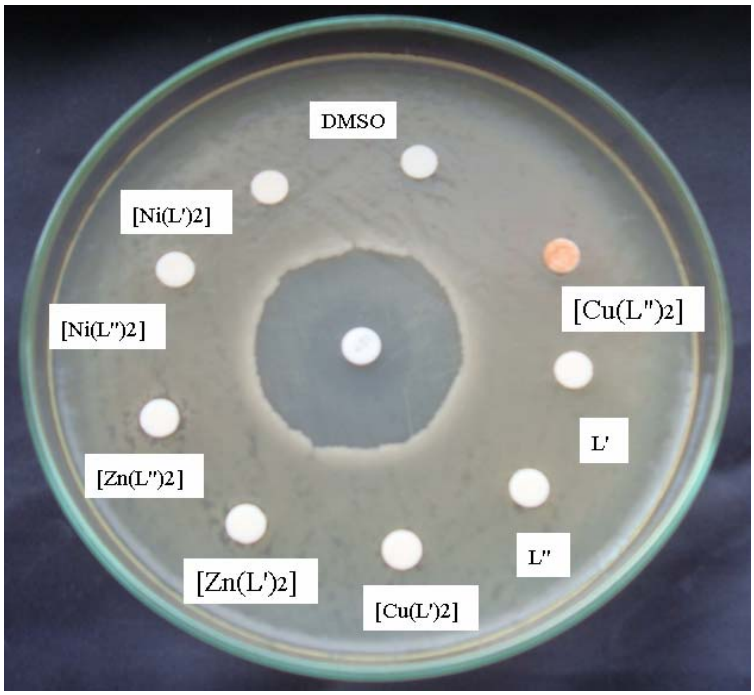
Escherichia coli ATCC 25922 penisilin = 0 ampisilin = 21 mm

Tablo 5.3. Schiff bazları ve komplekslerinin oluşturduğu zon çapları

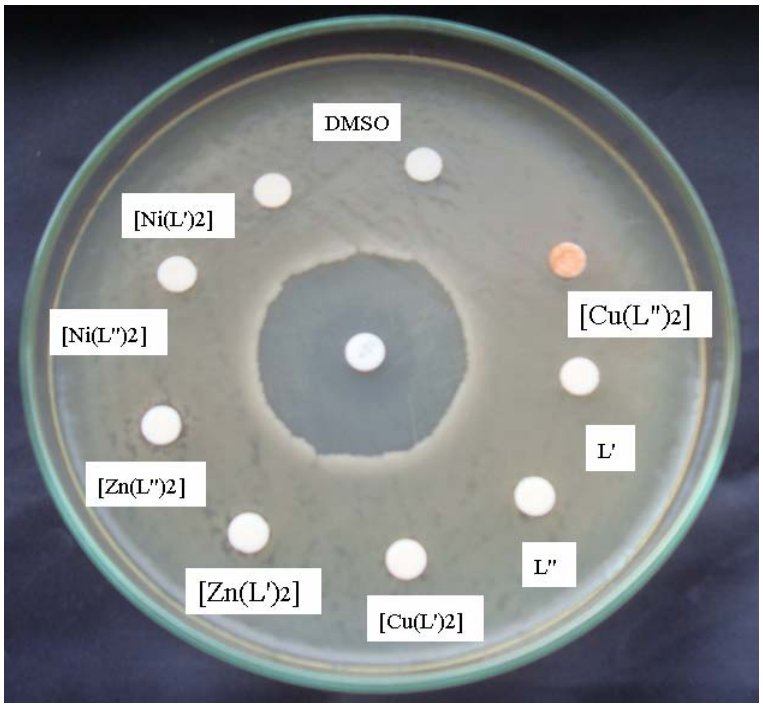
Kons.	$[Cu(L'')_2]$	L'	L''	$[Cu(L')_2]$	$[Zn(L')_2]$	$[Zn(L'')_2]$	$[Ni(L'')_2]$	$[Ni(L')_2]$
1000µg/disk	-	-	-	-	-	8	-	-
500 µg/disk	-	-	-	-	8	9	-	-
250 µg/disk	-	-	-	-	-	8	-	-
125 µg/disk	-	-	-	-	-	-	-	-
62.5 µg/disk	-	-	-	-	-	8	-	-

Proteus mirabilis ATCC 43071 penisilin = 13 mm ampisilin = 26 mm

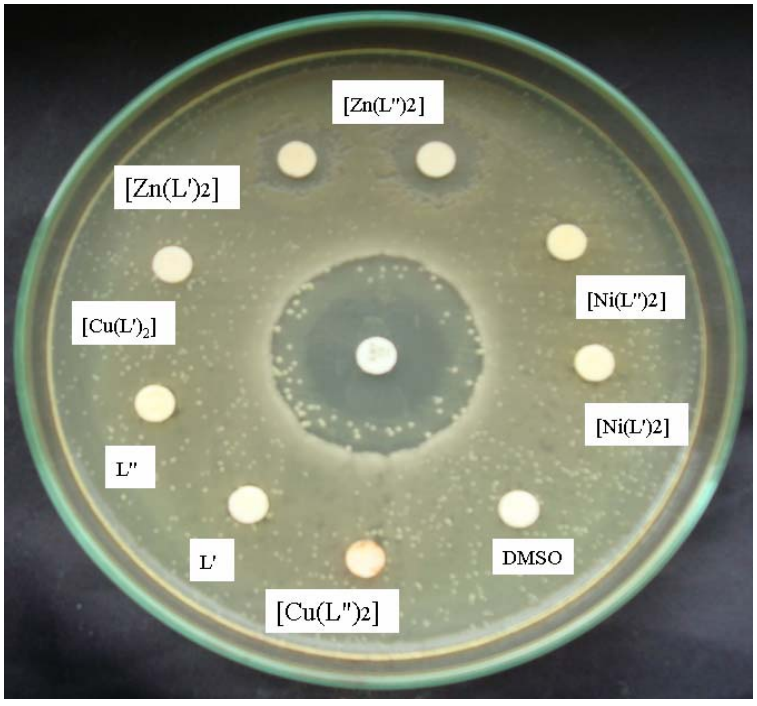
Tablo 5.4. Schiff bazları ve komplekslerinin oluşturduğu zon çapları



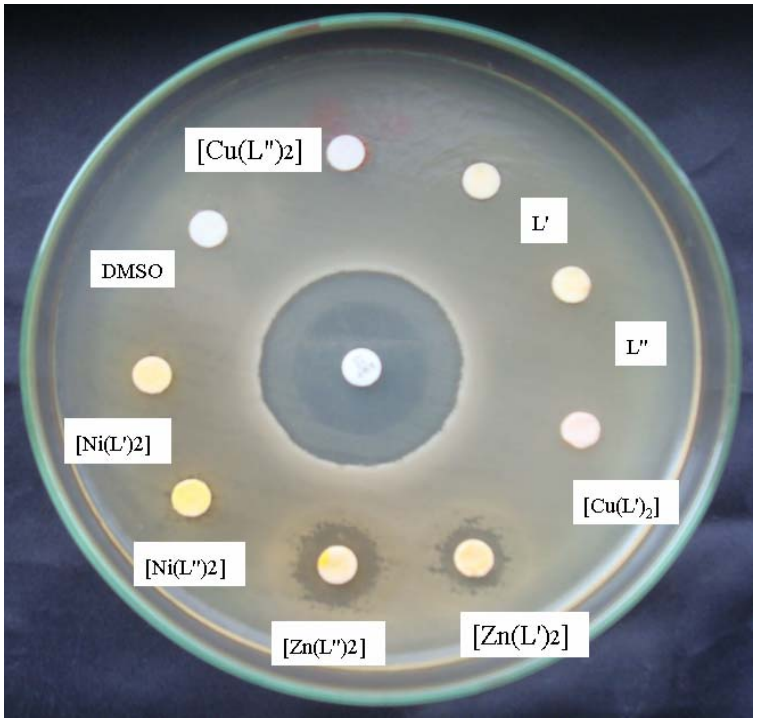
Şekil 5.1. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (62,5 µg/disk)



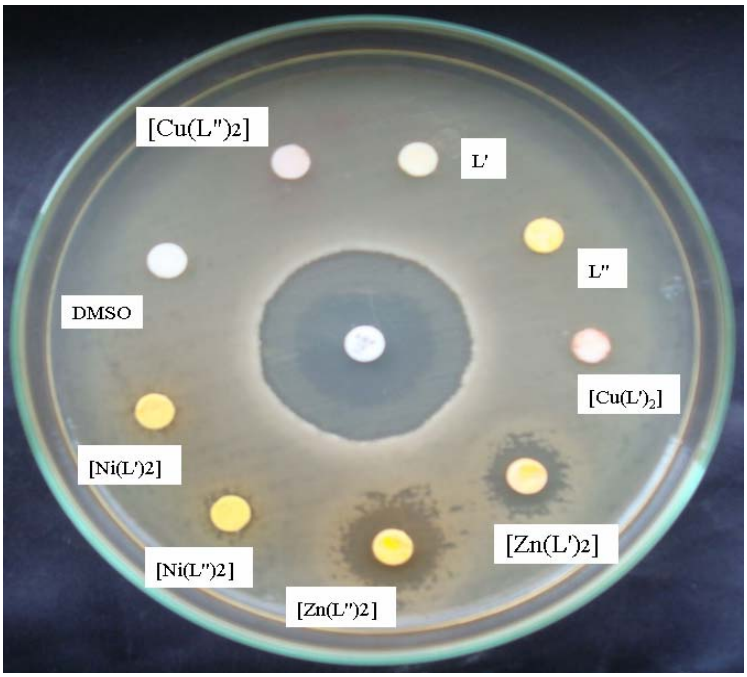
Şekil 5.2. *Bacillus cereus*' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (125 µg/disk)



Şekil 5.3. *Bacillus cereus'* un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (250 µg/disk)



Şekil 5.4. *Bacillus* cereus' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (500 µg/disk)

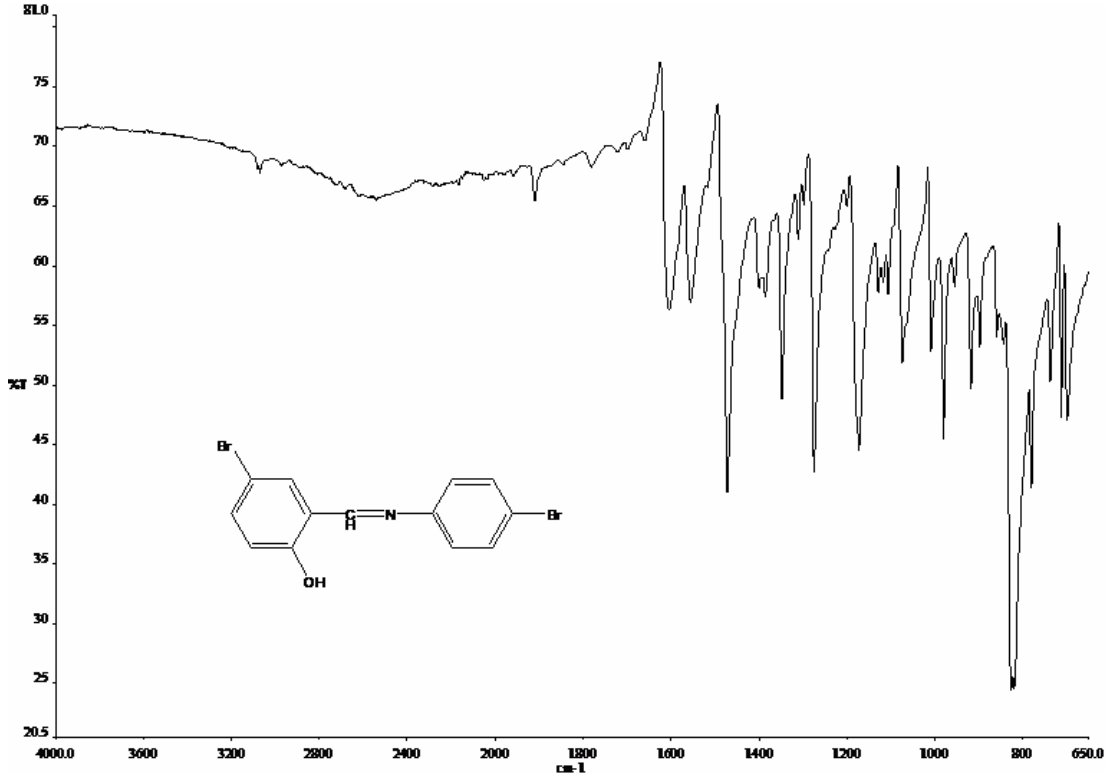


Şekil 5.5. *Bacillus* cereus' un Schiff bazları ve komplekslerinin üzerindeki etkisi (1000 µg/disk)

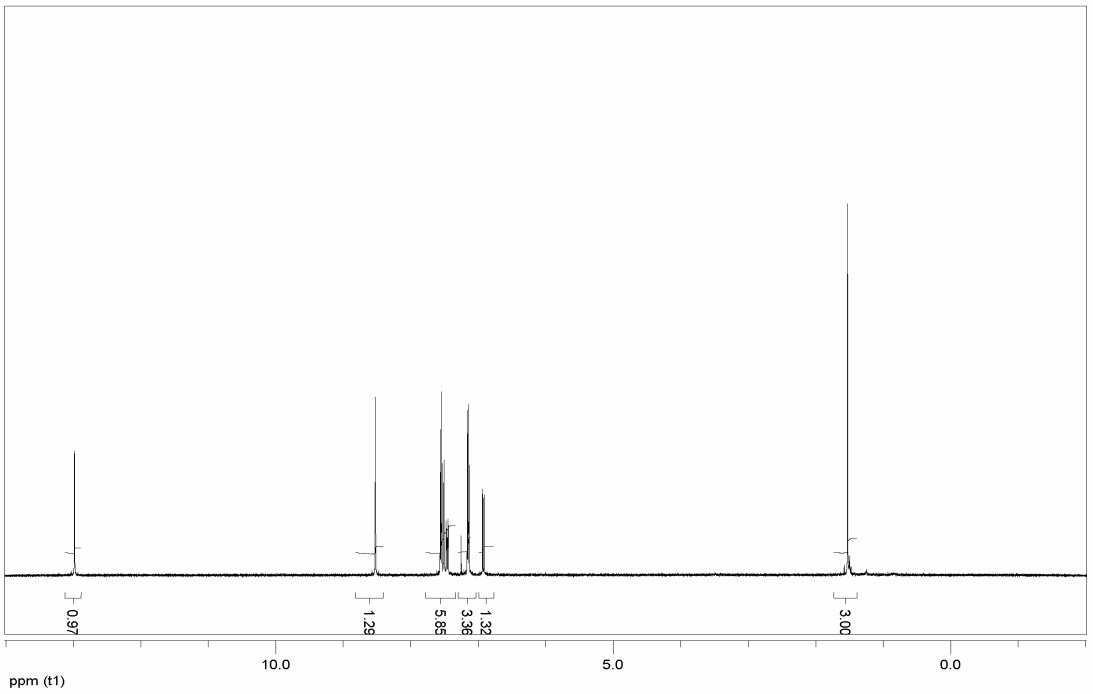
Bu sonuçlar doğrultusunda en fazla etkili bulunan 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün çinko kompleksi en az etkili bulunan bu ligandın bakır kompleksidir.

Sonuç olarak kompleks Schiff bazlarının serbest Schiff bazlarına oranla bakteriler üzerinde daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla da uyuşmaktadır (Raman 2002, Chohan 2002, Raman 2005). Bununla birlikte kompleks Schiff bazlarının da etki dereceleri kendi aralarında değişmektedir. Bunlar verilen tablolarda gösterilmiştir.

5.1 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ‘ ün Karakterizasyonu

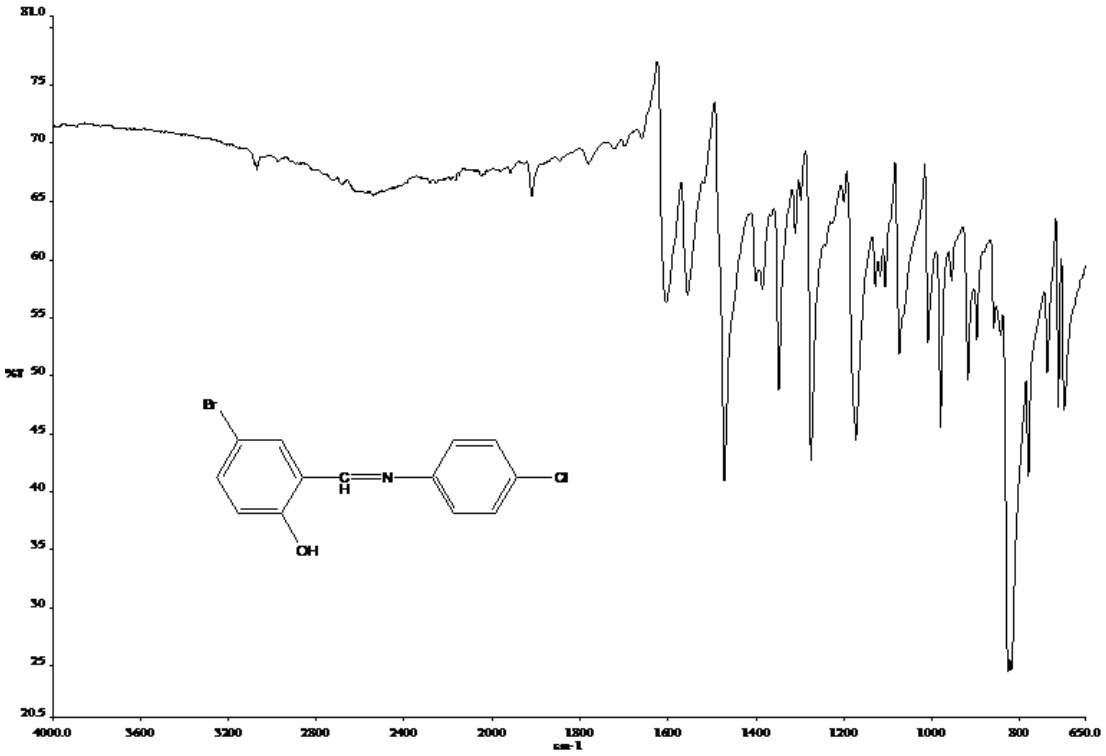


Şekil 5.1.1. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ‘ ün FT-IR spektrumu

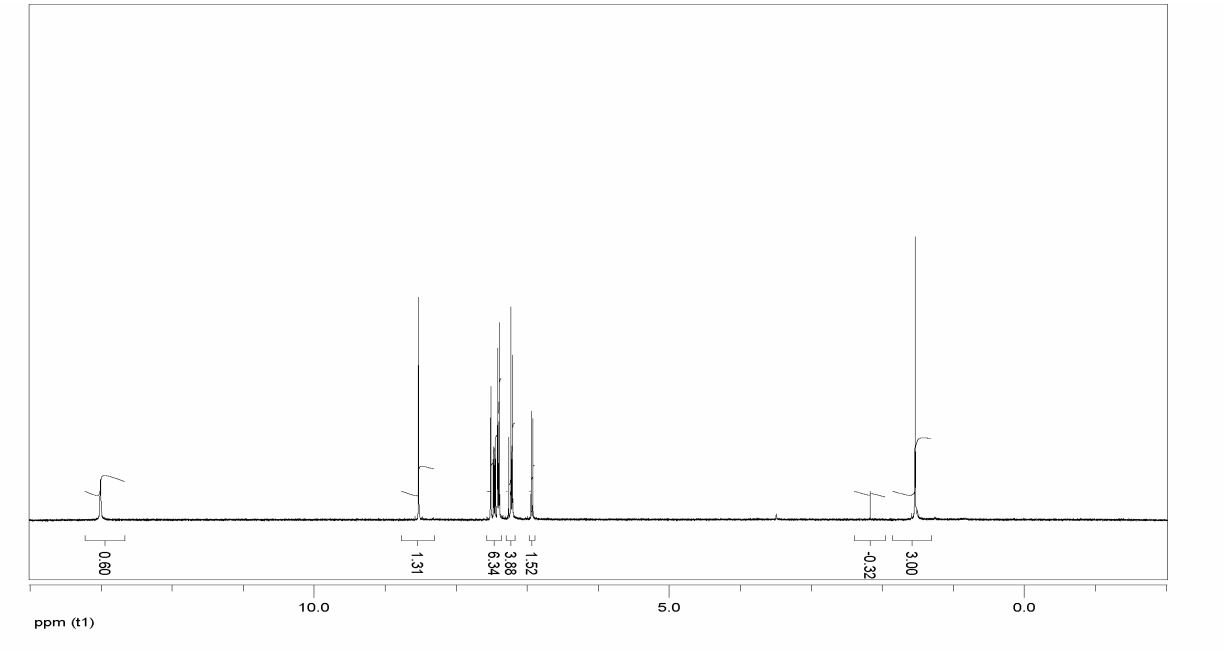


Şekil 5.1.2. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün ^{1}H-NMR spektrumu

5.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün Karakterizasyonu

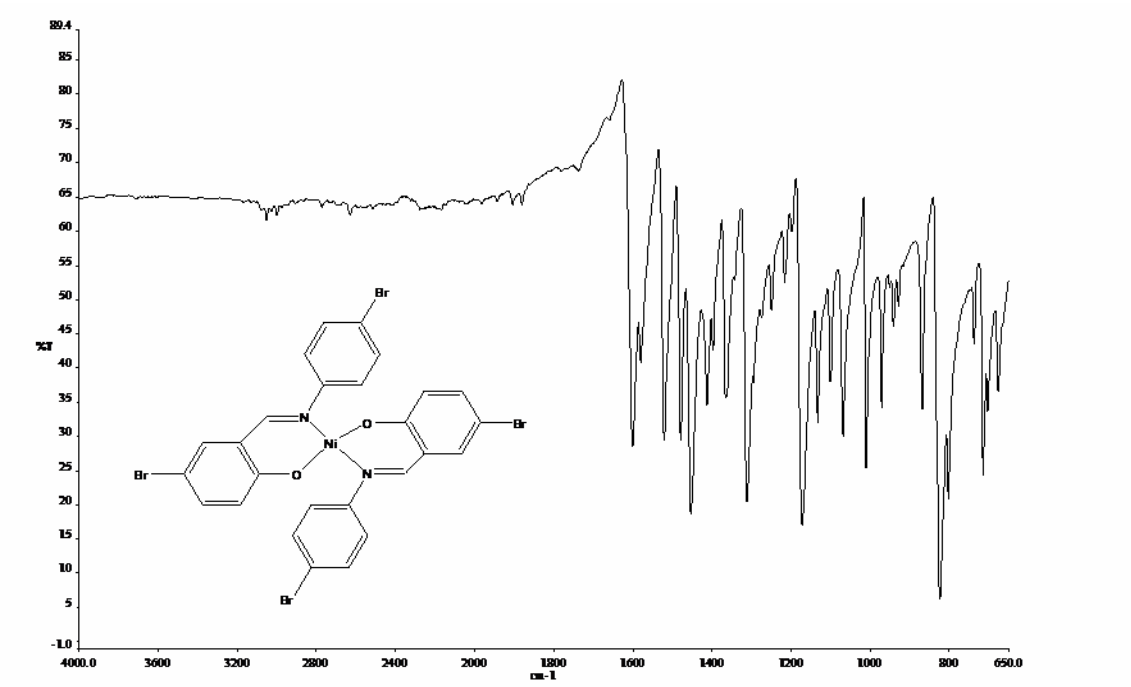


Şekil 5.2.1. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün FT-IR spektrumu

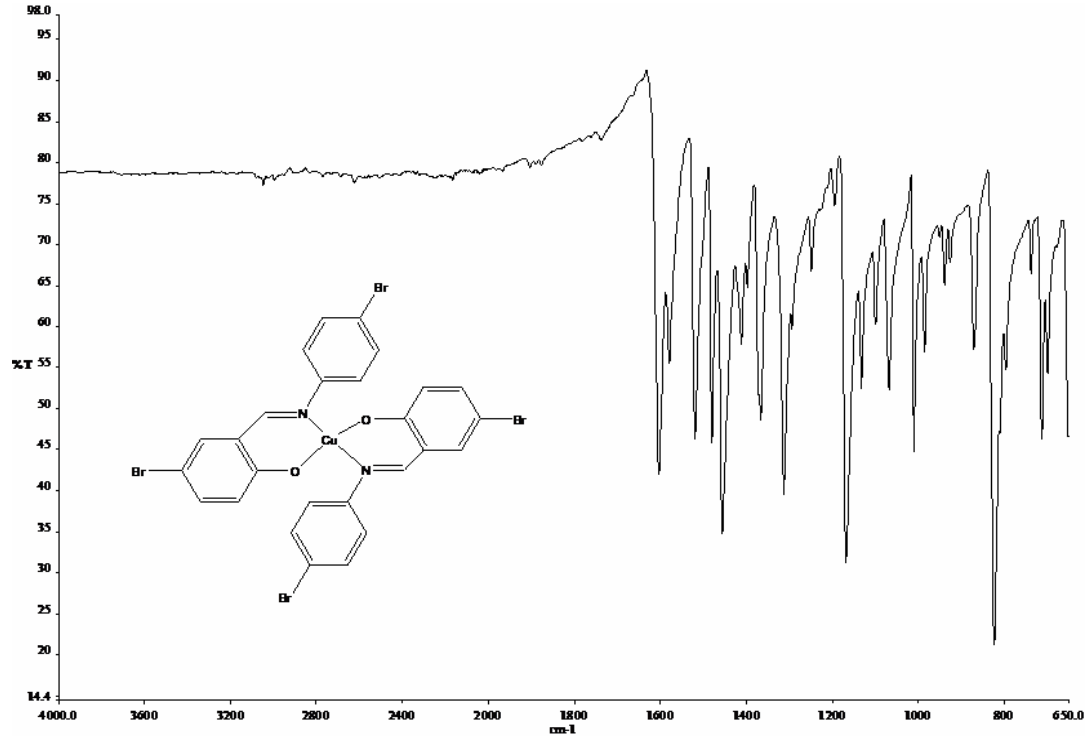


Şekil 5.2.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün 1H-NMR spektrumu

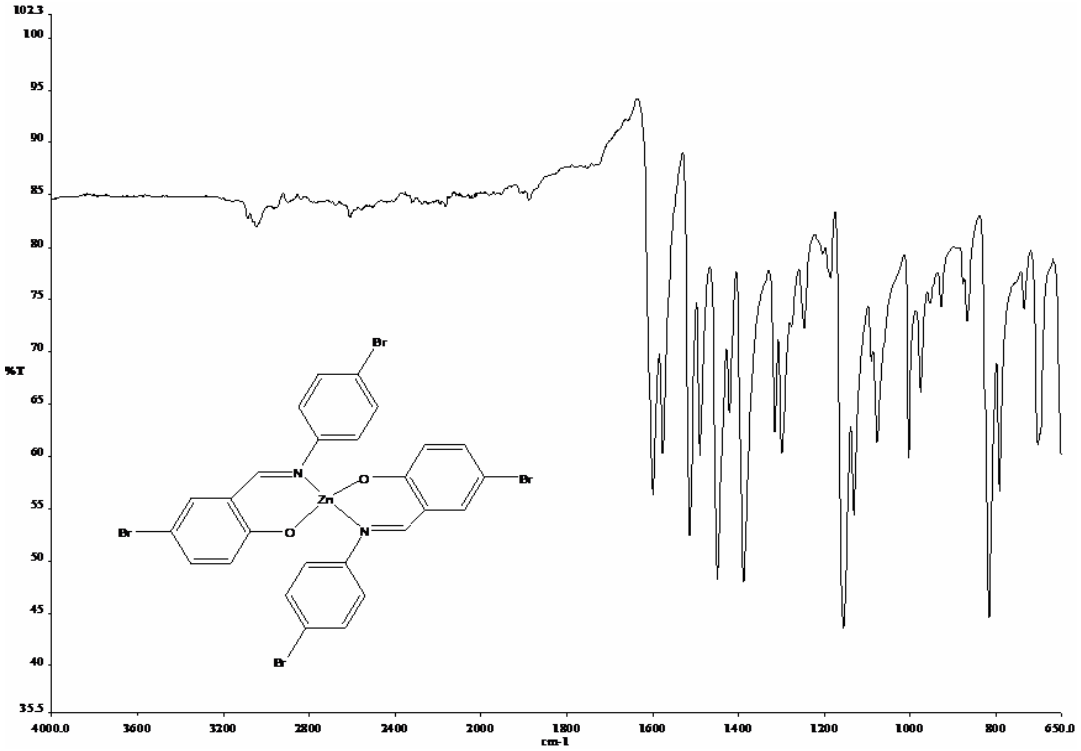
5.3. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) Komplekslerinin Karakterizasyonu



Şekil 5.3.1. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu



Şekil 5.3.2. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Cu(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu

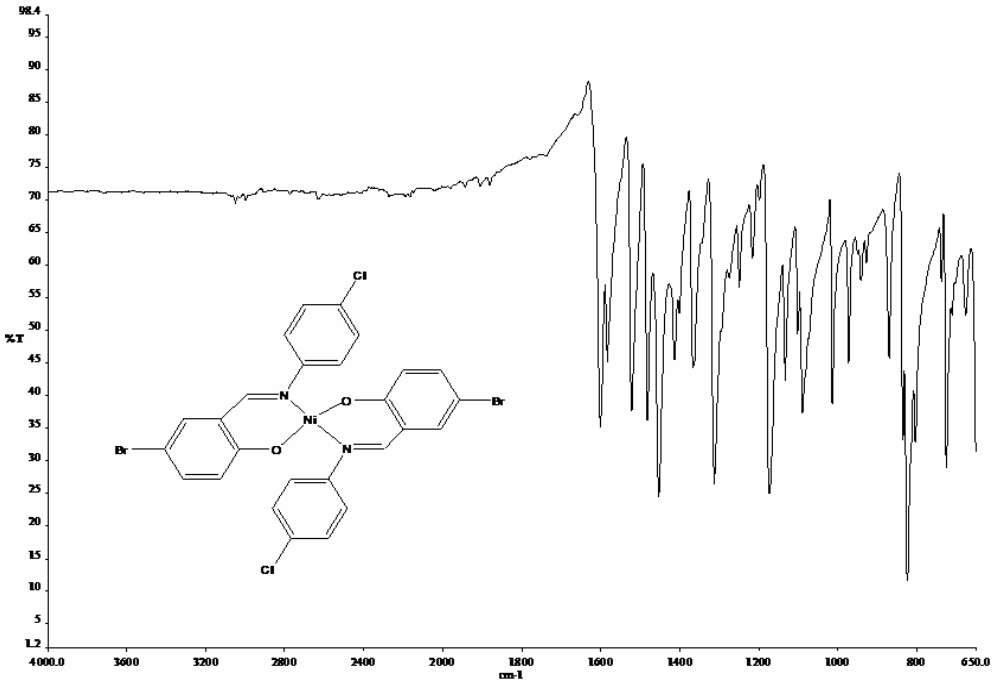


Şekil 5.3.3. 4-bromo-2-((4-bromofenilimino)metil)fenol ' ün Zn(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu

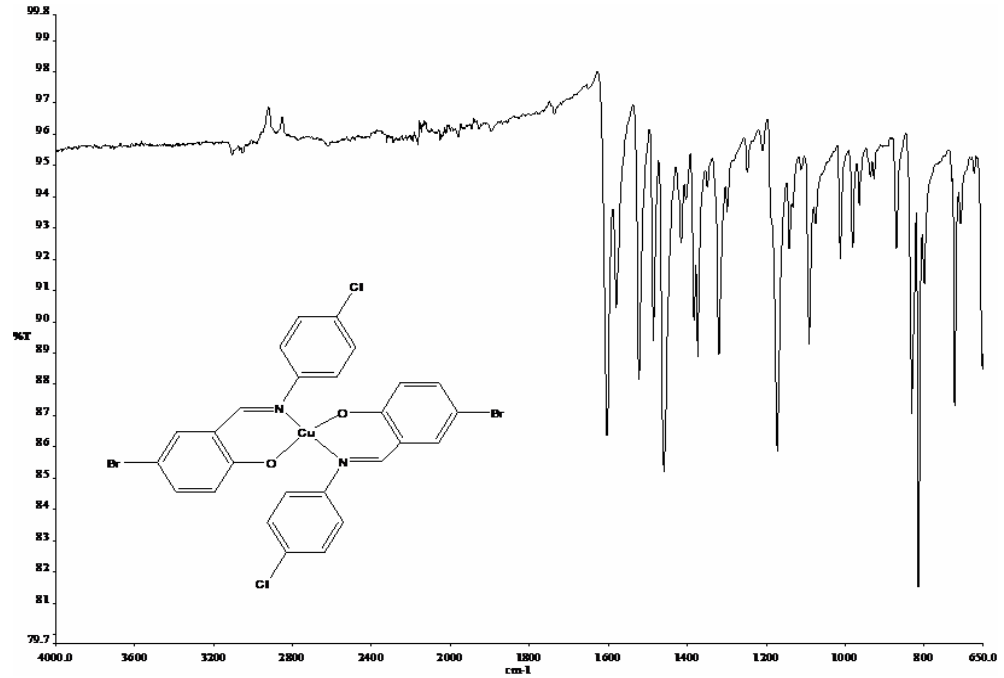
Kompleksler	μ_{eef} B.M	E.N °C	Elementel Analiz%Hesaplanan(Bulunan)			Renk
			C	H	N	
$[Ni(L')_2]$	Dia	>300	40.73 (40.35)	2.10 (2.123)	3.65 (3.64)	Yeşil
$[Cu(L')_2]$	1.704	>300	40.47 (45.95)	2.09 (2.464)	4.15 (4.09)	Kahverengi
$[Zn(L')_2]$	Dia	>300	40.38 (40.25)	2.09 (2.11)	3.62 (3.60)	Sarı

Tablo 5.3.1. Komplekslerin E.N, B.M ve Elementel analiz sonuçları

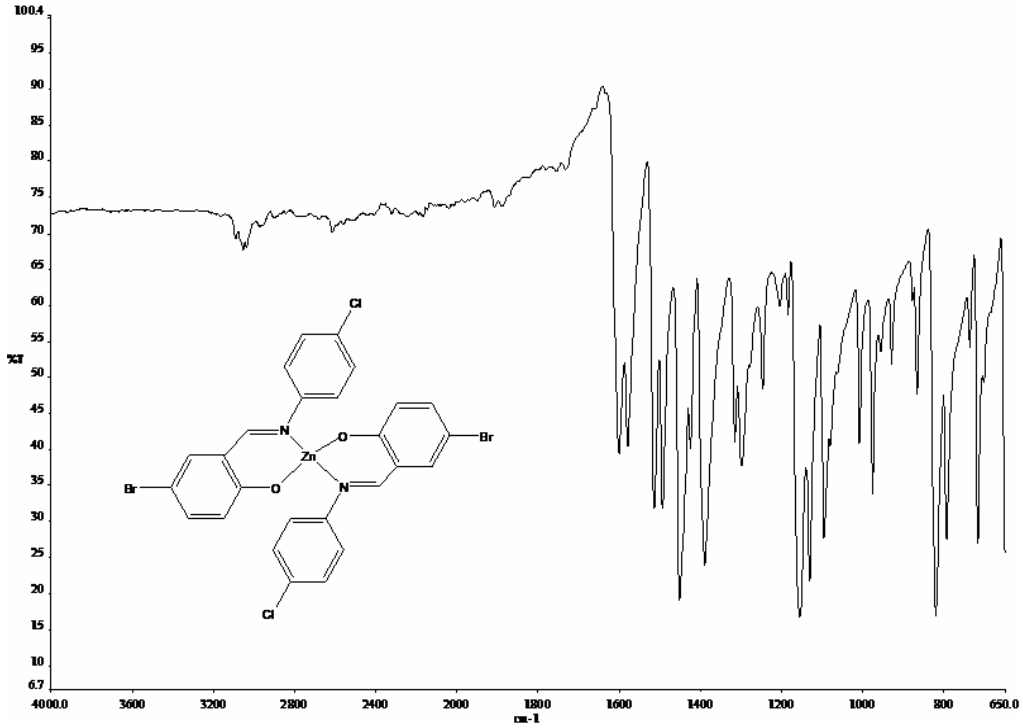
5.4. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II), Cu(II), Zn(II) Komplekslerinin Karakterizasyonu



Şekil 5.4.1. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ' ün Ni(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu



Şekil 5.4.2. 4-bromo-2-((4-klorofenilimino)metil)fenol ‘ ün Cu(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu



Şekil 5.4.3. 4-bromo-2-((4-kolrofenilimino)metil)fenol ‘ ün Zn(II) Kompleksinin FT-IR spekturumu

Kompleksler	μ_{eef} B.M	E.N °C	Elementel Analiz%Hesaplanan(Bulunan)			Renk
			C	H	N	
$[Ni(L^{''})_2]$	Dia	>300	46.07 (40.35)	2.38 (2.123)	4.13 (3.64)	Yeşil
$[Cu(L^{''})_2]$	1.7	>300	45.47 (45.95)	2.36 (2.464)	4.10 (4.09)	Kahverengi
$[Zn(L^{''})_2]$	Dia	>300	45.62 (40.25)	2.36 (2.11)	4.09 (3.60)	Sarı

Tablo 5.4.1. Komplekslerin E.N, B.M ve Elementel analiz sonuçları

6. KAYNAKLAR

A. Elmali, Nonlinear optical properties of bis[(p-bromophenyl-salicylaldiminato)chloro]iron(III) and its ligand N-(4-bromo)-salicylaldimineChemical structure of the iron(III) complex and its ligand, Chemical Physics, 309 (2005) 251–257

Agrawal, Y.K., Talati, J.D., Shah, M.D., Desai, M.N. and Shah, N.K. 2004. Schiff bases of ethylenediamine as corrosion inhibitors of zinc in sulphuric acid. Corrosion Science, 46(3), 633-651.

Aksu M., "Çinko(II)Kadmiyum(II) ve Hg(II) İyonları ile Schiff Bazları Arasında Mono-, Di- ve Tri nükleer Komplekslerin Hazırlanması ve Analitik Amaçla Kullanılabilirliklerinin Araştırılması" , Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 14-19 (200).

Amirkhanov, V.M., Bundya E.A., Trush V.A., Ovchynnikov V.A. and Zaitsev V.N. 1999. Coordination compounds of Co(II), Ni(II), Mn(II), and Zn(II) with new representative of carbacylamidophosphates–potential anticancer drugs. 5th International symposium on applied bioinorganic chemistry. Corfu, 13-17, Greece.

Bağcı, E. and Dığrak, M. 1996. Antimicrobial activity of essential oils of some abies (Fir) species from Turkey. Flavorand Fragrance Journal, 11, 251-256.

Beur, A.W., Jkirby W.M.M. and Turck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by standardised single disc method. Am. J. Clin. Pathol, 44, 493- 496.

Bradshaw, L.J. 1992. Laboratory Microbiology. Fourth Edition. Printed in the United States of America, 436 s., New York.

Campel, M.S.M. 1975. Coord. Che. Rev, 15- 279.

Chohan, Z.H., Farooq, M.A., Scozzafava, A. and Supuran, C.T. 2002. Antibacterial Schiff bases of oxalyl-hydrazine/daimide incorporating pyrrolyl and salicylyl moieties and of their zinc(II) complexes. J.Enzyme Inhib. Med Chem, 17(1),1-7.

Chohan, Z.H., Rau, A., Noreen, S., Scozzafava, A. and Supuran, C.T. 2002. Antibacterial cobalt(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of nicotinic acidderived Schiff bases. J.Enzyme Inhib. Med Chem, 17(2),101-6.

Clarke, E.G.C. 1974. Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-modern material. The Pharmaceutical Press, 452 p., London.

Colacio E., Cuesta R., Ghazi M., Huertas M.A., Moreno J.M. and Navarrete A. 1997. Inorg Chem, 36, 1652-1656.

Collins, C.H., Lyne, P.M. and Grange, J.M. 1989. Microbiological Methods. Sixth Edition, Butterorths& CoLtd. 410 p., London.

Costmagna, J., Vargas, J., Latorre, A., and Mena, G. 1992.

Coordination Chemistry Rewiews. 119,67-88.

Data, S., Banerjee, P., Banerjee, R.D., Sarkar, G.M., Saha, S.K., Dey, K., Maiti, R.K., Sen, S.K. and Bhar J.K. 1982. Antimicrobial, insect sterilizing and ovicidal activity of some oxo-vanadium(IV) and oxo-vanadium(V) complexes. Agents Actions. 12(4), 543-51.

Desai, M.N., Desai, M.B., Shah, C.B. and Desai, S.M. 1986. Schiff bases as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acit solutions. Corrosion Science, 26, 827.

Dığrak, M., Selvi, S., Ahmedov, M.A. ve Bağcı, E. 1997. 1,5-dien-3ol'lerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi. XII. Ulusal Kimya Kongresi, Y.Y Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kongre Özetler Kitabı, 677 s., Van

Dığrak, M., Cansiz, A., Ahmedov, M. A. ve Bağcı, E. 1996. Bazı tetrahidrofran türevlerinin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. XIII. Ulusal Biyoloji Kongresi, İstanbul.

Donelly, T. H. 1996. The origins of use of antioksidants in foods. J. Of Chemical Education, 73, 2, 158-162.

Ermiş, E., Berber, H. ve Dal, H. 2005. N-(2,2¢-metilenbis(metoksifenil)-salisilidin ve n-(2,2¢-metilenbis(metoksifenil)-2-hidroksi-1-naftalidin-metilamin bileşiklerinin sentezi ve fenol-imin keto-amin tautomerlerinin araştırılması, XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Kuşadası.

Fessenden, R.J., Fessenden, S.S., , "Organic Chemistry 4th. Ed.", *Brooks/Cole Publishing Company*, California, (1980).

Fioravanti, R., Biava, M., Donnarumma, S., Porretta, GC., Simonetti, N., Villa, A., Porta-Puglia, A., Deidda, D., Mualla, C. and Pompei, R. 1996. Synthesis and microbiological evaluations of (N-heteroaryl) arylmethanamines and their Schiff bases. Farmaco, 51(10), 643-52.

Fiarowski, A., Glowiak, T., Koll, A., 1999. "Strengthening of the intramolecular O....H.....N hydrogen bonds in Schiff bases as a result of steric repulsion". J Mol Struct. 484, 75-89.

Franco, E., Lopez, E., Mendiola, M.A and Sevilla, M.T. 2000. Polyhedron, 441.

Freedman, Harold, H., 1961. "Intramolecular H-Bonds. I. A Spectroscopic study of the hydrogen bond between hydroxyl and nitrogen". J Am Chem Soc. 83, 2900-2905.

Grabaric, Z. 1993. Anal.Letter 26(11), 2455-2

Güler E, 2009. Synthesıs of three new vic-dıoximes and their nickel(II) and copper(II) complexes, Journal of the Chilean Chemical Society, 54, 163-167.

Güler E, Koçyiğit Ö, 2009. The İnvestigation of Complexation Properties and synthesis of the (salen and salophen)-bridged Fe/Cr(III) capped complexes of the novel Schiff bases, Journal of İnclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 67, 29-37.

Hearn, J. and Cynamon, H. Michael. 2003. Design and synthesis of antituberculars: preparation and evaluation against Mycobacterium tuberculosis of an isoniazid Schiff base. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy, JAC 53(2).

Jianhua, W., Wen, L. and Yuanliang, W. 2003. The new Progress in the studies on antibacterial proprties of Schiff bases and its metal complexes. Taylor&Francis, 178(12), 2563-2579.

K. Kanmani Raja D. Easwaramoorthy S. Kutti Rani J. Rajesh , Y. Jorapur S. Thambidurai PR. Athappan G. Rajagopal 2009 Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 303 52–59

Karlin, KD. and Tyekkerz, L. 1993. Bioorganic Chemistry of Cupper. Chapman and Hill, NewYork.

Kelland, L.R., Barnard, C.F., Mellish, K.J., Jones, M., Goddard, P.M., Valenti M., Bryant, A., Murrer, B.A. and Harap, K.R. 1994. A novel trans-platinum coordination complex possessing in vitro and in vivo antitumor activity. Cancer Res. 54, 5618-5622

Kim, C. and Yoong-He, L. 1992. Synthesis and evaluation of uracil-6-carboxaldehyde Schiff bases as potential antitumor agents, Korean J. of Med. Chem., 2(1).

Klayman, D.L., Scovill, J.P., Bartosevich, J.F. and Bruce, J. 1983. J.Med. Chem, 26-35.

Klonberg, F., Muetterties, E.L. and L.J., 1968, Inorganic Chemistry, 7, 2273.

Köksal, H., Dolaz, M., Tümer, M. and Srin, S. 2001. Copper (II), Cobalt (III), Nickel (II), Palladium (II) and Zinc (II) complxes of the Schiff Base Ligands derived from 2,6-diacetylpyridine and phthaldialdehyd. Synth React Inor Met-Org Chem, 31(7), 1141-1162.

Kuduk, J. and Trynda, L. 1994. Impact of K2PtCl6 on the structure of human serum albumın and its binding ability of heme and bilirubin. J. of Inorg. Biochem., 53, 4, 249-260.

Kurşunlu, A. N., 2008. "Bazı klorlu Schiff bazlarının sentezi ve immobilizasyon uygulamaları". Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Konya.

Mirabelli, C.K., Hill D.T., Faucette L.F., McCabe F.L., Girard G.R., Bryan D.B., Sutton, B.M., Bartus, J.O., Crooke, S.T. and Johnson, R.K. 1987. Antitumor activity of bis(diphenylphosphino)alkanes, their gold(I) coordination complexes, and related compounds. J. Med. Chem, 30, 2181 90

Mutterties, E.L., Rhodin, T.N., Band, E., Brucker, G.F. and Pretzar, W.R. 1979. Chem Rev,. 79-91.

Niederhoffer, E.C, Timmons, J.H., Martel, A.G. 1984. Chem. Rev, 84-137.

Özçelik, S. 1992. Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuvar Klavuzu. Fırat Üni. Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 1, 135 s., Elazığ.

Özdemir Ü., "Çeşitli Mangan ve Kobalt Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Yeşil Bitkilerin Fotosentezindeki Katalizör Rollerinin İncelenmesi", Doktora Tezi**,** *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2000).

Pandeya, S.N, Sriram, D., Nath, G. and DeClercq, E. 1999. Synthesis, antibacterial antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide Eur. J. Pharm Sci, 9(1), 25-31.

Patai, S. 1970. Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond., pp. 238-247, Wiley Newyork.

Patel, V. K., Vasanwala, A. M. and Jejurkar, C. R. 1989. Synthesis of mixed Schiff base complexes of Cu (II) and Ni (II) and their spectral, magnetik and antifungal studies. Indian Journal of Chemistry, 28A, 719-721.

Parekh, J., Inamdhar, P., Nair, R., Baluja, S. and Chanda, S. 2005. Synthesis and antibacterial activity of some Schiff bases derived from 4-aminobenzoic acid. J. Serb. Chem. Soc., 70 (10), 1155–1161.

Pfeiffer, P., Hesso, T., Pfitzner, H., School, W. and Thielert, H. 1937. Innere Komplexalze der Aldimun und Azzoreihe, 149, 217-296.

Raman, N., Kulandaisamy, A. and Jeyasubramanian, K. 2002. Synthesis, structural characterization, redox and antimicrobial studis of Schiff base copper(II), nickel(II), cobalt(II), manganase(II), zinc(II) and oxovanadium(II) complexes derived from benzil and 2-aminobenzyl alcohol. Polish J. Chem., 76, 1085-1094.

Raman, N., Muthuraj, V., Ravichandran, S. and Kulandaisamy, A. 2003. Synthesis, characterisation and electrochemical behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from acetylacetone and p-anisidine and their antimicrobial activity. Proc. Indian Acad. Sci (Chem. Sci.), 115(3),161-167

Raman, N., Muthuraj, V., Ravichandran, S. and Kulandaisamy, A. 2003. Synthesis, characterisation and electrochemical behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from acetylacetone and *p*-anisidine and their antimicrobial activity. Proc. Indian Acad. Sci., 115-161.

Raman, N. and Ravichandran, S. 2005. New neutral Schiff base and its metal complexes derived from mannich base, N-(1-Morpholinobenzyl) acetamide. Polish J. Chem., 79, 1107-1114.

Raman, N. and Thangaraja, C. 2005. Synthesis, structural characterization, cyclic voltammetric and antibacterial studies of tetraaza 13-membered macrocyclic copper(II), nickel(II), cobalt(II) and zinc(II) complexes derived from the Schiff base 3-salicylidene -2,4-di (imino-4'-antipyrinyl) pentane and o- phenylenediamine. Polish J. Chem., 79, 1123-1134.

Rao, N.S. and Reddy, M.G. 1990. Studies on the synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of Schiff base derived from ninhydrin and glycine. Biol. Met., 3(1),19-23.

Rho, Y.S., Kim S.A., Jung J.C., Shin C.C. and Chang S.G. 2002. Anticancer cytotoxicity and nephro- toxicity of the new platinum (II) complexes containing diaminocyclohexane and glycolic acid. Int. J. Oncol., 20, 929-35

Rios, J.J., Reico, M.C. and Villar, A. 1988. Antimicrobial screening of natural products. J. Entho. Pharmacol. J. Entho. Pharmacol., 23, 127-149

Schiff, H. 1869. Liebigs Annlen der Chemie, 150, 197.

Scovill, J.P., Klayman, D.L, Lambos, C., Childs, G.E. and Nortsch, J.P. 1984. J. Med. Chem, 27-87.

Serin, S. ve Gök, Y. 1988. Hidroksi Schiff bazı metal komplekslerinin tekstil boyamacılığında kullanılabilirliğinin incelenmesi. Doğa, 12,325-331.

Shailendra, A., Baharti, N., Garza, T.E., Delia, E., Vega, Cruz, Garza J.C., Saleem, K., Naquia, and Azama, A. 2001. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 11, 2675.

Sharma, P. K. and Dubey, S. N. 2002. Synthesis and structural studis of iron (II) complexes with N-salicylidene-and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) amino acids. Ind. J.Chem., 33A, 1113-1115

Singh, R.B. and Garg, B.S 1978. Talanta, 25,619.

Tarafder, M.T.H., Saravanan, N., Ali, A.M., Kasbollah, A., Crouse, K.A. and Yih, K.Y. 2001. Some nitrogen sulfur compounds: Bondings and biological properties. As. Pac. J. Mol. Biol. & Biotech., 9(1), 38-44.

Tarafder, M.T., Kasbollah, A., Saravanan, N., Crouser, K.A., Ali, A.M. and Tin, O.K 2002. S-methyldithiocarbazate and its Schiff bases: evaluation of bondings and biological proporties. Biochem Mol Biol Biophys, 6(2),85-91

Treshchalina, E.M., Konovalova, A.L., Presnov, M.A, Chapurina, L.F. and Belichuk, N.I. 1979. Antitumor properties of mixed coordination compounds of copper (II) and alpha-amino acids. Dokl. Akad. Nauk, 248,1273-6

Yang, P. and Guo, M. 1999. Coord. Chem. Rev., 185-186, 189-211.

Yılmaz İ. 2003. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of the Schiff bases derived from 2,4-disubstituted thiazoles and 3-methoxysalicylaldehyde, and their cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes. Transition Metal Chemistry, 28(4), 399 – 404.

Zeishen, W. , Huixia, W., Zhenhuan, Y. and Changhai, H. 1987. XXV. International Conference on Coordination Chemistry, Book of Abstracts, pp. 663.

Zeishen, W., Zigi, G. and Zhenhuan, Y. 1990. Synthesis, characterization and anticanser activity of L – alanin Schiff base complexes of cooper (II), zinc(II), an cobalt (II) . Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem, 20 (3), 335 – 344.

7. EKLER

7.1. Nutrient Broth Besiyeri

İçerik (g/litre) : Pepton 5.0; meat ekstrakt 3.0

Hazırlanışı : 8g/litre. pH: 7.0 ± 0.2 (25 °C)

Sterilizasyon : 1 atm basınç altında 121 °C' de 15 dakika otoklav edilir.

7.2. Müller Hinton Agar Besiyeri

İçerik (g/litre) : Meat infusion 2.0; casein hydrolysate 17.5; nişasta 1.5; agar-agar 13.

Hazırlanışı : 8g/litre. pH: 7.0 ± 0.2 (25 °C)

Sterilizasyon : 1 atm basınç altında 121 °C' de 15 dakika otoklav edilir.

ÖZGEÇMİŞ

Selvi Merve DEĞİRMENCİOĞLU, 1984 yılında Adana' da doğdu. İlk ve orta öğrenimini 2002 yılında Adana' da tamamladıktan sonra 2003 yılında Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2007 yılında Lisans öğrenimini bitirdi ve aynı yılın güz döneminde Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Anabilim dalında tezli yüksek lisans yapmaya başladı.