T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

NİTROKSİL RADİKALLERİ TEMELİNDE YENİ PARAMANYETİK LİGANTLARIN BAZI GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK, MANYETİK VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ramazan TATSIZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2015

Prof. Dr. Veli KASIM danışmanlığında, Ramazan TATSIZ' ın hazırladığı **"Nitroksil Radikalleri Temelinde Yeni Paramanyetik Ligantların Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik, Manyetik ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi"** konulu bu çalışma 15/09/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Danışman : Prof. Dr. Veli KASIM .....

Üye : Prof. Dr. Sinan UYANIK .....

Üye : Prof. Dr. Vefa AHSEN .....

Üye : Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ .....

Üye : Doç. Dr. Fatih ASLAN .....

Bu Tezin Kimya Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.

Prof. Dr. Sinan UYANIK
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma HÜBAK tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 13036

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
ÇİZELGELER DİZİNİ vii
SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR viii
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 5
2.1. Azo Bileşikleri 5
2.1.1. Azo bileşiklerinin genel özellikleri 5
2.1.3. Azo boyar maddelerinde steroizomeri 8
2.1.4. Azo-hidrazon tautomerisi 8
2.1.5. Azo bileşiklerin sentezi 9
2.1.6. Azo bileşiklerinin spektroskopik özellikleri 10
2.1.7. Azo bileşiklerin uygulamaları 11
2.1.8. Azo bileşiklerin güvenliği 12
2.2. Azo-Azometin bileşikleri 12
2.3. Schiff Bazı 14
2.3.1. Schiff bazlarının yapısı ve genel özellikleri 14
2.3.2. Schiff bazı sentezi 15
2.3.3. Schiff bazlarının tautomerizmi 16
2.3.4. Hidrojen bağı 17
2.3.5. Schiff bazılarının metal kompleksleri 17
2.3.6. Schiff bazı uygulamaları 18
2.4. Nitroksit Radikallerin Genel Kimyası 19
2.4.1. Nitroksitin elektronik yapısı 19
2.4.2. Nitroksitin temel yapı taşı 19
2.4.3. Nitroksit radikallerin redoks reaksiyonları 21
2.4.4. Nitroksit radikallerin sentezi 23
2.4.5. Nitroksitlerin karakterizasyonu 24
2.5. 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO) 27
2.5.1. TEMPO türevlerin uygulamaları 28
2.5.1.1. Organik sentezde uygulamalar 28
2.5.1.3. Disproporsiyonlaşma reaksiyonu 31
2.5.1.4. Kararlı serbest radikal polimerizasyonu (SFRP) 31
2.6. Serbest radikaller ve oksidatif stres 33
2.7. ESR Spin Etiketleme 33
2.7.1. Nitroksitlerde spin etiketleme 35
2.7.2. DNA ve RNA için spin etiketleri 35
2.7.3. Sisteinler için spin etiketleri 37
2.7.4. Proteinler için spin etiketleri 39
2.7.5. Lipidler için spin etiketleri 41
2.7.6. Enzimler için spin etiketleri 42

2.7.7. Membranlar için spin etiketleri 44
2.7.8. Amino asitler için spin etiketleri 44
2.7.9. Şekerler için spin etiketleri 46
2.7.10. Nükleotidler için spin etiketleri 48
2.7.11. İmmunokimya için spin etiketleri 49
2.7.12. Bağlama-yeri yapı için spin etiket probları 50
2.7.13. Kofaktörler ve protez grupları için spin etiketleri 50
2.7.14. Antioksidanlar ve antikanser için spin etiketleri 51
3. MATERYAL ve YÖNTEM 65
3.1. Materyal 65
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler 65
3.1.2. Kullanılan kimyasallar 65
3.1.3. Kullanılan cihazlar 66
3.2. Yöntem 67
3.2.1. Halojen içeren azo bileşikleri sentezi için genel yöntem 67
3.2.2. Halojen içeren azo bileşikleri (4a-i) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 68
3.2.2.1. (E)-2-hidroksi-5-(fenildiazenil)benzaldehit (4a) 68
3.2.2.2. (E)-5-((2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4b) 69
3.2.2.3. (E)-5-((2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4c) 69
3.2.2.4. (E)-5-((2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4d) 70
3.2.2.5. (E)-5-((4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4e) 71
3.2.2.6. (E)-5-((4- klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4f) 71
3.2.2.7. (E)-5-((4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4g) 72
3.2.2.8. (E)-5-((2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4h) 72
3.2.2.9. (E)-5-((3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4i) 73
3.3.1. (4a-i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu için genel yöntem 73
3.3.2. (4a-i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşiklerin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 74
3.3.2.1. (4a) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6a) 74
3.3.2.2. (4b) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu oluşan bileşik (6b) 75
3.3.2.3. (4c) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6c) 75
3.3.2.4. (4d) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6d) 76
3.3.2.5. (4e) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6e) 77
3.3.2.6. (4f) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6f) 77
3.3.2.7. (4g) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6g) 78
3.3.2.8. (4h) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6h) 79
3.3.2.9. (4i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6i) 79
3.4.1. (6a-i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 80
3.4.2. (6a-i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 81
3.4.2.1. (6a) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7a) 81
3.4.2.2. (6b) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7b) 82
3.4.2.3. (6c) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7c) 83
3.4.2.4. (6d) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7d) 83

3.4.2.5. (6e) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7e)..... 84
3.4.2.6. (6f) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7f)..... 85
3.4.2.7. (6g) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7g) 86
3.4.2.8. (6h) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7h) 86
3.4.2.9. (6i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7i)..... 87
3.5.1. (6a-i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 88
3.5.2. (6a-i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 89
3.5.2.1. (6a) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8a)..... 89
3.5.2.2. (6b) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8b) 90
3.5.2.3. (6c) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8c)..... 91
3.5.2.4. (6d) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8d) 91
3.5.2.5. (6e) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8e)..... 92
3.5.2.6. (6f) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8f)..... 93
3.5.2.7. (6g) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8g) 94
3.5.2.8. (6h) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7h) 94
3.5.2.9. (6i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8i) 95
3.6.1. (6a-i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 96
3.6.2. (6a-i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 97
3.6.2.1. (6a) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9a)..... 97
3.6.2.2. (6b) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9b)..... 97
3.6.2.3. (6c) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9c)..... 98
3.6.2.4. (6d) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9d)..... 99
3.6.2.5. (6e) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9e)..... 100
3.6.2.6. (6f) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9f)..... 100
3.6.2.7. (6g) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9g)..... 101
3.6.2.8. (6h) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9h)..... 102
3.6.2.9. (6i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9i) 103
3.7.1. (6a-i) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem..... 103
3.7.2. (6c-g) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri 104
3.7.2.1. (6c) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10c)..... 104
3.7.2.2. (6d) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10d) 105
3.7.2.3. (6e) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10e)..... 106
3.7.2.4. (6f) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10f)..... 106
3.7.2.5. (6g) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10g) 107
3.8. Antikanser Özelliklerinin İncelenmesi 108
3.8.1. Hücre Hatları ve Hücre Kültürü..... 110
3.8.2. Sıvı azot tankından alınan hücrelerin kültürünün yapılması ve tripsinizasyonu 111
3.8.3. Hücre sayımı 111
3.8.4. Bileşiklerin hücre kültürü için hazırlanması 112
3.8.5. Hücre kültürü etken dozunun hesaplanması 112

3.8.6. Bileşiklerin sitotoksik etkisinin MTT yöntemi incelenmesi 113
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 115
4. TEMPO Türevlerinin Sentezi ve Fiziksel Özellikleri 115
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri 115
4.1.1. Sentez 115
4.2. Bileşiklerin Spektroskopik Özellikleri 117
4.2.1. IR spektrumları 117
4.2.2. UV-vis spektrumları 119
4.2.3. Elementel analiz verileri 122
4.2.4. ESR spektrumları 124
4.2.5. Manyetik süsebtibilite 125
4.2.6. X-ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle kristal yapı analizi 125
3.2.6.1. (6i) Bileşiğinin kristal yapı analizi 126
4.2.7. MTT testi sonuçları 128
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 130
KAYNAKLAR 138
ÖZGEÇMİŞ 159
EKLER 160
Ek-1 Sentezlenen bileşiklerin FT-IR/ATR spektrumları 160
Ek-2 Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumları 185
Ek-3 Sentezlenen bileşiklerin ESR(EPR) spektrumları 191

ÖZET

Doktora Tezi

NİTROKSİL RADİKALLERİ TEMELİNDE YENİ PARAMANYETİK LİGANTLARIN BAZI GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK, MANYETİK VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ramazan TATSIZ

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Veli KASIM
Yıl: 2015, Sayfa: 202

Bu çalışmada ilk defa yeni tip 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (4-NH_2-TEMPO) kararlı nitroksil radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminler ve onların **Cu(II), Zn(II), Pd(II)** ve **Co(II)** kompleksleri sentezlenmiştir. Bu spin etiket özelliğine sahip olan bileşiklerin yapıları spektroskopik tekniklerle (Manyetik Süsebtibilite, FT-IR/ATR, UV-vis, ESR ve X-ışını) ile aydınlatılmıştır. Bu çalışmada 9 adet azo-azometin-salisilaldiminler (**4a-i)** ve 9 adet 4-NH_2-TEMPO radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminler **(6a-i)** sentezlenmiştir. Bu 9 adet 4-NH_2-TEMPO radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminlerin **Cu(II)** (**7a-i), Zn(II) (8a-i), Pd(II) (9a-i),** ve **Co(II) (10c-g)** kompleksleri sentezlenmiştir. Azo-azometin-TEMPO salisilaldimin **(6a-i)** radikallerinin, **Cu(II)** (**7a-i)** komplekslerinin, **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinin, ve **Pd(II) (9a-i)** komplekslerinin etkin manyetik momentumlarının sırasıyla 1.50-1.62 μ_B, 2,50-3.34 μ_B, 2,17-2,61 μ_B ve 2.17-2.81 μ_B aralığında olduğu bulunmuştur. Bu değerler hem ligantlar hem de kompleksler için beklenen teorik spin manyetik momentum değerlerinin altında ve üstünde bulunmuştur. Bu beklenmedik değerlerin bileşiklerdeki moleküller arası ferromanyatik ve antiferromanyetik etkileşimden kaynaklandığı varsayılmıştır. ESR ile yapılan incelemelerde **(6a-i)** ligantlarının, **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinin ve **Pd(II) (9a-i)** komplekslerinin g-faktör değerleri sırasıyla 2.00767-2.00910, 2.00866-2.00998 ve 2.00675-2.00998 olarak bulunmuştur. **(6a-i)** ligantları ve **Pd(II) (9a-i)** komplekslerinin katı halde ERS spektrumları singlet ve sıvı halde ise triplet, **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinin ise multiplet şeklinde gözlenmiştir. Bu farklılık **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinde radikaller arası etkileşimin olduğunu göstermektedir. Ayrıca **6a, 6b, 6e, 6f, 6g, 6h** ve **6i** ligantlarının PC3 (insan androjen duyarsız beyin metastazı prostad kanseri hücre hattı), HELA (insan serviks adenokarsinom hücre hattı) ve kontrol olarak PNT1A (normal prostad hücre hattı) hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktiviteleri MTT yöntemi ile ölçüldü. Bu ligantlar içerisinde en güçlü sitotoksik etkiyi **6i** (IC_{50} 7,3 μM) maddesinin gösterdiği, sentezlenen maddelerden en çok etkilenen hücre hattının serviks kanser hücreleri olduğu (HELA) tespit edilmiştir. Bu çalışmalar Harran Üniversitsi Biyoloji Anabilim Dalı (Mikrobiyoloji ve Molekülerbiyoloji Laboratuarı)'nda yapılmıştır. Çalışmamızda **(6i)** bileşiğinin tek kristali elde edilmiş ve moleküler yapısının aydınlatılması için X-ışını kırınımı tekniği kullanılmıştır. $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$ kapalı formülüne sahip asimetrik birim hücrede kristalografik olarak birbirinden bağımsız olarak iki molekülün olduğu gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Anilin, Azo, Salisilaldehit, Schiff bazı, 4-NH_2-TEMPO, Kompleks, Antikanser Etki.

ABSTRACT

PhD Thesis

NITROXYL RADICALS BASED ON SOME NEW PARAMAGNETIC TRANSITION METAL COMPLEXES OF LIGANDS SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC, MAGNETIC AND INVESTIGATION OF ANTİCANCER EFFECTS

Ramazan TATSIZ

Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Veli KASIM
Year: 2015, Page: 202

New type azo-azomethine-salicylaldimines containing 4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (4-NH_2-TEMPO) stable nitroxyl radical and their **Cu (II), Zn (II), Pd(II)** and **Co(II)** complexes were synthesized in this study for the first time. Structures of these compounds which have spin label feature were determined by spectroscopic techniques (Magnetic Susceptibility, FT-IR/ATR, UV-vis, ESR and X-ray). In this study, nine azo-azomethine-salicylaldimines (**4a-i)** and nine azo-azomethine-salicylaldimines containing 4-NH_2-TEMPO radical **(6a-i)** were synthesized. **Cu(II)** (**7a-i), Zn(II) (8a-i), Pd(II) (9a-i),** ve **Co(II) (10c-g)** complexes of these nine nine azo-azomethine-salicylaldimines containing 4-NH_2-TEMPO radical **(6a-i)** were prepared. Spin magnetic momentum of azo-azomethine-TEMPO salicylaldimines radicals **(6a-i), Cu(II)** complexes (**7a-i)**, **Zn(II)** complexes **(8a-i)**, and **Pd(II)** complexes **(9a-i)** were found to be in the range of 1.50-1.62 μ_B, 2,50-3.34 μ_B, 2,17-2,61 μ_B, ve 2.17-2.81 μ_B respectively. These values for both ligands and their complexes were found to be below and above the theoretically expected magnetic momentum values. These unexpected values were found to be because of ferromagnetic and antiferromagnetic interactions between the molecules of these compounds. g-factor values of **(6a-i)** ligands, **Zn(II) (8a-i)** complexes and **Pd(II) (9a-i)** complexes were found by ESR studies as 2.00767-2.00910, 2.00866-2.00998 and 2.00675-2.00998, respectively. **(6a-i)** ligands and **Pd (II) (9a-i)** complexes ESR spectrums were observed as singlet in solid form and triplet in liquid form while **Zn (II) (8-i)** complexes was observed as multiplet. This difference shows that there are complex interactions between **Zn (II) (8a-i)** radicals. Also, cytotoxic activities of **6a, 6b, 6e, 6f, 6g, 6h,** and **6i** ligands were investigated by MTT assay against PC3 (human androgen insensitive brain metastases prostate cancer cell line), HELA (human cervix adenocarcinoma cell line) cancer cells and normal PNT1A (normal prostate cell line) cells as control group. **6i** (IC_{50} 7,3 μM) showed the most potent cytotoxic effect and HELA (human cervix adenocarcinoma cell line) cells were affected most by the synthesized compounds. These studies were carried out in Microbiology and Molecular biology Laboratory of Harran University, Biology department. Single crystal of **(6i)** was obtained and X-ray diffraction technique was used to elucidate its molecular structure. Two independent molecules with $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$ molecular formula in an asymmetric unit cell were observed crystallographically.

KEY WORDS: Azo, Aniline, Salicylaldehyde, Schiff base, 4-NH_2-TEMPO, Complex and Anticancer Effects

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının seçimi, planlanmasında ve yürütülmesinde, benden ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım ve beni sabırla dinleyen hertürlü konuda yardımda bulunan değerli hocam sayın Prof. Dr. Veli KASIM'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasında bana gerek bilgi, gerekse maddi-manevi her konuda yardımlarını esirgemeyen bölümümüz öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Baki TÜRKKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Zafer UYAR'a, Doç. Dr. Fatih ASLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa DURGUN'a, Celal ÇİFTÇİ'ye ve diğer öğretim elemanlarına teşekkür ederim. Ayrıca Antikanser etki çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Harran Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini hiç bir zaman eksik etmeyen iyi ve kötü günlerimde yanımda olan çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren maddi ve manevi her konuda desteklerini gördüğüm anne, baba ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Ayrıca bize bu çalışmamız da maddi olarak destekte bulunan HÜBAK'a teşekkürlerimi sunuyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dipotasyum nitrozodisulfonat 1
Şekil 1.2. Trifenilmetil radikali 2
Şekil 1.3. Trifenilmetil radikalinin mezomerik formları 2
Şekil 2.1. 4-Fenilazo-N,N-dimetilanilin' in konjuge asitlerinin pKa değerleri 7
Şekil 2.2. o-Hidroksiazo bileşiklerinde azo-hidrazon tautomerinin molekül içi hidrojen bağı 7
Şekil 2.3. Azobenzen molekülünün cis ve trans izomerleri ve erime noktaları 8
Şekil 2.4. Cis- şekli oluşturamayan o-hidroksi azo ve o-amino azo bileşikleri 8
Şekil 2.5. 4-Fenilazo-1-naftol' ün tautomerleri 9
Şekil 2.6. Bir azo bileşiğinin genel oluşumu 10
Şekil 2.7. Çeşitli sentetik reaksiyonlar özetlenmiştir 14
Şekil 2.8. Schiff bazlarının genel kondenzasyon reaksiyonu 15
Şekil 2.9. Schiff bazı sentezi reaksiyon mekanizması 16
Şekil 2.10. Keto-Amin ve Fenol-İmin tautomerisi 16
Şekil 2.11. Nikroksitin hibrit rezonasları 19
Şekil 2.12. Nitroksitlerin rezonans biçimleri 19
Şekil 2.13. Bazı önemli nitroksitler 20
Şekil 2.14. Nitroksit radikallerin redoks reaksiyonları 21
Şekil 2.15. TEMPO, hidroksilamin ve N-oxoammonium katyonunun birbirine dönüşümü 21
Şekil 2.16. Fe (II) ile TEMPO'nun indirgenmesi 22
Şekil 2.17. Amin N-oksit ve nitroksit köklerinin kimyasal yapısı 22
Şekil 2.18. Nitroksit radikallerinin rezonans yapıları 23
Şekil 2.19. Bir aminin bir amin N-oksit'e oksitlenmesi 23
Şekil 2.20. Nitroksit bir radikali sterik olarak korunmuş ikincil amin oksidasyonu 23
Şekil 2.21. Bazı yaygın olarak kullanılan radikaller 24
Şekil 2.22. Yaygın TEMPO türevlerinin yapıları 24
Şekil 2.23. Tipik bir Nitroksitin radikalinin ESR spektrumu 26
Şekil 2.24. TEMPO'nun alkollerin oksidasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması 29
Şekil 2.25. Süperoksit radikal ile işlevselleştirilmiş hidroksilamin reaksiyonu. 30
Şekil 2.26. Bir veya daha fazla α-hidrojen atomuna sahip nitroksit radikallerin ayrışması. 31
Şekil 2.27. SFRP'nin genel reaksiyon mekanizması 32
Şekil 2.28. TEMPO'nun türevleri 32
Şekil 2.29. Spin etiketleme tekniğinin basit gösterimi 34
Şekil 2.30. Fremy tuzu (A), porphyrexide (B) ve dört değerli azot (C) 35
Şekil 2.31. Spin etiketli RNA'ların bazıları 36
Şekil 2.32. Spin etiketli Urasil 37
Şekil 2.33. RNA'nın şeker omurgası üzerinde 2 konumunda Spin etiketleme 37
Şekil 2.34. (A) Spin etiketi yan zincirine R1 üreten bir sistein yan zinciri ile methanethiosulfonate sıkma etiketi (MTSSL) reaksiyonu. (B) R1 yan zincir içinde Esnek bağlar gösterilir. (C) MTS-4-oksil spin etiketin kimyasal yapısı. (D) Bir sistein yan zinciri ile bir maleimid sıkma etiket N-(1-oksil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) maleimit reaksiyonu 39
Şekil 2.35. Bazı radikal türleri 39
Şekil 2. 36. Spin etiketli protein modifikasyonları 40
Şekil 2.37. Steroid Nitroksitler 42
Şekil 2.38. Nitroksit içeren amino asitlerin kimyasal yapıları 46
Şekil 2. 39. Spin etiketli glikozitlerin sentezi 47
Şekil 2.40. 6-chloropurine ribotide (LXVIII) ile TEMPOamine (XX)'nun reaksiyonu 48
Şekil 2. 41. Pirolidinil iyodoasetamit XXXIII(a)'e bağlanma reaksiyonu 49
Şekil 2. 42. Bir spin etiketli morfin türevi (XCIV) 49
Şekil 2.43. Sentez mekanizması 50
Şekil 2.44 Sentez mekanizması 51
Şekil 2.45. Bis(N-2,2,5,5-tetramethyl-1-pyrrolidinil-5-substituted-otho-oksi-asetofenoneiminato) Cu(II) radikal kompleksleri 53
Şekil 2.46. 4-X-Ar-benzilidene-imin-N-TEMPO 56
Şekil 2.47. Sterik engelli N-TEMPO-3,5-DTBS radikali 56

Şekil 2.48. (R^1) 2,2,5,5-tetramethyl-3-aminopyrrolidin-1-oxyl, (R^2) 2,2,6,6-tetramethyl-4-amino methylpyperidin-1-oxyl, (R^3) 2,2,6,6-tetramethyl-4-aminomethylpyperidin-1-oxyl 57
Şekil 2.49. N-TEMPO-3,5-di-tert-butil salisilaldimin 58
Şekil 2.50. Radikalleri ve onların 4-6 kompleksinin molekül yapısı 58
Şekil 2.51. Etinil ikameli nükleositler ve 4-azido-TEMPO konjugatlarının yapıları 59
Şekil 2.52. Tris (hidroksimetil) aminometan ile (E) -2-hidroksi-5- (phenyldiazenyl) benzaldehit ve bunun ikame edilmiş türevleri bazı yeni ikame edilmiş polihidroksi azo-azometin bileşiklerinin reaksiyonunu 60
Şekil 2.53. (1-6) Azo ligantların sentezi 61
Şekil 2.54. Potansiyel (V vs. Li / Li^+) 62
Şekil 2.55. Spin taşıyan ferrosen türevleri 63
Şekil 3.1. Halojen içeren azo bileşikleri sentezi için genel yöntem 68
Şekil 3.2. 2-hidroksi-5-(fenildiazenil)benzaldehit **(4a)** 68
Şekil 3.3. 5-((2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4b)** 69
Şekil 3.4. 5-((2-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4c)** 70
Şekil 3.5. 5-((2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4d)** 70
Şekil 3.6. 5-((4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4e)** 71
Şekil 3.7. 5-((4-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4f)** 71
Şekil 3.8. 5-((4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4g)** 72
Şekil 3.9. 5-((2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4h)** 72
Şekil 3.10. 5-((3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4i)** 73
Şekil 3.11. **(4a-i)** ile 4-NH_2-TEMPO'nun kondenzasyonu için genel yöntem 74
Şekil 3.12. 4-((2-hidroksi-5-((E)fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil **(6a)** 74
Şekil 3.13. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6b)** 75
Şekil 3.14. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6c)** 76
Şekil 3.15. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6d)** 76
Şekil 3.16. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6e)** 77
Şekil 3.17. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6f)** 78
Şekil 3.18. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6g)** 78
Şekil 3.19. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6h)** 79
Şekil 3.20. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6i)** 80
Şekil 3.21. **(6a-i)** ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 81
Şekil 3.22. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7a)** 81
Şekil 3.23. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7b)** 82
Şekil 3.24. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7c)** 83
Şekil 3.25. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7d)** 84
Şekil 3.26. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7e)** 84
Şekil 3.27. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7f)** 85
Şekil 3.28. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7g)** 86
Şekil 3.29. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7h)** 87

Şekil 3.30. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7i)** 87
Şekil 3.31. **(6a-i)** ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 89
Şekil 3.32. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8a)** 89
Şekil 3.33. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8b)** 90
Şekil 3.34. 4-((5-((E)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8c)** 91
Şekil 3.35. 4-((5-((E)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8d)** 92
Şekil 3.36. 4-((5-((E)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8e)** 92
Şekil 3.37. 4-((5-((E)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8f)** 93
Şekil 3.38. 4-((5-((E)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8g)** 94
Şekil 3.39. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8h)** 95
Şekil 3.40. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8i)** 95
Şekil 3.41. **(6a-i**) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 96
Şekil 3.42. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9a)** 97
Şekil 3.43. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9b)** 98
Şekil 3.44. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9c)** 98
Şekil 3.45. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9d)** 99
Şekil 3.46. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9e)** 100
Şekil 3.47. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9f)** 101
Şekil 3.48. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9g)** 101
Şekil 3.49. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9h)** 102
Şekil 3.50. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9i)** 103
Şekil 3.51. **(6a-i)** ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem 104
Şekil 3.52. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10c)** 104
Şekil 3.53. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10d)** 105
Şekil 3.54. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10e)** 106
Şekil 3.55. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10f)** 107
Şekil 3.56. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10g)** 107
Şekil 3.57. Platinyum (II) amino nitroksil kompleksleri 110
Şekil 3.58. Platinyum (IV) amino nitroksil kompleksleri 110
Şekil 4.1. (**6i)** molekülünün ORTEP çizimi 127
Şekil 4.2. **(6i)** molekülünde moleküller arası H bağları 128

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 4.1. Bileşiklerin **(4a-i)** fiziksel özellikleri 115
Çizelge 4.2. Bileşiklerin **(6a-i)** fiziksel özellikleri 116
Çizelge 4.3. Bileşiklerin **(7a-i)** fiziksel özellikleri 116
Çizelge 4.4. Bileşiklerin **(8a-i)** fiziksel özellikleri 116
Çizelge 4.5. Bileşiklerin **(9a-i)** fiziksel özellikleri 116
Çizelge 4.6. Bileşiklerin **(10c-g)** fiziksel özellikleri 117
Çizelge 4.7. Bileşiklerin **(4a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1}) 117
Çizelge 4.8. Bileşiklerin **(6a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1}) 117
Çizelge 4.9. Bileşiklerin **(7a-i)** FT-IR/ATR frekansları 118
Çizelge 4.10. Bileşiklerin **(8a-i**) FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1}) 118
Çizelge 4.11. Bileşiklerin **(9a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1}) 118
Çizelge 4.12. Bileşiklerin **(10c-g)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1}) 118
Çizelge 4.13. Bileşiklerin (**4a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 119
Çizelge 4.14. Bileşiklerin (**6a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 120
Çizelge 4. 15. Bileşiklerin **(7a-i)** UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 121
Çizelge 4. 16. Bileşiklerin (**8a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 121
Çizelge 4. 17. Bileşiklerin (**9a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 121
Çizelge 4. 18. Bileşiklerin **(10c-g)** UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) 122
Çizelge 4. 19. Bileşiklerin (**6a-i**) elementel analiz sonuçları 122
Çizelge 4. 20.Bileşiklerin **(7a-i)** elementel analiz sonuçları 122
Çizelge 4. 21. Bileşiklerin **(8a-i)** elementel analiz sonuçları 123
Çizelge 4. 22. Bileşiklerin **(9a-i)** elementel analiz sonuçları 123
Çizelge 4. 23. Bileşiklerin **(10c-g)** elementel analiz sonuçları 123
Çizelge 4. 24. Bileşiklerin (**6a-i**) sıvı ($CHCI_3$) ve katı hal ESR spektrumları 124
Çizelge 4. 25. Bileşiklerin (**8a-i**) sıvı ($CHCI_3$) ve katı hal ESR spektrumları 124
Çizelge 4. 26. Bileşiklerin (**9a-i**) sıvı ($CHCI_3$) ve katı hal ESR spektrumları 124
Çizelge 4. 27. **(6a-i), (7a-i), (8a-i) ve (9a-i)** bileşiklerinin manyetik süsebtibilite değerleri 125
Çizelge 4.28. **(6i)** bileşiğine ait kristalografik bilgiler 126
Çizelge 4.29. (**6i)** bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi (Å°) 127
Çizelge 4. 30. Bitki ekstrelerinin DLD-1 hücreleri üzerindeki IC_{50} (μM) değerleri 129

SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR

5-FU	5-Fluorourasil
Ac^-	Asetat
A_N	Çekirdek aşırı ince yapı yarılma sabiti
C	Curie sabiti
C_{ter}	Gouy terazisinin kalibrasyon katsayısı
CV	Dönüşümlü voltamogram
DEPMPO	(5- (diethoxyphosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline-*N*-oxide)
DMEM	Dulbecco's modified eagles medium, high glucose
DMF	N,N-dimetil formamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOXYL	4,4-dimethyloxazolidine-N-oksil
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
ESR	Electron paraManyetik resonansın (elektron spin rezonans) spektroskopisi
FBS	Fetal bovine serum
FT-IR/ATR	İnfrared spektroskopisi
g	Spektroskopik yarılma faktörü
HELA	İnsan servical kanser hücreleri
IC_{50}	Enzimin %50' sini İnhibe Eden İnhibitörün Molar Konsantrasyonu
l	Tüpe yüklenen örneğin cm türünde tüksekliği
LC/MS-MS	Kütle spektroskopisi
logε	Molar soğurma katsayısı
MTSSL	1-oksil-2,2,5,5-tetrametil pirrolin-3-metil-sülfonat
MTT	3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NBS	N-bromosukinimit
NMP	Nitroksit aracılıklı polimerizasyon (nitroxide mediated polymerization)
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NRs	Nitroksil radikali
PC3	İnsan androjen duyarsız beyin metastazı prostad kanseri hücre
PMHS	Polymethylhydrosiloxane
PNT1A	Normal prostad hücre
PROXYL	2,2,5,5-tetramethylpyrroline-N-oksil
R	Ölçülen numunenin değeri
R_0	Boş tüpün manyetik değeri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RPMI	Roswell park memorial institute medium
SFRP	Kararlı serbest radikal polimerizasyonu
SOMO	Tek elektronlu molekül orbital
SQUID	Süper iletken kuantum girişim cihazı
T	Kelvin cinsinden sıcaklık
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil
TEMPOL	4-hidroksi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oksil
TLC	İnce tabaka kromotografisi
TOAC	2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl-4-amino-4-carboxylic acid
UV-vis	Görünür spektroskopisi
X_g	Gram mantyetik duyarlılık
XRD	X Işını Kırınımı (X-Ray Difrraction)
θ	Weiss sabiti
λ	Dalga boyu
μ_B	Manyetik moment
μ_{eff}	Etkin Manyetik moment

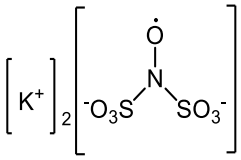
1. GİRİŞ

Kimyada radikaller eşleşmemiş tek elektronu olan atom, molekül veya iyonlar olarak bilinmektedir. Bu eşleşmemiş elektronlar oldukça aktiftir (Kopáni ve ark., 2006). Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girebilme özelliğine sahip olan bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" de denmektedir (Çavdar ve ark., 1997).

Bu radikaller hücredeki diğer moleküllerle kolayca etkileşime girebilme özelliğine sahip olup bunun sonucunda oksidatif stres meydana getirirler. Oksidatif stres, organizmadaki pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Radikaller; proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi temel hücresel bileşenlerde hasara yol açabilirler. Oluşan bu hasarın kanser, yaşa bağlı bağışıklık yetersizliği ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir. Ayrıca biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynamaktadır (Çakatay ve Kayalı, 2006).

Canlı organizmalar serbest radikallerin etkisinden korunmak için antioksidatif korunma sistemine sahiptirler (Tunalıer ve ark., 2002).

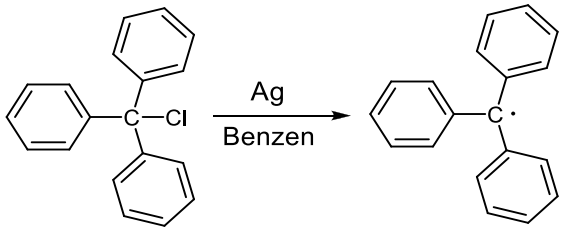
Kimyada ilk kez 1845'de Fremy tarafından sentezlenen ve günümüzde 'Fremy's tuzu' olarak bilinen, dipotasyum nitrozodisulfonat (Şekil 1.1.) $K_2NO(SO_3)_2$ tuzu bir anorganik radikaldir (Fremy, 1845).



Şekil 1.1. Dipotasyum nitrozodisulfonat

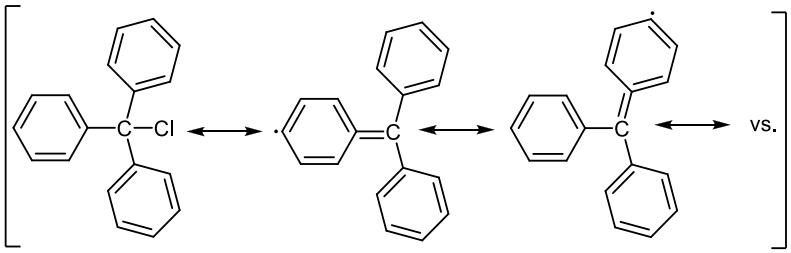
İlk kararlı organik radikal ise 1900'de Moses Gomberg (1886-1947) tarafından sentezlenen trifenilmetilradikali olup bu radikalle radikaller kimyasının temeli atılmıştır (Schoepfle ve ark., 1948; Ihde, 1967).

M. Gomberg, heksafeniletan sentezi için laboratuarında çalışırken bir tesadüf sonucu renksiz trifenilmetil halojenlerinin gümüş ile reaksiyona girmesi sonucu sarı renkli trifenilmetil radikali oluşturduğunu gözlemlemiş (Şekil 1.2.) ve oluşan bu radikalin hem çözelti halinde hem de kristal formda oldukça dayanıklı olduğunu saptamıştır (Gomberg, 1900).



Şekil 1.2. Trifenilmetil radikali

Radikallerin büyük bir kısmı oldukça dayanıksız yapıda olmalarına rağmen, Gomberg'in dayanıklı bir radikali tespit etmiş olması son derece dikkate değer bir başarıdır. Bunun nedeni karbon atomuna bağlı üç benzen halkasının yapıları nedeniyle ortadaki radikal formdaki karbon atomunu 120^{o}'lik açılarla çevreleyip dayanıklı hale getirmesiyle açıklanabilir (Şekil 1.3.)(McBride, 1974 ; Tidwell, 1978).



Şekil 1.3. Trifenilmetil radikalinin mezomerik formları

İlk organik nitroksil radikali 1901 yılında O. Piloty (Piloty ve Schwerin, 1901) tarafından >N-OH grubu içeren heterohalkalı bileşiğin $K_3[Fe(CN)_6]$ ile oksitlenmesi ile sentezlenmiş, fakat bu bileşiğin radikal olduğu 1951 yılında tespit edilmiştir.

1914-1922 yıllarında Wieland ve ark. çok sayıda $Ar(Ar_1)$-N-$O^{\cdot}$ radikallerinin sentez metotlarını geliştirmiştir (Wieland ve ark., 1914-1922).

1927'de Binger ve ark. (Binger ve ark., 1927) oksijenin toksik olduğunu biliyorlardı. Ancak bu tarihlerde oksijenin serbest radikallerle ilişkisi henüz bilinmiyordu.

Daha sonraki yıllarda, 1931'de Haber ve Willstätter (Haber ve Willstätter, 1931) ile 1932'de Haber ve Weiss (Haber ve Weiss, 1932) o gün için doğru kabul edilen mekanizma ile hidroksil radikalinin, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu ile birlikte bir zincir reaksiyonu sonucunda, hidrojen peroksitin suya dönüştürdüğünü öne sürmüşlerdir. Bugün itibariyle hidroksil radikalinin ürün olarak açığa çıktığı bilinen Haber-Weiss reaksiyonu, hücrede meydana gelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) pek çoğunun oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.

1950'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan in vitro çalışmalarda ROS'nin hücrede oluştuğu öne sürülmüştür (Commoner ve ark., 1954).

1954'de elektron spin rezonans (ESR) tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmada, serbest radikallerin hücrede oluştuğunu ortaya koyan ilk kanıtlar olmuştur. II. Dünya Savaşında atom bombasının kullanılması serbest radikal biyokimyasının doğumuna yol açmıştır (Devasagayam ve ark., 2004).

Serbest radikallerin toksik maddeler olduğu düşüncesi ilk defa Rebecca Gerschman ve ark. (Gershman ve ark., 1954) tarafından 1954 yılında ortaya atılmıştır. Denham Harman 1956'da yaşlanmanın serbest radikal teorisini öne sürülmüştür (Harman, 1956).

1970'e kadar serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki önemi, bilim dünyasında kabul görmemiştir. Bunun nedeni, radikallerin genellikle dayanıksız yapılı olmaları ve buna bağlı olarak tespit edilmeleri için ileri tekniklerin gerekli olmasıdır.

1980'de elektron paramanyetik rezonans (ESR) spektroskopisi ve floresan probların kullanılması ile serbest radikal biyokimyası alanındaki çalışmaları olanaklı kılmıştır.

1987'de Nitrik oksitinin (NO) keşfi serbest radikallerin toksik etkilerinin dışında hücredeki sinyal transdüksiyon olayında ikinci haberci olarak rol oynadığı kesinlik kazanmıştır (Palmer ve ark., 1987; Ignarro ve ark., 1987).

Yoshikava ve ark. (Yoshikawa ve ark., 2000) 2000'de yaptıkları çalışmada serbest radikal-sinyal transdüksiyon ilişkisinin aydınlatılmaya başlanması, serbest radikal biyokimyasında devrim olarak kabul edilmiştir.

Wenworth ve ark. (Wenworth ve ark., 2002) 2002'de bağışıklık sırasında oluşan antikorların, nötrofil aktivasyonuyla meydana gelen singlet oksijeni su molekülleri ile indirgeyerek hidrojen peroksit ve ozon oluşumuna yol açtığını saptamışlar. Son yıllarda süperoksit ve hidrojenperoksit gibi reaktif oksijen türevlerinin ikinci haberci olarak iş gördüğü ve hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde sinyal transdüksiyon mekanizmaları yolu ile etkili olduğu görüşü gittikçe önem kazanmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Azo Bileşikleri

2.1.1. Azo bileşiklerinin genel özellikleri

Azo bileşikleri ve aminler sentezlenen organik bileşiklerin önemli bir sınıfını teşkil ederler. Endüstriyel bir öneme sahip çeşitli malzemelere uygulanması için sürekli boya bulmak çabası azo boyaları içeren sentetik boyaların çeşitli sınıflarının aniden ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak bu durum tekstil kumaşla sınırlı olmamaktadır (Elisangela ve ark., 2009).

Bugünkü deneylerde azo boyaları olarak adlandırılan bileşikler, bir yada birkaç azo grubu (-N=N-) çift bağ ile bağlanmış iki aromatik kısım içeren bir bileşikler sınıfı olarak bilinir (Gung ve Taylor, 2004; Decelles, 1949). Azo grubu -N=N- içeren bileşikler, içerdikleri azo grubunun sayısına göre mono, bis, tris, tetrakis azo bileşikleri olarak adlandırılırlar. Azo grubuna çeşitli aromatik grupların bağlanmasıyla veya farklı sayıda azo grubunun bulunmasıyla hemen hemen tüm renklerin oluşması sağlanabilir. Onlara tipik pH göstergeleri (indikatör) gibi kimya deneylerinde karşılaşmış olabilirsiniz. Metil sarı, metil turuncu, metil kırmızısı, kongo kırmızı ve alizarin sarı örneklerden bazılarıdır.

Azo bileşikleri, azot atomları arasındaki çift bağ ve azot atomu üzerindeki elektron çiftleri nedeniyle geometrik izomeri göstererek cis- ve trans- izomerlerine sahip olurlar. Azo bileşiklerindeki azot atomları genellikle benzen ve naftalin halkalarına bağlıdır. Son yıllarda aromatik heterosiklik halkalara ve enol tipinde alifatik halkalara da bağlı azo grubu içeren boyarmaddeler sentezlenmiştir (Ertan, 1995).

Boyacılık ve basmacılıkta kullanılan bir çok boyar madde bu grup içerisinde yer almaktadır. Anyonik yapıya sahip asit boyar maddeleri bu grup içerisinde önemli

bir yer tutmaktadır. Katyonik (bazik), reaktif, pigment, inkişaf, substantif oksitlenebilen amino-azo ve lak-boyar maddeler de bu grupta yer alabilmektedir.

Yapısında amino- ya da oksi- grup olduğundan dolayı, asidik yada bazik özellik göstermektedirler Molekül yapısında sülfo- grupları bulunduran azo boyar maddelerin asidik özellikleri yüksektir. Yapısında sülfo- ve karboksil- grup olmayan azo boyar maddeler suda çözünmezler. Ayrıca yapısında sülfo-, nitro- grupları ve halojenler içeren azo boyar maddeler yağlarda, alkollerde, benzende, diğer organik çözücülerde ve suda çözünmektedirler.

Yapılan çalışmalar sonucunda azo boyar maddelerin kimyasal yapısı ile renkleri arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Moleküldeki azo-grupların sayısı arttıkça rengin şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, boyar madde molekülünde benzen türevleri yerine naftalin türevleri kullanıldığında, aynı zamanda boyar madde mo1ekülünde -OH, -NH_2 halojenler gibi grupların sayısı arttıkça, rengin şiddetinin arttığı belirlenmiştir. Azo boyar madde molekülünün yapısında sülfo- veya karboksil- grupların olmasının renge hiçbir etki göstermediği belirtilmektedir (Kurbanova ve ark., 1998).

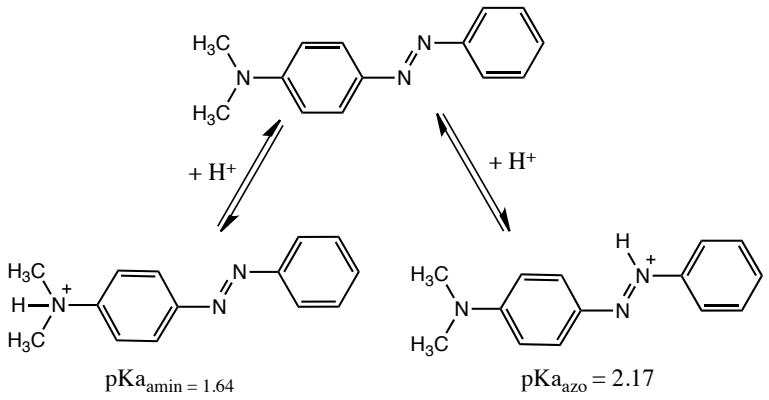
2.1.2. Azo bileşiklerinin asit-baz özellikleri

Yapısında bir veya birkaç sülfo- grup bulunduran azo bileşikleri bazik özellik göstermektedir. Ayrıca karboksil grup içeren asidik boyar maddeler de bulunmaktadır. Bu boyar maddeler suda çözünebilen sodyum tuzları şeklinde kullanılmaktadırlar. Asidik azo boyar maddeler genellikle yün ve elyafların boyanmasında kullanılmaktadırlar (Kurbanova ve ark., 1998).

Yapısında bir ya da birkaç amino- grup bulunduran azo bileşikleri bazik özellik göstermektedir. Bunların yapısında hiç bir sülfo- grubu bulunmamaktadır. Bu bileşikler pratik olarak suda çözünmediğinden HCl ile oluşturduğu tuzları şeklinde kullanılmaktadırlar. Bazik azo bileşiklerin kullanım alanı deri ve kağıt sanayiidir. (Kurbanova ve ark., 1998).

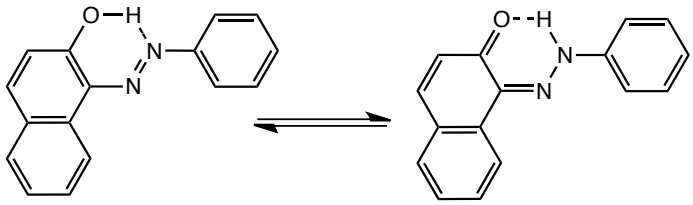
Azo yapısında bulunan azot atomlarından birinin protonlanmasıyla konjuge asidinin daha batokromik olduğunu tespit edilmiştir. Konjuge asidin pKa değeri –2,93 (%20 etanol+su+sülfürik asit içinde) olarak bulunmuştur (Haselbach, 1970).

Aminoazobenzenler hem azo grubunun β azotu üzerinden hem de amino grubundan protonlanır. 4-Fenilazo-N,N-dimetilanilin'in iki konjuge mono asidinin pKa değerleri azo azotunun amino azotundan daha bazik olduğunu göstermektedir (Zenhausern ve Zollinger, 1962).



Şekil 2.1. 4-Fenilazo-N,N-dimetilanilin' in konjuge asitlerinin pKa değerleri

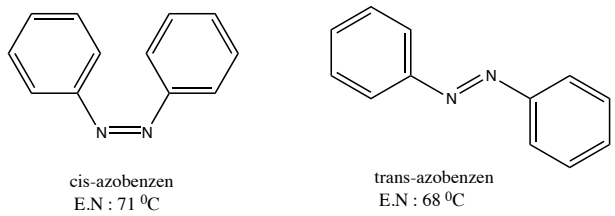
Eğer azo grubu üzerinde protonlama yapılırsa π→π* geçişine ait absorpsiyon bantları maksimumunu daha batokromik kaydırmaktadır. o-Hidroksiazo bileşiklerinde hidroksi grubunun asitliği –OH grubunun konumuna ve azo-hidrazon tautomeri dengesine bağlı olarak değişmektedir. o-Hidroksiazo bileşiklerinde hem azo tautomerin hem de hidrazon tautomerin molekül içi kuvvetli hidrojen bağı yaptıkları bilinmektedir (Zollinger, 1991). Bundan dolayı *o*-hidroksiazo bileşikleri *p*-izomerlerine göre daha zayıf asidiktir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. o-Hidroksiazo bileşiklerinde azo-hidrazon tautomerinin molekül içi hidrojen bağı

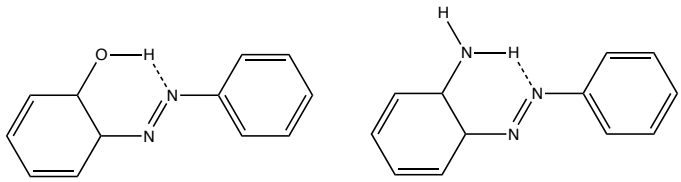
2.1.3. Azo boyar maddelerinde steroizomeri

Azo bileşikleri azot atomları arasındaki çift bağdan dolayı, fiziksel özellikleri farklı olan cis ve trans izomeri gösterirler (Şekil 2.3.). Bu iki izomerin erime noktaları, çözünürlükleri, kromotografik davranışları ve kristal yapıları birbirinden farklıdır(Le Fevre ve ark., 1939).



Şekil 2.3. Azobenzen molekülünün cis ve trans izomerleri ve erime noktaları

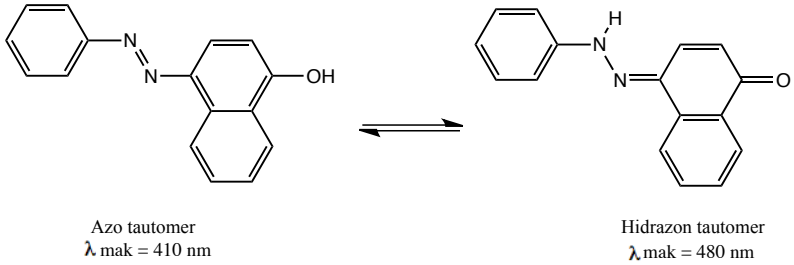
Yapısında –OH grubu içeren hidroksi azo bileşiklerinin cis şekli genellikle dayanıksızdır. Bundan dolayı izole edilememiştir. o-hidroksi veya o-amino azo bileşiklerinde, hidroksi ve amino gruplarının azot ile yaptığı hidrojen bağından dolayı trans izomeri cis izomere oranla daha kararlıdır. Bu durum aşağıdaki şekilde görülebilmektedir (Şekil 2.4.) (Başer 1990).



Şekil 2.4. Cis- şekli oluşturamayan o-hidroksi azo ve o-amino azo bileşikleri

2.1.4. Azo-hidrazon tautomerisi

O- ve p-hidroksiazo bileşiklerinin asidik özellikten başka azo-hidrazon tautomerisi göstermeleridir. Azo ve hidrazon tautomerlerin renkleri, boyama güçleri ve haslık özellikleri farklıdır. Bunun için tautomerik yapının hangi bileşikte daha etkili olduğu son derece önemlidir. Hidrazonun yapısı, azo yapısından daha uzun dalga boyunda absorpsiyon yaptığı ve daha iyi boyama gücüne sahip olduğu bilinmektedir. 4-Fenilazo-1-naftoldeki azo-hidrazon tautomerlerin absorpsiyon maksimumları λ_{mak} değerleri aşağıda verilmiştir (Zollinger, 1991) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. 4-Fenilazo-1-naftol' ün tautomerleri

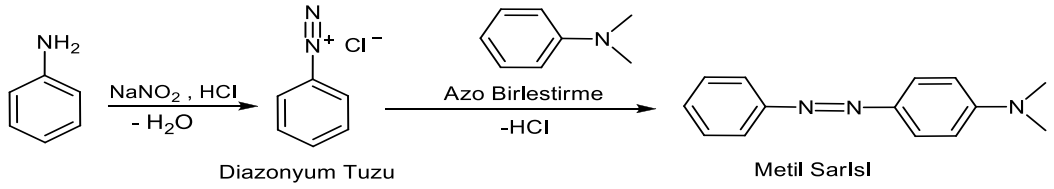
Termodinamik kararlılık azo bileşiklerinde hangi tautomerin daha etkili olacağı belirler. Fenilazofenollerde azo tautomer daha kararlı iken fenilazonaftollerde ise her iki tautomerin de bulunduğu, ancak keto-hidrazon yapısının daha etkili olduğu belirtilmektedir (Antonov ve Stoyanov, 1995).

Azo-hidrazon tautomerik dengesi bileşiğin yapısından başka, uygulandığı çözücü, sıcaklık ve pH'a, elektronik ve sterik etkiye, elyafın hidrofobik veya hidrofilik oluşuna da bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik çözücü etkileri ile aynı doğrultudadır (Kelemen ve ark., 1984).

2.1.5. Azo bileşiklerin sentezi

Genel olarak, azo bileşikler, diazo ile bağlantı ya da N-bromosukinimit (NBS) ve piridin, nitrik asit ya da nitrojen dioksit buharı kullanılarak oksitleyici hidrazinlerden sentezlenir.

Onları yapmak oldukça basittir ve endüstri için çok önemlidir. Azo boyaları iki aşamalı bir reaksiyonla hazırlanır, ilk olarak bir anilin türevinden bir aromatik diazonyum iyonunu sentezidir. Bir sonraki adım, bir aromatik bileşik ile diazonyum tuzunun birleştirilmesi olup aşağıda gösterilen metil sarısı hazırlanmasıdır (Şekil 2.6.) (Gung ve Taylor, 2004; Decelles, 1949).



Şekil 2.6. Bir azo bileşiğinin genel oluşumu

2.1.6. Azo bileşiklerinin spektroskopik özellikleri

Azo bileşiklerinin UV spektrumlarında incelendiğinde genellikle iki tip bant görülür. UV bölgesindeki bant genellikle fenil halkasının elektronlarının uyarılmasından kaynaklanır. İkinci bant ise, görülür bölgede –N=N- grubunun π elektronlarının uyarılmasından meydana gelir.

UV ve görünür bölgedeki bu bantların yeri ve absorpsiyon yoğunluğu, ortamın polaritesi ve fenil halkası üzerindeki sübstitüent grupların yapısına ve pozisyonuna bağlıdır. Sübstitüent grupların yapısından en çok görünür bölgedeki bant etkilenmektedir. Çözücünün polaritesi arttıkça her iki bant daha uzun dalga boyuna kayar. Burada incelenen geçişler genelde $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleridir (Issa ve ark., 1973).

Azobenzendeki azot atomunun p-elektronları $n \rightarrow \pi^*$ geçişi 360-450 nm arasındaki zayıf absorpsiyon bantları gözlemlenir. $n \rightarrow \pi^*$ geçişi yasaklanmış olmasına rağmen p orbitali n orbitaline çok yakın ve aynı atomda olmasından dolayı $n \rightarrow \pi^*$ geçişi gözlenir (Platt , 1951).

Azobenzenin görünen rengi $n \rightarrow \pi^*$ geçişi sonuçudur. -N=N- grubunun $n \rightarrow \pi^*$ geçiş enerjisi benzen halkası üzerine elektron veren ve elektron çeken grupların bağlanmasından çok etkilenmektedir (Zollinger , 1961).

4-hidroksiazobenzen ve türevleri üzerine yapılan çalışmalarda, sübsitüent etkisi incelenmiş ve görünür bölgedeki bandın fenil halkası üzerindeki sübsitüentten çok fazla etkilendiği bulunmuştur. Farklı sübstitüentler arasındaki batokromik etki gösterme sırası NO_2>COOH>OH>I>Br>CI>CH_3 şekilde olduğu tespit edilmiştir (Issa ve ark., 1973).

Azobenzen türevlerinin IR spektrumlarında -N=N- gerilmesi 1460-1550 cm^{-1} arasında gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bu bant bir çok azo bileşiklerinde gözlenmez gözlense bile çok zayıftır. Simetrik azo bileşiklerinde ise bu bant hiç gözlenmez (Smith ,1965).

Trans azobenzenler için -N=N- gerilmesi, 1380-1420 cm^{-1} arasında gözlenir. Ar-NH_2 bileşiklerinin C-N gerilmesi 1280-1330 cm^{-1} arasında gözlenir. Yüksek frekanstaki bant asimetrik gerilme titreşimine, düşük frekanstaki ise simetrik gerilme titreşimine aittir. Fenolik bileşiklerin O-H gerilmesi, eğer hidrojen bağı yapmışsa, 3600-3650 cm^{-1} arasında geniş bir bant olarak görülür. Hidrojen bağı yapmamışsa Hidrojen bağı yapmamışsa 3200-3400 cm^{-1} keskin bir pik gözlenir (Donald ve ark., 1979).

2.1.7. Azo bileşiklerin uygulamaları

Bütün boyar madde sınıfları içerisinde, azo boyaları, kimyasal yapıdaki varyasyonları, kolayca elde edilebilir ve uygulama yöntemlerinin genel olmasından dolayı kullanımları çok geniştir (Chudgar ve Oakes, 2003). Yapılan araştırmalar sonucunda bu tür boyaların dünya çapında yılda bir milyon ton üretildiği ortaya konulmuştur (Stolz, 2001; Pandey ve ark., 2007). Aslında, üretilen ve kullanılan tüm kumaş boyalarının % 60-70 bu gruba girmiştir (Carliell ve ark., 1995).

Azo bileşikleri başta ilaç ve kozmetik olmak üzere etkili endüstriyel olarak sentezlenen organik bileşiklerin en geniş sınıflarından birini teşkil etmektedir (Rathod ve Thakre, 2013; Marmion, 1999). Hastalıkların teşhis ve tedavisinde yeni uygulamaları ile Kimya, Biyoloji ve Tıpta boyaların kullanımı sürekli artıyor (Case ve Bekowies, 1995; Moray, 1998; Johnson ve Schaeper, 1995; Altenberg-Greulich ve Vriend, 2001). Farklı organik bileşiklerin sentezinin bir ön maddesi olarak kullanılabilirler (Jarrahpour ve Zarei, 2004; Li ve ark., 2003; Sharma ve ark., 2010; Gopalakrishnan ve ark., 2011).

Azo bileşiklerinin deri, alüminyum levha, mürekkep püskürtmeli yazıcı, kağıt, elektro-optik cihazlar gibi sanayide de pek çok uygulamaları vardır (Chakraborty ve ark., 2010). Ayrıca, antineoplastik (Child ve ark., 1977), antidiyabetik (Garg ve Praksh, 1972), antiseptic (Browing ve ark., 1926), antibakteriyel (Khalid ve ark., 2008; Pagga ve Brown, 1986), antitümör (Thoraya ve ark., 2008) gibi alanlardaki kullanımlarından dolayı tıpta ne kadar önemli olduğu iyi bilinir. Bunların DNA ve RNA kısıtlaması, protein sentezi, karsinogenezis ve azot bağlanması gibi pek çok biyolojik reaksiyonlarla ilgisi olduğu biliniyor (Park ve ark., 2007; Rajendra ve ark., 1998).

Azo bileşikleri tıbbi ve ilaç alanında da önemli yapılardır (Chandravadivelu ve Senniappan, 2011).

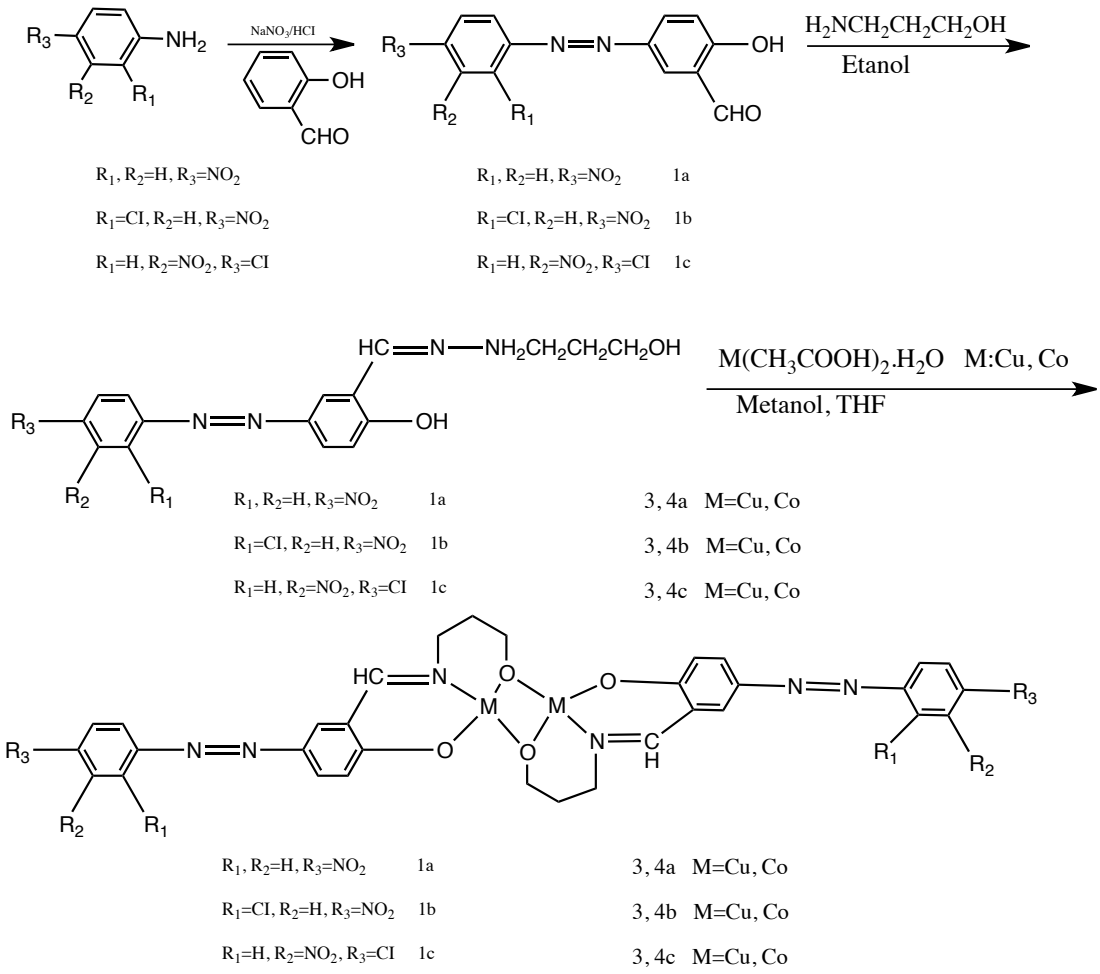
2.1.8. Azo bileşiklerin güvenliği

Kişisel koruyucu ekipmanlar dahil olmak üzere koruyucu gözlük, eldiven ve bir laboratuvar önlüğü deney sırasında her zaman giyilmelidir. Uzun pantolon kapalı parmak ayakkabı ile birlikte giyilmelidir. Her türlü yiyecek veya içeceğe laboratuarda izin verilmemelidir. Her zaman çeker ocak içinde çalışılmalıdır. Ürünler ile çalışırken dikkatli olunmalı, onlara uzun bir süre maruz kalan cilt ve elbiselerde koyu renkli bir leke meydana getirir. Laboratuvarda iki kat eldiven giyilmelidir (Gungve Taylor, 2004; Decelles, 1949).

2.2. Azo-Azometin bileşikleri

Azo schiff bazı kompleksleri hem azo hemde azometin gruplar içerirler. Azo grubu, mükemmel verici özelliklerine sahiptir ve koordinasyon kimyası (Wang ve ark., 2011; Emeleus ve ark., 2001; Oforka ve ark., 2007) önemlidir ve bazı azo bileşikleri iyi aktiviteye (Hudson ve Maitlis, 1993; Halve ve Goyal, 2001) sahip olduğu gösterilmiştir. Schiff bazları de antifungal, antitümör ve herbisidal aktiviteye (Pandeya, ve ark., 1999; Lashanizadegan ve Jamshidbeigi, 2012; Hodnett ve Dunn, 1970; Desai ve ark., 2001; Mitu ve ark., 2012; Samadhiya ve Halve, 2001) sahip

olduğu bilinmektedir. Salisilaldimin bazlı ligandlar metallomesogen hazırlanması optik metal iyonu algılama ve enantioselektif kataliz (Karakuş ve Deligöz, 2012; Khandar ve Rezvani, 1999; Reddinger ve Reynolds, 1997; Angelino ve Laibinis, 1998) uygulama alanı bulmaktadır. Azo schiff bazları genellikle bir azo aldehit (Rezvani ve ark., 2004; Cakir ve ark., 2005) oluşturulması için aromatik bir aldehid ile bir diazonyum reaktifi bağlanmasıyla sentezlenirler. Azometin grubu iyi bir verici özelliklerine sahiptir ve geçiş metali iyonları (Bhattacharyya ve ark., 1998; Nazir ve ark., 2006; Das ve Dash, 1995;) ile kararlı kompleksler oluşturabilirler. Azo grubu serbest bırakılır ve koordine olmayan gözlenmiş ise azo schiff bazlı ligandlara azo ve azometin gruplar bir metal iyonuna her iki grubun koordinasyonu bu şekilde azometin grubunun tercih edilen koordinasyon mümkün olmadığı bir şekilde yönlendirilir (Khandar ve Nejati 2000; Khandar ve ark., 2002; Nejati ve Rezvani, 2003; Khandar ve ark., 2005) . Salisilaldehitlerden türetilen schiff bazları hem protonları giderilmiş hemde nötr formları (Nejati ve ark., 2007; Arjmand ve Muddassir, 2010) metallere koordine dişli ligandları bilinmektedir. Bazı kobalt ve bakır kompleksleri anti-enflamatuar, antibakteriyel ve anti-kanser gibi çeşitli biyolojik özellikler gösterir (Arjmand ve ark., 2005). Birçok schiff bazı kompleksleri, yüksek sıcaklıklarda (> 100 °C) çeşitli reaksiyonlar için ve suyun varlığında mükemmel katalitik aktivite gösterirler. Son birkaç yılda, homojen ve heterojen kataliz (Naeimi ve ark., 2007; Lippard ve Berg 1994) kendi uygulamaları birçok rapor olmuştur. Kobalt(II) ve bakır(II)'nin çok çeşitli kompleksleri daha çok ya da daha az tersine çevrilebilir dioksijen bağlandığı bilinen ve sıklıkla doğal oksijen taşıyıcı model bileşikler olarak O_2 depolama için incelenmiştir (Tumer ve ark., 2007). [(3-hidroksi-propil-imino) metil] -4-hidroksifenilazo-schiff bazları ve azo bileşiklerin yukarıda belirtilen özelliklere dayanarak, bu tarifnamede sentezi ve spektroskopik çalışmaların yanı sıra, yeni salisilaldimin esaslı ligandlar 1-{3-[(3-hydroxypropyl-imino)methyl]-4-hydroxyphenylazo}-4-nitrobenzene **(2a)**, 1-{3-[(3-hydroxypropyl-imino)methyl]-4-hydroxyphenyl-azo}-2-chloro-4-nitrobenzene **(2b)** ve 1-{3-[(3-hydroxypropyl-imino)methyl]-4-hydroxyphenylazo}-4-chloro-3-nitrobenzene **(2c)**. ^{13}C ve ^{1}H-NMR spektrumları, ligandlar 2a-c yapısının belirlenmesi için elde edilmiştir. Kobalt(II) ve bakır (II) azo-bağlanmış salisilaldimin türetilen kompleksleri de hazırlandı (Ahmadi ve Amani, 2012).



Şekil 2.7. Çeşitli sentetik reaksiyonlar özetlenmiştir

2.3. Schiff Bazı

2.3.1. Schiff bazlarının yapısı ve genel özellikleri

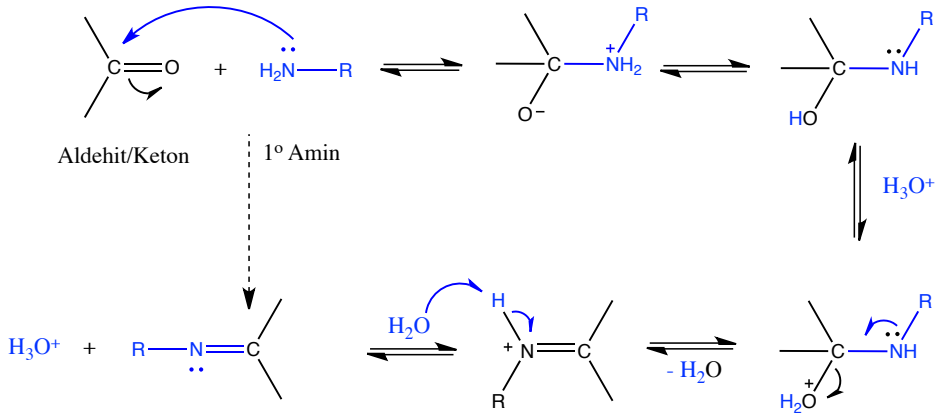
İlk defa 1864 yılında Hugo Schiff tarafından rapor edilmiştir (Schiff, 1864). Schiff bazları, tipik olarak, bir primer amin ve bir aldehit/keton'un kondenzasyonundan elde edilir. Yapılarında karakteristik $R_1R_2C = NR_3$ çift bağı bulunduran ve bundan dolayı da "imin" veya "azometin" bileşikleri olarak da adlandırılan bileşiklerdir.

Burada R_1 bir aril grubu, R_2'nin bir hidrojen atomu ve R_3'ün de ya bir alkil yada aril grubu olabilir. Bununla birlikte genellikle buradaki R_3 bir alkil veya aril

grubu olduğu ve R_2'nin bir alkil veya aromatik grup olduğunda aynı zamanda Schiff bazları olarak kabul edilir. Aril grubu içeren Schiff bazları esas olarak daha stabil ve daha kolay sentezlenir, buna karşın alkil grubu ihtiva edenler nispeten daha kararsızdırlar. Etkili konjugasyona sahip aromatik aldehitler daha kararlı iken alifatik aldehitlerin Schiff bazları nispeten kararsız olup ve kolaylıkla polimerize edilebilir (Hine ve Yeh, 1967). Genel olarak kondenzasyon reaksiyonlarında aldehitler ketonlardan daha hızlı tepkime verir. Bunun nedeni aldehitlerin reaksiyon merkezi olarak Schiff bazları oluşumuna yol açan sterik engel ketona göre daha az olmasıdır. Buna ek olarak ketona ilave karbon azometin karbona elektron yoğunluğu vermekte ve böylece aldehid ile karşılaştırıldığında ketonu daha az elektrofilik yapmaktadır (Fessenden ve Fessenden, 1998).

2.3.2. Schiff bazı sentezi

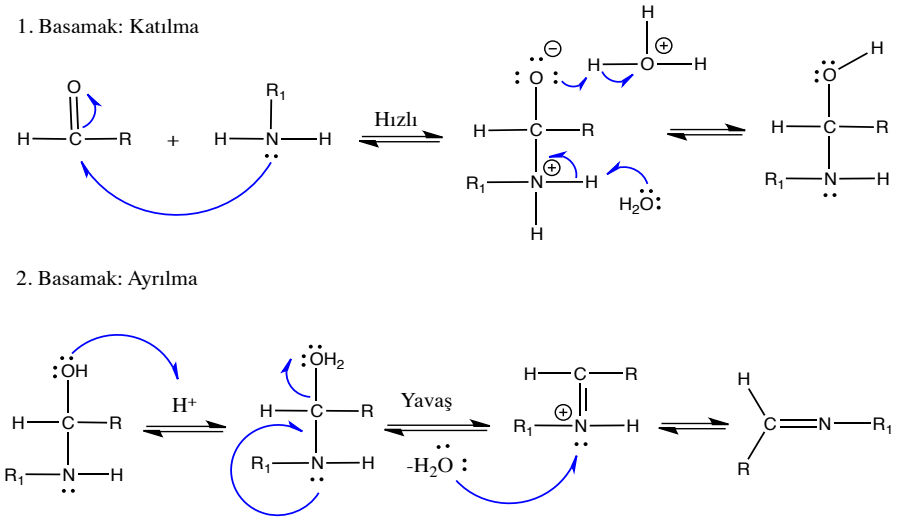
Schiff bazları, tipik olarak primer amin grubu içeren bileşiklere aromatik yada alifatik aldehit/keton'un katılarak su ayrılması sonucu elde edilebilir.



Şekil 2.8. Schiff bazlarının genel kondenzasyon reaksiyonu

Karbonil bileşikleriyle primer (birincil) aminlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, birincil aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir (nükleofilik aminin, kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanması). İkinci

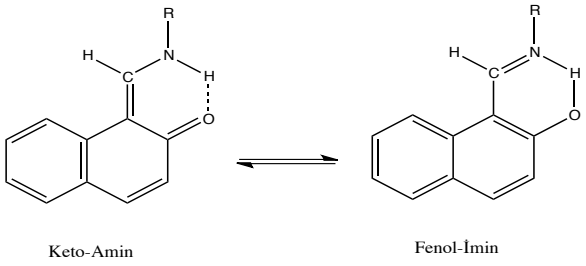
basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda "imin" veya "azometin" bileşikleri oluşur (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Schiff bazı sentezi reaksiyon mekanizması

2.3.3. Schiff bazlarının tautomerizmi

Dudek ve Holm tarafından 1961 yılında 1-hidroksi naftaldimin bileşiklerinde Orto hidroksi grup içeren aldehitlerden elde edilen Schiff bazlarında fenol-imin ve keto-amin olmak üzere iki tür tautomerik formun olduğunu ilk defa gösterilmiştir (Dudek and Holm, 1971).



Şekil 2.10. Keto-Amin ve Fenol-İmin tautomerisi

Yapılan çalışmalarda Schiff bazlarındaki bu tautomerleşmenin kloroform gibi polar çözücülerde keto, apolar çözücülerde ise fenol formunun baskın olduğu UV ve ^{1}H-NMR spektroskopik yöntemleri ile bulundu (Dudek and Dudek, 1964; 1966).

2.3.4. Hidrojen bağı

Orto konumunda OH grubu bulunduran aromatik aldehitlerden hazırlanan Schiff bazlarında iki tip molekül içi hidrojen bağı (O-H....N yada O.....H-N) vardır. Hidrojen bağının tipi sübstitüe gruba bağlı değildir. Ancak molekülün stereokimyasına ve azot atomuna bağlıdır.

Bileşikler hidrojen bağı yapmamışsa IR spektrumlarında 3600 cm^{-1}'de OH gerilme titreşimi, hidrojen bağı yapmışsa 2300-3300 cm^{-1} arasında geniş bir bölgeye yayılmış olarak gözlenir (Freedman, 1961).

2.3.5. Schiff bazılarının metal kompleksleri

Schiff bazları kolaylıkla pek çok geçiş metali ile kararlı kompleksler oluşturmalarından ötürü anorganik kimyada önemli bir rol oynarlar. Schiff bazları azot, oksijen ya da kükürt atomu üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektronları kullanarak geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri verebilir.

Koordinasyon sayısı dört olan Schiff bazı metal şelatları karedüzlem veya tetrahedral yapı oluştururlar ve cis-trans olmak üzere iki tip geometrik izomerleri vardır. Azot atomuna bağlı olan R grubu yapının hangi geometride olduğunu büyük ölçüde belirler. Eğer R grubu geniş hacimli ise düzlemsel geometrinin kararlılığı azalır. Schiff bazı komplekslerinin tetrahedral yapı oluşturma dereceleri, aynı sterik çevreye sahip ligandlarda merkez atomuna da bağlıdır (Garnovskii ve ark., 1992).

Schiff bazları yada iminler olarak bilinen bileşiklerin en belirgin özelliklerinden birisi mevcut C=N grubunun metal iyonlarıyla kompleks oluşturmasıdır. Zayıf bazik karakterli olduklarından C=N grupları metallerle kararlı kompleksler oluşturamazlar. Bu nedenle molekülde kolayca hidrojen atomu verebilecek bir grubun bulunması Schiff bazlarının daha kararlı bir kompleks oluşturmasını sağlayabilir. Bu grup da bir hidroksil grubu olmalıdır.

Schiff bazlarının yapılarında oksokrom gruplar bulunduğu zaman, bunların metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. Schiff Bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi onların tıp alanında önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır (Scovill ve ark., 1982; West ve ark., 1989; Zhu, 2004).

Schiff bazı kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını belirlemektedir (Wasiak, 1997).

Kompleks bileşiklerin oluşumu sırasında kullanılan Schiff Bazı ligandlarında eğer iki veya daha fazla koordinasyona giren grup var ise, "şelat" denilen halkalı kompleks bileşikler meydana gelmektedir. Metal-şelat teşekkülü birçok önemli biyolojik işlevlerde yer almaktadır.

2.3.6. Schiff bazı uygulamaları

Schiff bazları, mantar önleyici, antibakteriyel, anti-sıtma, anti-proliferatif, anti-enflamatuar, anti-viral ve anti-piretik özellikleri de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik faaliyet sergiledikleri gösterilmiştir (Dhar ve Taploo, 1982; Przybylski ve ark., 2009).

Schiff bazları önemli bileşikler olması onların endüstriyel uygulamalarının geniş olmasından dolayıdır (Li ve ark., 2003). Schiff bazları poli fotostabilization bölgesindeki (vinil klorür), ultraviyole radyasyonu ile fotodegradasyona karşı polimerlerde kullanılır. Ayrıca bozulmaya karşı poli (metil metakrilat) geliştirmek için kullanılır (Yousif ve ark., 2011-2012).

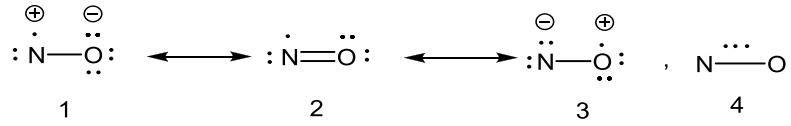
İmin veya azometin gruplar olarakta bilinen schiff bazları çeşitli doğal olarak elde edilen ve doğal olmayan bileşikler içerisinde bulunmaktadır. Bu bileşiklerin

içinde bulunan imin grubuna göre biyolojik etkinlikleri de kritik olduğu gösterilmiştir (Bringmann ve ark., 2004; Salimon ve ark., 2010; Guo ve ark., 2007).

2.4. Nitroksit Radikallerin Genel Kimyası

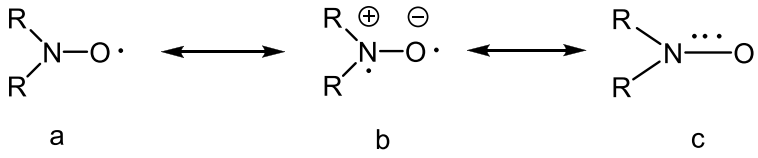
2.4.1. Nitroksitin elektronik yapısı

Nitroksitler nitrik oksitin kararlı inorganik kök türevleri olarak kabul edilebilir. Nitrik oksit olası rezonans biçimleri aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Nikroksitin hibrit rezonasları

Nitrik oksit 'in beş bağ elektronları içeren başka bir yapısı (Şekil 2.11.)'de gösterilmektedir. Burada bir sigma bağ vardır ve azot ile oksijen arasındaki üç elektron bağ vardır. Aynı zamanda nitroksitler üç elektron bağ ile a, b ve c formları bir rezonans hibrid olarak temsil edilebilir. Yukarıdaki rezonans formlarının katılım ortamının çekimi vardır ve polaritesine bağlı olarak, temel durum farklıdır.



Şekil 2.12. Nitroksitlerin rezonans biçimleri

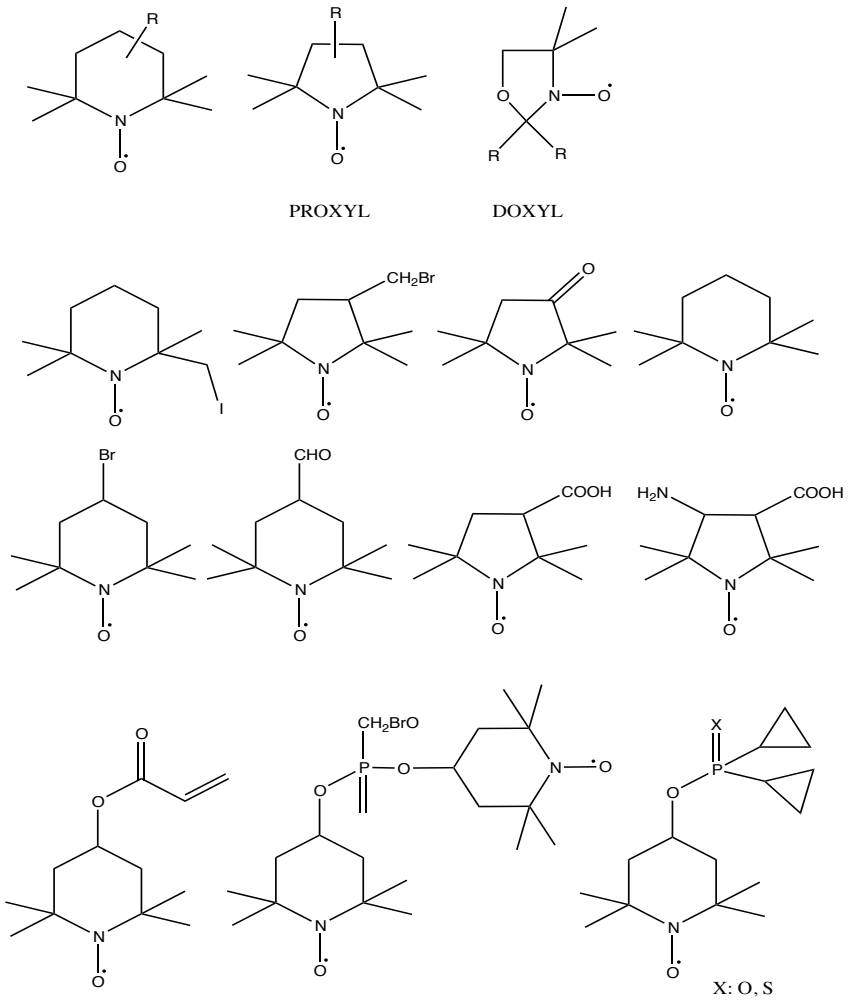
Yukarıdaki rezonans formlarının katılım ortamının çekimi vardır ve polaritesine bağlı olarak, temel durum farklıdır.

2.4.2. Nitroksitin temel yapı taşı

Bugüne kadar temel olarak tüm biyolojik nitroksit spin etiket çalışmaları için üç basit sabit nitroksit türevi kullanmışlardır. Bu (bazen TEMPO olarak anılacaktır)

2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oksil, (bazen PROXYL olarak gösterilecektir) 2,2,5,5-tetramethylpyrroline-N-oksil ve (bazen de DOXYL olarak gösterilecektir) 4,4-dimethyloxazolidine-N-oksil.

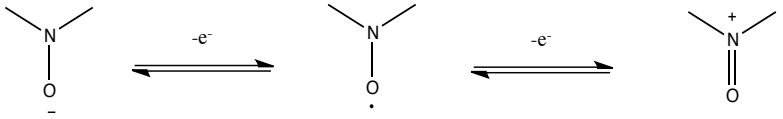
Tipik olarak bazı fonksiyonel grupları ile kimyasal reaksiyona girebilme yeteneğine sahip biomoleküler spin etiketlenmesine sahip bu yapıların indisi 3 veya 4 fonksiyonel grup taşıyabilir. Nitroksit örneklerinden bazıları (Şekil 2.13.)'deki gibidir (Banerjee ve Trivedi, 1995).



Şekil 2.13. Bazı önemli nitroksitler

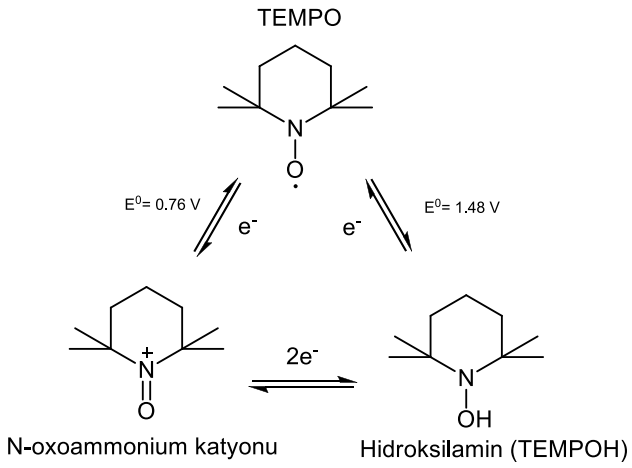
2.4.3. Nitroksit radikallerin redoks reaksiyonları

Nitroksit radikallerin bir elektronla yükseltgenmesine karşılık N-oksoamonium katyonu ve bir elektronla indirgenmesiyle aminoksil anyonu oluşur (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Nitroksit radikallerin redoks reaksiyonları

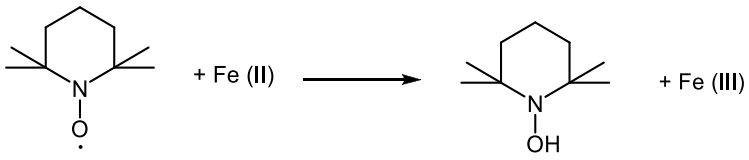
TEMPO'nun (Şekil 2.15.) farklı oksidatif durumları aslında bir çok uygulama için temel oluşturur (Hodgson, 2007).



Şekil 2.15. TEMPO, hidroksilamin ve N-oxoammonium katyonunun birbirine dönüşümü

TEMPO'nun bir elektronla yükseltgenme ürününe karşılık gelen N-oxoammonium katyonu güçlü yükseltgen bir maddedir. N-oxoammonium katyonu genellikle halojenlerle TEMPO'nun yükseltgenmesiyle hazırlanır. Oxoammonium katyonuna karşılık gelen iyon çoğunlukla bromür ya da klorürdür. Bu gibi tuzlar izole edilebilir. N-oxoammonium tuzu Golubev ve ark. tarafından keşfedildi (Golubev ve ark., 1965) ve bir oksitleme maddesi olarak uygulama çalışmalarında öncülük etti (Golubev ve ark., 1977).

TEMPO hidroksilamin (TEMPOH) TEMPO'nun bir elektron indirgenmesi ile oluşturulur. Genellikle normal koşullar altında TEMPO'nun indirgenmesiyle sentezlenir. Havada TEMPOH kolayca TEMPO'ya geri oksitlenebilir. Biyokimyada TEMPO'nun uygulamaları genellikle TEMPOH'ya indirgenmesiyle ile ilgilidir. Böyle sistemlerde TEMPO indirgenmesi genellikle metal iyonlarını içerir (Şekil 2.16.)(Samuni, 2002).



Şekil 2.16. Fe (II) ile TEMPO'nun indirgenmesi

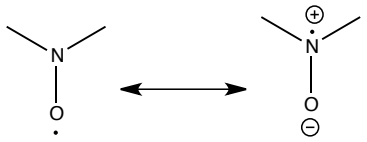
Nitroksit-esaslı polimerizasyon inhibitörleri mekanizmalı çalışmalarda nitroksit radikalleri monomer stabilizatör olarak ve aynı zamanda önemli bir bildirim madde olarak hareket ederler. Ayrıca Amin-N-oksit olarak bilinen Nitroxide, bir N-O bağı ve azota bağlı yan gruplar içeren fonksiyonel bir gruptur (örneğin $R_3N \rightarrow O$). Nitroksit radikalleri (aynı zamanda nitroksil radikalleri olarak da bilinen) kalıcı serbest radikaller olarak yaygın bir şekilde olmasına olanak sağlayan önemli bir yaşam sürelerine sahiptirler. Kimyasal yapıları (Şekil 2.17.)'de gösterilmiştir.



Amin-N-oksit Nitroksit radikali

Şekil 2.17. Amin N-oksit ve nitroksit köklerinin kimyasal yapısı

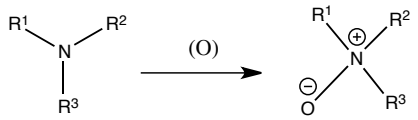
Bir nitroksit radikali genellikle N-O bağı üzerinde serbest elektronun delokalize olmasıyla oksijen merkezli bir radikaldir. Oksijen atomu üzerinde spin yoğunluğu O etiketli TEMPO EPR spektrumunda açıkça görülebilmektedir (Hayat ve Silver, 1973). Nitroksit radikalleri için rezonans yapıları (Şekil 2.18.) gösterilmektedir. Rezonans yapı böyle radikallere kararlı etki sağlamaktadır.



Şekil 2.18. Nitroksit radikallerinin rezonans yapıları

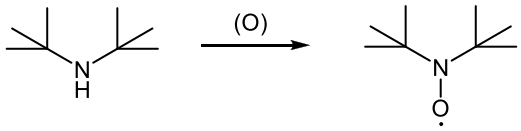
2.4.4. Nitroksit radikallerin sentezi

Amin-N-oksitleri normal olarak hidrojen peroksit ya da perasitler ile aminler veya piridin analogların oksidasyonuyla sentezlenir (Şekil 2.19.).



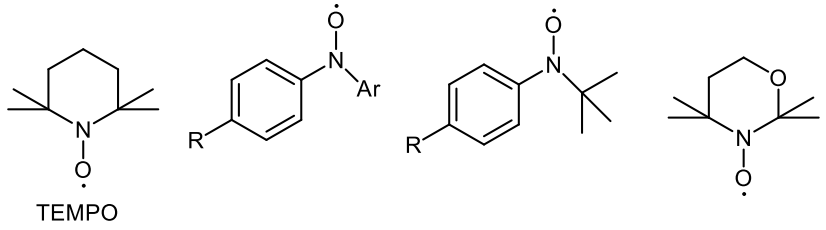
Şekil 2.19. Bir aminin bir amin N-oksit'e oksitlenmesi

Eğer sekonder bir amin bir hidrojen peroksit ya da perasit ile oksitlenirse nitroksit radikal oluşur. α-hidrojeni eksik sekonder aminlerin oksidasyonu özellikle kalıcı nitroksit radikallerine yol açar (Şekil 2.20.) (Shi ve Li, 2007). Sterik etkisi de radikallerin kararlılığına katkıda bulunur.



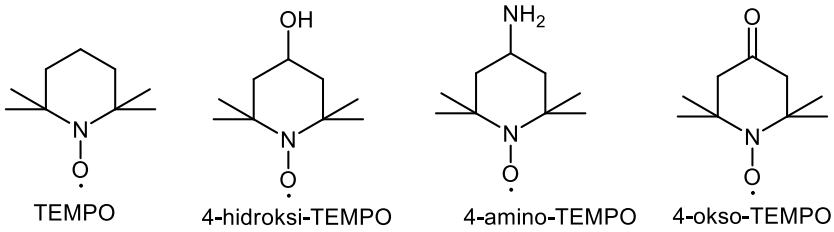
Şekil 2.20. Nitroksit bir radikali sterik olarak korunmuş ikincil amin oksidasyonu

Organik radikaller genellikle yüksek reaktif ve kararsızdır. Bununla birlikte, sterik olarak korunmuş ve rezonans stabilize edilmiş organik radikaller hazırlanmış ve araştırılmıştır. Kayda değer bir yaşam süresi ile nitroksit radikallerinin bir serisi son 50 yılda sentez edilmiştir (Volodarsky, 1994). Bazı yaygın nitroksit radikalleri (Şekil 2.21.)'de gösterilmiştir.



Şekil 2.21. Bazı yaygın olarak kullanılan radikaller

Bu yapılar arasında, TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil) türevleri, (Şekil 2.22.) bunların arasında dikkate değer kararlılığı nedeniyle en çok kullanılan nitroksit radikalleridir. TEMPO 1960'da Lebedev and Kazarnowskii tarafından bulundu (Lebedev ve Kazarnovskii, 1960). TEMPO genellikle hidrojen peroksit ile 2,2,6,6-tetrametilpiperidinin oksidasyonu ile hazırlanır.



Şekil 2.22. Yaygın TEMPO türevlerinin yapıları

2.4.5. Nitroksitlerin karakterizasyonu

Nitroksitlerin çoğu koyu renkli katı veya sıvı haldedirler. Ancak, bis [trifuloromethil]-nitroxyl normal koşullar altında bir gazdır.

IR Kızılötesi Spektrumu: Genel olarak tüm nitroksitlere ait karakteristik kızılötesi bant 1310-1370 cm^{-1} aralığında görülebilir. Bu durum N-O· gerilmesinden kaynaklanır. Bununla birlikte çok sayıda piperidin nitroksitler için IR spektrumları 1373 ± 7 cm^{-1} aralığında olduğu öne sürülmüştür.

UV-Görünür Spektrumu: Nitroksitlerin bölgesi 410-450 nm ($\varepsilon \sim 20$) bir absorpsiyon bandı nedeniyle portakal renginde sarı renktedir. Çok daha yoğun bir absorpsiyon bandı yaklaşık 230 nm ($\varepsilon \sim 3000$) olarak görülmektedir. Görülen bant

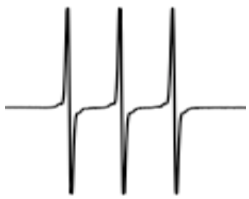
çözücünün yüksek polariteye sahip bir hypochromic kayma gösterir ve bunun nedeni n→π* geçişleridir. Oysa UV bölgesinde absorbsiyon ise π→π* geçişinden kaynaklanmaktadır. Bazı nitroksitlerde gözlenen sarı ve turuncu renk dışında, α-nitroso nitroxides mavi renge sahiptir ve 238, 263, 360 nm'de absorpsiyon bantları mevcuttur. Nitroksitler grubu ve aromatik halka arasında rezonans, beklenebileceği 335 nm'nin 510 nm'ye ve 340 nm'nin 490 nm'ye kadar batokromik kayma şeklinde değişikliklere yol açabilir.

NMR Spektrumu: Nitroksit bileşiklerinde çiftlenmemiş elektronun varlığı NMR spektrumlarında sinyallerin genişlemesine yol açabilir. Nükleer spin ile çiftleşmemiş elektronun etkileşimi (hem molekül içi hem de moleküller arası etkileşim) uyarılmış halde spin ömrünü kısaltır ve dolayısıyla çizgi genişlemesine yol açar. Bu zorlukların üstesinden gelmek için NMR spektrumları 3M mertebesinde yüksek konsantrasyona sahip vizkoz olarak çalıştırılır. Böylece elektron spin gevşeme zamanı önemli ölçüde proton aşırı ince kavrama sabitine göre ters yönde kısaltılmış olur.

Elektron Spin Rezonans Spektrumları: Eşlenmemiş elektron spinlerinin bir dış Manyetik alanla etkileşmesini inceleyen spektroskopik tekniğe Elektron Spin Rezonans (ESR) tekniği adı verilir. ESR tekniğini kullanarak ilk çalışmayı 1945 yılında Zavoisky yapmıştır. ESR tekniği fizik, kimya, biyoloji gibi temel bilimlerde önemli uygulama alanları bulmuştur. ESR'de incelenen örneğin paramanyetik olması gerekir. Eğer örnek kendiliğinden paramanyetik değilse ışınlama, spin etiketleme, spin tuzaklama gibi yollarla paramanyetik hale getirilir. ESR spin etiketleme tekniği ilk kez 1965 yılında Mc Connell tarafından biyolojik yapıların incelenmesinde kullanılmıştır (McConnell ve Ohnishi, 1965). Bu yöntemde, kendiliğinden paramanyetik olmayan büyük biyolojik moleküllerin yapısına nitroksit radikalleri gibi kararlı spin etiketlerinin bağlanması sağlanarak, incelenecek molekülün paramanyetik hale getirilmesi sağlanmıştır. ESR tekniği kullanılarak etiketlenen molekülün yapısı, çevresi ve dinamiği hakkında önemli bilgiler elde edilir.

ESR ile yapılan çoğu deneyde serbest elektron rezonans yaklaşık 3200-3400 G'de meydana geldiği için X-bandında 9-9,5 GHz mikrodalga radyasyon kullanır.

Bu hassas bir tekniktir organik serbest radikaller, biradikaller, üçlü uyarılmış durumlar ve çoğu geçiş metalleri ve nadiren de toprak metalleri gibi birçok türün, elektronik yapılarının aydınlatılmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Önemli biyolojik uygulamalar, enzim aktif bölgeler ve zarlarında moleküler ortamın sondalar olarak 'Spin etiket' kullanımını içerir. EPR, aynı zamanda, katı hal kimyası iç kusurları ve katalitik yüzeyler üzerine reaktif kimyasal türleri incelemek için kullanılmıştır. EPR paramanyetik maddelerin yapısına ilişkin kimyasal bilgi verir. Hatlarının sayısı, aralığı ve bunların nispi yoğunluklarını açık bir şekilde karakteristik olarak göstermektedir (Wasson, 1978). Nitroksit radikallerin varlığını tespit etmek için söz konusu Nitroksit ESR spektrumu çözelti içinde üç satır spektrum oluşur (Şekil 2.23.).



Şekil 2.23. Tipik bir Nitroksitin radikalinin ESR spektrumu

^{14}N'ün nükleer Spin (J = 1) ile serbest radikalde çiftleşmemiş elektron spin bağlanması sayesinde üç satır olarak görünüyor. (2J + 1) bileşeni ^{14}N ile nitroksitin üç hat spektrumunda sonuçlanır. J = 1/2 sahip ^{15}N ile ^{14}N değiştirilmesiyle ilgili bir ikilisinin içine çöker. Atomlarının varlığı üç çizgi spektrumunun ince bölme içinde > N-O grubunun sonuca yakın sıfır olmayan J değerlerine sahip olmasındandır. Bu radikalin yapısı ile ilgili bilgi sağlamasına rağmen bazı kompleks spektrumlar açık bir şekilde yorumlanamaz. Bu noktada biradikaller veya poliradikaller ESR spektrumları belirgin özelliklerinden söz etmesi oldukça faydalıdır. Beklendiği gibi çiftleşmemiş biradikaller bir nitroksit üçlü vermez. Aksine beş satır spektrumu her iki azot atomu ile çiftlenmemiş elektronun bir etkileşimini göstererek elde edilir. Bu olgu 'değişim etkileşimi' olarak adlandırılır ve >N-O grubunun birbirine yakın uzanmaktadır di yada polinitroksitlerde gözlenmektedir. Polinitroksitler veya binitroksitler olarak >N-O gruplar arasındaki ara çerçevenin yapısı ESR spektrumları

arasındaki şeklini belirler. Bu olgu, organik moleküllerin stereokimyasını belirlemek için incelenmiştir.

2.5. 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO)

(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oksi veya (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-yl) oxidanyl veya TEMPO, genel formülü $(CH_2)_3(CMe_2)_2NO$ dir. Kırmızı-turuncu renge sahip olan bu heterosiklik bileşik süblimleşebilen katı bir maddedir. Kararlı olan bu radikal, kimya ve biyokimyada uygulamaları vardır (Barriga, 2001).

Bu radikalin kararlılığı azot ve oksijen ve hiperkonjugatif yeteneği arasında bir 2c3e (yarı-) bağı oluşturan nitrojen atomu üzerinde olmayan bağlayıcı elektronlar, tarafından sağlanan rezonansla açıklanır. Buna ek olarak, nitroksil grubuna bitişik dört metil grubu ile sağladığı sterik koruma ortaya çıkar; Ancak, metil grupları azota komşu karbonlar arasında ortaya çıkması muhtemel bir çift bağın oluşmasını engeller (Zanocco ve ark., 2000).

Radikalin kararlılığı da hidrojene edilmiş türevi TEMPO-H, OH bağın zayıflığı ile gösterilir. Bir O-H bağ ayrışma ile yaklaşık 70 kcal / mol 'lük bir enerji açığa çıkar. Bu nedenle bu bağ tipik bir O-H bağından yaklaşık olarak % 30 daha zayıftır (Galli, 2009).

TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil) yaygın olarak, elektron spin rezonansı ESR veya elektron paramanyetik rezonans EPR spektroskopi ile bağlantılı biyolojik sistemler için yapısal bir prob olarak (radikal bir tuzak olarak) kullanılır. Ayrıca bu organik bileşik sentezlerde reaktif ve polimer kimyasında bir başlatıcı olarak kullanılır. TEMPO çeşitli türevleri bilinmektedir. Örneğin, TEMPOL (4-hidroksi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oksil) bir radikal sürükleyici ve nitrik oksit spin tuzak olarak davranan kararlı hücre geçirgenliğine sahip bir nitroksit serbest radikaldir. TEMPOL mitokondriyal fonksiyonu düşürebilir ve serbest radikal bağlantılı mekanizmalar vasıtasıyla tümör hücre çizgileri ve bir dizi apoptosisi teşvik etmesi ile tanınmaktadır. TEMPO ve türevleri sitokoruyucu veya sitotoksik etkiler

yapabilir. Böyle ikili davranış antioksidanlar arasında yaygındır. Son zamanlarda, TEMPO, diğer anti-kanser ilaçları ile birlikte uygulama için önerilmiştir (Ba ve Mathias, 2012).

2.5.1. TEMPO türevlerin uygulamaları

Elektron paramanyetik rezonans (EPR) biyolojik ve patolojik alanlarda Spin etiketleri saptanabildiğinden düşük molekül ağırlıklı Nitroksit kararlı serbest radikallerinin oldukça geniş bir kullanımı alanı vardır (Lai ve ark., 1980; Mader ve ark., 1992; Brasch ve ark., 1983; Baker ve ark., 1997).

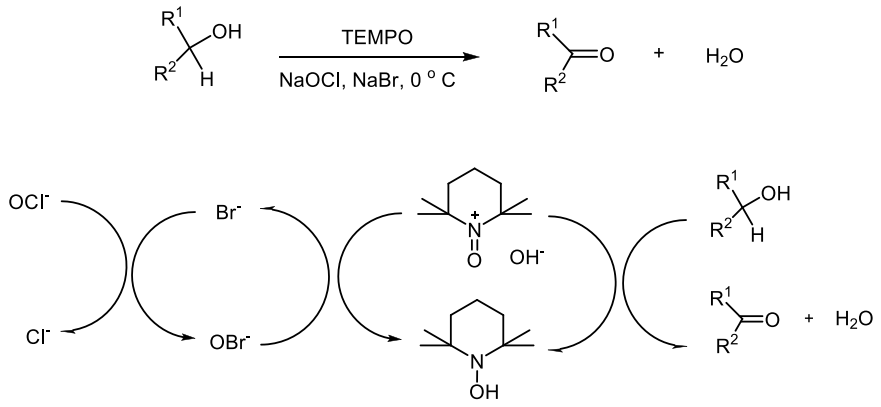
TEMPO başlıca serbest radikal polimerizasyonu (Moad ve ark., 2008; Braunecker ve Matyjaszewski, 2007), polimerizasyon inhibitörleri (Platkowski ve Reichert, 1999), Electron ParaManyetik Resonansın (EPR) spektroskopisindeki uygulamaları (Likhtenshtein ve ark., 2008), biyokimya antioksidan (Voest ve ark., 1993; Dikalov ve ark., 2002), ve organik sentezlerde katalizör (Dijksman ve ark., 2001; Denooy ve ark., 1995), gibi bir çok alanda aracılık yapmaktadır. Bazı uygulamaları TEMPO serbest radikal'in bulunması ve bazı uygulamaları ise onların redoks kimyasıyla ilgilidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, basit nitroksil radikaller'in oksidatif hasar, hücre siklüsü hapsi ve apoptosis dahil olmak üzere bir redoks-aracılı sinyalleme yoluyla hücrede yaşayabilirliğini etkilemede ve bir çok faktör hücre ölümü tepkisine neden olduğunu göstermiştir (Gariboldi ve ark., 1998; 2000; 2003; Suy ark., 2005).

2.5.1.1. Organik sentezde uygulamalar

TEMPO organik sentezlerde alkolün yükseltgenmesinde yaygın olarak kullanılan bir katalizördür. Birçok durumda, birincil oksitleyici madde olan N-oxoammonium katyonun yerine ikincil oksitleyici olan TEMPO oksitlemek için

gereklidir. Örnek bir katalitik döngü aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 2.24.) (Sheldon ve Arends, 2004).



Şekil 2.24. TEMPO'nun alkollerin oksidasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması

Bu reaksiyonda, TEMPO oksidasyonu yoluyla in situ N-oksoammonium katyonu sentezi için gerekli olan ağartıcı (NaOCI) ikinci oksitleme maddesi olarak hareket eder. Oksoammonium tuzu ikinci bir oksidan stokiometrik miktarı ile nitroksitten katalitik bir miktarının oksidasyonu ile in situ oluşturulur, bu şekilde yaygın olarak primer ve sekonder alkollerin oksidasyonunda kullanılmaktadır. Bu oksidasyon reaksiyonlarına karşılık gelen aldehit, keton (Dijksman ve ark., 2001) ve bazen de karboksilik asitler ve eterler (Merbouh ve ark., 2004) yol açar. Bu tür reaksiyonlar onun metal içermeyen özelliği nedeniyle, çevre dostu ve son derece seçici bir doğal madde olarak dikkat çekmekte ve özellikle ilaç endüstrisinde önemli avantajlar sunmaktadır.

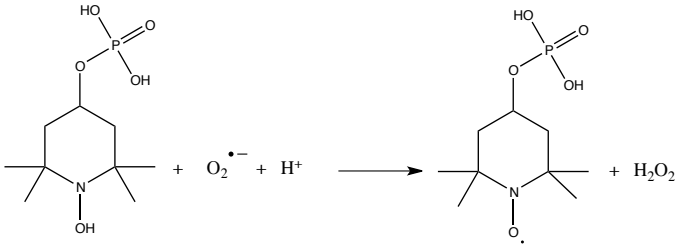
TEMPO aldehitlere primer alkollerin oksidasyonu için bir katalizör olarak organik sentezde kullanılır. Gerçek oksitleyici, N-oksoammonium tuzudur. Stokiyometrik oksidan olarak sodyum hipoklorit ile katalitik döngüde, hipokloröz asit, TEMPO: N-oxoammonium tuzu oluşturur.

Örneğin, Tipik bir reaksiyon olan (S)-(-)-2-metil-1-bütanol'ün (S)-(+)-2-metilbütanal'e oksitlenmesidir (Anelli ve Montanari, 1990). 4-metoksifenetil alkol katalitik TEMPO, sodyum hipoklorit, ve sodyum kloritten stokiometrik bir miktarda bir sistem içinde, buna karşılık gelen karboksilik aside oksitlenir (Zhao ve ark.,

2005). TEMPO oksidasyonlarda sekonder alkollere karşı inert olan kimyasal seçicilik gösterir. Ancak reaktif olarak aldehitleri karboksilik asitlere dönüştürür.

2.5.1.2. Endüstriyel uygulamalar

TEMPO'nun dimerleşmesi çok yavaştır. Etkili antioksidanlar olarak, TEMPO türevleri ve bunların redoks çiftleri oksidatif stres ve yaşlanma gibi biyolojik modellerde bir dizi koruyucu maddeler olarak hareket edebilir. Örneğin, iltihap genellikle süperoksit ve hidroperoksil radikalleri içeren reaktif oksijen türlerinin oluşumu artışına neden olur. Fonksiyonlandırılmış hidroksilamin inflamasyon kaynaklı oksidatif stres için potansiyel bir tanı aracı olarak çalışıldı (Dikalov ve ark., 2002). Buna karşılık gelen TEMPO türevinin oluşumu gibi EPR spektroskopisiyle izlenebilir. Sonuç gösteriyor ki fonksiyonlandırılmış hidroksilamin tarafından süperoksit radikalleri oluşumu tespit sınırı DEPMPO (5-(dietoksifosforil)-5-metil-1-pirolin-N-oksit) gibi diğer dönüş tuzaklarına göre 10 kat daha düşük olmasıdır. Kimyasal reaksiyonu (Şekil 2.25.)'de gösterilmiştir.

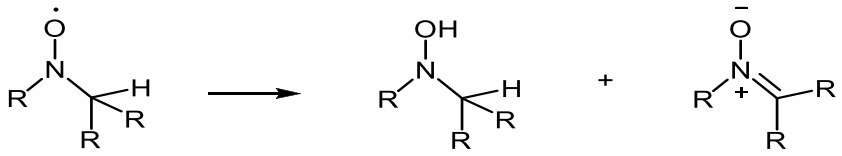


Şekil 2.25. Süperoksit radikal ile işlevselleştirilmiş hidroksilamin reaksiyonu.

TEMPO'nun kendisi nispeten ucuzdur. Ancak çoğu zaman TEMPO'nun türevleri olan 4-hidroksi-TEMPO (TEMPOL) ya da 4-asetamido-TEMPO daha ucuz olması onların daha çok tercih edilmesini sağlamaktadır. Kimya endüstrisinde TEMPO'nun kullanımı Upjohn tarafından bisnoralkol (bir steroid)'den bisnoraldehit ve Novartis tarafından retinol'un retinala dönüşümünü örnek verilebilir. Bir endüstriyel yöntem olan ko-oksidan olarak $H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$ kullanılarak indirgenmiş bir şekilde atmosfer oksijeni ile tekrar yükseltgenler elde edilebilir. Polimer destekli TEMPO katalizörleri de ticari olarak temin edilebilir (Ciriminna ve Pagliaro, 2010).

2.5.1.3. Disproporsiyonlaşma reaksiyonu

Sterik engelli nitroksit radikalleri kayda değer yaşam ömürleri olabilir. Bununla birlikte eğer bir veya daha fazla α-hidrojeni varsa nitroksit radikalleri hidroksilamin bileşiği ve bir nitron'e parçalanabilir (Şekil 2.26.) (Nilsen ve Braslau, 2006).

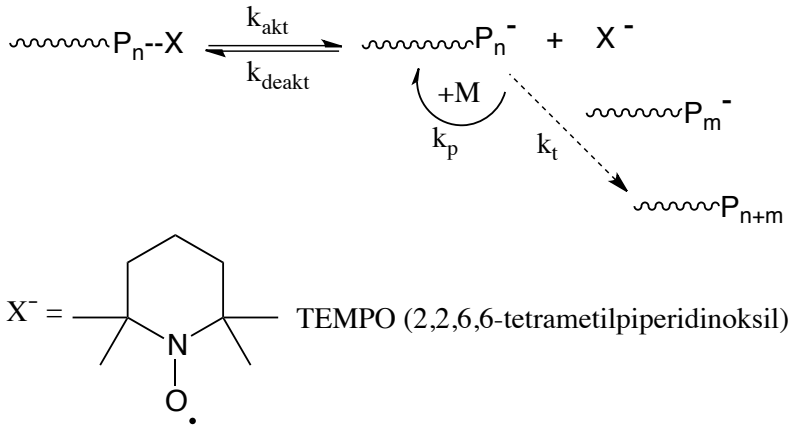


Şekil 2.26. Bir veya daha fazla α-hidrojen atomuna sahip nitroksit radikallerin ayrışması.

TEMPO α-metil grupları ile dengede tutulabilir ve bu nedenle bu tür reaksiyonlar kendiliğinden gerçekleşmez. Bunun yerine asit katalizörlüğünde disproporsiyonlaşma TEMPO türevlerinin özellikli bir reaksiyondur. TEMPO protonlanma TEMPOH ve N-oksoamonium katyonun oluşumuna yol açan bir disproporsiyonlaşma reaksiyonu izler (Sen ve Golubev, 2009).

2.5.1.4. Kararlı serbest radikal polimerizasyonu (SFRP)

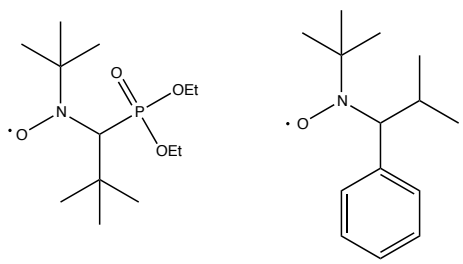
Nitroksit Aracılıklı Polimerizasyon (Nitroxide Mediated Polymerization-NMP) ait bu yöntem, kararlı serbest radikal polimerizasyon (SFRP) olarak adlandırılır. Bu yöntemde kararlı radikallerle ($X^{\cdot}$) çoğalan türlerin ($P_n^{\cdot}$) reaksiyonu aşağıda verilmiştir. Sonuçta oluşan ölü tür (P_n-$X^{\cdot}$) tekrar bölünerek serbest radikaller verebilir. ($P_n^{\cdot}$) radikali monomerlerle reaksiyona girerek çoğalır. Yaygın olarak kullanılan kararlı nitroksit radikallerine özellikle 2,2,6,6-tetrametil piperidinoksi (TEMPO) örnek verilebilir. Kararlı serbest radikalik polimerizasyonun mekanizması (Şekil 2.27.)'de gösterildiği gibidir (Bachofner ve ark., 1958).



Şekil 2.27. SFRP'nin genel reaksiyon mekanizması

SFRP bazı dezavantajlara da sahiptir. Bir çok monomer, alkoksi aminin kararlılığından dolayı polimerleşmez. Reaksiyon kinetik olarak yavaş olduğundan çözücüsüz ortam ve yüksek sıcaklık gereklidir. Dönüşümü zor olan alkoksiamin son grubu radikal kimyası için gereklidir.

NMP'ye yönelik son çalışma, zincir sonu fonksiyonlu yeni nitroksit radikallerinin sentezi ve çoğalması ile ilgilidir (Hawker ve Bosman, 2001). Ayrıca blok, gelişi güzel ve yıldız tipi kopolimerlerin sentezleri de araştırılmıştır. NMP için en uygun nitroksit radikali 2,2,6,6,-tetrametil-1-piperidinil-oksi (TEMPO). TEMPO sınırlı sayıdaki monomerlerin polimerleşmesinde kullanılan kararlı bir radikaldir. Hawker ve çalışma arkadaşları son zamanlarda α-tersiyer karbon ile sekonder karbon atomunun yer değiştirerek kararlılığı azalmış yeni nitroksit radikali keşfettiler (Şekil 2.28.) (Benoit ve ark., 2000). Bu radikal TEMPO'nun etkin olmadığı bir çok monomerin polimerleştirilmesinde etkilidir.



Şekil 2.28. TEMPO'nun türevleri

TEMPO ve TEMPO türevleri sadece stirenin polimerleşmesinde kullanılırken yeni türevler akril, akrilamit, 1,3-dien ve bazik akrilonitril monomerlerinin, kontrollü molekül ağırlığına sahip ve düşük polidispersitede, polimerleşmesini sağlarlar (Benoit ve ark., 2000).

NMP ile polimer sentezinde zincir sonu fonksiyonaliteye sahip gruplar önemli problemdirler. Çünkü ölü zincir içeren alkoksiamin yüksek sıcaklıkta depolimerleşerek uç radikale dönüşür. Hawker ve çalışma grubu ilginç uç fonksiyonlu gruplar kesfettiler. Maleik anhidriti veya maleimit türevleri zincir sonundaki alkoksiamin ile yer değiştirir. Alkoksiamin kolayca ayrılır. Maleik anhidrit veya maleimit türevleri homopolimerlesmeye karsı dirençlidir (Harth ve ark., 2001).

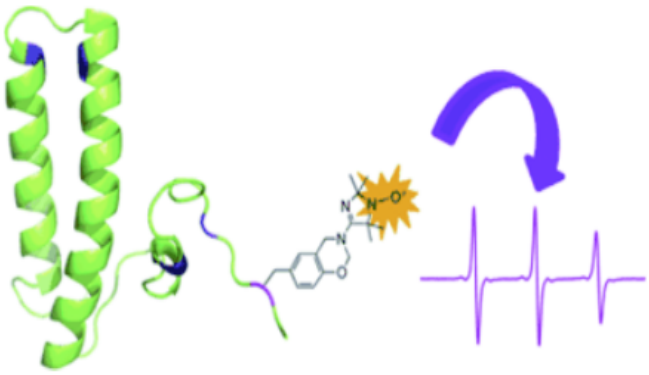
2.6. Serbest radikaller ve oksidatif stres

Serbest radikaller son derece dayanıksız ve aynı zamanda reaktif moleküllerdir. Serbest radikallerin elektronları hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif stres (hasar)'a yol açabilir. Bu radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Oksidatif stres, organizmadaki pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulması şeklinde tanımlanmak mümkündür. Radikaller; proteinler, lipidler, ve nükleik asitler gibi temel hücresel bileşenlerde hasara neden olabilir. Meydana gelen bu hasar ise kanser, ateroskleroz, amiloidoz, yaşa bağlı olarak bağışıklık yetersizliği, senil demans ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile bağlantılı olduğu ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynadığı bilinmektedir (Kopáni ve ark., 2006).

2.7. ESR Spin Etiketleme

Spin etiketleme ilk kez 1965'de McConnell tarafında tanıtıldı ve o zamandan beri biyofizik araştırmaları için güvenilir bir araç olarak hızla yayıldı (McConnell ve Ohnishi, 1965; Stone ve ark., 1965).

Kendiliğinden paramanyetik olmayan ya da paramanyetikliği zayıf olan ortamlara nitroksit serbest radikallerinin eklenmesiyle ortam hakkında bilgi edinmeye spin etiketleme (spin labeling) denir. Eğer kullanılan serbest radikaller ortama bağlanıyorsa 'Spin etiketi', ortama bağlanmayıp ortama girip çıkıyorsa 'Spin probe' adı verilir. Spin etiketleme çalışmaları için kullanılan paramanyetik türleri, nitrik oksit, lantanid iyonları ve özel deneyler için bir kaç organik radikallerdir.



Şekil 2.29. Spin etiketleme tekniğinin basit gösterimi

Spin etiketleri pH'ı 2-10 olan sulu çözeltilerde, yüksek ve düşük tuz konsantrasyonlarında ve geniş bir sıcaklık aralığında kararlılıklarını korurlar ve onların en önemli özelliğidir (Berliner, 1976).

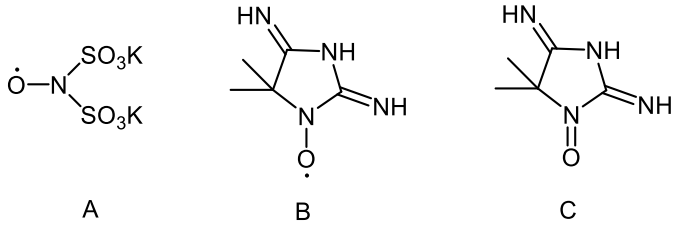
Spin etiketleri biyolojik fazlarda etiketlerin girdiği yerlerin derinliğinin belirlenmesinde, bağlı etiketlerin çevresindeki su-protein, zar ve diğer fazlardaki farklı katmanların hareketliliği ve yerel kısımların incelenmesinde, fonksiyonel protein grupları ve diğer gruplar arasındaki uzaklıkların belirlenmesinde, proteinler, enzimler gibi konformosyonel değişmelerin belirlenmesinde, bir biyolojik fazın farklı kısımlarının dinamik karakteristiği üzerine bilgi elde edilmesinde ve çok hızlı moleküler hareketi ölçme imkanı sağlaması gibi bazı avantajlar sağlamaktadır.

Nitroksit radikallerin ESR spektrumlarından elde edilen g spektroskopik yarılma faktörü ve A_N çekirdek aşırı ince yapı yarılma sabiti çözücüye bağlı olduğu bilinmektedir (Atherton ve ark., 1977). Bu nedeniyle spin etiketleme tekniği çeşitli biyolojik ortamların polaritesi hakkında bilgi verir. Ayrıca anizotropik ortamlarda A

ve g değerleri radikallerin ortam içindeki yönelmelerine bağlıdır. Bundan dolayı girdiği ortam hakkında yapısal ve dinamik bilgiler elde edilmektedir (Berliner, 1976).

2.7.1. Nitroksitlerde spin etiketleme

Nitroksit yada nitroksil radikalleri >N-O grubunu içeren bileşiklerdir. Yani paylaşılmamış bir tane elektronu vardır. İnorganik nitroksit Fremy tuzu **A** (Fremy, 1945) 1845 yılından beri biliniyor olmasına rağmen, ilk organik nitroksit Piloty ve Schwerin tarafından 1901'de izole edilerek karakterize edildi (Piloty ve Schwerin 1901)(Şekil 2.30.). Bu heterosiklik serbest radikal porphyrexide **B**, **C** gibi (dört değerli azot)'un bir türevi olarak bu zamanda formüle edildi.

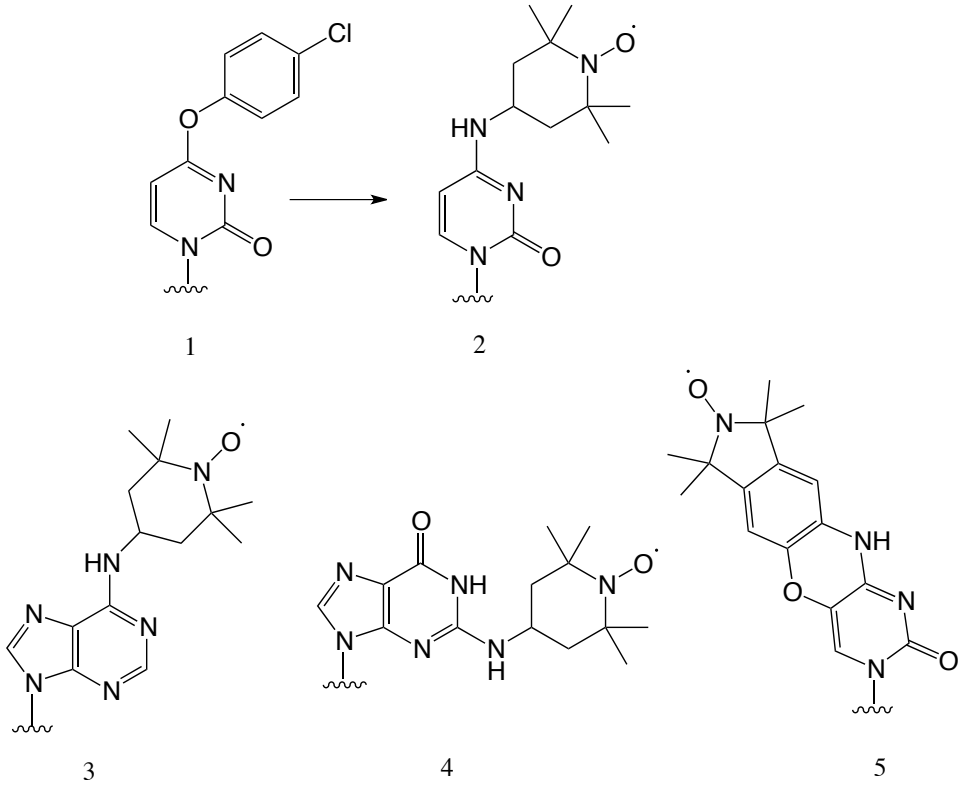


A B C

Şekil 2.30. Fremy tuzu (A), porphyrexide (B) ve dört değerli azot (C)

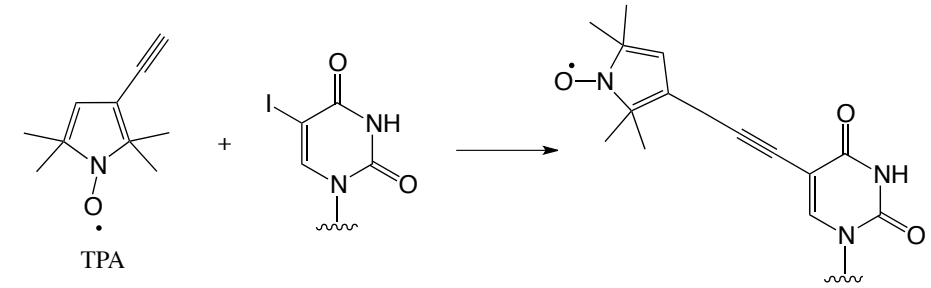
2.7.2. DNA ve RNA için spin etiketleri

Nitroksitler deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asitle (RNA) spesifik spin etiketlenmesi için kullanılmıştır. Bazlar, fosfat ve şeker nükleotidlerin omurgasına bağlanabilir (Reginsson ve Schiemann, 2013). Nükleik asitler üzerinde DEER ölçümlerin çoğu bile 9 GHz hızında belirgin oryantasyon seçimine yol açan sert spin etiketleri kullanılarak yapılmaktadır (Bowen ve ark., 2013). Piyasada mevcut "değiştirilebilir" nükleotid (Allerson ve ark., 1997); 4-amino-TEMPO kullanılarak işaretli O^4-(4-klorofenil)-uridin (1), O^6-(4-klorofenil)-inosin ve (2-floro)-inosin katı hal sentez yoluyla RNA zincirine dahil olabilir. Spin etiketli RNA bazları olan sitozin (2), adenin (3) ve guanin (4), sırası ile verilmektedir (Şekil 2.31.) (Sicoli ve ark., 2010).



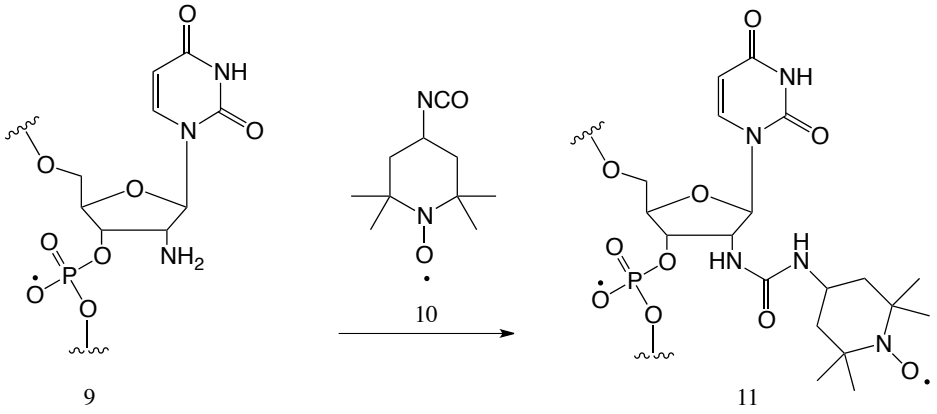
Şekil 2.31. Spin etiketli RNA'ların bazıları

Başka bir yol ise Barhate ve ark. (Barhate ve ark., 2007) tarafından ileri sürülen, profluorescent dönüş etiketli sitozin nükleotidin (**5)** yedi aşamalı bir sentez yoluyla DNA için sert trisiklik nitroksit etiketli tabanı oluşturmadır. Bu etiket ayrıca Höbartner ve ark. (Höbartner ve ark., 2012) tarafından RNA'ya bağlanmış olmasıdır. RNA bazı olan urasil alkin ikame edilmiş döndürme ile **(8)** etiketlenebilir 5-iyodouridin'in **(7)** (Gannett ve ark., 2001; Piton ve ark., 2007) olarak Sonogashira palladyum bağlantısı üzerinden bağlanabilir **(6)** (Şema 1). Hem beş (Krstić ve ark., 2011) hem de altı elemanlı Nitroksitler indirgeme koşulları (Azarkh ve ark., 2011) altında daha büyük kararlılık gösteren beş elemanlı halkalar ile, 5-iyodouridin'in bağlanmıştır. 3-(2-iyodoasetamido)-proksil spin etiket RNA (Ramos ve Varani, 1998; Duss, 2014) bir 4-thiouridine kalıntı olarak bağlanabilir. Ayrıca alkin yarımları ile nükleotidler de azido fonksiyonalize nitroksitler ile çözelti içinde DNA'nın direk değişiklik için "kilik kimyası" kullanımıyla yapılmıştır (Ding, 2010; Jakobsen, 2010).



Şekil 2.32. Spin etiketli Urasil

RNA riboz parçası üzerinde 2 'pozisyonları sıkma 10 (Edwards ve Sigurdsson, 2007; Schiemann, 2003) türevi bir izosiyanat TEMPO kullanılarak 2'-amino RNA türevleri 9 (Şema 2) 11 olarak etiketlenmiştir. Bu spin etiket 9 GHz'de DNA'da iki spin işaretli nükleotidlerin hem mesafe hemde bağıl yönlendirmeyi belirlemek için kullanılabileceğini gösterdi (Schiemann, 2003; Alistair ve ark., 2014).



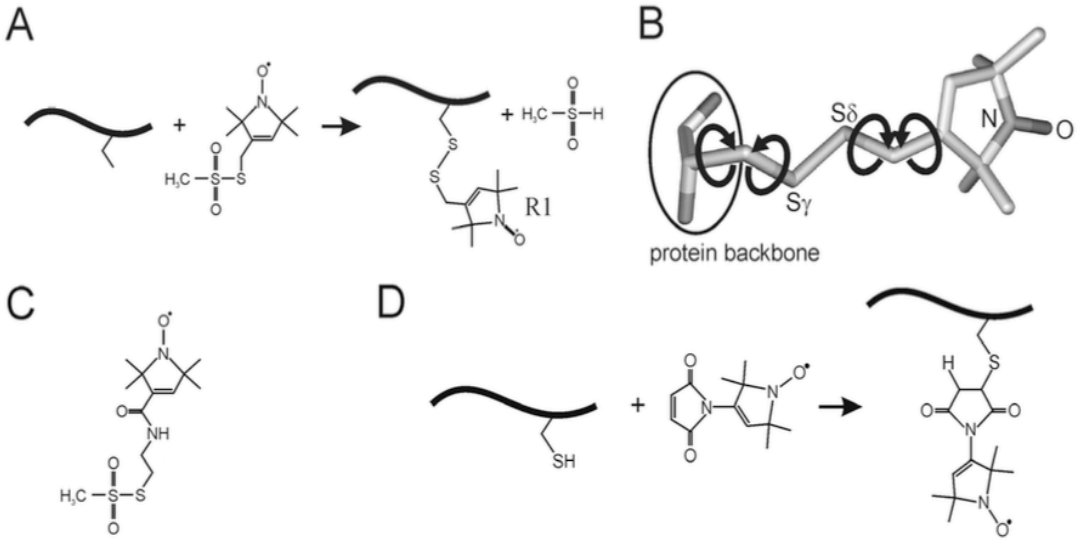
Şekil 2.33. RNA'nın şeker omurgası üzerinde 2 konumunda Spin etiketleme

2.7.3. Sisteinler için spin etiketleri

Spin etiketleri ile modifikasyon proteinleri için, üç farklı yaklaşım belirlenmiştir. En sık kullanılan yöntem, sistein artıklarının sülfhidril grubunun reaktivite yer yönlendirmeli mutajenezi uygulanması protein halinde tasarlanmış olarak kullanmaktadır. Bu yaklaşım, genellikle, ilgili protein, istenen sitelerinin sadece sistein kalıntılarına sahip olmasını ve buna ek olarak sistein kalıntıları, proteinin işlevselliğine zarar vermeden serinler ya alaninlerlerle ikame edilmiş olabilir. Mevcut çeşitli spin etiketler arasında (1-oksil-2,2,5,5-tetrametil-3-pirolin

metil) methanethiosulfonate spin etiket (MTSL) (Berliner et al., 1982) onun sülfhidril özelliğinden ve bir triptofan yan zincirinin (Şekil A ve B) küçük molekül hacminden dolayı kullanılır. Spin etiket örneğin sistein ile bir disülfid bağı oluşumu yoluyla proteine bağlı olduğu ve elde edilen spin etiket örneğin yan zinciri genel olarak R1 kısaltılır. Nitroksit halkası ve protein omurgası arasındaki bağlayıcı esnek bir R1 yan zinciri (Şekil B) oluşturur. Bu şekilde doğal kıvrım ve bağlı olduğu proteinin fonksiyon bozukluklarını en aza indirir. Buna ek olarak, bu eğirme etiketli yan zincirinin özgü dinamik özellikler oda sıcaklığı EPR spektrumu şeklinden ayrıntılı yapısal bilgi sağlar. Bunun yanı sıra, MTSSL farklı bir nitroksit radikali bileşiklerin çeşitli ticari olarak temin edilebilir. Örneğin 1-oksil-2,2,5,5-tetrametil, 2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit (2-methanethiosulphonyl-etil) amid (MTS-4-oksil) spin etiket (Şekil C), farklı bağlayıcılar veya nitroksit kısımları ihtiva eder. Ayrıca pH duyarlı spin sondası, örneğin tiyol grubu etiketlemek için Laminin B1 zincirinin bir sentetik peptid kısmı (Smirnov ve ark., 2004) kullanılmıştır.

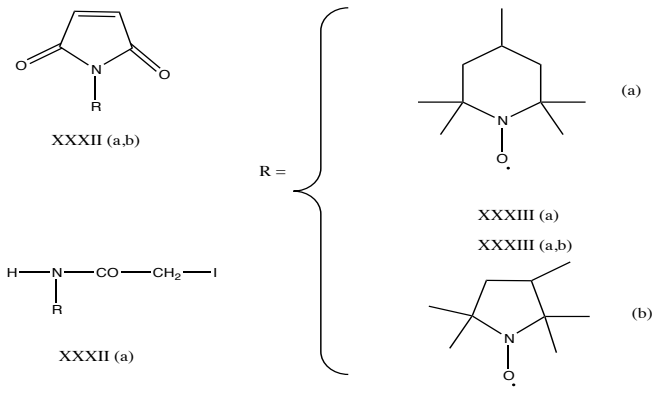
Yaygın olarak kullanılan methanethiosulfonate spin etiketleri örneğin spin etiket yan zincirlerinin ani serbest bırakılmasına yol açacak DTT gibi bir indirgeme maddelerine yönelik disülfid bağının duyarlılığına önemli bir engel taşımaktadır. Eğer indirgeme koşulları, örnek hazırlama veya kararlılık, asetamid ya da maleimid ile işlevsel hale getirilmişse spin etiketli bileşikler (Steinhoff ve ark., 1991; Griffith ve McConnell, 1966) alternatif olarak kullanılabilmektedir (Şekil D). Bu durumda, spin etiket CS bağ vasıtasıyla bağlı olduğu bu indirgeme koşulları etkilenmez.



Şekil 2.34. (A) Spin etiketi yan zincirine R1 üreten bir sistein yan zinciri ile methanethiosulfonate sıkma etiketi (MTSSL) reaksiyonu. (B) R1 yan zincir içinde Esnek bağlar gösterilir. (C) MTS-4-oksil spin etiketin kimyasal yapısı. (D) Bir sistein yan zinciri ile bir maleimid sıkma etiket N-(1-oksil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) maleimit reaksiyonu

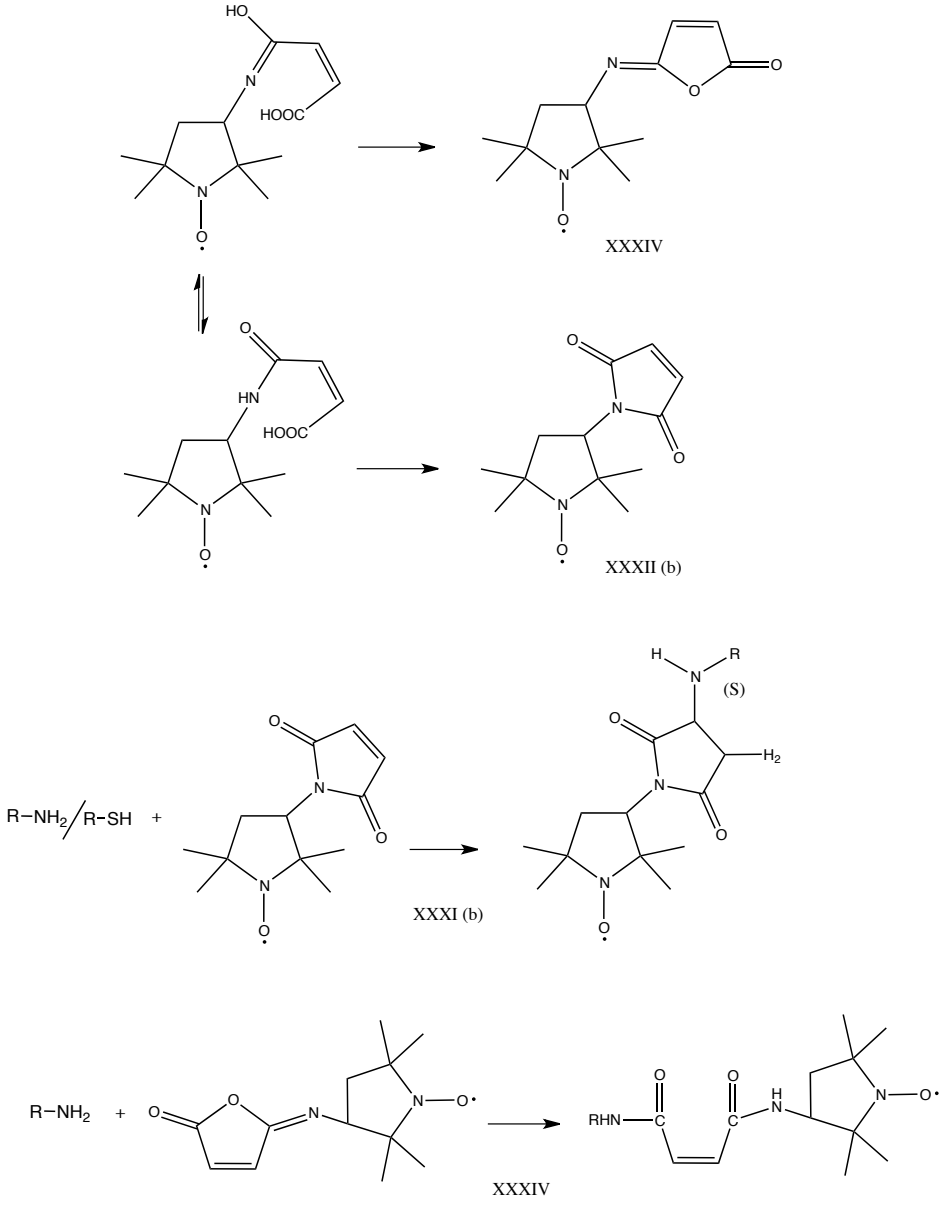
2.7.4. Proteinler için spin etiketleri

Bilinen protein modifikasyonu maddelerin bir çoğunun Spin etiketli türevleri hazırlanmıştır (Hirs, 1972; Barker, 1971). Bugüne kadar en çok kullanılan Spin-etiket protein modifikasyonu reaktifleri maleimid XXXII(a, b) (Griffith and McConnell, 1966) ve iyodoasetamid etiketlerdir XXXIII(a, b) (Ogawa ve McConnell, 1967 ; McConnell ve Hamilton, (1968).



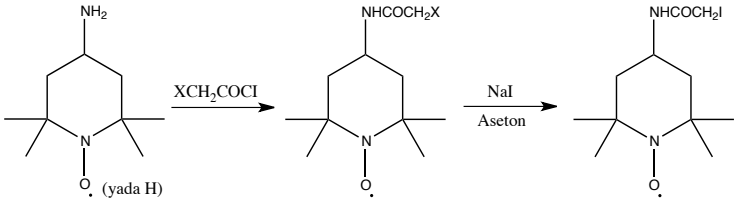
Şekil 2.35. Bazı radikal türleri

Ara madde maleamik asit siklizasyon asetik anhidrid ve sodyum asetat içinde gerçekleştirildiğinde termodinamik açıdan daha kararlı maleimid XXII (b)'nin oluşumu tercih edilir, ancak maleik asit türevinin sentezi olarak, asetonitril içinde disikloheksilkarbodiimid ile siklizasyon izo maleimid elde edilir (XXXIV) (Barratt ve ark., 1971a; Wilcox ve Stratigos, 1967). Maleimid ve izo-maleimid türevlerinin her ikiside proteinler ile reaksiyona girdikleri için sorun teşkil ederler ve etiketlerin hareketsizleştirme değişen derecelerde seçicilik sergileyen para-manyetik rezonans spektrumları elde etmek için farklı bölgelerde de reaksiyona girebilir (Barratt ve ark., 1971a).



Şekil 2. 36. Spin etiketli protein modifikasyonları

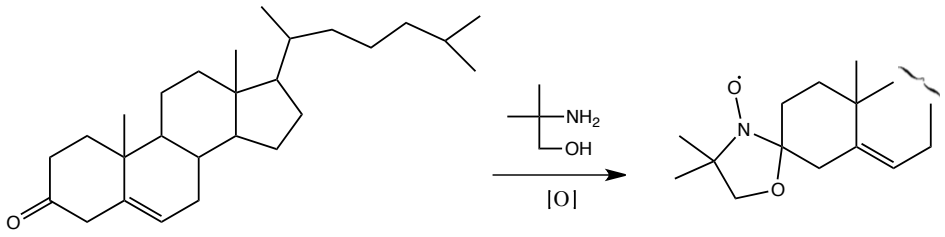
İyodoasetamid spin etiketleri daha kararlı bromo veya kloro asetamid (XXXV) (McConnell ve ark, 1969) ile hazırlanır. Genel olarak, iyodoasetamid etiketli maleimid biraz daha yavaş bir sülfhidril ile reaksiyona girer ve bazı durumlarda bu, amino grubu ile karşılaştırıldığında, etiketleme sülfhidril eldesi bu serbestliği etkileyebilir (Berliner, 1976). Bu nedenle, S-karboksimetillenmiş sistein sayısı hemoglobin iyodoasetamit XXXIII (tetramer her iki reaktif sülfhidril) reaksiyonundan elde edilen sistein karboksimetile pH'sı 7.8 olan 28 saat boyunca reaksiyondan sonra proteinin molü başına etiketli sülfhidril 2.0 + 0.25 mol olduğu bulunmuştur ve 2 °C (Ogawa, 1967).



XX XXXV XXXIII

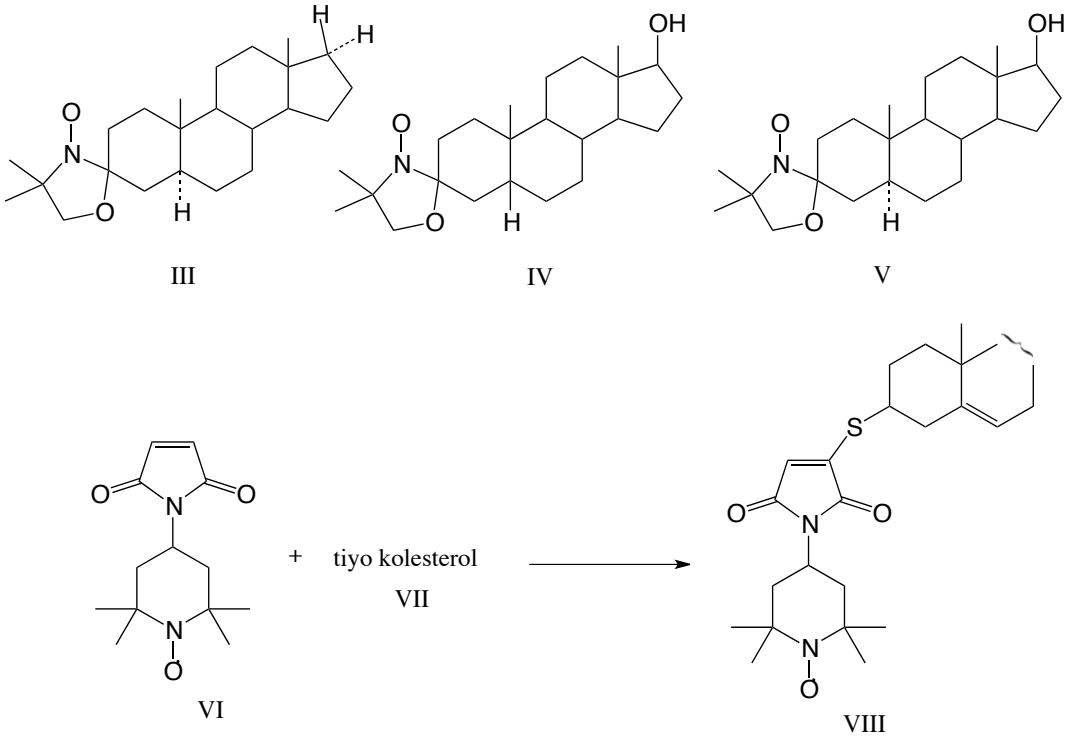
2.7.5. Lipidler için spin etiketleri

Spin etiketli fosfolipid ve glikolipid probları olan nitroksit halkalı yağ asiti zinciri içinde tanımlanmış bir pozisyonda sterik olarak spesifik bir şekilde bağlı olarak sentezlenebilir. 4,4-dimetiloksazolidin-N-oksil parçasını içeren etiketlenmiş sondalar, uygun n-keto yağ asitleri ile amino isopropanolün yoğunlaştırılmasıyla sentezlenebilir (Keana ve ark., 1967). Steroidler (Huang ve ark., 1970; Hubbell ve McConnell, 1969; Keana ve ark., 1967), yağ asitleri (Hubbell ve McConnell, 1971; Seelig, 1970; Waggoner ve ark., 1969) ve fosfolipidlerin (Aneja ve Davies, 1970; Devaux ve McConnell, 1974; Hubbell ve McConnell, 1971) spin etiketli türevleri hazırlanmıştır. Steroid etiketler durumunda, biri dışında hepsi nitroksitlerin ketonlara dönüşümleri için Keana tarafından geliştirilen yöntemle elde edilmiştir (Keana ve ark., 1967).



I II

Diğer steroid Nitroksitlerde (III, IV, ve V) Keana yöntemine göre sentezlenmiştir (Hubbell ve McConnell; 1969).



III IV V

VI VII VIII

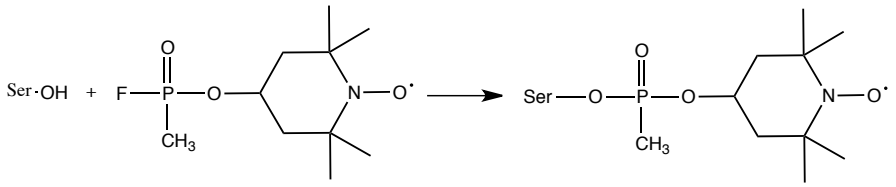
Şekil 2.37. Steroid Nitroksitler

2.7.6. Enzimler için spin etiketleri

Enzimler çok ilginç moleküllerdir. Karmaşık yapıya sahip olmakla birlikte yine de bilim adamlarının çalışma alanı olmuştur. Spin-etiketleme Enzimlerin yapısı anlamamızı sağlayan tekniklerinden biri olup çok önemli katkıda bulunmuştur. Nitroksil radikalleri bir çok kimyasal ve fiziksel özellik gösterir ki bu biyokimyasal sistemlerin çalışılması için onları son derece yararlı moleküller yapmaktadır. Bu

özellikler, çeşitli çevresel koşullara duyarlı bir nitroksitten EPR spektrumu sunuyor. Berliner ve McConnell (1966), tarafından yapılan ilk çalışma gösterdi ki spin etiketleri enzim kinetiklerini incelemek için kullanılabilir. Aynı teknik, asimetrik yerlerin her enantiyomer için bireysel hızı parametreleri nispeten büyüklüğünü karşılaştırmak için kullanılmıştır (Flohr and Kaiser, 1972). Benzer kinetik deneyler modeli enzim sistemleri cyclohexaamylose üzerinde (Flohr ve ark., 1971) ve cycloheptaamylose (Paton ve Kaiser, 1970) gerçekleştirilmiştir. Spin etiketleri enzimlerin etkin bölgelerini açma çalışması için kullanılabilir. Bu uygulama, kimotripsin sistemi ile gösterilen iki grup ile incelenmiştir (Berliner, 1972; Morrisett ve Broomfield, 1971). Mushak ve Coleman (1972), Piperidinylsulfonamide bağlı insan karbonik anhidrazlı bir üre denatürasyon çalışması gerçekleştirdi. Merkaptoetanol veya glutatyon (Morrisett ve Drott, 1969) gibi tiyollerle birlikte nitroksil parçasının azaltılması ve paramagnetizmanın kaybı spin etiketleri ile okside olabilir. Nitroksit azaltma askorbik asit (Kornberg ve McConnell, 1971) ile neredeyse anlıktır. Paramanyetik iyonlar nitroksit spektrumunu üst üste EPR spektrumları ortaya çıkmasına neden olabilir. Kovalent bağlı spin etiketli enzimler için tarif edilen tekniklerin çoğu enzimler kovalent olmayan bir şekilde bağlı olduğu için de yararlıdır. Böyle spin-etiketleri, ATP (Krugh, 1971), N-asetilglukosamin (Wien ve ark., 1972) ve NAD (Weiner, 1969) olarak bilinir. Yumurta beyazında bulunan lizozom 129 amino asit içerir ve β-(1-4), N-asetilmuramik asit ve N-asetilglukosamin arasındaki glikosidik bağın hidrolizini katalize eden iyi bir karakterize enzimdir. Bu spin etiketli enzimin bir ön çalışma (Sternlicht ve Wheeler, 1967) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bazı fluorophosphonate etiketler (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ol-l-oxyl) TEMPO alkol ile (Hoff ve ark., 1971; Hsia ve ark., 1969) metil phosphonodifluoridate (Morrisett ve ark., 1969) ya da fosfor oxydichlorofluoride reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Etiketler, asetilkolinesteraz gibi serin enzimlerin aktifliği için seçicidir.



XXXVII

Fluorophosphonates güçlü kolinesteraz inhibitörleri olduğu için bu reaktifler ile çalışırken çok dikkatli olmalıdır. (Saunders and Stacey, 1948; Chapman and Saunders, 1948). Diizopropil florofosfat eserinden daha güçlü bir kolinesteraz inhibitörüdür. Bu fluorophosphonate milyonda bir parçası gönüllü insanlar üzerinde en az yedi gün süren farkedilebilir etkileri üretir.

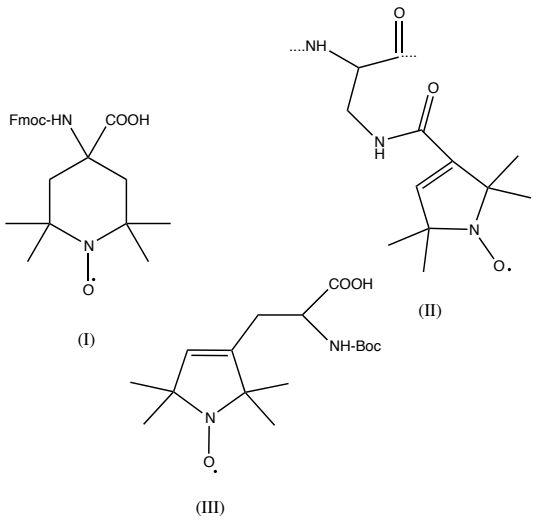
2.7.7. Membranlar için spin etiketleri

Spin etiketli fosfolipidler McConnell ve ark. tarafından karmaşık deneylerde kullanılmıştır. Bu deneylerde fosfolipid molekülleri ile membranlar arasındaki hızı ölçmeyi amaçlamışlardır. Spin etiketli fosfolipidlerin çok etkili olduğu görülmektedir ve bazı amaçlar için sondaları tasarlanmıştır. ilk spin etiketli fosfolipidler hücre ve zar vesiküllerinin yüzey özelliklerini ölçmeyi amaçlamıştır. Yetersizlik sonucu spin etiketli fosfolipidlerin kullanılması ile membran değişikliğe uğramıştır. Maya hücrelerinin sitoplazmik iç kısmı ölçmek için spin etiketli TEMPONE (suda çözünebilir ve membran geçirgen sisteminden girebilir) kullanılabilir. Bu tür eşzamanlı hücre yüzeyinden sinyalin ne kadar olduğunu belirlemek için ölçümler yapmak mümkündür. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu tür problar spin etiketli sinyalli membran yüzeylerinin önemli özelliklerini ölçmek mümkün olacaktır (Lepock ve ark., 1975).

2.7.8. Amino asitler için spin etiketleri

Peptid ve protein kimyasında spin-etiketin kullanılması iki farklı yöntem esas alınarak yapılmaktadır. Birinci grup, peptid sentezi, doğal olarak sürdürebilen sistein sülfhidril grubu gibidir. Doğal olarak meydana gelen amino asitlerin fonksiyonel grupları kullanılarak işlevsel hale getirilmesi için spin etiketli yapı bloklarını proteini doğrudan tanımlayarak veya sonradan dahil edilerek yapılabilir. İkinci grup, 4-

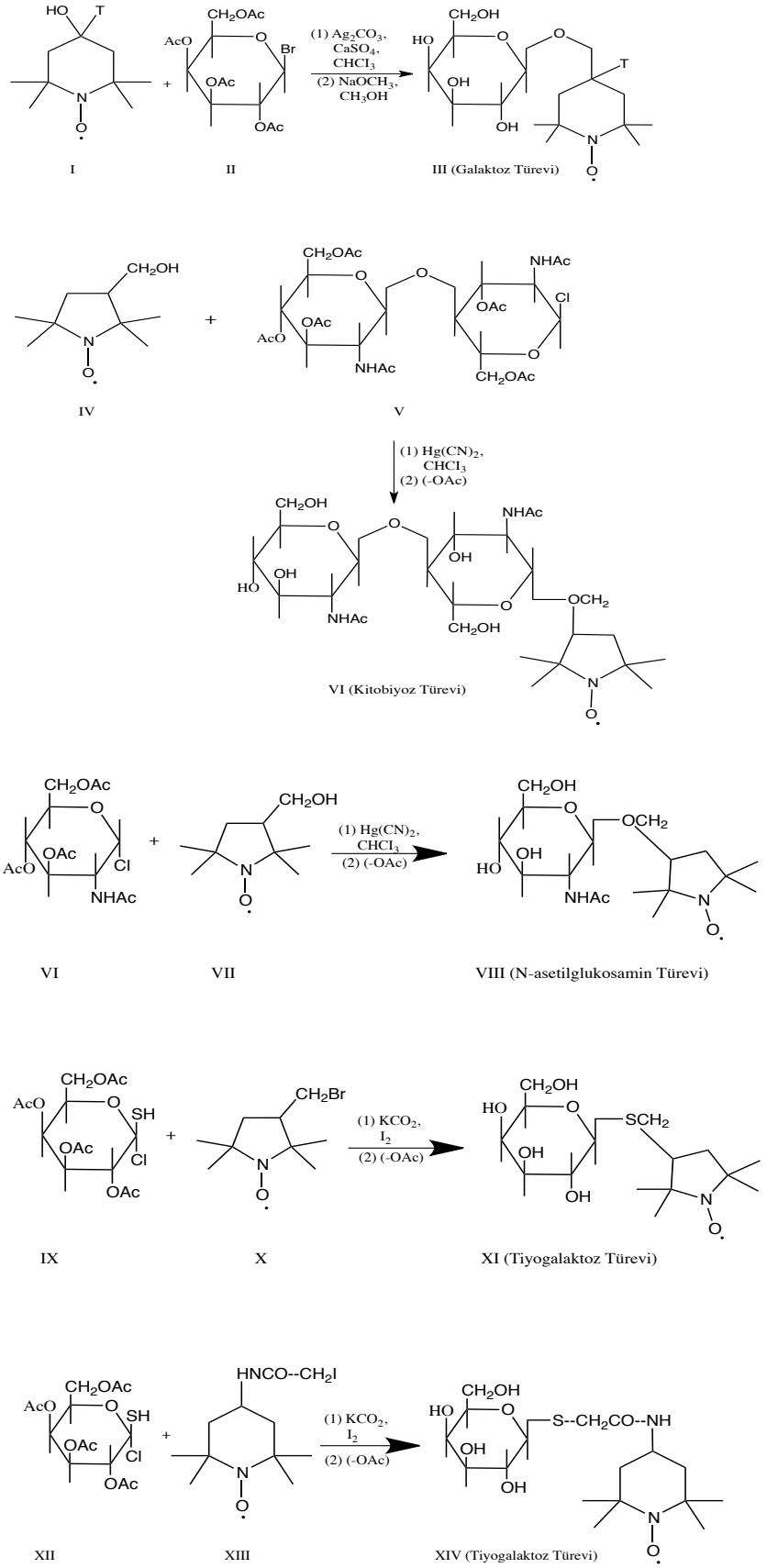
amino-1-oksil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-karboksilik asit gibi, özel amino asitlerinin (TOAC) I ya da pirrolin nitroksit ihtiva eden amino asitler II ve III, sırasıyla dayanır. Bu doğrudan kimyasal sentez esnasında peptide dahil edilir. Birden fazlası protein konformasyonuna veya spesifik olmayan etiketleme bozulmaları içerebilir. Başarılı uygulamaların dikkate alınması gereken adres sistein değişimi mutajenez ve SH-özgü spin etiketleme yönteminin çeşitli ciddi eksiklikleri rağmen SH grubu olmasıdır. Doğal olarak oluşan amino asit yan zincirleri ve şekilsel esneklik ile karşılaştırıldığında, spin-etiket uzatılmış halde uzunluk yaygın olarak kullanıldığı gibi 1-oksil-2,2,5,5-tetrametil pirrolin-3-metil-sülfonat (MTSSL) (Şekil .2.38.) açık bir şekilde görüldüğü gibi kendi doğal yeri olan yan zincirinin bağları ile doğrudan bağlanmasına izin vermez. Bununla birlikte, bu dezavantajları proteinlerin içine doğal olmayan amino asitlerin dahil edilmesi için son zamanlarda geliştirilen teknikler ile ve kişiye özel amino asitlerin daha elverişli alınarak aşılabilir. O'Donnell sentez ile elde edilen çeşitli yan zincirlere sahip yeni N-Boc-korumalı paramanyetik amino asitler (örneğin, polarite, yönlendirme farklılıkları ve yapısal olarak sınırlandırılmış yapıları) çok yakın zamanda çalışmalar yapılmıştır. (Balog ve ark., 2003 ve 2004; O'donnell ve ark., 1989) Şema en basit ve en küçük 3-metilen-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pyrrol-1-il oksil yan zincirdeki parçası (III içeren paramanyetik bir amino asit sentezi 1) bir sonraki bölümde bildirilmektedir. Düşük kalıntı yan zincir hareketi ile spin etiketli amino asitler, omurga ile ilgili yönelimleri verirler. Bu protein omurga dinamikleri ve yapısal değişiklikler ve artık yan zincir dinamikleri üzerine kendi modülasyon arasındaki ayrımcılığı basitleştirir. Ayrıca, azaltılmış artık hareket ve omurga ile ilgili nitroksit yan zincirinin tanımlanan yönü arası sıkma mesafeleri ve nitroksit yan zincirlerinin (moleküler eksenleri yönelimleri) yönelimine güvenilir veriler sağlayacaktır. iki kere spin etiketli mühendislik proteinlerin setleri kullanarak, yapısal detaylar ve atom çözünürlükte yapısal değişikliklerin belirlenmesi ulaşılabilir olacaktır (Christian ve ark., 2005).



Şekil 2.38. Nitroksit içeren amino asitlerin kimyasal yapıları

2.7.9. Şekerler için spin etiketleri

Toz haline getirilmiş bir galaktosit spin-etiket (Struve ve McConnell, 1972), örneğin iki N-asetil glikositler (Wien ve ark., 1972), ve iki tiyoglikostilerdir karbonhidrat kimyasında bilinen reaksiyonlar kullanılarak hazırlanmıştır. Bu etiketli glikozitler sentezleri aşağıda özetlenmiştir.

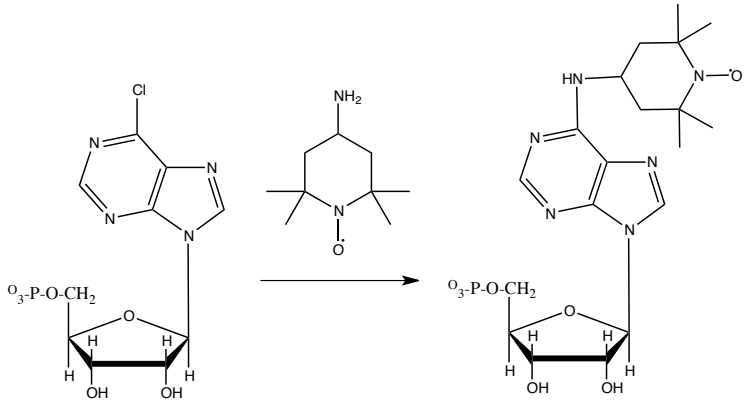


Şekil 2. 39. Spin etiketli glikozitlerin sentezi

Ek yapılmış spin-etiket halka çözümlenmemiş bir optik olarak aktif merkez içerdiğinden etiketler VI, VIII ve IX iki optik izomerleri vardır. Optik olarak saf türevler pirolidin karboksilik asit (IV) (Flohr ve Kaiser, 1972) bildirilen optik çözünürlük kullanılarak veya pirolidinol (VII) yerine bir pirolin alkol kullanılarak hazırlanabilir.

2.7.10. Nükleotidler için spin etiketleri

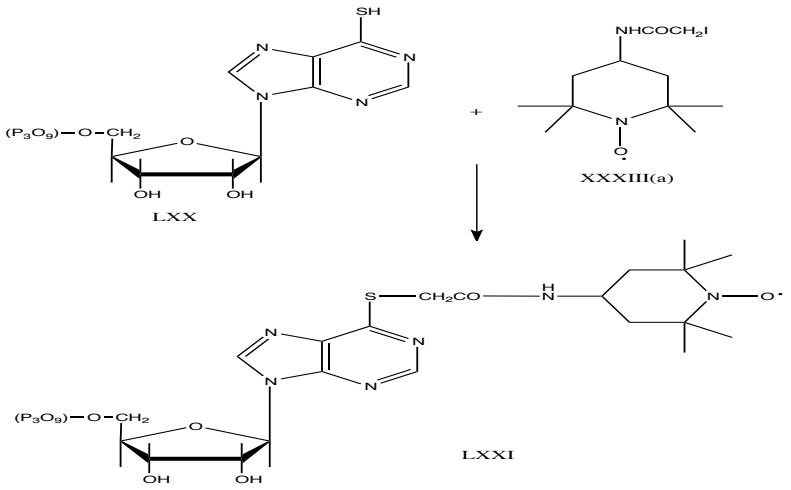
Bir spin-etiket türevi olarak AMP; 6-kloropurin ribotide (LXVIII)'nin TEMPO amine (XX) ile yüksek verimde (% 74) reaksiyonuyla hazırlanır (Atkinson ve ark., 1969). Monofosfatın trifosfata dönüştürülmesi titizlikle susuz koşullar altında AMP etiket ve tributilamonyum pirofosfat DCC bağlanması ile elde edilmiştir. ATP'nin bir türevi olan 6-merkapto ATP ile TEMPO iyodoasetamitin reaksiyonu ile hazırlanmıştır (Cooke ve Duke, 1971).



LXVIII LXIX

Şekil 2.40. 6-chloropurine ribotide (LXVIII) ile TEMPOamine (XX)'nun reaksiyonu

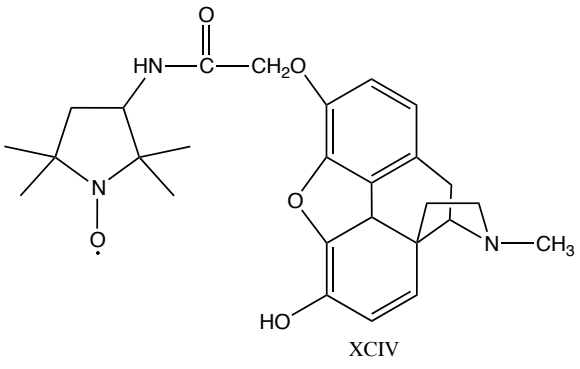
ATP'nin başka bir türevinin olan 6-merkapto ATP (Cooke ve Duke, 1971) ile birlikte TEMPO iyodoasetamit reaksiyonudur. Benzer bir reaksiyon pirolidinil iyodoasetamit XXXIII(a) çok sayıda E.coli t-RNA thiouridine ek olarak 4-thiouridine 2,(3)-fosfat bağlanmıştır (Hara ve ark., 1970).



Şekil 2. 41. Pirolidinil iyodoasetamit XXXIII(a)'e bağlanma reaksiyonu

2.7.11. İmmunokimya için spin etiketleri

Spin etiketli nitrofenil haptenler antikorlar içeren bir çok spin-etiket çalışmalara konu olmuştur (Hsia ve Piette, 1969; Hsia ve Little, 1971; Stryer ve Griffith, 1965). Bir spin etiketli morfin türevi (XCIV) yeni genel bir immünoanaliz tekniği temellidir. (Leute ve ark., 1972). Carbomethylmorphine-BSA konjugatı antikorlara bağlandığında bu etiket, geniş hareketsiz paramanyetik rezonans spektrumu üretir. Ancak serbestçe çözeltide dönerken yoğun ve keskin bir sinyal verir. Deney prosedürü antikor-bağlanma sitesi için (XCIV) ile etiketlenmemiş morfinin rekabetine bağlıdır.



Şekil 2. 42. Bir spin etiketli morfin türevi (XCIV)

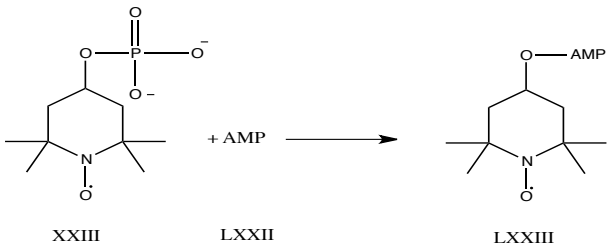
İmmunokimya spin etiketin yeni bir çalışma (Humphries ve McConnell, 1974). tarafından ileri sürüldü.

2.7.12. Bağlama-yeri yapı için spin etiket probları

Geniş kapsamlı bir çalışma α-kimotripsin için spin etiketli nitrofenil ester ve inhibitörlerinin yüzeylerde hazırlıkları (Kosman ve ark., 1969; Wong ve ark., 1974; Berliner ve Wong, 1974), karbonik anhidraz için sülfonamid etiketlerin (Chignell ve ark., 1972; Erlich ve ark, 1973), ve nitrofenilin spin etiket antijenleri (Hsia ve Piette, 1969; Hsia ve Little, 1971) üzerinde yapılmıştır.

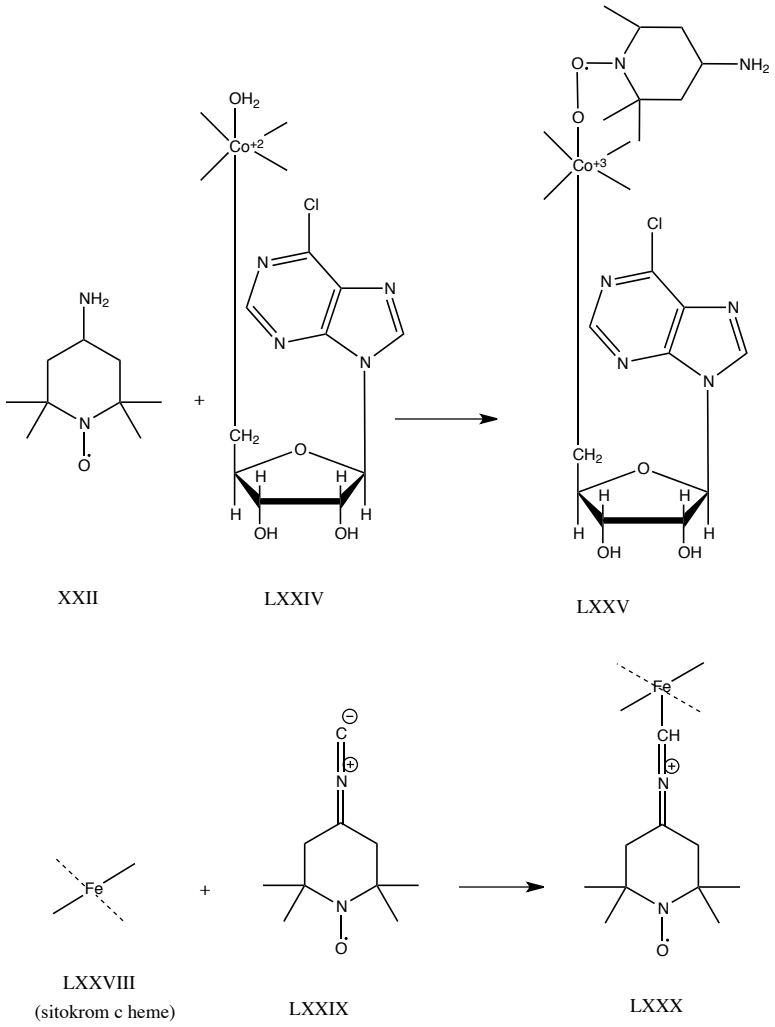
2.7.13. Kofaktörler ve protez grupları için spin etiketleri

(1) NAD (Weiner, 1969), korrinoidlerin ve B12 vitamini (Buckman ve ark., 1969; Law ve ark., 1971), ve (3) sitokrom c peroksidaz, miyoglobin, hemoglobin ve yaban turpu peroksidaz hemes'a arasında (Asakura ve ark., 1969, 1971) ve (4) sitokrom c spin etiketli türevleri hazırlanmıştır. Bu sentezler aşağıda özetlenmiştir.



XXIII LXXII LXXIII

Şekil 2.43. Sentez mekanizması



Şekil 2.44 Sentez mekanizması

2.7.14. Antioksidanlar ve antikanser için spin etiketleri

Elektron spin rezonans (ESR) veya elektron paramanyetik rezonans (EPR) spektroskopisi, biyolojik ve patolojik alanlarda spin etiketli serbest radikal türlerinin tespiti için uygulanmaktadır. Bundan dolayı düşük molekül ağırlıklı nitroksitlerin yaygın olarak kullanım alanları vardır (Lai ve ark., 1980; Mader ve ark., 1992; Brasch ve ark., 1983; Baker ve ark., 1997). Yapılan çalışmalar gösterdi ki antioksidanlar gibi bazı piperidin nitroksitler radyasyon ile uyarılan oksidatif strese karşı sitokoruyucu işlem (Mitchell ve ark., 1991), sitotoksik ilaçlar (Monti ve ark., 1996) ve hiperoksi kaynaklı beyin hasarı (Howard ve ark., 1996) alanlarında bir etki gösterebilir. Bununla birlikte, nitroksit bileşiklerin bu sınıfı, aynı zamanda belirli bir

mikro-ilaca maruz kalan hücrelerin kalma süresi/doza bağlı olarak kanser hücreleri üzerinde özellikle ön-oksidatif ve sitotoksik etkisi olabilir (Voest ve ark., 1986; Gariboldi ve ark., 1998). Piperidin nitroksit bir hücre çoğalmasını değiştirebilir ve apoptoz indükleyici olarak tümörogenezi bastırabilir (Suy ve ark., 2005; Gariboldi ve ark., 2003). Ayrıca, nitroksit içeren bu bileşikler bazı anti-kanser ilaçlarından daha az toksik etki göstermelerine karşın bir çok ilaçtan daha etkilidir (Sosnovsky ve Rao 1991).

Nitroksil radikali ile ilgili çalışmaları üç kategori altında sınıflandırabiliriz;

1-Basit nitroksil radikalleri (TEMPO)'nun spin etiketli salisilaldiminler ve onların metal koplekslerinin sentezi ve antitümör aktivitesinin derinlemesine yönelik çalışmalar.

2-Nitroksil radikallerinin; klinik olarak kullanılan antikanser ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmasının terapötik verimliliği ile ilgili çalışmalar.

3-Nitroksil radikallerinin antikanser farmakoforlarla kovalent olarak bağlanması sonucu yeni hibrit bileşiklerin sentezine yönelik çalışmaları içermektedir.

1- Basit nitroksil radikalleri ile yapılan ilk çalışmalarda, bu radikallerin lösemi tümör modeli üzerinde antitümör (Konovalova ve ark.,1964), HELA hücreleri üzerinde ise sitotoksik etkisi olduğu (Klimek, 1966) belirlenmiştir.

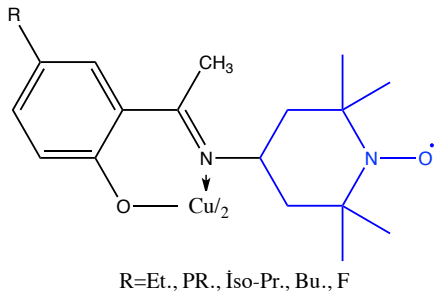
Dubois ve ark. (1978), 5-halkalı 2,2,5,5-tetramethylpirrolin-1-oksil nitroksil radikali ve tetradentat salisiladehit türevler temelinde sentezlenen spin etiketli salisilaldiminlerin Cu(II) komplekslerinde molekül içi radika-radikal ve radikal-Cu(II) etkileşimleri ESR spektrometresiyle oda sıcaklığında ve değişik çözeltilerde incelenmiştir. ESR parametrelerin ve eşleşme sabitlerinin çözücülerin polarlığı ve sübistitüentlerin elektronik etkilerine bağlılıklar araştırılmıştır. Elde edilen manyetik-rezonans parametrelerinin değerleri aynı araştırmacıların spin etiketli Cu(II)-porfirin

ve bis(hexafluoroasetilasetonato)Cu komplekslerinde buldukları elektron-elektron eşleşme değerleri ile karşılaştırılmıştır.

More (1982), Spin etiketli nitroksil radikalinin Cu(II)-porfrinin pirrol halkasına propiyonamit ve propiyonat esterleri üzerinden bağlanmış olan kompleksler serisi sentezlenmiştir. Oda sıcaklığında sıvıda alınan ESR spektrumları elektron-elektron eşleşme sabiti, J, değerleri 4-18 G aralığında gözlenmiştir. Düşük sıcaklıklarda (< -45 ^{o}C) taranan EPR spektrumlarında J değerleri farklı olan iki izomer Cu(II) kompleksi olduğu gözlenmiştir.

Dodd ve ark. (1983), N-di-siklohekzilkarbodiimid bileşiğini kullanılarak spin etiketli kortizol, kortizon ve testeron steroitlerini yeni iyileştirilmiş metotla sentezlemiştir.

Medzhidov ve ark. (1985), 2,2,5,5-tetramethyl-1-oksil-3-aminopyrrolidin ve 5-(X-substituted)-2-hidroksiasetofenon (X= Et, Pr, iso-Pr, Bu, F) kondezleşmesi sonucunda oluşan radikal ligand kompleksleri Cu(II) kompleksleri sentezleyerek bileşiklerin yapılarını IR, ESR ve manyetik momentum ölçümleri ile karakterize etmiştir.



Şekil 2.45. Bis(N-2,2,5,5-tetramethyl-1-pyrrolidinil-5-substituted-otho-oksi-asetofenoneiminato) Cu(II) radikal kompleksleri

2- Son zamanlarda yapılan çalışmalar, basit nitroksil radikallerinin; redoks-aracılı sinyalleme yoluyla hücre canlılığını etkilemediği ve oksidatif hasar, hücre siklüsünün durdurulması ve apoptoziside içeren çok faktörlü hücre ölüm tepkisine neden olduğunu göstermiştir (Gariboldi ve ark., 1998; 2000; 2003; Suy ve ark., 2005).

Nitroksit TEMPOL çoklu ilaç direnci olan tümör hücre kültüründe doksorubisinin sitotoksisitesini güçlendirdiği (Gariboldi ve ark., 2006) ve ratlarda doksorubisinin kardiyotoksik etkilerini azalttığı tespit edilmiştir (Monti, 1996). Nitroksil TEMPO 'nun ise doksorubisin yada mitoksantron ile düşük dozlarda kombinasyonlarının sinerjistik sitotoksiteleri tümör hücre tipine bağlı olarak değişebilir (Suy ve ark., 2005). Fareler üzerinde yapılan deneylerde, düşük dozda (0,25-10 mg/kg) nitroksil radikallerinin antikanser ilaçların toksiteleri azalttığı gösterilmiştir (Konovalova ve ark.,1991).

Nitroksil türevlerinin geniş bir kemoterapötik indeks (geniş bir doz aralığında etki) sergilediği ve bu durumda, daha az yan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Örneğin; daunorubisinin bir nitroksil türevi olan ruboxyl, farelerde ana bileşiğe göre 8 kat daha az toksik etkiye sahip olduğu, optimal dozlarda, ruboxylin deneysel hayvan tümörlerinde daha etkili olduğu ve herhangi bir kardiyak toksisitesinin olmadığı gözlenmiştir (Emanuel ve ark., 1982; 1992).

3- Nitroksil radikalleri ile ilgili yapılan araştırmaların çoğunluğu; anti-kanser farmakofora kovalent bağlanmış nitroksil radikali ihtiva eden hibrid bileşikleri üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda nitroksilin; (thio) phosphamides (Shapiro ve ark., 1971; Emanuel ve ark., 1976; Sosnovsky ve Paul, 1984; Sosnovsky ve Li, 1985a), cyclophosphamid (Tsui ve ark., 1982), actinomycin D (Sinha ve ark., 1979), ethylenimino triazines (Emanuel ve Konovalova, 1992), nitrosourea (Raikov ve ark., 1985; Sosnovsky Li, 1985b; Emanuel ve ark., 1986; Sen', 1993), 5-fluorouracil (Emanuel ve ark., 1985; Sen' ve ark., 1989), daunorubicin (Emanuel ve ark., 1982) türevleri sentezlenip, çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda; sitostatik ilaçların nitroksil türevleri, ana bileşiklerle karşılaştırıldığında, hayvan çalışmalarında düşük genel toksiteye, hücre kültüründe de düşük sitotoksiteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ise nitroksil radikallerinin pro-oksidan ve antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Pro-oksidan özelliği nedeniyle kanser hücrelerinde antikanser aktivite gösterdiği ve antioksidan özelliği nedeniyle de

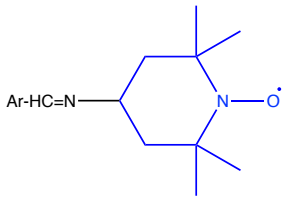
normal hücrelere zarar vermediği tespit edilmiştir (Grigory ve ark., 2004; Toru ve ark., 2011).

Nitroksitler stabil radikaller olup, beyin travması, iskemi/reperfüzyon, radyasyon ve kalp durması sonrası oluşan oksidatif hasardan hayvan dokuları korumak için önemli bir antioksidant olarak kullanılmıştır, süperoksit radikal anyon, hidroksil radikali, ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) ile etkin reaksiyonları, genellikle nitroksit antioksidan işlevi mekanizmaları için anahtar olarak kabul edilmektedir (Behringer ve ark., 2002; Kwon ve ark., 2003; Kato ve ark., 2003; Samuni ve ark., 2002).

Sentezlenen ligantlar ve komplekslerin prostad ve serviks kanseri ile ilgili yeni tedavi yaklaşımı oluşturabileceği ya da oluşturamayacağını araştırmak için, prostad kanser hücre hatları ve normal prostad hücre hattı üzerinde bileşiklerin etkisi/etkileri araştırıldı.

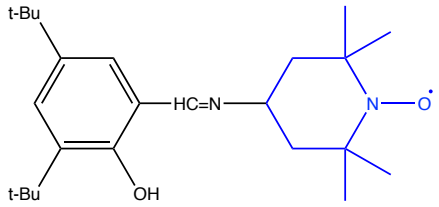
Nogami ve ark. (1997) çok sayıda 4-X-Ar-benzilidene-imin-N-TEMPO (Şekil 2.46.) ve benzer radikalleri sentezleyerek onların kristal yapıları ile manyetik özellikleri arasında yapı-manyetik ilişkisini araştırmışlar. Yapılan çalışmada çok düşük sıcaklıklarda kuvvetli elektron çekici gruplar içeren bileşiklerde ferromanyetik, elektron çekiciliği zayıf olan gruplar veya elektron salıcı gruplar içeren benzilideniminlerin radikalleri antiferromanyetik davranışlar gösterdikleri bulunmuştur. Bu araştırmacılar adı geçen bileşiklerin kristal yapılarına dayanarak radikaller arası manyetik etkileşimlerin mekanizmasının McConnell'in (McConnell, 1963) spin-polarizasyon teorisine dayanarak açıklamışlardır. Kristal yapı analizi bir birine en yakın olan komşu moleküllerdeki radikallerin bir birinden çok uzak olduğu (> 5-7 Å) anlaşılmıştır. Bu nedenle araştırmacılar radikaller arasındaki manyetik etkileşimin moleküllerdeki σ ve π bağları üzerinden bağlanmış olan atomlar üzerinden ardışık olarak pozitif ve negatif spin yoğunlukları (McConnell teorisi) oluşturmak üzere gerçekleştirildiği önerilmiştir. Bu sırada manyetik etkileşimin bir molekülden diğerine atomlar arası bağ uzunlukları, van der Waals uzunluklarının toplamından daha küçük olan atomlar üzerinden aktarıldığı varsayılmıştır. 4-X-Ar-

benzilideneimin-N-TEMPO tipi radikallerda N-O nitroksil grubunun N atomuna göre β konumunda olan β-C a bağlı H ile komşu moleküldeki N-O$^{\cdot}$ radikalinin O atomu arasındaki H···O-N köprüsü üzerinden ferromanyetik etkileşim gerçekleşmektedir. Benzer şekilde, γ konumundaki γ-C a bağlı H atomu ile komşu moleküldeki N-O$^{\cdot}$ grubundaki O üzerinden, yani γ-C-H···O-N köprüsü üzerinden antiferromanyetik etkileşimin gerçekleştiği önerilmiştir. Fakat *N*-TEMPO-sterik engelli salisilaldiminin (Şekil 2.47.) kristal yapısı ve manyetik özellikleri incelenirken bu kuraldan istisna gözlenmiştir.



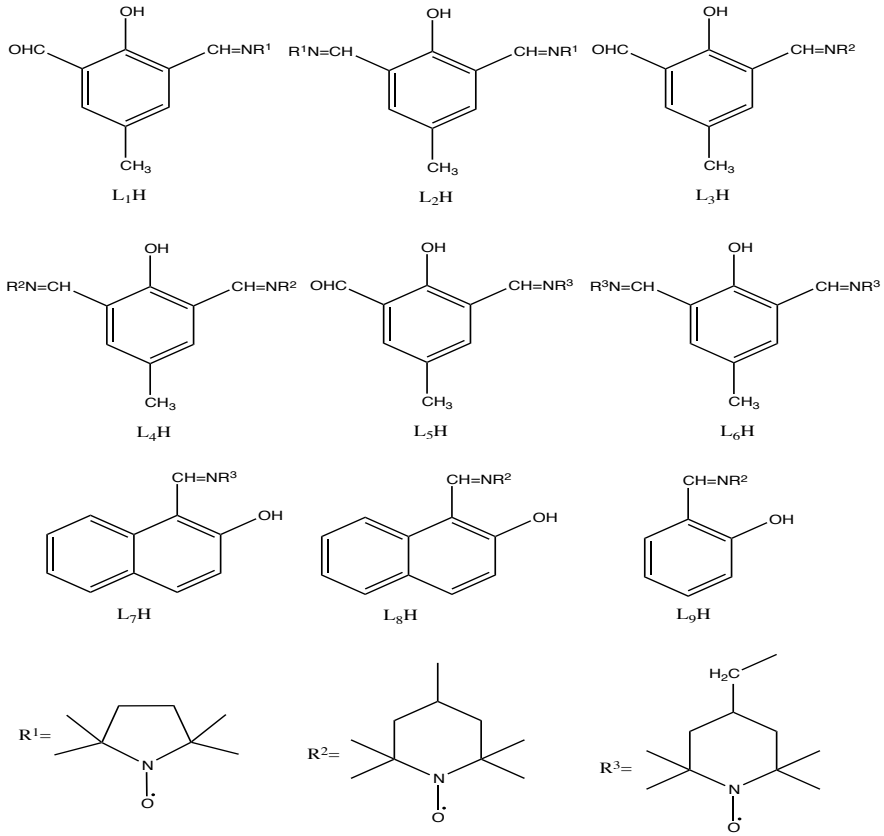
Ar=Ph-, Ph-S-CH_3, Ph-CI, Ph-I, Ph-Ph, Ph-O-Ph, Ph-3,4-CI_2-, Ph-3,3-CI_2-, Ph-3,6-CI_2

Şekil 2.46. 4-X-Ar-benzilidene-imin-N-TEMPO



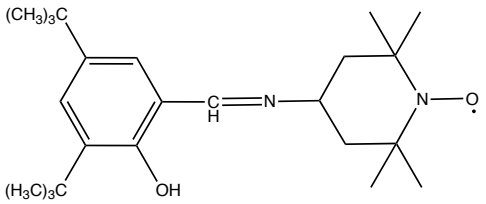
Şekil 2.47. Sterik engelli N-TEMPO-3,5-DTBS radikali

Medzhidov ve ark. (1977), 4-metil-2,6-dialdehit fenol ve 2-hydroksi-naftaldehit bileşiklerinin halkalı 3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirolidinn-1-oksil (5-halkalı) ve 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (6-halkalı) nitroksil radikalleri bazında mono- ve bis-radikal Schiff bazları ve onların Cu(II), Co(II), Co(III) ve Ni(II) metallerle radikal ligand kompleksleri sentezlenmiştir. ESR ve manyetik alınganlık ölçümleri ile yapılan çalışmalar radikal merkez ile Cu(II) ve Co(II) çekirdekleri arasında manyetik etkileşimin yer aldığı gözlenmiştir (Şekil 2.48.).



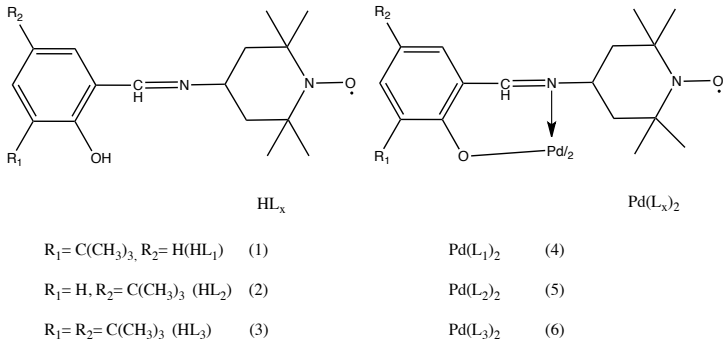
Şekil 2.48. (R^1) 2,2,5,5-tetramethyl-3-aminopyrrolidin-1-oxyl, (R^2) 2,2,6,6-tetramethyl-4-amino methylpyperidin-1-oxyl, (R^3) 2,2,6,6-tetramethyl-4-aminomethylpyperidin-1-oxyl

Kasumov ve ark. (2011), yapmış oldukları çalışmada; yeni N-TEMPO-3,5-di-tert-butil salisilaldimin radikalleri (Şekil 2.49.) sentezlenmiştir. Tek kristalli yapısını X-ışını kırınımı, element analizi, IR, UV-Vis ve EPR spektroskopi ve sıcaklığa bağlı olarak manyetik hassasiyet ile karakterize etmişlerdir. Bileşiğin yapısı X-ışını kırınımı gösterdi ki TEMPO'daki g-CH'ların ve salisilaldimin kısımlarındaki CH_3'deki H'lerin kristaldeki komşu N-O radikal grubu ile yakın temasta olduğunu gösterdi. 1'in sıcaklığa bağlı manyetik duyarlı 10-300K'de θ = - 0.3 ile Curiee-Weiss yasasına ayarlandı ve bu sıcaklık T<10K'de radikal merkezleri arası zayıf bir moleküller arası antiferromanyetik etki olduğunu göstermiştir. Radikal 1'in g-CH'ın ve ^{t}Bu grubundaki H atomlarının C-H$\cdots\cdots$O-N$^{\cdot}$ arasında hem antiferromanyetik hemde ferromanyetik etkisi olduğu bir kristal yapıya sahiptir ve buda antiferromanyetik etkinin ferromanyetik etkiye baskın olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.49. N-TEMPO-3,5-di-tert-butil salisilaldimin

Kasumov ve ark. (2013), Yeni bir TEMPO taşıyan tersiyerbütil salisilaldimin (1-2), ayrıca daha önce yayınlamış olan (3), ve bis (N-TEMPO-ters-bütil ile salicylaldiminato) paladyum (II) biradical kompleksleri 4-6 sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. 4-6 Bileşikleri için katı hal g- faktörleri (2.0116-2.0168) bulunmuştur. g- Faktörlerinin yüksek çıkmasının nedeni nitroksil radikallerinin SOMO'ne önemli metal-orbital katkısından kaynaklandığı düşündürmektedir. 4-6 biradical komplekslerinin ferromanyetik ve antiferromanyetik davranışlarına ait manyetik duyarlılık verileri 10-300 K arasında tespit edilirken aynı özellikler 4. bileşik için 10-220 K arasında elde edilmiştir (Şekil 2.50.).

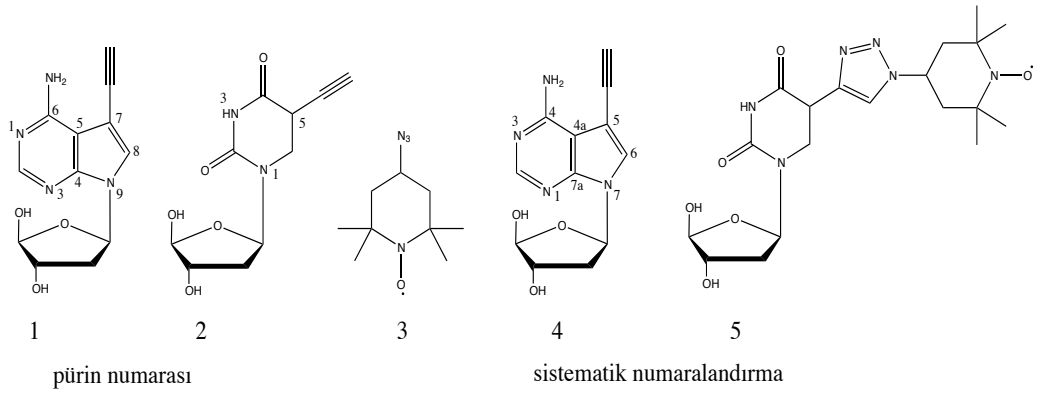


Şekil 2.50. Radikalleri ve onların 4-6 kompleksinin molekül yapısı

Hata ve ark. (2004), TEMPO (2,2,6,6-tetra-metil-1-piperidiniloksi) içeren 3 tane N-salisilaldiminin bileşikleri sentezlendi. Curie-Weiss yöntemi ile sıcaklık ve ışığa bağlı olarak manyetik özellikleriyle yapı arasındaki ilişki incelediler. Radikallerden birinde zayıf moleküller arası spin-spin etkileşimleri gözlemlenirken diğer radikaller için antiferromanyetik geçişlerin baskın olduğu X-ray analizi ile tespit etmişlerdir.

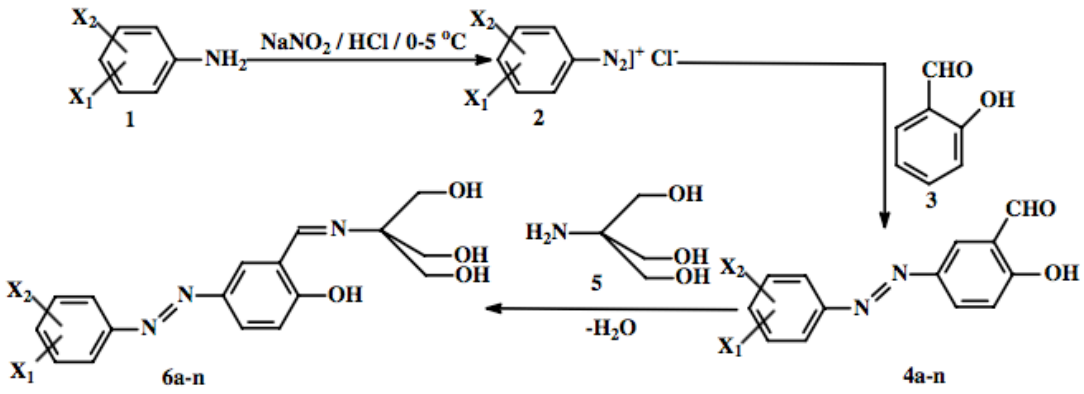
Ba ve ark. (2012), Bir esterifikasyon işlemiyle chlorambucil için kovalent bağlı TEMPOL bağlanmasıyla elde edilen yeni bir bileşik olan chlorambucil TEMPOL ilave maddesi sentezlediler. Şaşırtıcı bir şekilde yaklaşımlı iki ilacın sadece eş-yönetimden daha yüksek bir gücü sahip olduğunu buldular. Teori ile sınırlanmak istenmemekle birlikte, bu artan aktiviteyi her iki bileşiğin aktif alanlarının yakın ürünler olduğuna inanıldı. Benzer bir sentez, uygun TEMPO türevi kullanılarak, diğer anti-kanser ajanları ile ilgili çok güçlü yaklaşımlı bileşikleri oluşturmak için gerçekleştirilebilir. Onlar antineoplastik ajanlara bağlı nitroksit serbest radikalleri kanser hücrelerinin kendi güçlerinin sinerji olduğunu tahmin ettiler. Bu buluş, herhangi bir antineoplastik ajanlar ile ilgilidir ve bunların TEMPO ve radikal türevileri gibi nitroksit serbest radikaller ile bağlı türevleri gibi kimyasallardır. Bu buluş ayrıca bu tip bileşikler için bir öncüdür.

Ding ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada; azid-alkin tıklama ile nükleobazın yönettiği spin-etiketleme (CuAAC) reaksiyonu oligonükleotidler ile ilk kez gerçekleştirilmiştir. 7-Deaza-7-etinil-2'-deoksiadenosin (1) ve 5-etinil-2'-deoksiüridin (2) DNA'ya terminal üçlü bağları birleşmiş olarak seçildi. 1 ya da 2 tane ihtiva eden oligonükleotidler bir katı faz üzerinde sentezlendi ve 4-azido-2,2,6,6-tetrametil piperidin 1-oksil spin etiket (4-azido-TEMPO, 3) çözelti içinde modifikasyonu ile gerçekleştirildi. İki sıkma etiketi (3) mekansal olarak birbirinden ayrı konumlarda DNA dupleksinin içine yüksek verimle yada a dA-dT baz çifti içine dahil edildi. Pirimidin bazının 5-pozisyonunda modifikasyon ya da 7-deazapurin artığının 7-pozisyonunda çift yönlü, DNA'nın ana çentiği spin etiket sterik özgürlük verdi.



Şekil 2.51. Etinil ikameli nükleositler ve 4-azido-TEMPO konjugatlarının yapıları

Odabaşoğlu ve ark. (2007), salisilaldehidin bazı polihidroksi azo-azometin türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, spektroskopik, moleküler yapı ve antimikrobiyal aktivite üzerine yaptığı çalışmada; tris (hidroksimetil) aminometan ile (E)-2-hidroksi-5-(phenyldiazenyl) benzaldehit ve bunun ikame edilmiş türevleri bazı yeni ikame edilmiş polihidroksi azo-azometin bileşiklerinin reaksiyonunu gerçekleştirdi (Şekil 2.47.). Yukarıda belirtilen türev bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinin in vitro olarak incelenmiştir. Test edilen phenylazosalicylaldehyde seriye ait bileşikler arasında, 4-phenylazosalicylaldehyde, 4-(3-chlorophenylazo) salisilaldehit, 4-(2-chlorophenylazo) salisilaldehit, 4- (4-floro-fenilazo) salisilaldehit, 4-(3-chlorophenylazo) salisilaldehit ve 4-(4-ethylphenylazo) salisilaldehit gram pozitif bakterilere karşı zayıf bir antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Buna karşın, phenylazosalicylaldehyde seriye ait bileşikler gram pozitif bakteriler maya ve küfe karşı güçlü bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

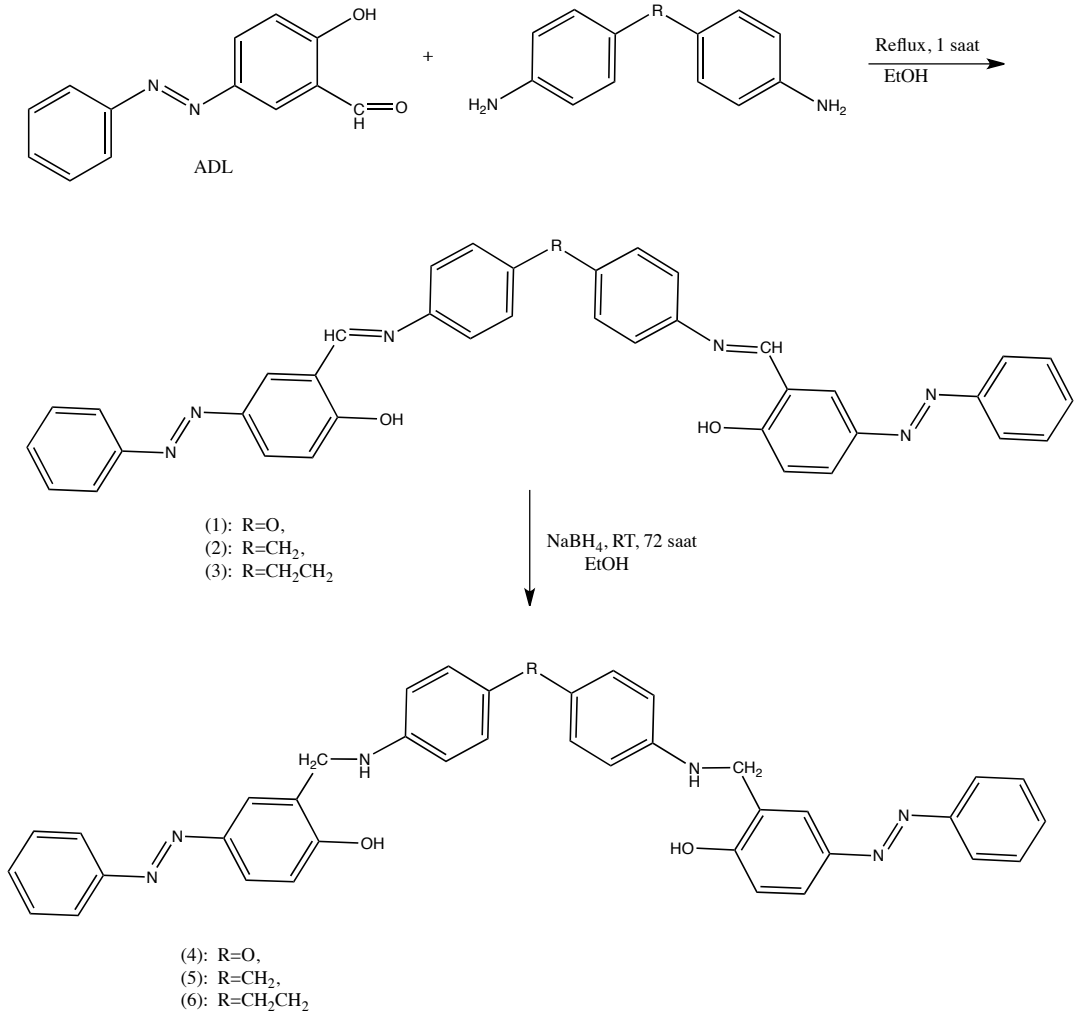


	X_1	X_2		X_1	X_2
a	H	H	h	4-I	H
b	2-Me	H	i	4-Me	H
c	2-Cl	H	j	4-Et	H
d	3-Cl	H	k	4-Bu^n	H
e	4-F	H	l	4-NO_2	H
f	4-Cl	H	m	4-Ac	H
g	4-Br	H	n	2-Cl	6-Cl

Şekil 2.52. Tris (hidroksimetil) aminometan ile (E) -2-hidroksi-5- (phenyldiazenyl) benzaldehit ve bunun ikame edilmiş türevleri bazı yeni ikame edilmiş polihidroksi azo-azometin bileşiklerinin reaksiyonunu

(Atia ve ark., 2015) Yaptıkları çalışmada; Üç yeni azoimine ligandları, yani bis [5-fenilazo-2-hidroksibenzaldehit]-4,4'-diiminophenyl eter (1), bis[5-fenilazo-2-hidroksi benzaldehid] -4,4'-diiminophenyl metan (2), [5-fenilazo-2-bis

hydroxybenzaldehid]-4,4'-diiminophenyl etan (3) ve bunların indirgenmiş imin şekli bis[5-fenilazo-2-hidroksibenzaldehit]-4,4'-diaminofenil eter (4), bis[5-fenilazo-2-hidroksibenzaldehid]-4,4'-diaminofenilmetan (5), bis[5-fenilazo-2-hidroksibenzaldehit]-4,4'-diaminofeniletan (6) sodyum borohidrid ile azoimine (1-3) imin gruplarına indirgeyerek sentezlendi. Azoimine (1-3) ve bunların indirgenmiş formu (4-6), IR, UV-Görünür spektroskopisi, NMR, Cı-NMR, kütle spektrumları, element analizi ile karakterize edildi.

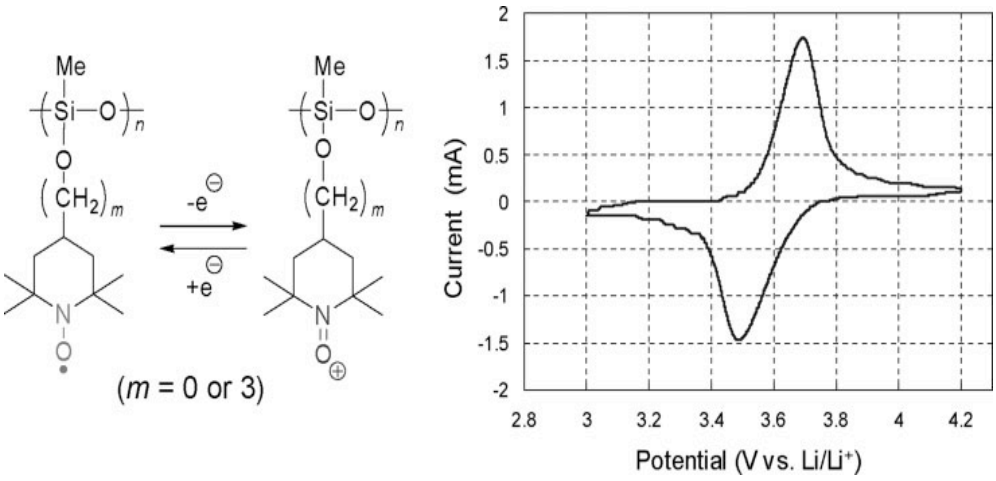


Şekil 2.53. (1-6) Azo ligantların sentezi

Tamas ve ark. (2008), Yaptıkları çalışmada; yeni doğal olmayan paramanyetik α-amino asitlerini O'Donnell yöntemi ile sentezledi. Yeni amino asitler nitroksitte tiofen, benzen ve tetrahidroizokinolin halkası ile kondense edilir, ya da bir metilen, benzil ya da propargil aralayıcı ile bağlanabilir. Bu çalışmada tarif

edilen rasemik paramanyetik bir α-amino asit esterinin bazı diastereomerik tuzların fraksiyonel kristalizasyonu ile çözüldü. Optik olarak aktif paramanyetik amino asitleri için diğer bir yaklaşım, paramanyetik asetilen ve paramanyetik boronik asit ile Pd-katalizli çapraz bağlama tepkimeleri S-tirosin türevlerinin modifikasyonudur.

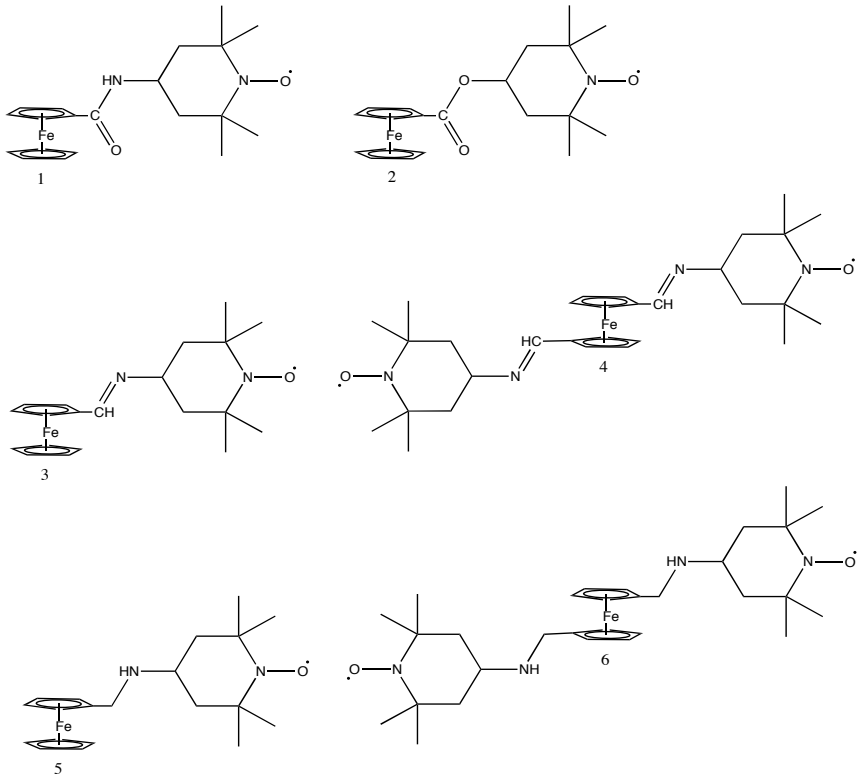
Suguro ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada; Silikon bazlı bir radikal polimeri 2 bir platin ya da rodyum katalizörlüğünde 4-allil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oksil eter 1 PMHS'den hidrosililasyonu yoluyla sentezlemiştir. 3.56V'de (V vs. Li / Li^+) 2'nin bir geri dönüşümlü redoks piki CV ölçümleri ile izlenmiştir. 2'in sikke şeklindeki hücresi 46 mAh deşarj kapasitesini gösterir. Bu 2'in (98 mAh. g^{-1}) olan teorik kapasitenin % 47 dir. Doğrudan bir TEMPO yerine konmuş silikon, poli [metil (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oksil-4-oksil) siloksan] 3, aynı zamanda TEMPO-OH ile PMHS'ın rodyum katalize dehydrogenative alkoliz ile elde edilmiştir. 3'ün sikke şeklindeki hücresi 80 mAh deşarj kapasitesini gösterir. Bu 3'ün (116 mAh. g^{-1}) olan teorik kapasitenin % 69 dur (Şekil 2.54.).



Şekil 2.54. Potansiyel (V vs. Li / Li^+)

Fujiwara ve ark. (2011), Spin taşıyan ferrosen türevlerinin yapıları ve şarj-deşarj özellikleri üzerine yaptıkaları çalışmada; Nitroksit radikali taşıyan bir çok ferrosen türevleri (1-6) çift redoks bileşikleri olarak hazırlanmıştır. Onlar bozuk molekül yapılarına sahipler ve (4) yapısı dışında hem ferrosen hem de nitroksit gruplarına göre oksidasyon potansiyelleri sergiledikleri göstermiştir. Nispeten karaktersiz profilleri 300 Ah kg^{-1} üzerinde kapasitesi olan bis-ikameli türevleri (4) ve

(6) için gözlenmiş iken, çok aşamalı bir şarj-deşarj işlemleri olan imino türevi (3) 400 Ah kg^{-1} göstermiş olup birinci deşarj kapasitesi ile mono-ikame edilmiş türevlerinden ayırt edilmiştir (Şekil 2.55.).



Şekil 2.55. Spin taşıyan ferrosen türevleri

Poul ve ark. (2013), Yeni nitroksit organometalik Fischer-tipi karben komplekslerinin sentez ve karakterizasyonu konusunda yaptıkları çalışmada; alkinilmetoksi Fischer tipi karben kompleksleri ile 4-NH_2-TEMPO reaksiyonları bilinmeyen geçiş organometalik nitroksit spin etiketlerine yol açtığı görüldü. Sıcaklık ve ilk alkil karben aromatik grubun doğasına göre Michael ilave maddeleri ve aminoliz ürünleri çeşitli oranlarda elde edilmiştir.

Nagasaki (2012), Bir anti-oksidatif stres tedavisi uygulanması için nitroksit radikali bileşikler üzerinde bir araştırma yapmıştır. 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO) gibi nitroksit bileşikleri reaktif oksijen türlerinin (ROS) ile reaksiyonu katalitik ve çeşitli hastalıklar için yeni bir anti-oksidan terapisi olarak kullanılabileceyini söyledi. Ancak, düşük molekül ağırlıklı nitroksit bileşikleri

normal dokularda spesifik olmayan dağılım, tercihli böbrek klirensi ve ilgili hidroksilamine radikal nitroksitten hızlı azalma gibi çeşitli sorunlar oluşturmaktadır. Nitroksit radikal bileşikleri istemsiz tachycardia ile birlikte, doza bağlı antihipertansif etki, artan deri ısısını ve nöbetler sahip olduğu bilinmektedir.

Katsumata ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada; 2,2,6,6-tetrametilpiperidin 1-oksil (TEMPO) içeren N-propargil amid HC≡CCH_2NHCO-4-TEMPO (1), propargil ester, HC≡CCH_2OCO-4-TEMPO (2), fenilasetilen türevi HC≡CC_6H_3-3,4- (CO_2-4-TEMPO)$_2$ (3) ve norbornen diestermonomers, NB-2,3-ekzo, ekso-(CH_2OCO-4-TEMPO)$_2$ varlığında (4), NB-2,3-endo, ekso- (COO-4-TEMPO)$_2$ varlığında (5a), NB-2,3-endo, endo (COO-4-TEMPO)$_2$ varlığında (5b) (NB = norbornorbornene, TEMPO = 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi) sentezlenmiş ve rodyum ile rutenyum katalizörlüğünde polimerize etmiştir. 1, 3 ve 4 genel organik çözücüler içinde çözünmeyen polimerlerde (% 88-100) verim olurken, Monomerler 2, Şekil 5a ve 5b, (% 59-100) verimle 47 000-185, 000 sayısal ortalamalı molekül ağırlıklarına sahip polimerlerin vermiştir.

Tihacek ve Sojicljiljana (2004), yaptıkları bir dizi çalışmada daimi dişlerin mine dokusunda organik moleküllerin difüzyon kapsamını değerlendirmeleri oldu. Bu çalışma için köpekler seçildi. Köpeklerde deneysel çalışma in vivo olarak gerçekleştirildi. Deney için sağ alt tarafındaki azı dişi çene ve ek olarak herhangi bir diş koruma koymadan emaye doku azalma yapıldı. Alt çenenin sol tarafında dişleri kontrol etmek amacıyla sağlam bırakıldı. On iki ay sonra hayvanlar kesildi, deney ve kontrol dişler ayıklanıp ve in vitro difüzyon çalışması üzerine taşındı. Bu amaç için, bir organik sıkma işaretleyici olan (4-amino-TEMPO) seçildi. Bu işaretleyicinin özelliği, nötr bir baz ve bir çevre içinde stabil olmasıdır. Bunun nedeni elektronik paramanyetik rezonans metodu ile (EPR) için daima yüksek bir uygunlukta olan serbest radikalin bunun bağlanmamış spin radikali nitroksit içermesidir. Deneysel araştırmaların sonuçları koruma olmadan mine dokusu bırakarak etkileri de zararlı göstermektedir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Çeşitli ebatlarda balonlar, değişik soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, erlenmayerler, beherler, büretler, pipetler, kılcal borular, geri soğutucular.
- Manyetik ısıtıcılı karıştırıcılar, mekanik karıştırıcı, süzgeç kağıdı, su trompu, manyetik balıklar, desikatör, pH kağıdı/pH metre.
- Soğutucu olarak buz banyosu, kriyostat.
- Sıcaklık ölçümleri için -30 ile 360 ^{o}C arasını gösteren dijital termometre.
- İnce Tabaka Kromotografisi (TLC) için TLC Alüminyum Plakalar DC-Alufolien 60F 254 TLC (Merck). Kolon kromotografisi için kolonlar ve silikajel (Silikagel 60 (0.015-0.040 mm) (Merck).

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- **Anilin ve türevler:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (birincil amin) olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Salisilaldehit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (aldehit) olarak kullanılan maddeler Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Hidroklorik asit :** İmin grubu bileşiklerin sentezinde katalizör olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **4-NH2-TEMPO:** Azometin grubu bileşikleri oluşumunda kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Azot gazı (N_2):** İmin grubu bileşikler ile 4-NH_2-TEMPO kondenzasyonuda oksijensiz ortam oluşturmak için kullanıldı.

- **Sodyum nitrit ($NaNO_2$):** Diazonium tuzu bileşiklerin sentezinde katalizör olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Bakır asetat ($Cu(Ac)_2.H_2O$**: Kompleks bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Çinko asetat ($Zn(Ac)_2.H_2O$**: Kompleks bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Palladyum asetat ($Pd(Ac)_2.H_2O$**: Kompleks bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Kobalt asetat ($Co(Ac)_2.H_2O$**: Kompleks bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Asetonitril (CH_3CN):** Bileşiklerin sentezinde ve kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılan madde Merck veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Metanol ve Etanol:** İmin ve amin grubu bileşiklerin sentezinde ve kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılan madde Merck veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Dietil Eter, Kloroform, Metanol ve DMSO:** Sentezlenmiş ürünlerin saflaştırılmasında, kristallendirilmesinde ve analizlerde çözücü olarak kullanılan maddeler Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Hekzan:** İmin grubu bileşikler ile 4-NH_2-TEMPO kondenzasyonu için gerekli olan çözücü Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **N,N-Dimetil formamit:** Sentezlenmiş komplekslerin UV spektrumları için çözücü olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.3. Kullanılan cihazlar

1. **Antikanserojen Çalışmalar:** Harran Üniversitsi Biyoloji Bölümü, Mikrobiyoloji ve Molekülerbiyoloji Laboratuarı'nda yapılmıştır.

2. **Elektron Spin Rezonans (ESR), Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) veya Paramanyetik Rezonans (PR) :** Türkiye Atom Enerji Kurumu (SANEM) Ankara ve Erciyes Üniversitesi Fizik Bölümü (Kayseri).
3. **Elementel Analiz:** Elementlerin ve Komlekslerin (C, H ve N) CHNS-932 LECO İnönü Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Merkezi.
4. **Erime Noktası Tayin Cihazı:** Stuart Scientific Melting Point Apparatus.
5. **Hassas Terazi:** Sartorius CP 224 S.
6. **Kızılötesi (IR) Spektrometresi**: Ligantların ve Komplekslerin IR spektrumları, Harran Üniversitesi Kimya Bölümünde Perkin Elmer Spektrum UATR Two model spektrofotometre cihazı ile 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir.
7. **Manyetik Duyarlılık Ölçümler:** Elde edilen koordinasyon bileşiklerinin sıcaklığa bağlı manyetik duyarlılık ölçümleri, Harran Üniversitesi Kimya Bölümünde Sherwood Scientific Magnetic Susceptibility Balance (Model MK1) cihaz ile kaydedilmiştir.
8. **UV-vis Lambası:** Camag UV-Lamp (254-366 nm).
9. **X-Işını Spektrometresi** : X-ışını kırınım verileri, Aksaray Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki Bruker SMART BREEZE CCD difractometresi cihazı ile kaydedilmiştir.

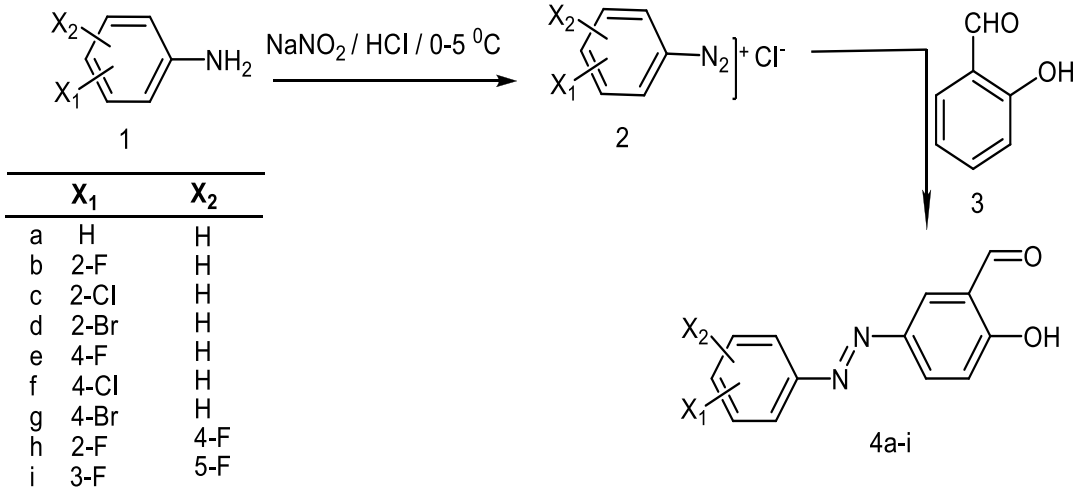
3.2. Yöntem

Bu çalışmada sentezi yapılan ligand ve komplekslere ait İnfrared Spektrometresi (FT-IR/ATR) spektrum değerleri, elementel analiz değerleri, Elektron Spin Rezonans (ESR) değerleri, Manyetik moment değerleri ve bazı fiziksel özelliklerin sonuçları, ilgili tablolar ve deneyler kısmında verilmiştir.

3.2.1. Halojen içeren azo bileşikleri sentezi için genel yöntem

Halojen içeren azo bileşikleri iyi bilinen literatüre göre sentezlendi (Şekil 3.1.) (İslam ve ark., 2013). Halojen içeren anilin türevi bileşiğinden (10.23 mmol) alınarak 20 mL metanolde çözünerek ve 10 mL suda 2 mL (30 mmol) derişik HCI den ilave

edilerek ısıtıldı. Berrak turuncu renkli çözelti (0-5 ^{0}C) daki buz bonyosuna konuldu ve üzerine 10 mL suda çözünmüş $NaNO_2$ (0.966 gr, 14 mmol) damla danla ilave edilerek 30 dak. karıştırıldı. Daha sonra salisilaldehit (1,248 gr, 10.23 mmol) 10 mL metanolde çözünerek ilave edildi ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra süzüldü ve 4 M NaOH'dan sarı çökelek oluşumu tamamlanana kadar ilave edildi ve 2 saat daha karıştırıldı. Sarı ürün, daha sonra soğuk metil alkol ile yıkandı ve süzülerek ayrıldı. Daha sonra vakum altında kurutuldu.



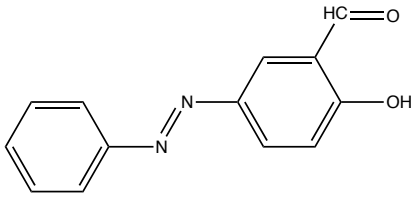
	X_1	X_2
a	H	H
b	2-F	H
c	2-Cl	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-Cl	H
g	4-Br	H
h	2-F	4-F
i	3-F	5-F

Şekil 3.1. Halojen içeren azo bileşikleri sentezi için genel yöntem

3.2.2. Halojen içeren azo bileşikleri (4a-i) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.2.2.1. (E)-2-hidroksi-5-(fenildiazenil)benzaldehit (4a)

Yukarıdaki genel yönteme göre anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



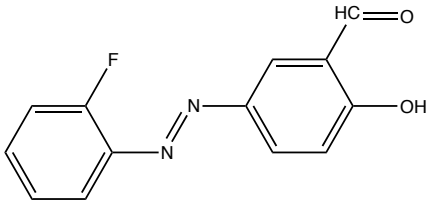
Şekil 3.2. 2-hidroksi-5-(fenildiazenil)benzaldehit **(4a)**

Verim: % 85; **Renk:** Turuncu ; **Erime Noktası:** 130-132 ˚C (Lit. : 128-130 ˚C, Odabaşoğlu ve ark., 2007; Lit. : 128 ˚C, Atia ve ark., 2015), IR(cm^{-1}): 3224 (-OH),

1425 (-N=N-), 1668 (CH=O), 1170-1150 (C-O $_{Aromatik}$), Odabaşoğlu ve ark., 2007), IR (KBr, cm^{-1}): 3100-3300 (-OH), 3040 (C-H $_{Aromatik}$), 1664 (C=O), 1570 (C=C $_{Aromatik}$), 1478 (-N=N-), 1380, 1284 (C-O), 1155 (C-N) Atia ve ark., 2015), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3170 (-OH), 1658 (C=O), 1617(C=C), 1568 ve 1476 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_{10}N_2O_2$ (226.23 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)(C_2H_5OH); π → π* nm 231(4.50), 260(4.32), ve n → π* nm 440(3.38), ($CHCI_3$); π → π* nm 242(4.72), 260(4.58), ve n → π* nm 436(3.30).

3.2.2.2. (E)-5-((2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4b)

Yukarıdaki genel yönteme göre 2-flor anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

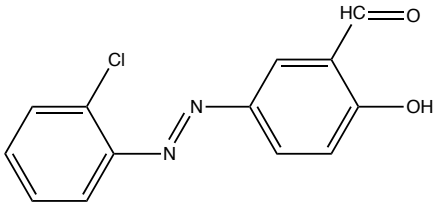


Şekil 3.3. 5-((2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4b)**

Verim: % 88; **Renk:** Turuncu-Sarı ; **Erime Noktası:** 150-152 ˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3189 (-OH), 1660 (C=O), 1618 (C=C), 1570 ve 1482 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_9FN_2O_2$ (244.22 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 229(4.53), 258(4.41) ve n → π* nm 440(3.33), ($CHCI_3$); π → π* nm 240(4.63), 260(4.41) ve n → π* nm 436(3.5).

3.2.2.3. (E)-5-((2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 2-klor anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

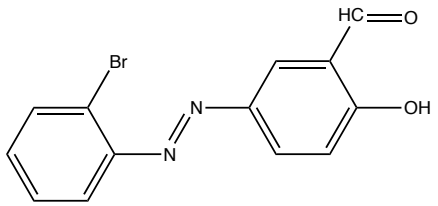


Şekil 3.4. 5-((2-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4c)**

Verim: % 83; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 154-155 ˚C, (Lit.: 151-153 ˚C (Odabaşoğlu ve ark., 2007), IR(cm^{-1}): 3200 (-OH), 1670 (C=O), 1420 (-N=N-), 1170-1150 (C-O $_{Aromatik}$), Odabaşoğlu ve ark., 2007), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3184 (-OH), 1662 (C=O), 1615 (C=C), 1573 ve 1479 (-N=N-, cis ve trans), 1157 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_9ClN_2O_2$ (260.68 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 239(4.50), 264(4.34) ve n → π* nm 440(3.34), ($CHCl_3$); π → π* nm 241(4.38), 259(4.33) ve n → π* nm 436(3.99).

3.2.2.4. (E)-5-((2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 2-brom anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

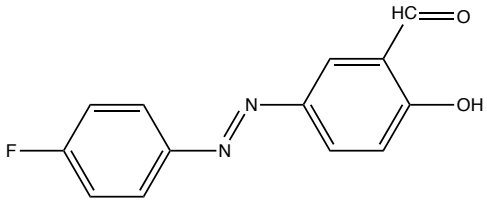


Şekil 3.5. 5-((2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4d)**

Verim: % 83; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 204-206 ˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3181 (-OH), 1656 (C=O), 1614 (C=C), 1578 ve 1483 (-N=N-, cis ve trans), 1170 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_9BrN_2O_2$ (305.13 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 235(4.56), 260(4.38) ve n → π* nm 440(3.38), ($CHCl_3$); π → π* nm 240(4.29), 257(4.30) ve n → π* nm 436(3.32).

3.2.2.5. (E)-5-((4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4-flor anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

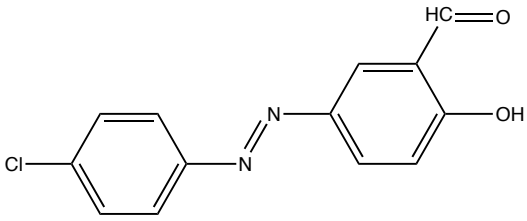


Şekil 3.6. 5-((4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4e)**

Verim: % 90; **Renk:** Açık-Sarı; **Erime Noktası:** 172-175 ˚C, (Lit.: 168-171 ˚C (Odabaşoğlu ve ark., 2007), IR(cm^{-1}): 3263 (-OH), 1409 (-N=N-), 1670 (C=O), 1170-1150 (C-O $_{Aromatik}$), Odabaşoğlu ve ark., 2007), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3189 (OH), 1660 (C=O), 1619 (C=C), 1572 ve 1478 (-N=N-, cis ve trans), 1150 (C-$O_{Aromatik}$), $C_{13}H_9FN_2O_2$ (244.22 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 234(4.61), 260(4.40) ve n → π* nm 440(3.17), ($CHCl_3$); π → π* nm 243(4.28), 263(4.10) ve n → π* nm 435(3.10).

3.2.2.6. (E)-5-((4- klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4-klor anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



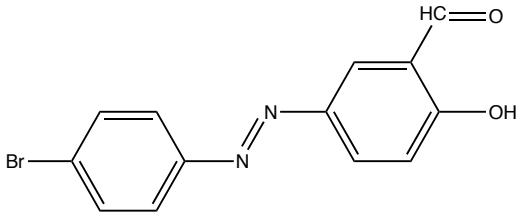
Şekil 3.7. 5-((4-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4f)**

Verim: % 80; **Renk:** Koyu-Sarı; **Erime Noktası:** 212-213 ˚C, (Lit. : 211-213 ˚C (Odabaşoğlu ve ark., 2007), IR(cm^{-1}): 3200 (-OH), 1425 (-N=N-), 1670 (C=O), 1170-1150 (C-O $_{Aromatik}$), Odabaşoğlu ve ark., 2007), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3182 (-OH), 1660 (C=O), 1617 (C=C), 1570 ve 1475 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O

$_{Aromatik}$), $C_{13}H_9ClN_2O_2$ (260.68 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 235(4.30), 260(4.09) ve n → π* nm 440(2.55), ($CHCl_3$); π → π* nm 245(4.32), 265(4.08) ve n → π* nm 436(3.41).

3.2.2.7. (E)-5-((4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4-brom anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

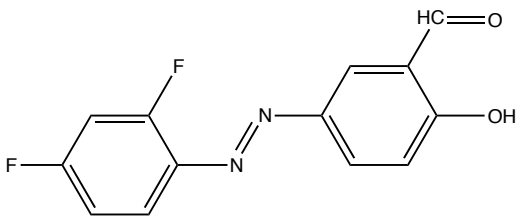


Şekil 3.8. 5-((4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4g)**

Verim: % 80; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 218-219 ˚C, (Lit. 216-218 ˚C (Odabaşoğlu ve ark., 2007), IR(cm^{-1}): 3200 (-OH), 1424 (-N=N-), 1668 (C=O), 1170-1150 (C-O $_{Aromatik}$), Odabaşoğlu ve ark., 2007), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3175 (-OH), 1657 (C=O), 1617 (C=C), 1568 ve 1474 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_9BrN_2O_2$ (305.13 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 237(4.44), 265(4.20) ve n → π* nm 440(3.62), ($CHCl_3$); π → π* nm 245(4.39), 265(4.11) ve n → π* nm 436(3.23).

3.2.2.8. (E)-5-((2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4h)

Yukarıdaki genel yönteme göre 2,4-difloro anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

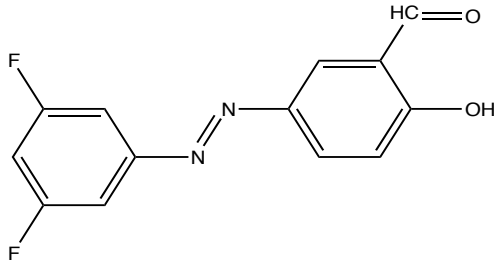


Şekil 3.9. 5-((2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4h)**

Verim: % 83; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 182-184 ˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3208 (-OH), 1625 (C=O), 1608 (C=C), 1573 ve 1485 (-N=N-, cis ve trans), 1172 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_8F_2N_2O_2$ (262.21 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 232(4.46), 261(4.32) ve n → π* nm 440(3.70), ($CHCI_3$); π → π* nm 241(4.22), 265(4.03) ve n → π* nm 435(3.37).

3.2.2.9. (E)-5-((3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit (4i)

Yukarıdaki genel yönteme göre 3,5-difloro anilin ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

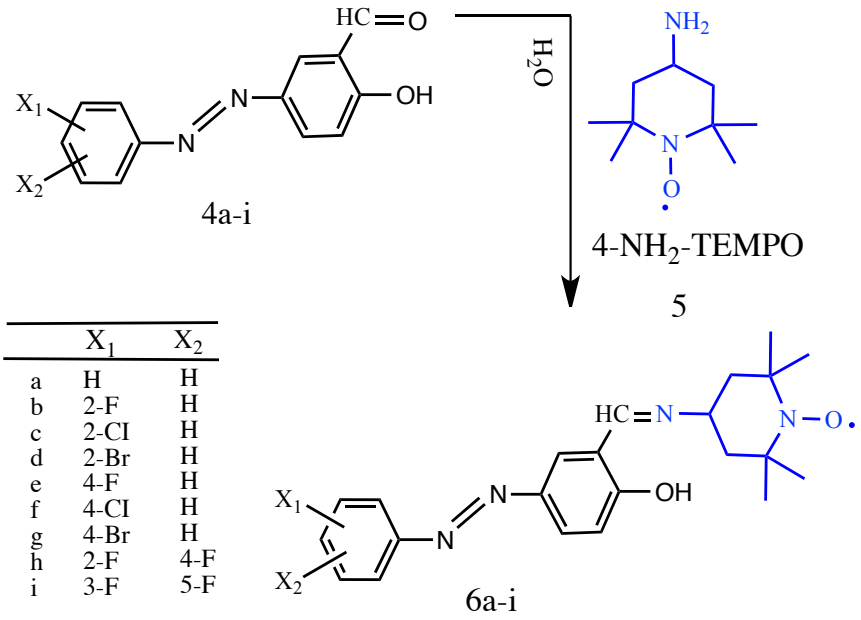


Şekil 3.10. 5-((3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit **(4i)**

Verim: % 85; **Renk:** Açık-Turuncu; **Erime Noktası:** 137-139˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 3094 (-OH), 1631 (C=O), 1613 (C=C), 1570 ve 1488 (-N=N-, cis ve trans), 1159 (C-O $_{Aromatik}$), $C_{13}H_8F_2N_2O_2$ (262.21 g/mol), **UV-vis:** λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH); π → π* nm 229(4.48), 260(4.34) ve n → π* nm 440(3.74), ($CHCI_3$); π → π* nm 241(4.13), 263(4.04) ve n → π* nm 436(3.11).

3.3.1. (4a-i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu için genel yöntem

İki boyunlu bir balona 60-70 mL hekzan konulup 10 dak. $N_{2(g)}$'den geçirilir. Daha sonra 1mmol **(4a-i)** bileşiği kloroformda çözülerek ilave edilir ve manyetik karıştırıcıyla karıştırılır. Tam çözünme olmadığı taktirde bir miktar kloroform daha ilave edilir. Başka bir kapta 4-NH_2-TEMPO (171mg, 1mmol) yine kloroformda çözülerek bolundaki berrak çözeltiye ilave edilir (Şekil 3.11.). Çözelti kızıl bir renk olduktan sonra 60 ^{0}C' ta 2 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Daha sonra çözeltisi 10 mL kalana kadar çözücüsü buharlaştırılır. Vakumda süzülerek soğuk metanol ile yıkanır. Daha sonra metanol/klorofor'da kristallendirilir.



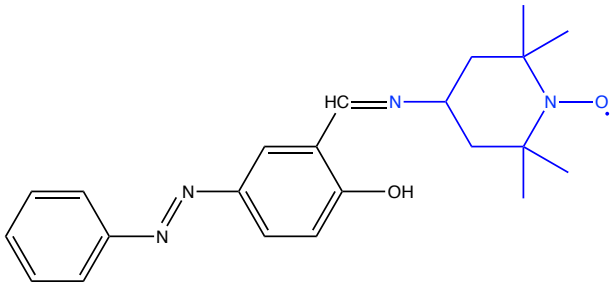
	X_1	X_2
a	H	H
b	2-F	H
c	2-CI	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-CI	H
g	4-Br	H
h	2-F	4-F
i	3-F	5-F

Şekil 3.11. **(4a-i)** ile 4-NH_2-TEMPO'nun kondenzasyonu için genel yöntem

3.3.2. (4a-i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşiklerin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.3.2.1. (4a) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6a)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4a ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.



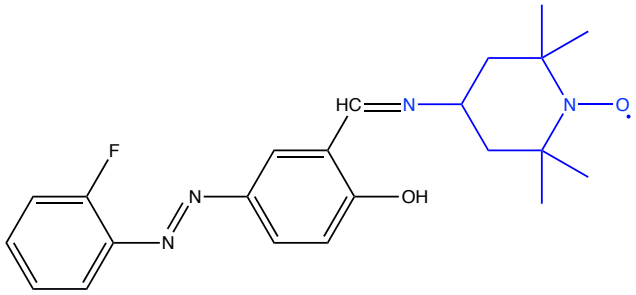
Şekil 3.12. 4-((2-hidroksi-5-((E)fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil **(6a)**

Verim: % 90; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 169˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} =1,50 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2978 (C-H $_{Alifatik}$), 1629 (C=N), 1607 (C=C), 1578 ve 1478 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-}$**

[1]) **(C_2H_5OH);** π → π* nm 234(4.58), 273(4.49) ve n → π* nm 440(3.78), **($CHCl_3$);** π → π* nm 243(4.46), 275(4.37) ve n → π* nm 450(3.31), **(DMF);** π → π* nm 279(4,58) ve n → π* nm 450(3.72), $C_{22}H_{27}N_4O_2$• (379.48 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 69.63; H, 7.17; N, 14.76, **Bulunan (%):** C, 68.24; H, 6.74; N, 14.61**, ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00770 (A_N = 15,7300).

3.3.2.2. (4b) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu oluşan bileşik (6b)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4b ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

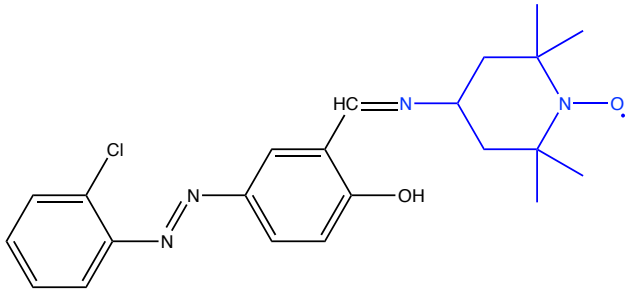


Şekil 3.13. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6b)**

Verim: % 88; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 145˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,62 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2979 (C-H $_{Alifatik}$), 1627 (C=N), 1604 (C=C), 1574 ve 1489 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 232(4.67), 273(4.69) ve n → π* nm 440(4.05), **($CHCl_3$);** π → π* nm 241(4.19), 276(4.10) ve n → π* nm 450(3.14), **(DMF);** π → π* nm 282(4,47) ve n → π* nm 448(3,91), $C_{22}H_{26}FN_4O_2$• (397.47 g/mol), **Hesaplana (%)**: C, 66.48; H, 6.59; N, 14.09, **Bulunan (%)**: C, 65.06; H, 6.16; N, 13.73, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00790 (A_N = 15,8035).

3.3.2.3. (4c) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4c ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

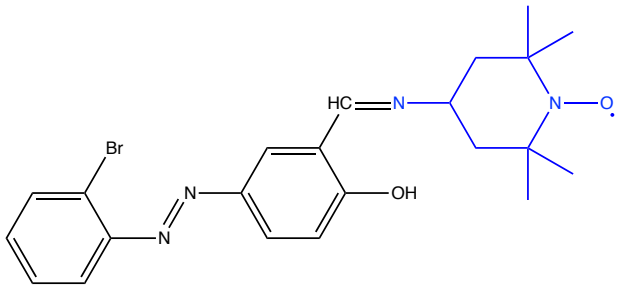


Şekil 3.14. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6c)**

Verim: % 87; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 188˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,54 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1625 (C=N), 1608 (C=C), 1586 ve 1470 (-N=N-, cis ve trans), 1174 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 240(4.5), 274(4.43), ve n → π* nm 440(3.89), **($CHCI_3$);** π → π* nm 244(4.47), 277(4.32) ve n → π* nm 450(3.78), **(DMF);** π → π* nm 283(4,37) ve n → π* nm 447(3,94), $C_{22}H_{26}CIN_4O_2$• (413.92 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 63.83; H, 6.33; N, 13.53, **Bulunan) (%)**: C, 62.74; H, 5.73; N, 13.41, **ESR ($CHCI_3$):** g = 2,00767 (A_N = 15,5357).

3.3.2.4. (4d) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4d ile 4-NH2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.



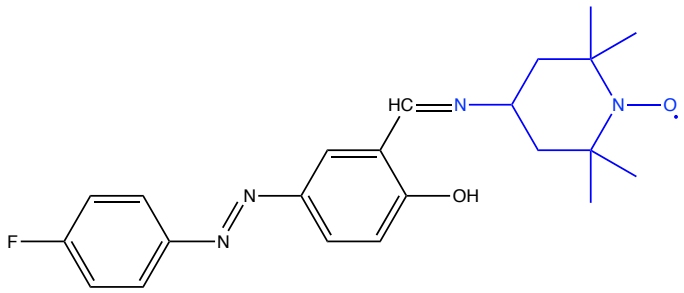
Şekil 3.15. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6d)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Kırmızı; **Erime Noktası:** 197˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,54 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1624 (C=N), 1608 (C=C), 1586 ve 1469 (-N=N-, cis ve trans), 1174 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 243(4.31), 275(4.23) ve n → π* nm 440(3.7),

($CHCI_3$); π → π* nm 246(4.47), 277(4.31) ve n → π* nm 450(3.39), **(DMF);** π → π* nm 284(4,5) ve n → π* nm 550(3,90), $C_{22}H_{26}BrN_4O_2$• (458.37 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 57.64; H, 5.71; N, 12.22, **Bulunan (%)**: C, 56.34; H, 5.12; N, 12.11, **ESR ($CHCI_3$):** g = 2,00875 (A_N = 15,4438), Katı; g = 2,00886 (ΔH_{pp} = 16,8562 G).

3.3.2.5. (4e) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4e ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

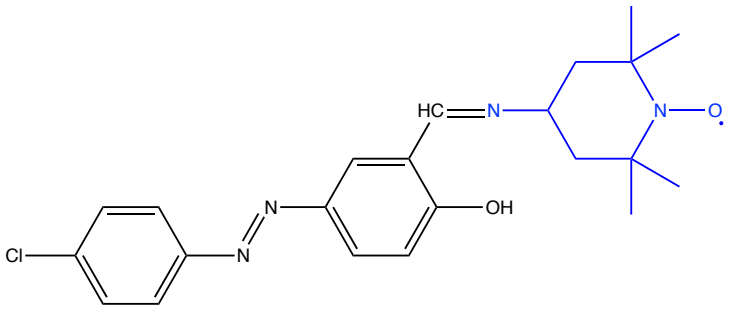


Şekil 3.16. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6e)**

Verim: % 85; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 172˚C, **Etkin Maynetik Moment:** (μ_{eff} = 1,56 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2971 (C-H $_{Alifatik}$), 1626 (C=N), 1591 (C=C), 1570 ve 1485 (-N=N-, cis ve trans), 1170 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 235(4.35), 273(4.24) ve n → π* nm 440(3.55), **($CHCI_3$);** π → π* nm 242(4.22), 275(4.10) ve n → π* nm 450(3.04), **(DMF);** π → π* nm 280(4,53) ve n → π* nm 441(3,85), $C_{22}H_{26}FN_4O_2$• (397.47 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 66.48; H, 6.59; N, 14.09, **Bulunan (%)**: C, 65.20; H, 6.03; N, 13.89, **ESR ($CHCI_3$):** g = 2,00839 (A_N = 15,7101).

3.3.2.6. (4f) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4f ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

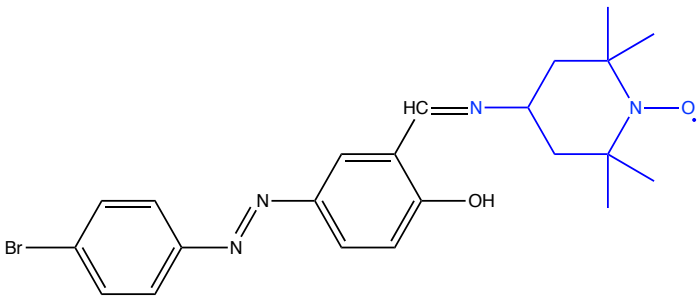


Şekil 3.17. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6f)**

Verim: % 90; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 204˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,54 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2772 (C-H $_{Alifatik}$), 1636 (C=N), 1629 (C=C), 1578 ve 1463 (-N=N-, cis ve trans), 1158 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (C_2H_5OH);** π → π* nm 237(4.61), 275(5.54) ve n → π* nm 440(3.95), **($CHCl_3$);** π → π* nm 244(4.54), 277(3.39) ve n → π* nm 450(4.47), **(DMF);** π → π* nm 284(4,56) ve n → π* nm 448(4,06), $C_{22}H_{26}ClN_4O_2$• (413.92 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 63.83; H, 6.33; N, 13.53, **Bulunan (%)**: C, 62.68; H, 5.69; N, 13.27), **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00900 (A_N = 15,8036), Katı; g = 2,00837 (ΔH_{pp} = 12,0401G).

3.3.2.7. (4g) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4g ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.



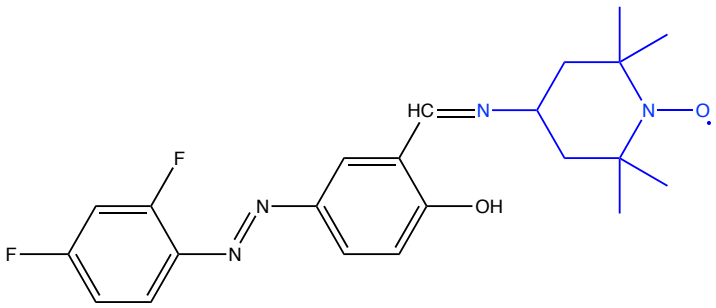
Şekil 3.18. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6g)**

Verim: % 85; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 209˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,145 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1633 (C=N), 1620 (C=C), 1574 ve 1474 (-N=N-, cis ve trans), 1157 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1})**

(C_2H_5OH); π → π* nm 239(4.49), 275(4.39) ve n → π* nm 445(3.81), **($CHCl_3$);** π → π* nm 243(4.25), 278(4.34) ve n → π* nm 450(3.89), **(DMF);** nm π → π* 284(4,52) ve n → π* nm 447(3,06), $C_{22}H_{26}ClN_4O_2$• (458.37 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 57.64; H, 5.71; N, 12.22, **Bulunan (%)**: C, 57.25; H, 5.27; N, 12.23, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00910 (A_N = 15,8036).

3.3.2.8. (4h) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6h)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4h ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

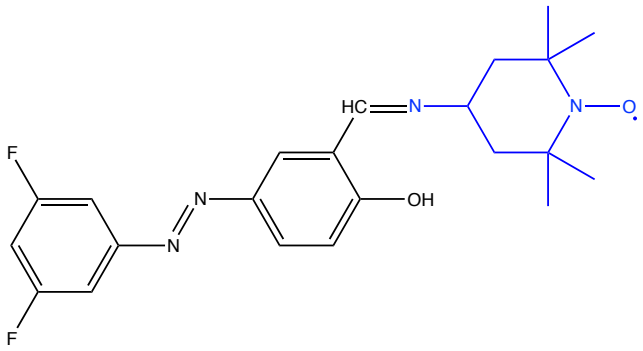


Şekil 3.19. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6h)**

Verim: % 88; **Renk:** Açık-Kırmızı; **Erime Noktası:** 175˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,57 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2967 (C-H $_{Alifatik}$), 1625 (C=N), 1608 (C=C), 1573 ve 1485 (-N=N-, cis ve trans), 1172 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 234(4.25), 274(4.19) ve n → π* nm 442(3.60), **($CHCl_3$);** π → π* nm 242(4.32), 276(4.20) ve n → π* nm 450(3.29), **(DMF);** π → π* nm 280(4,46) ve n → π* nm 442(4,03), $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$• (415.46 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 63.60; H, 6.06; N, 13.48, **Bulunan (%)**: C, 62.24; H, 5.53; N, 13.08, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00879 (A_N = 15,8036).

3.3.2.9. (4i) ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu ile oluşan bileşik (6i)

Yukarıdaki genel yönteme göre 4i ile 4-NH_2-TEMPO (5) kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir.

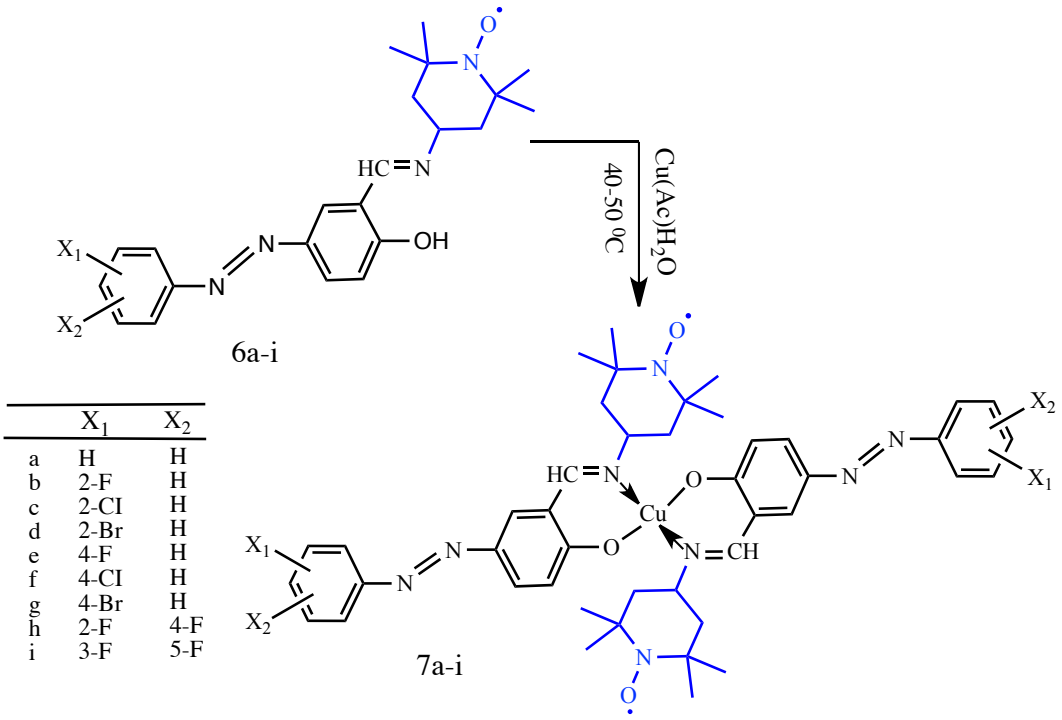


Şekil 3.20. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6i)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 202˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 1,52 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2971 (C-H $_{Alifatik}$), 1631 (C=N), 1613 (C=C), 1574 ve 1488 (-N=N-, cis ve trans), 1159 (C-O $_{Aromatik}$), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) (C_2H_5OH);** π → π* nm 233(3.78), 274(3.76) ve n → π* nm 445(3.23), **($CHCI_3$);** π → π* nm 246(4.46), 277(4.42) ve n → π* nm 450(3.55), **(DMF);** π → π* nm 283(4,8) ve n → π* nm 449(4,3), $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$• (415.46 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 63.60; H, 6.06; N, 13.48, **Bulunan (%)**: C, 61.41; H, 5.29; N, 13.22, **ESR ($CHCI_3$):** g = 2,00895 (A_N = 15,8036).

3.4.1. (6a-i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

100 mL'lik bir behere 2mL metil alkol konuldu. Daha sonra üzerine 0.33 mmol **(6a-i)**'den ilave edilerek 40-50 ^{0}C'ta manyetik karıştırıcıyla karıştırılarak çözündü. Çözünme olmadığı taktirde 2-3 mL kloroform eklendi. Başka bir beherde 0.16 mmol $Cu(Ac)_2H_2O$ yine 2 mL metil alkol'de çözündü (Şekil 3.21.). Tam çözünme olmadığı zaman biraz ısıtıldı. Daha sonra metal çözeltisi ılık halde ligant çözeltisine ilave edildi. Çökelek oluşana kadar ısıtıldı. Daha sonra su trompunda süzülerek soğuk metil alkol ile yıkandı.



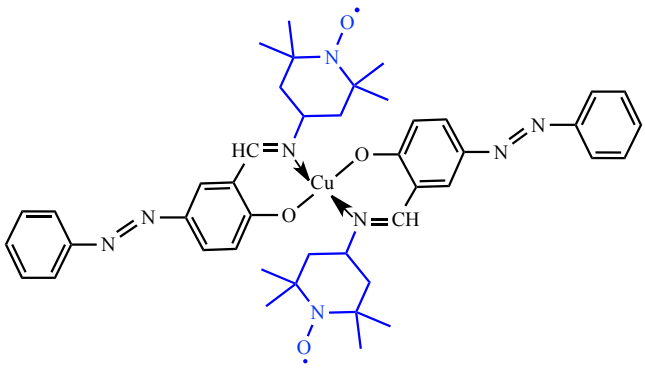
	X_1	X_2
a	H	H
b	2-F	H
c	2-CI	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-CI	H
g	4-Br	H
h	2-F	4-F
i	3-F	5-F

Şekil 3.21. **(6a-i)** ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

3.4.2. (6a-i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.4.2.1. (6a) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7a)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6a ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

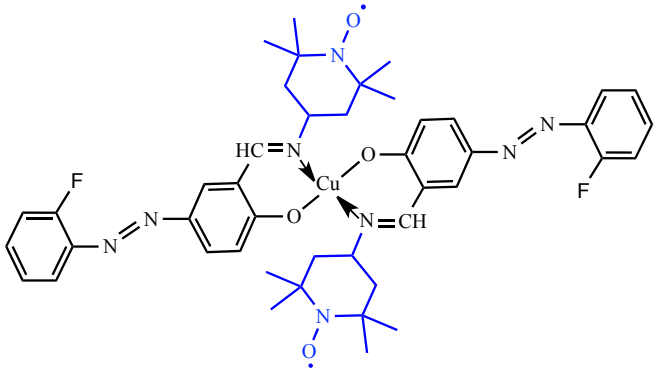


Şekil 3.22. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7a)**

Verim: % 90; **Renk:** Yeşil; **Erime Noktası:** 243˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 3,34 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2969 (C-H $_{Alifatik}$), 1614 (C=N), 1603 (C=C), 1536 ve 1474 (-N=N-, cis ve trans), 1159 (C-O $_{Aromatik}$), 529 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(3.71), 277(3.50), n → π* nm 374(3.77) ve d-d nm 650 (2.09), **(DMF);** nm π → π* 266(4.17), 278(4.11) ve n → π* nm 374(4.34) ve d-d nm 660(2.48), $C_{44}H_{52}CuN_8O_4$•• (820.48 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 64.41; H, 6.38; N, 13.65, **Bulunan (%)**:C, 62.71; H, 5.67; N, 13.41.

3.4.2.2. (6b) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7b)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6b ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

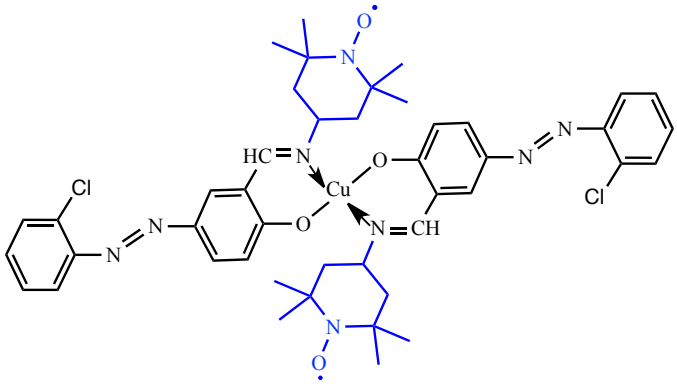


Şekil 3.23. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7b)**

Verim: % 90; **Renk:** Yeşil; **Erime Noktası:** 254˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,98 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2977 (C-H $_{Alifatik}$), 1616 (C=N), 1605 (C=C), 1538 ve 1487 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), 509 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 245(4.12), 270(4.98), n → π* nm 377(4.21) ve d-d nm 671(2.51), **(DMF);** π → π* nm 266(4.39), 278(4.31) ve n → π* nm 377(4.52) ve d-d nm 683(1.99), $C_{44}H_{50}CuF_2N_8O_4$•• (856.48 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 61.70; H, 5.88; N, 13.08, **Bulunan (%)**: C, 59.01; H, 5.24; N, 12.53.

3.4.2.3. (6c) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6c ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

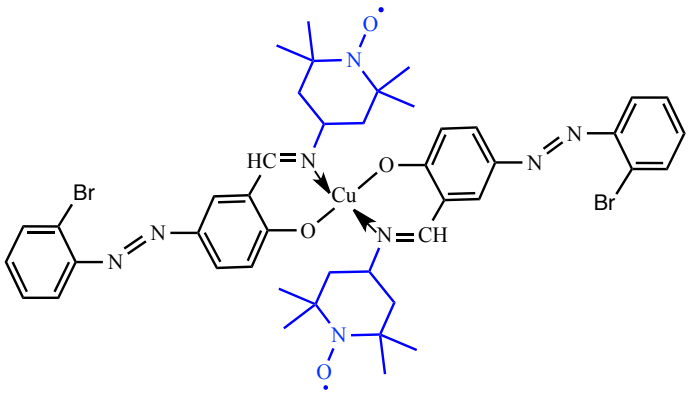


Şekil 3.24. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7c)**

Verim: % 89; **Renk:** Kahverengi; **Erime Noktası:** 241˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 3,24 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2971 (C-H $_{Alifatik}$), 1615 (C=N), 1604 (C=C), 1536 ve 1473 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 533 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.95), 288(4.62), n → π* nm 379(4.99) ve d-d nm 670(2.46), **(DMF);** π → π* nm 266(4.10), 281(4.04) ve n → π* nm 381(4.24) ve d-d nm 669 (2.46), $C_{44}H_{50}CuCl_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.42; H, 5.66; N, 12.59, **Bulunan (%)**: C, 58.41; H, 5.14; N, 12.51.

3.4.2.4. (6d) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6d ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

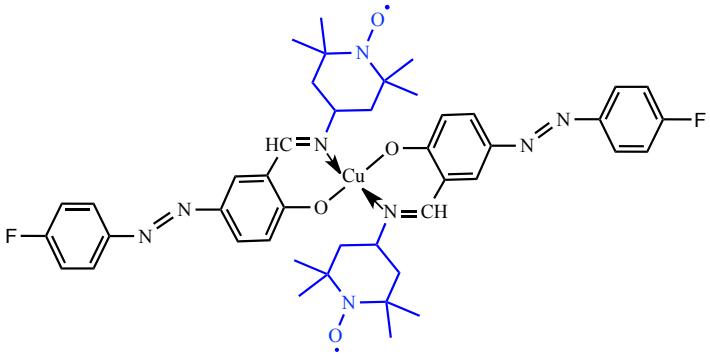


Şekil 3.25. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7d)**

Verim: % 85; **Renk:** Açık-Kahverengi; **Erime Noktası:** 232˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,73 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2990 (C-H $_{Alifatik}$), 1612 (C=N), 1604 (C=C), 1533 ve 1473 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 530 (Cu-O), 468 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 248(4.02), 286(4.71), n → π* nm 380(4.07) ve d-d nm 666(2.52), **(DMF);** nm π → π* 267(4.66), 280(4.57) ve n → π* nm 380(4.84) ve d-d nm 675(2.45), $C_{44}H_{50}CuBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 54.02; H, 5.15; N, 11.45, **Bulunan (%)**: C, 53.02; H, 4.67; N, 11.37.

3.4.2.5. (6e) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6e ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

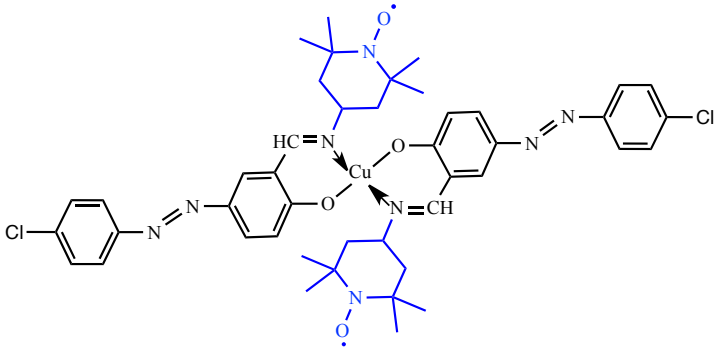


Şekil 3.26. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7e)**

Verim: % 90; **Renk:** Yeşil; **Erime Noktası:** 265˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 3,15 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2971 (C-H $_{Alifatik}$), 1616 (C=N), 1605 (C=C), 1539 ve 1476 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), 509 (Cu-O), 477 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.87), 281(4.64), n → π* nm 373(4.96) ve d-d nm 670(2.44), **(DMF);** nm π → π* 266(4.21), 280(5.14), ve n → π* nm 373(4.39) ve d-d nm 662(2.45), $C_{44}H_{50}CuF_2N_8O_4$•• (856.46g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 61.70; H, 5.88; N, 13.08, **Bulunan (%)**: C, 59.45; H, 5.26; N, 12.68.

3.4.2.6. (6f) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6f ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

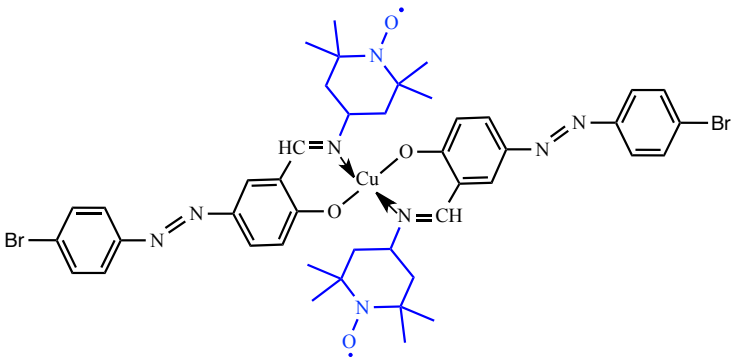


Şekil 3.27. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7f)**

Verim: % 95; **Renk:** Yeşil; **Erime Noktası:** > 280˚C, **Etkin Manyetik Moment**: (μ_{eff} = 3,26 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1614 (C=N), 1605 (C=C), 1537 ve 1476 (-N=N-, cis ve trans), 1158 (C-O $_{Aromatik}$), 521 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.88), 283(4.62), n → π* nm 378(4.98) ve d-d nm 670(2.49), **(DMF);** nm π → π* 266(4.33), 282(4.19) ve n → π* nm 377(4.48) ve d-d nm 665(2.73), $C_{44}H_{50}CuCl_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.42; H, 5.66; N, 12.59, **Bulunan (%)**: C, 55.95; H, 4.96; N, 11.89.

3.4.2.7. (6g) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6g ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

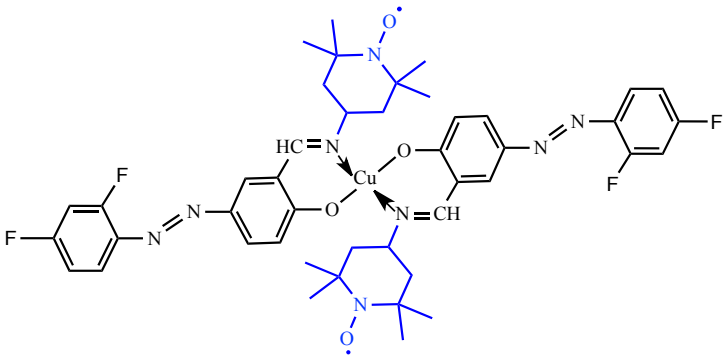


Şekil 3.28. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7g)**

Verim: % 90; **Renk:** Yeşil; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 3,159 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1612 (C=N), 1604 (C=C), 1535 ve 1474 (-N=N-, cis ve trans), 1158 (C-O $_{Aromatik}$), 508 (Cu-O), 465 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.81), 285(4.55), n → π* nm 379(4.93) ve d-d nm 673(2.51), **(DMF);** nm π → π* 2654.36), 283(4.32) ve n → π* nm 378(4.51) ve d-d nm 685(3.12), $C_{44}H_{50}CuBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 54.02; H, 5.15; N, 11.45, **Bulunan (%)**: C, 52.06; H, 4.80; N, 11.23.

3.4.2.8. (6h) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7h)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6h ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

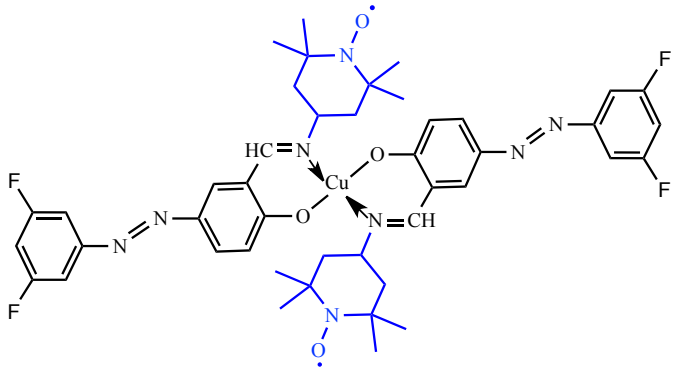


Şekil 3.29. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7h)**

Verim: % 88; **Renk:** Koyu-Yeşil; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,74μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2976 (C-H $_{Alifatik}$), 1612 (C=N), 1602 (C=C), 1537 ve 1476 (-N=N-, cis ve trans), 1177 (C-O $_{Aromatik}$), 510 (Cu-O), 471 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 246(4.66), 280(4.43), n → π* nm 379(4.76) ve d-d nm 650(2.75), **(DMF);** nm π → π* 266(4.17), 279(5.07) ve n → π* nm 379(4.32) ve d-d nm 725(2.85), $C_{44}H_{48}CuF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.21; H, 5.42; N, 12.55, **Bulunan (%)**: C, 56.85; H, 4.95; N, 11.92.

3.4.2.9. (6i) ile Cu^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7i)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6i ile $Cu(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

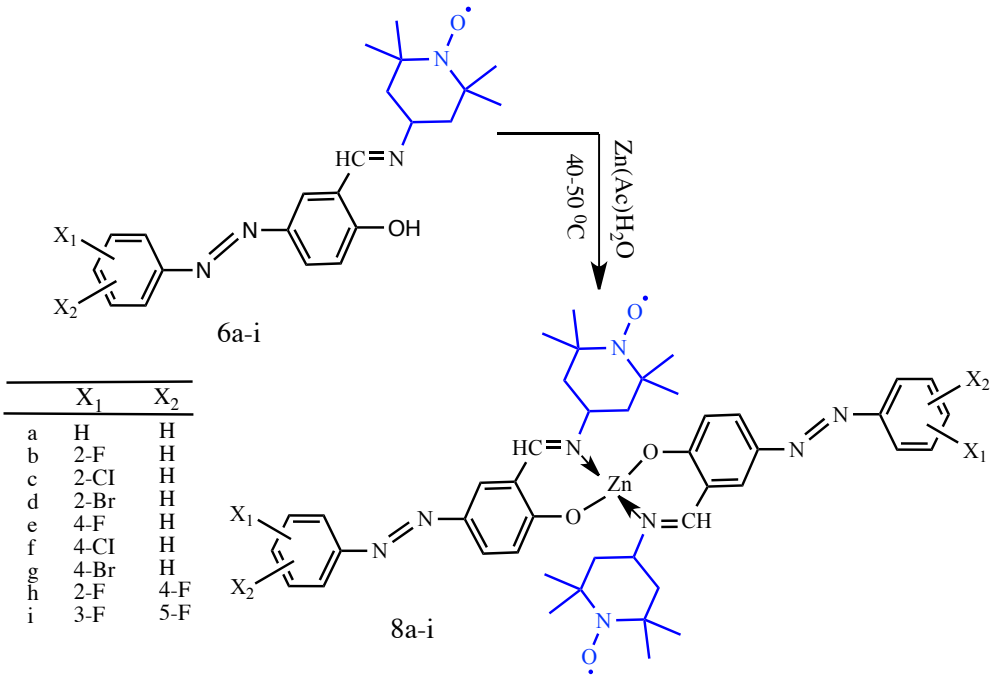


Şekil 3.30. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi **(7i)**

Verim: % 90; **Renk:** Kahverengi; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,50 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2977 (C-H $_{Alifatik}$), 1615 (C=N), 1598 (C=C), 1536 ve 1479 (-N=N-, cis ve trans), 1162 (C-O $_{Aromatik}$), 515 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 244(4.81), 283(4.61), n → π* nm 378(4.93) ve d-d nm 650(2.65), **(DMF);** nm π → π* 266(4.22), 280(4.11) ve n → π* nm 382(4.34), ve d-d nm 710(2.67), $C_{44}H_{48}CuF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.21; H, 5.42; N, 12.55, **Bulunan (%)**: C, 57.32; H, 4.95; N, 11.92.

3.5.1. (6a-i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

100 mL'lik bir behere 2mL metil alkol konuldu. Daha sonra üzerine (0.33 mmol) **(6a-i)**'den ilave edilerek 40-50 ^{0}C'ta manyetik karıştırıcıyla karıştırılarak çözündü. Çözünmediği taktirde 2-3 mL kloroform eklendi. Başka bir beherde (0.16 mmol) $Zn(Ac)_2H_2O$ yine 2 mL metil alkol'de çözündü (Şekil 3.31.). Tam çözünme olmadığı zaman biraz ısıtıldı. Daha sonra metal çözeltisi ılık halde ligant çözeltisine ilave edildi. Çökelek oluşana kadar ısıtıldı. Daha sonra su trompu yardımıyla süzülerek soğuk metil alkol ile yıkandı.



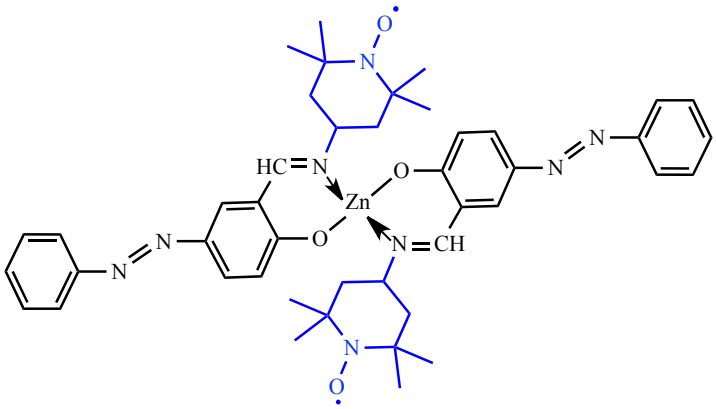
	X_1	X_2
a	H	H
b	2-F	H
c	2-CI	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-CI	H
g	4-Br	H
h	2-F	4-F
i	3-F	5-F

Şekil 3.31. **(6a-i)** ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

3.5.2. (6a-i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.5.2.1. (6a) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8a)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6a ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

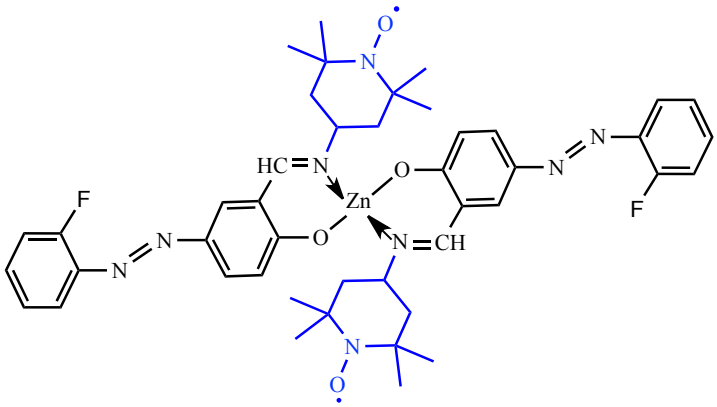


Şekil 3.32. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8a)**

Verim: % 90; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 228˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,63 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1608 (C=N), 1540 (C=C), 1529 ve 1471 (-N=N-, cis ve trans), 1191 (C-O $_{Aromatik}$), 532 (Cu-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCl$_3$);** π → π* nm 245(4.66), 276(4.54) ve n → π* nm 364(4.76), $C_{44}H_{52}ZnN_8O_4$•• (820.48 g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 64.26; H, 6.37; N, 13.62, **Bulunan (%)**: C, 59.82; H, 5.90; N, 12.58, **ESR (CHCl$_3$):** g = 2,00893 (A_N = 15,7566).

3.5.2.2. (6b) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8b)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6b ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

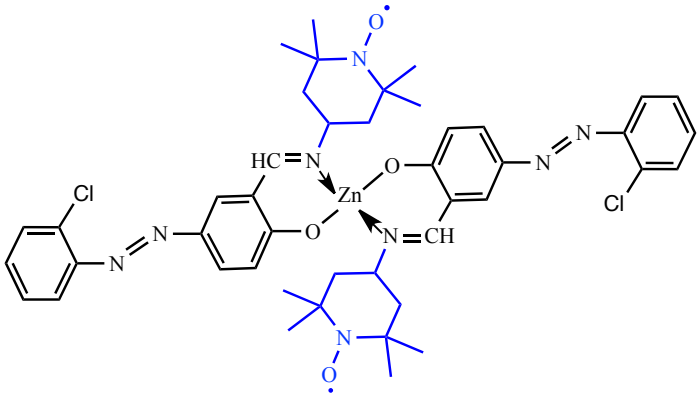


Şekil 3.33. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8b)**

Verim: % 85; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 230˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,19 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1606 (C=N), 1588 (C=C), 1529 ve 1483 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 512 (Cu-O), 463 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCl$_3$);** π → π* nm 244(4.74), 274(4.64) ve n → π* nm 366(4.83), $C_{44}H_{50}CuF_2N_8O_4$•• (856.46g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 61.57; H, 5.87; N, 13.05, **Bulunan (%)**: C, 59.00; H, 5.39; N, 12.22, **ESR (CHCl$_3$):** g = 2,00898 (A_N = 15,8902), Katı: g = 2,00866 ((ΔH_{pp} =20,0668 G).

3.5.2.3. (6c) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6c ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

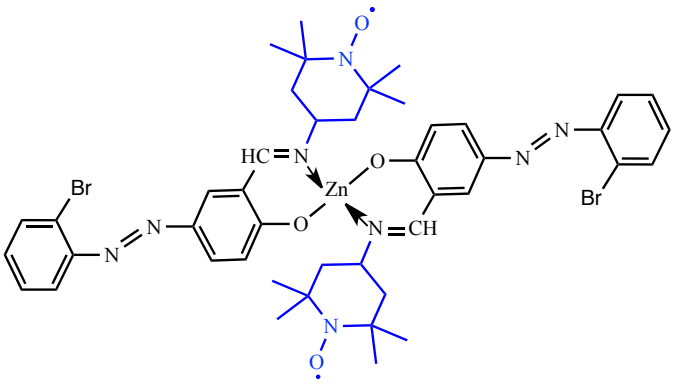


Şekil 3.34. 4-((5-((E)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8c)**

Verim: % 90; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 190˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,61 μ_B), **FT-IR/ATR** (cm^{-1}) : 2977 (C-H $_{Alifatik}$), 1607 (C=N), 1540 (C=C), 1526 ve 1470 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 532 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 250(4.79), 281(4.59) ve n → π* nm 379(4.86), $C_{44}H_{50}ZnCl_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.29; H, 5.65; N, 12.57, **Bulunan (%)**: C, 55.58; H, 5.98; N, 11.62, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00898 (A_N = 16,0237).

3.5.2.4. (6d) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6d ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

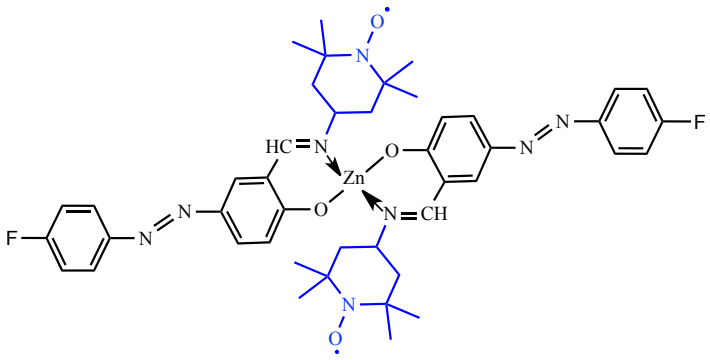


Şekil 3.35. 4-((5-((E)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8d)**

Verim: % 95; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 210˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,44 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2974 (C-H $_{Alifatik}$), 1606 (C=N), 1540 (C=C), 1526 ve 1471 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 536 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCl$_3$);** π → π* nm 250(4.78), 282(4.56) ve n → π* nm 377(4.86), $C_{44}H_{50}ZnBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 53.91; H, 5.14; N, 11.43, **Bulunan (%)**: C, 51.92; H, 5.11; N, 11.06, **ESR (CHCl$_3$):** g = 2,00998 (A_N = 15,9375).

3.5.2.5. (6e) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6e ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

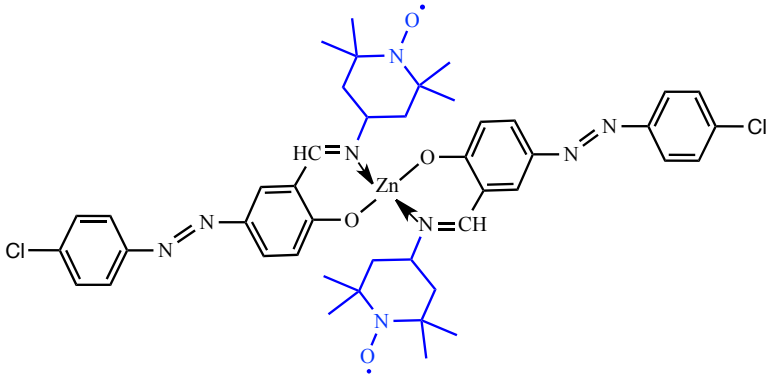


Şekil 3.36. 4-((5-((E)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8e)**

Verim: % 90; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 247˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,23 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1611 (C=N), 1590 (C=C), 1541 ve 1465 (-N=N-, cis ve trans), 1174 (C-O $_{Aromatik}$), 515 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 250(4.85), 279(4.70) ve n → π* nm 377(4.86), $C_{44}H_{50}ZnF_2N_8O_4$•• (856.46g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 61.57; H, 5.87; N, 13.05, **Bulunan (%)**: C, 56.72; H, 5.01; N, 12.02, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00890 (A_N = 16,3392).

3.5.2.6. (6f) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6f ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

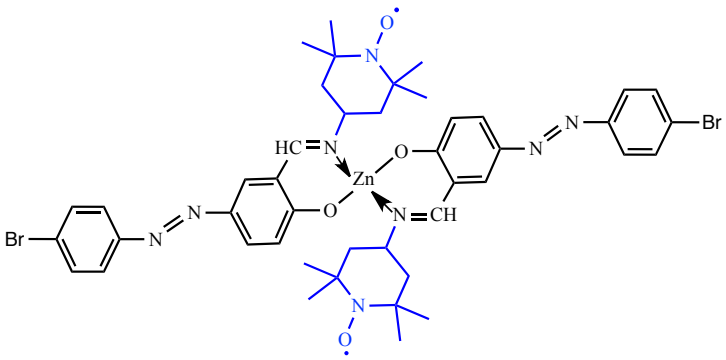


Şekil 3.37. 4-((5-((E)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8f)**

Verim: % 87; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 243˚C, **Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,17 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1609 (C=N), 1590 (C=C), 1541 ve 1464 (-N=N-, cis ve trans), 1174 (C-O $_{Aromatik}$), 520 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 249(4.78), 280(4.60) ve n → π* nm 370(4.89), $C_{44}H_{50}ZnCl_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.29; H, 5.65; N, 12.57, **Bulunan (%)**: C, 58.13; H, 5.22; N, 12.33, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00882 (A_N = 16,1573).

3.5.2.7. (6g) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6g ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

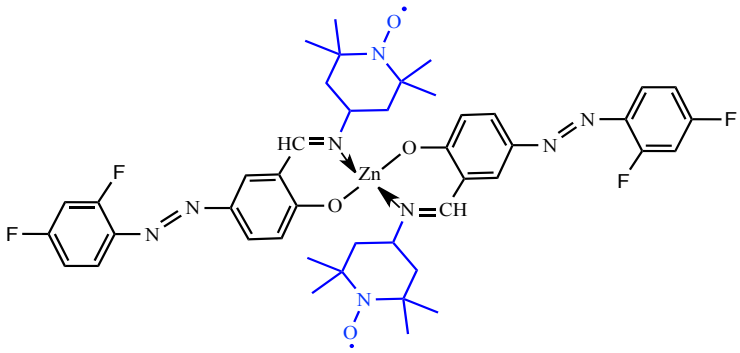


Şekil 3.38. 4-((5-((E)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8g)**

Verim: % 90; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 245˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,42 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2971 (C-H $_{Alifatik}$), 1608 (C=N), 1590 (C=C), 1541 ve 1463 (-N=N-, cis ve trans), 1154 (C-O $_{Aromatik}$), 518 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 251(4.81), 282(4.61) ve n → π* nm 374(4.94), $C_{44}H_{50}ZnBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 53.91; H, 5.14; N, 11.43, **Bulunan (%)**: C, 52.77; H, 5.70; N, 11.35, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00872 (A_N = 16,0237), Katı: g = 2,00998 ((ΔH_{pp} = 11,2374 G).

3.5.2.8. (6h) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (7h)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6h ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

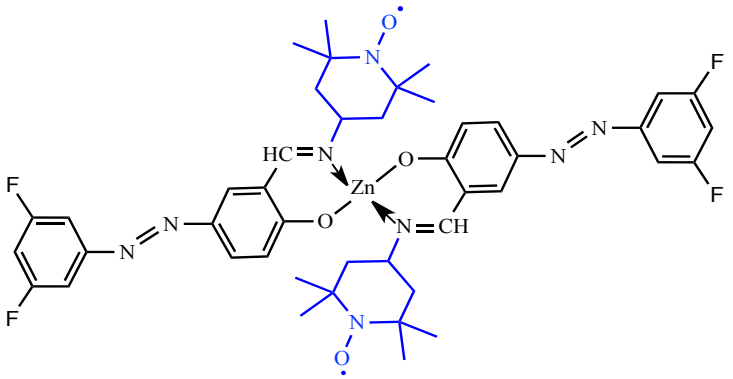


Şekil 3.39. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8h)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Sarı; **Erime Noktası:** 245˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,40 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1605 (C=N), 1557 (C=C), 1528 ve 1475 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 515 (Cu-O), 473 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCl$_3$);** π → π* nm 248(4.73), 276(4.60) ve n → π* nm 374(4.85), $C_{44}H_{48}ZnF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.09; H, 5.41; N, 12.53, **Bulunan (%)**: C, 53.26; H, 4.59; N, 10.98, **ESR (CHCl$_3$):** g = 2,00877 (A_N = 15,4896).

3.5.2.9. (6i) ile Zn^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (8i)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6i ile $Zn(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.



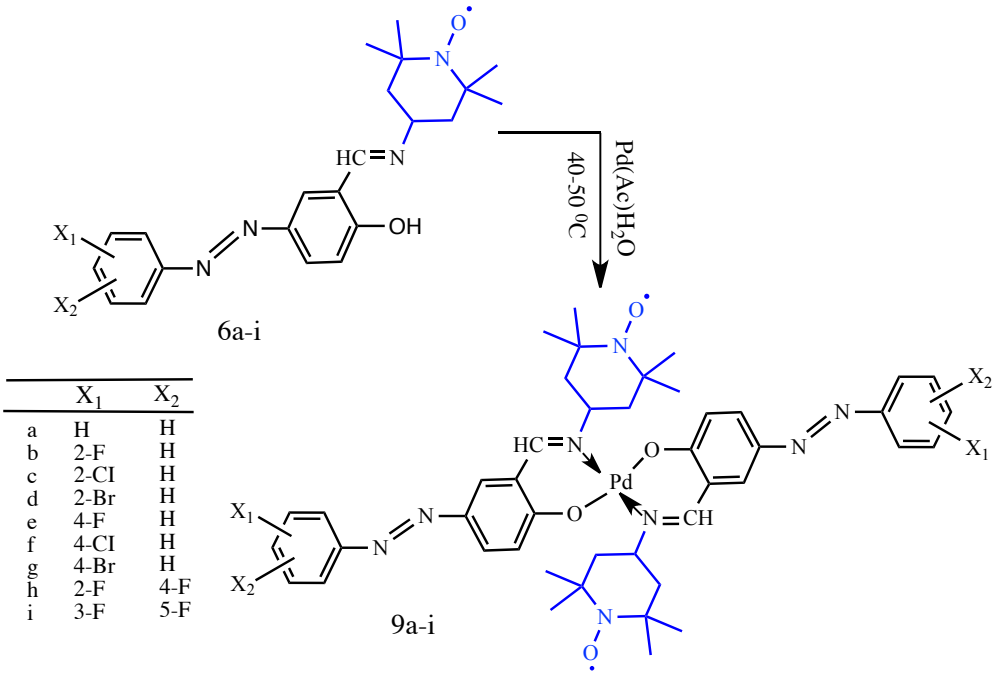
Şekil 3.40. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi **(8i)**

Verim: % 85; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 199˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,32 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2976 (C-H $_{Alifatik}$), 1605 (C=N), 1594

(C=C), 1527 ve 1469 (-N=N-, cis ve trans), 1156 (C-O $_{Aromatik}$), 518 (Cu-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 243(4.84), 276(4.75) ve n → π* nm 370(4.96), $C_{44}H_{48}ZnF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.09; H, 5.41; N, 12.53, **Bulunan (%)**: C, 58.61; H, 4.98; N, 12.40, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00872 (A_N = 15,4896).

3.6.1. (6a-i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

100 mL'lik bir behere 2 mL metil alkol konuldu. Daha sonra üzerine (0.33 mmol) **(6a-i)**'den ilave edilerek 40-50 ^{0}C'ta manyetik karıştırıcıyla karıştırılarak çözündü. Çözünme olmadığı taktirde 2-3 mL kloroform eklendi. Başka bir beherde (0.16 mmol) $Pd(Ac)_2H_2O$ yine 2 mL metil alkol'de çözündü (Şekil 3.41.). Tam çözünme olmadığı zaman biraz ısıtıldı. Tam çözünme olmadığı zaman biraz ısıtıldı. Daha sonra metal çözeltisi ılık halde ligant çözeltisine ilave edildi. Çökelek oluşana kadar ısıtıldı. Daha sonra su trompu yardımıyla süzülerek soğuk metil alkol ile yıkandı.



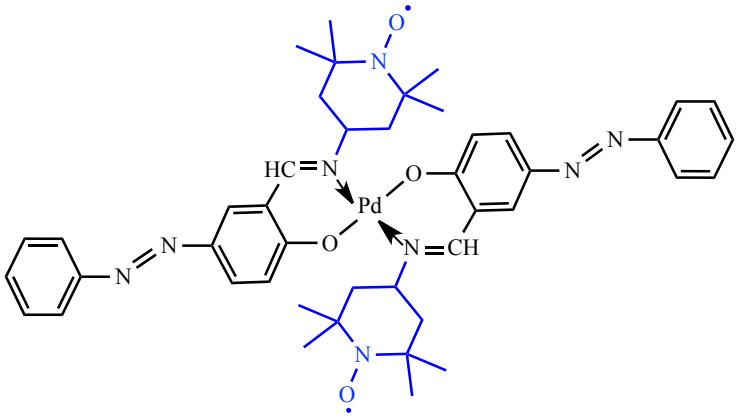
	X_1	X_2
a	H	H
b	2-F	H
c	2-Cl	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-Cl	H
g	4-Br	H
h	2-F	4-F
i	3-F	5-F

Şekil 3.41. **(6a-i)** ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

3.6.2. (6a-i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.6.2.1. (6a) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9a)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6a ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

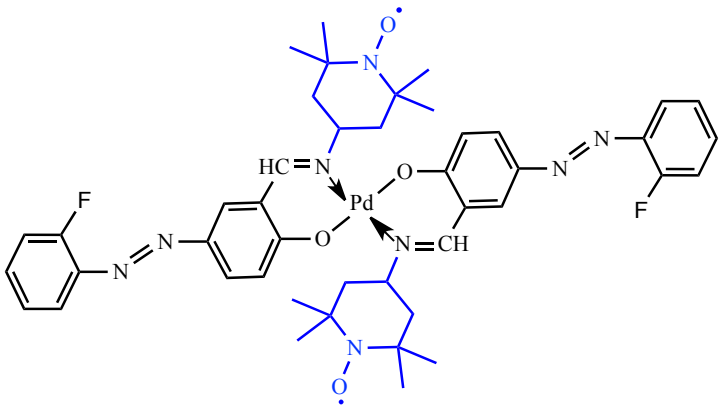


Şekil 3.42. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9a)**

Verim: % 90; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 272˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,31 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1621 (C=N), 1606 (C=C), 1532 ve 1470 (-N=N-, cis ve trans), 1155 (C-O $_{Aromatik}$), 538 (Cu-O), 470 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 248(4.81), 282(4.66) ve n → π* nm 378(4.92), $C_{44}H_{52}PdN_8O_4$•• (820.48g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 61.21; H, 6.07; N, 12.97, **Bulunan (%)**: C, 58.30; H, 5.48; N, 12.40, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00865 (A_N = 15,7100).

3.6.2.2. (6b) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9b)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6b ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

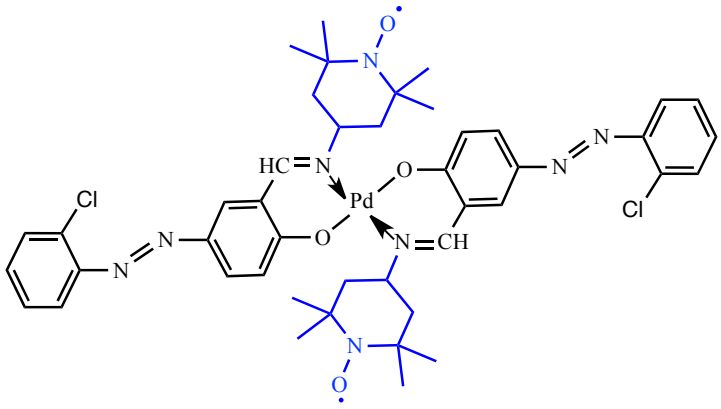


Şekil 3.43. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9b)**

Verim: % 90; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,42 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1620 (C=N), 1605 (C=C), 1531 ve 1485 (-N=N-, cis ve trans), 1154 (C-O $_{Aromatik}$), 524 (Cu-O), 470 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCl$_3$);** π → π* nm 247(4.86), 280(4.74) ve n → π* nm 398(4.89), $C_{44}H_{50}PdF_2N_8O_4$•• (856.46g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 58.76; H, 5.60; N, 12.46, **Bulunan (%)**: C, 55.66; H, 4.86; N, 11.92, **ESR (CHCl$_3$):** g = 2,00797 (A_N = 15,8036).

3.6.2.3. (6c) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6c ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

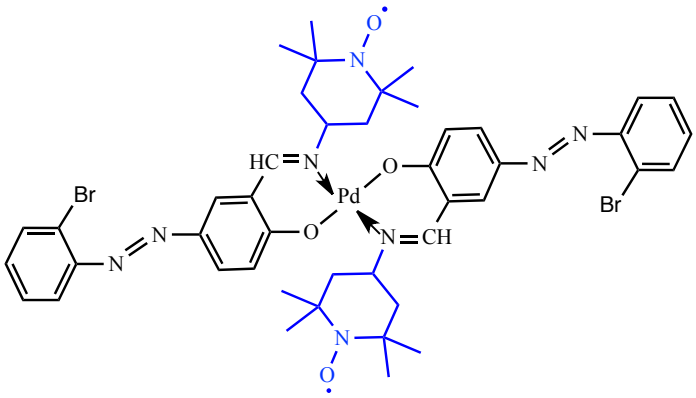


Şekil 3.44. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9c)**

Verim: % 95; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 273˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,27 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2990 (C-H $_{Alifatik}$), 1623 (C=N), 1603 (C=C), 1535 ve 1472 (-N=N-, cis ve trans), 1156 (C-O $_{Aromatik}$), 538 (Cu-O), 468 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 248(4.74), 280(4.56) ve n → π* nm 398(4.81), $C_{44}H_{50}PdCl_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 56.68; H, 5.40; N, 12.02, **Bulunan (%)**: C, 51.90; H, 4.94; N, 10.80, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00840 (A_N = 15,8037), Katı: g = 2,00876 ((ΔH_{pp} = 17,6000 G).

3.6.2.4. (6d) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6d ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

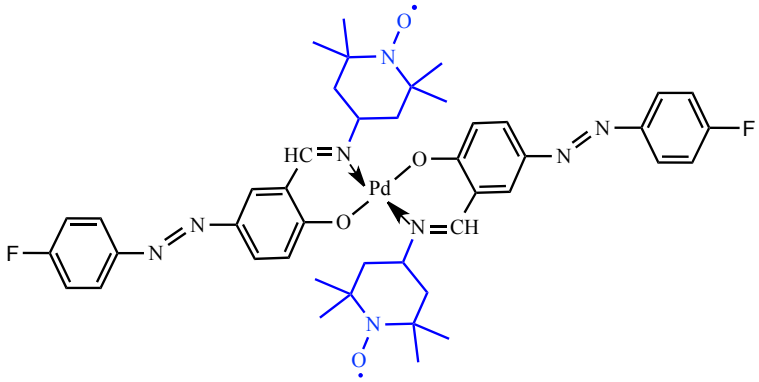


Şekil 3.45. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9d)**

Verim: % 85; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** 261˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,35 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2975 (C-H $_{Alifatik}$), 1621 (C=N), 1602 (C=C), 1533 ve 1471 (-N=N-, cis ve trans), 1156 (C-O $_{Aromatik}$), 535 (Cu-O), 486 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 250(4.81), 283(4.61) ve n → π* nm 400(4.88), $C_{44}H_{50}PdBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 51.75; H, 4.93; N, 10.97, **Bulunan (%)**: C, 43.56; H, 4.39; N, 9.18, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00859 (A_N = 15,8036).

3.6.2.5. (6e) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6e ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

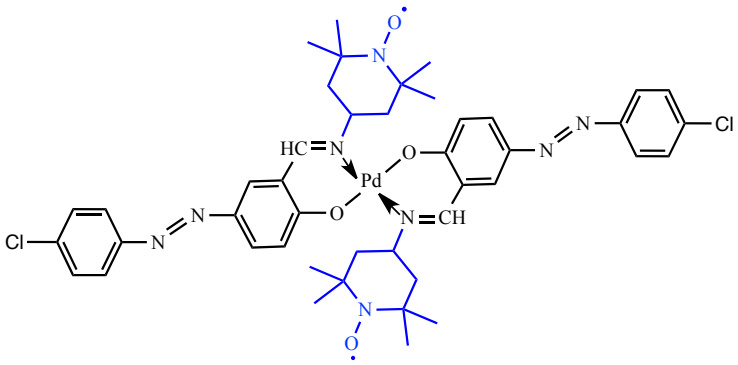


Şekil 3.46. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9e)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Sarı; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,81 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1620 (C=N), 1606 (C=C), 1537 ve 1470 (-N=N-, cis ve trans), 1154 (C-O $_{Aromatik}$), 531 (Cu-O), 470 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.87), 281(4.69) ve n → π* nm 382(4.98), $C_{44}H_{50}PdF_2N_8O_4$•• (856.46g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 58.76; H, 5.60; N, 12.46, **Bulunan (%)**: C, 56.33; H, 4.99; N, 11.83, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00834 (A_N = 15,7100).

3.6.2.6. (6f) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6f ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

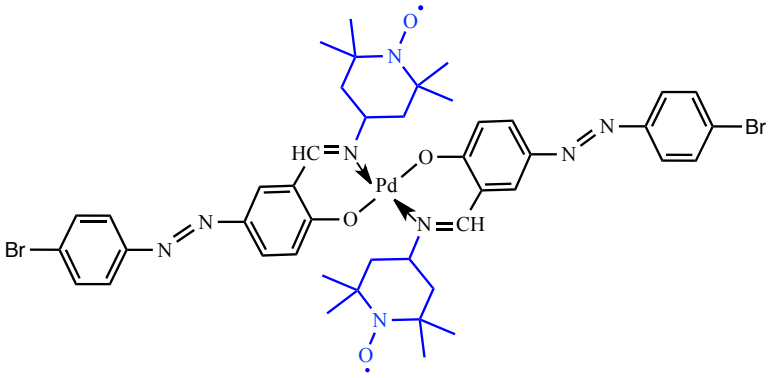


Şekil 3.47. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9f)**

Verim: % 88; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,33 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2969 (C-H $_{Alifatik}$), 1606 (C=N), 1533 (C=C), 1468 ve 1438 (-N=N-, cis ve trans), 1157 (C-O $_{Aromatik}$), 529 (Cu-O), 470 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) (CHCI$_3$);** π → π* nm 248(4.69), 281(4.52) ve n → π* nm 394(4.81), $C_{44}H_{50}PdCI_2N_8O_4$•• (889.37g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 56.68; H, 5.40; N, 12.02, **Bulunan (%)**: C, 54.68; H, 4.88; N, 11.50, **ESR (CHCI$_3$):** g = 2,00675 (A_N = 15,8036).

3.6.2.7. (6g) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6g ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

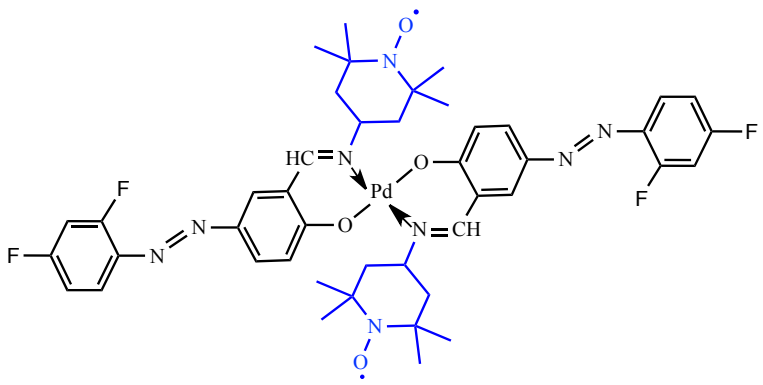


Şekil 3.48. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9g)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,72 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Alifatik}$), 1620 (C=N), 1605 (C=C), 1532 ve 1468 (-N=N-, cis ve trans), 1158 (C-O $_{Aromatik}$), 527 (Cu-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 250(4.72), 281(4.54) ve n → π* nm 395(4.82), $C_{44}H_{50}PdBr_2N_8O_4$•• (978.27g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 51.75; H, 4.93; N, 10.97, **Bulunan (%)**: C, 47.31; H, 4.21; N, 10.17, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00726 (A_N = 15,8036).

3.6.2.8. (6h) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9h)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6h ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

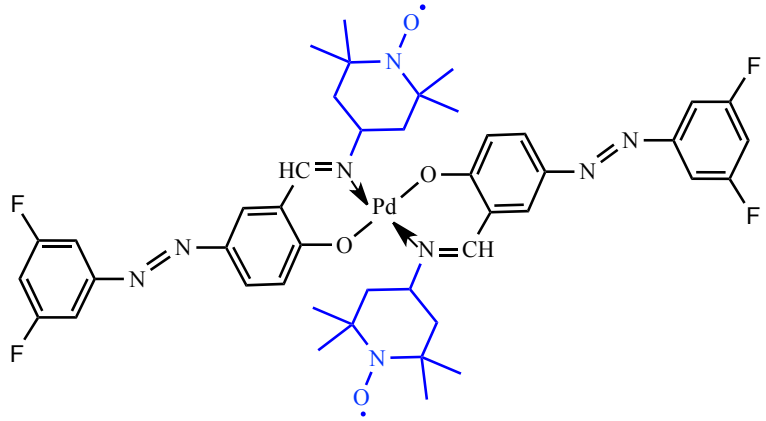


Şekil 3.49. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9h)**

Verim: % 90; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,19 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2975 (C-H $_{Alifatik}$), 1619 (C=N), 1604 (C=C), 1534 ve 1470 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), 524 (Cu-O), 473 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, M^{-1}cm^{-1}) ($CHCl_3$);** π → π* nm 246(4.55), 279(4.15) ve n → π* nm 392(4.63), $C_{44}H_{48}PdF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 56.50; H, 5.17; N, 11.98, **Bulunan (%)**: C, 55.14; H, 4.75; N, 11.61, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00996 (A_N = 16,0237), Katı: g = 2,00998 ((ΔH_{pp} = 16,4548 G).

3.6.2.9. (6i) ile Pd^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (9i)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6i ile $Pd(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

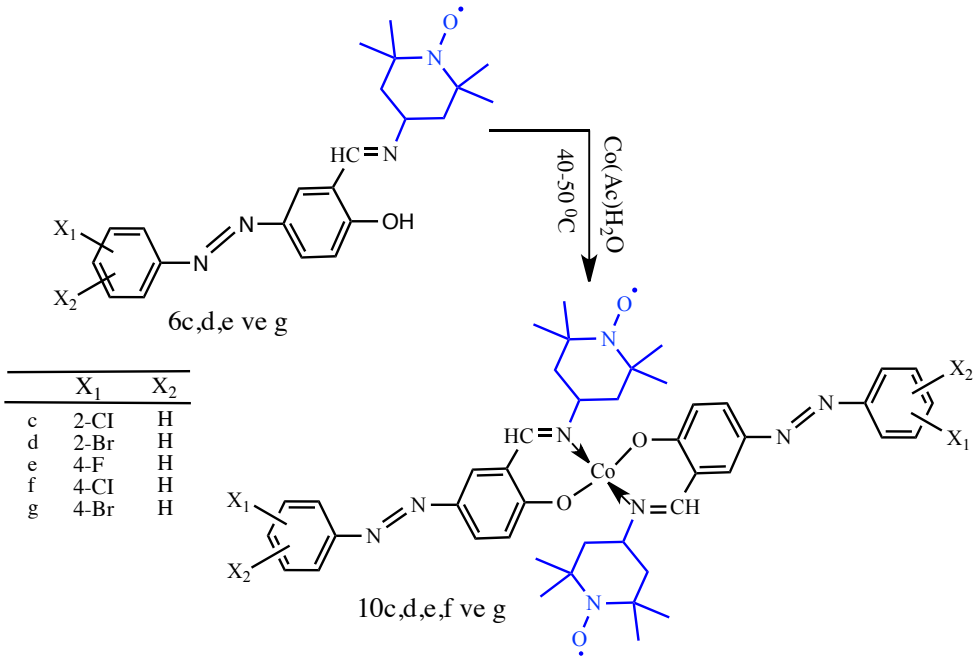


Şekil 3.50. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi **(9i)**

Verim: % 95; **Renk:** Koyu-Turuncu; **Erime Noktası:** >280˚C, **Etkin Manyetik Moment:** (μ_{eff} = 2,17 μ_B), **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2976 (C-H $_{Alifatik}$), 1620 (C=N), 1602 (C=C), 1527 ve 1469 (-N=N-, cis ve trans), 1156 (C-O $_{Aromatik}$), 523 (Cu-O), 465 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 246(4.57), 280(4.46) ve n → π* nm 398(4.66), $C_{44}H_{48}PdF_4N_8O_4$•• (892.44g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 56.50; H, 5.17; N, 11.98, **Bulunan (%)**: C, 53.46; H, 4.63; N, 11.28, **ESR ($CHCl_3$):** g = 2,00828 (A_N = 15,8036).

3.7.1. (6a-i) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

100 mL'lik bir behere 2mL metil alkol konuldu. Daha sonra üzerine (0.33 mmol) **(6a-i)**'den ilave edilerek 40-50 ^{0}C'ta manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözündü. Çözünme olmadığı taktirde 2-3 mL kloroform eklendi. Başka bir beherde (0.16 mmol) $Co(Ac)_2H_2O$ yine 2 mL metil alkol'de çözündü (Şekil 3.51.). Tam çözünme olmadığı zaman biraz ısıtıldı. Daha sonra metal çözeltisi ılık halde ligant çözeltisine ilave edildi. Çökelek oluşana kadar ısıtıldı. Daha sonra su trompu yardımıyla süzülerek soğuk metil alkol ile yıkandı.



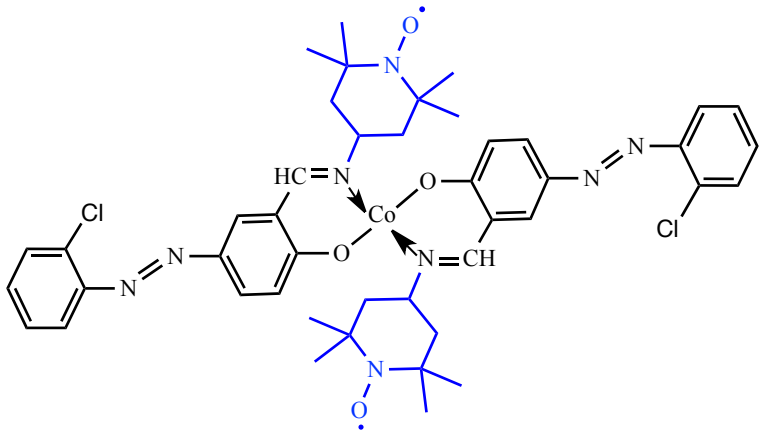
	X_1	X_2
c	2-CI	H
d	2-Br	H
e	4-F	H
f	4-CI	H
g	4-Br	H

Şekil 3.51. **(6a-i)** ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksleri için genel yöntem

3.7.2. (6c-g) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı komplekslerinin fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

3.7.2.1. (6c) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10c)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6c ile $Co(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

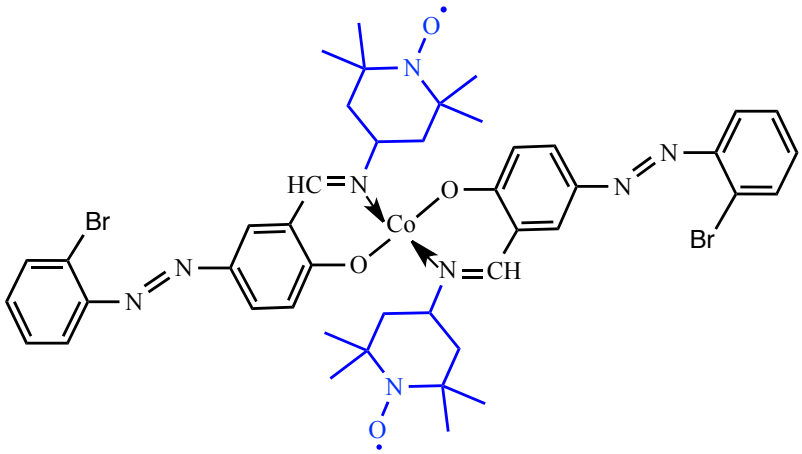


Şekil 3.52. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10c)**

Verim: % 90; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 223˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1})** : 2976 (C-H $_{Alifatik}$), 1598 (C=N), 1588 (C=C), 1537 ve 1455 (-N=N-, cis ve trans), 1145 (C-O $_{Aromatik}$), 545 (Cu-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 246(4.08), 278(3.88), n → π* nm 376(4.14), ve d-d nm 589(2.25), $C_{44}H_{50}CoCl_2N_8O_4$•• (884.76g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.73; H, 5.69; N, 12.66, **Bulunan (%)**: C, 58.41; H, 5.28; N, 12.34.

3.7.2.2. (6d) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10d)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6d ile $Co(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

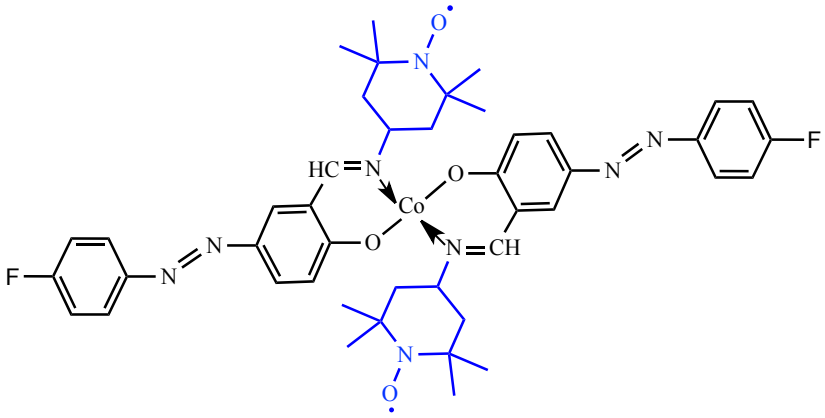


Şekil 3.53. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10d)**

Verim: % 90; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 212˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1})** : 2972 (C-H $_{Alifatik}$), 1600 (C=N), 1591 (C=C), 1525 ve 1455 (-N=N-, cis ve trans), 1152 (C-O $_{Aromatik}$), 542 (^{Cu}-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 251(4.64), n → π* nm 379(4.73) ve d-d nm 580(2.39), $C_{44}H_{50}CoBr_2N_8O_4$•• (973.66g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 54.27; H, 5.17; N, 11.50, **Bulunan (%)**: C, 52.96; H, 4.81; N, 11.36.

3.7.2.3. (6e) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10e)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6e ile $Co(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

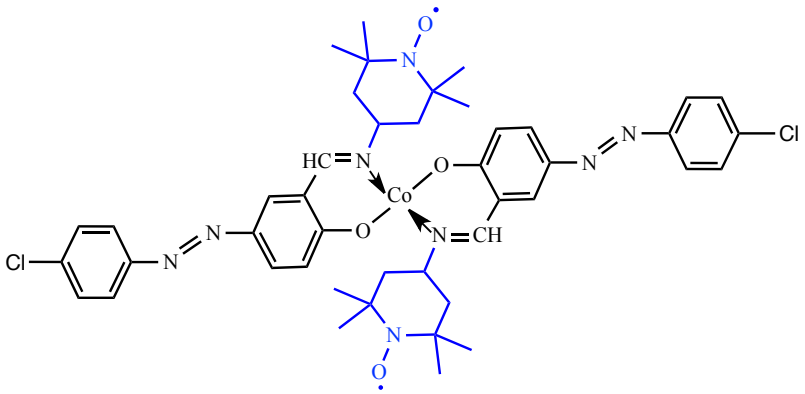


Şekil 3.54. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10e)**

Verim: % 95; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 202˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Aromatik}$), 1602 (C=N), 1592 (C=C), 1540 ve 1454 (-N=N-, cis ve trans), 1144 (C-O $_{Aromatik}$), 548 (Cu-O), 466 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.25), 274(4.07), n → π* nm 374(4.36) ve d-d nm 575(2.45), $C_{44}H_{50}CoF_2N_8O_4$•• (851.85g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 62.03; H, 5.91; N, 13.15, **Bulunan (%)**: C, 58.71; H, 5.25; N, 12.32.

3.7.2.4. (6f) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10f)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6f ile $Co(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.

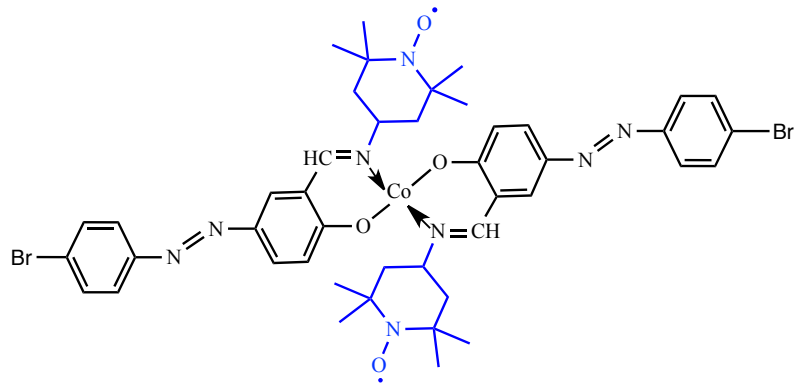


Şekil 3.55. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10f)**

Verim: % 88; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 238˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2973 (C-H $_{Aromatik}$), 1602 (C=N), 1590 (C=C), 1539 ve 1455 (-N=N-, cis ve trans), 1153 (C-O $_{Aromatik}$), 548 (Cu-O), 469 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCl_3$);** π → π* nm 247(4.13), 278(4.92), n → π* nm 374(4.26) ve d-d nm 574(2.44), $C_{44}H_{50}CoCl_2N_8O_4$•• (884.76g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 59.73; H, 5.69; N, 12.66, **Bulunan (%)**: C, 51.89; H, 5.10; N, 10.99.

3.7.2.5. (6g) ile Co^{II} metalinin oluşturduğu schiff bazı kompleksi (10g)

Yukarıdaki genel yönteme göre 6g ile $Co(Ac)_2H_2O$'ın etkileşimi sonucu schiff bazı kompleksi elde edilmiştir.



Şekil 3.56. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi **(10g)**

Verim: % 90; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 248˚C, **FT-IR/ATR (cm^{-1}) :** 2972 (C-H $_{Aromatik}$), 1601 (C=N), 1575 (C=C), 1538 ve 1447 (-N=N-, cis ve trans), 1154 (C-O $_{Aromatik}$), 541 (Cu-O), 467 (Cu-N), **UV-vis: λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$) ($CHCI_3$);** π → π* nm 247(4.54), 280(4.31), n → π* nm 377(4.68) ve d-d nm 575(2.46), $C_{44}H_{50}CoBr_2N_8O_4$•• (973.66g/mol), **Hesaplanan (%)**: C, 54.27; H, 5.17; N, 11.50, **Bulunan (%)**: C, 48.54; H, 4.38; N, 10.41.

3.8. Antikanser Özelliklerinin İncelenmesi

Kanser tedavi seçeneklerinden biri olan kemoterapide farklı kimyasal yapıda pekçok ilaç kullanılmaktadır. Mevcut ilaçların önemli yan etkileri, terapötik yetersizlikleri, etkide selektivite sorunları ve ilaçlara karşı gelişen direnç nedeniyle bu alanda araştırma ve geliştirme çalışmaları tüm dünyada yoğun olarak sürdürülmektedir.

Bazen "organik azot oksitler" olarak adlandırılan nitroksil radikalleri (NRs), hemodinamik etki, iyonlaştırıcı radyasyona karşı koruma, patolojik oksidatif stresin bastırılması gibi biyolojik aktiviteleri geniş bir etki alanına sahiptir (Soule ve ark., 2007; Wilcox, 2010). Zaten yapılan ilk çalışmalarda NRs'lerin antitümör etkisi lösemi La adındaki bir tümör üzerinde etkisi (Konovalova 1964) ve onların sitotoksisite HeLa hücreleri için olmuştur (Klimek, 1966). Daha sonraki çalışmalar, şunlardır: Basit NRs'ler (TEMPOL, TEMPO) antitümör aktivitesinin kapsamı derinlemesine araştırmalar, tedavi klinik olarak onaylanmış ve anti-kanser ilaçları ile kombinasyon halinde kullanılabilirliğidir. NRs'lerin verimliliği, sentezi ve melez bileşik çalışmaları ile ilgili denemeler kovalent antikanser pharmacophorese bağlandı.

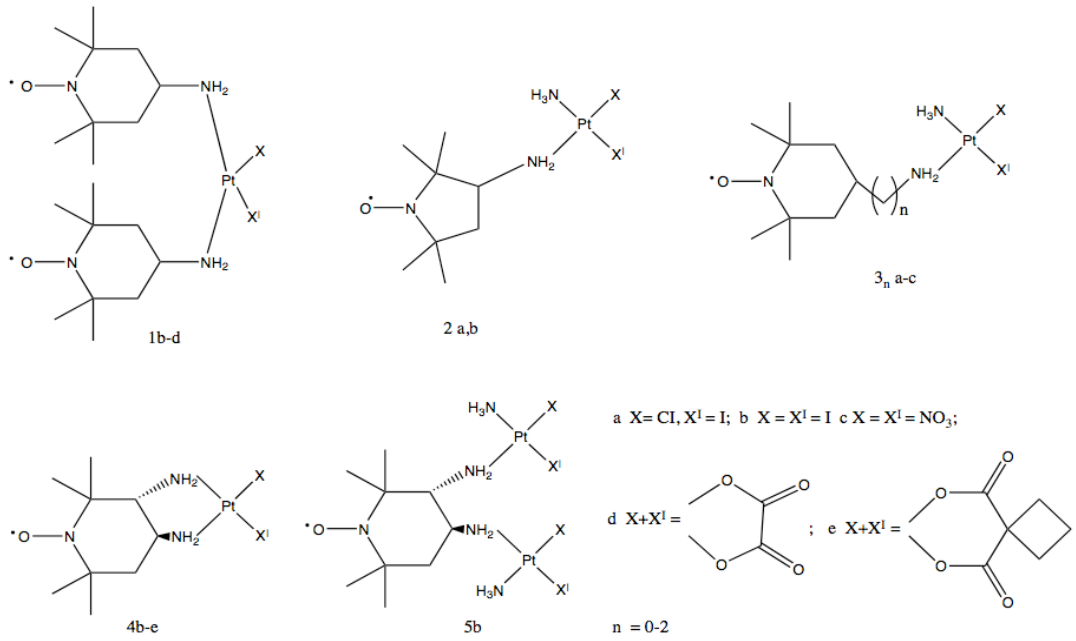
Yapılan çalışmalar antioksidanlar gibi bazı piperidin Nitroksitler radyasyon ile uyarılan oksidatif strese karşı sito-koruyucu tesir (Mitchell ve ark., 1991), sitotoksik ilaçlar (Monti ve ark., 1996) ve hiperoksi kaynaklı beyin hasarına uygulayabilir olduğunu gösterdi (Howard ve ark., 1996). Bununla birlikte, nitroksit bileşiklerin bu sınıfı, ayrıca belirli mikro çevre ve ilaçlara maruz kalma süresi/doza

bağlı olarak, kanser hücreleri üzerinde, özellikle ön-oksidatif ve sitotoksik etkileri uygulayabilir (Voest ve ark., 1986; Gariboldi ve ark., 1998). Piperidine nitroksit hücre çoğalmasını değiştirici ve apoptoz indükleyici olarak tümörogenezi bastırır (Suy ve ark., 2005; Gariboldi ve ark., 2003). Bundan başka, tümör hücreleri üzerinde toksik etkileri piperidin nitroksit radikalinin 4 konumundaki varlığında veya ikame(ler)'in yapısına bağlı olabilir (Koceva-Chyla ve ark., 2000; Metodiewa ve ark., 2000, 1999). Ayrıca bu nitroksit ikame ile bazı antikanser ilaçlar ana ilaçlara göre daha az toksik ve daha aktiftir (Sosnovsky ve Rao, 1991).

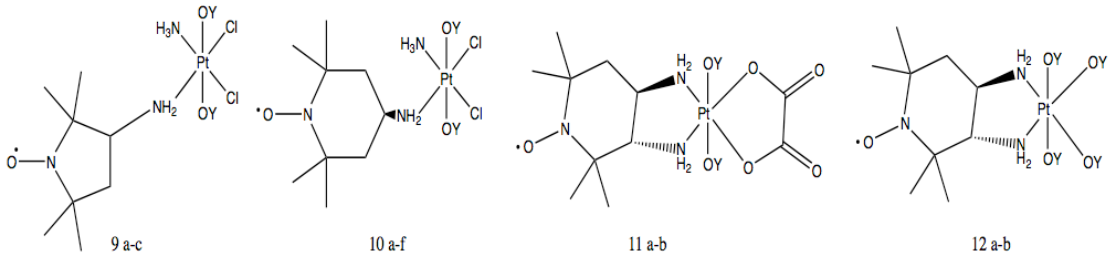
Nitroksit TEMPOL pek çok ilaca karşı direnci olan tümör hücrelerinin kültür doksorubisin sitotoksisitesini güçlendirdiği tespit edildi (Gariboldi ve ark., 2006). Ayrıca farelerde kardiyotoksiti azalttığı gözlemlendi (Monti ve ark., 1996). Tümörlü hücre tipine bağlı olarak, nitroksil TEMPO ve doksorubisin veya mitoksantron sergileyen bir katkı maddesi veya sinerjistik sitotoksisite düşük doz kombinasyonları olduğunu gösterdi (Suy ve ark., 2005). Fareler üzerinde yapılan deneylerde, düşük dozda (0,25-10 mg/kg) nitroksil esas antikanser ilaçların toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (Konovalova ve ark., 1991).

TEMPOL mitokondriyal fonksiyonu düşürebilir ve serbest radikal bağlantılı mekanizmalar vasıtasıyla tümör hücre çizgileri ve bir dizi apoptosizi teşvik etmesi ile tanınmaktadır. TEMPO ve türevleri sitokoruyucu veya sitotoksik etkiler yapabilir. Böyle ikili davranış antioksidanlar arasında yaygındır. Son yıllarda, TEMPO, diğer anti-kanser ilaçları ile birlikte uygulanması için önerilmiştir (Ba ve Mathias, 2012).

Son 30 yılda, platin kompleksleri kanser kemoterapisi için ilaçlar arasında lider konumundadır. Sisplatin (CP), antitümör aktivitesi 1960 yılında keşfedildi ve 1978 yılında klinik kullanıma başlandı (Kelland, 2007). Sisplatin ve diğer iki değerlikli platin kompleksleri bir kaç insan tümörlerinin karşı etkilidir. Bunlar diğer antikanser ilaçlarla kombinasyon halinde tedavi sistemlerinde neredeyse yarısında kullanılmaktadır (Wheate ve ark., 2010).



Şekil 3.57. Platinyum (II) amino nitroksil kompleksleri



Şekil 3.58. Platinyum (IV) amino nitroksil kompleksleri

3.8.1. Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

Bu tez çalışmasında kanser hücre hatları olarak; PC3 (insan androjen duyarsız beyin metastazı prostad kanseri hücre hattı), HELA (insan serviks adenokarsinom hücre hattı), ve kontrol olarak PNT1A (normal prostad hücre hattı) hücre hatları Prof. Dr. Bedia AĞAÇHAN (İstanbul Üniv. Çapa Tıp Fak. DETAM Moleküler Tıp Araştırma Laboratuvarı) ve Doç. Dr. Kemal Korkmaz'dan (Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü), temin edip çoğaltılarak -80 °C'ta stokladığımız kanser hücre hatları panelinden temin edildi. Hücre hatları, 37 ^{o}C'ta ve %5 CO_2'li humidifiye edilmiş inkübatörde, stabil L-glutamin içeren DMEM:F12 ve RPMI-1640 besiyerine, %10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu, 10 000

unite/ml penisilin ve 10 mg/ml streptomisin eklenerek çoğaltıldı. Hücre kültür işlemleri steril laminar hava akımlı çalışma kabininde gerçekleştirildi.

3.8.2. Sıvı azot tankından alınan hücrelerin kültürünün yapılması ve tripsinizasyonu

Sıvı azot tankından çıkarılan donmuş haldeki hücreler musluk suyu altında kısa sürede çözülür. Steril ortamda Laminar kabin içerisinde 15 ml' lik falkon tüpe 5 ml %10 FBS içeren medyumu konur ve tanktan çıkarılarak çözülen hücreler falkona aktarılır. Falkon 1200 rpm' de 5 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrasında süpernatant atılır ve pellet el yardımı ile hafifçe vurularak süspanse edilir. Süspansiyondan alınan hücreler thoma lamında sayılır. Sayımdan sonra 25 cm^2' lik flaska 5 ml %10 FBS içeren medyum koyulur ve üzerine $1x10^5$ hücre eklenir. Flask 37 °C'ta % 5 CO_2'li inkübatöre kapağı hafif açık olacak şekilde inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonrasında flask inkübatörden alınır ve steril ortamda Laminar kabinde, flask içerisindeki medyum dökülür ve flaskın yüzeyine yapışmış halde bulunan hücreler 1ml PBS ile yıkanır. Yıkama işleminden sonra PBS dökülür ve 0,5 ml tripsin-EDTA ilave edilerek flask 5-10 dakika inkübatörde bekletilir. İnkübasyon sonrasında mikroskobik olarak hücrelerin flask yüzeyinden ayrılıp ayrılmadıkları kontrol edilir. Hücrelerin yüzeyden ayrıldıkları mikroskobik olarak gözlendikten sonra, flaska medyum eklenerek hücreler falkon tüpe aktarılarak 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırılır ve tüpün dibinde kalan hücre pelleti süspanse edilir.

3.8.3. Hücre sayımı

Kanser hücreleri sitotoksisite, genotoksisite çalışmalarında kullanılmadan önce hücre sayımı thoma lamı adı verilen özel sayım lamlarında yapıldı. Steril santrifüj tüpüne alınan hücre çözeltisi santrifüj işleminden sonra süpernatantı atılarak dibe çöken hücre pelleti besiyeri ile seyreltildi. Vortekslenip homojenize edilen hücre süspansiyonundan 10 µl alındı ve 90 µl Tripan mavisi ile karıştırıldı. Bu karışımdan alınan örnek, hemositometre lamına aktarıldı ve ışık mikroskobu ile 10X büyütmede

incelendi. Lamdaki boyanmamış (canlı) hücreler sayılarak hücre süspansiyonunun ml'sindeki canlı hücre sayısı belirlendi.

Toplam canlı hücre sayısı = A x B x C x 104

A = Hücre solüsyonunun hacmi (ml)

B = Dilüsyon faktörü (Tripan mavisi ile)

C = Boyanmamış hücrelerin ortalama sayısı formülü ile hesaplandı.

3.8.4. Bileşiklerin hücre kültürü için hazırlanması

Sentezlenen bileşiklerin hücre dizileri üzerindeki in-vitro sitotoksik etkisinin belirlenmesi amacı ile 20 mM'lik DMSO stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bileşikleri çözmek için gerekli miktarda tartılan madde üzerine dimetil sülfoksit (DMSO) ilave (mevcut enyüksek madde konsantrasyonundaki oranı %1'i geçmeyecek şekilde) edilmiştir. Hazırlanan stok çözelti 0,22 μm por çaplı, şırıngalı filtreden geçirilerek, steril edilmiş kapaklı tüplere alınmış ve denemelerde kullanılmak üzere +4 ^{o}C'ta saklanmıştır.

3.8.5. Hücre kültürü etken dozunun hesaplanması

Mikroplağın her bir kuyucuğunda bulunan bileşikler ile muamele edilmiş hücrelerin morfolojileri mikroskobik olarak değerlendirilir. Her bir kuyucuktaki hücreler üzerine MTT ilave edilerek formazan kristallerinin oluşumu gözlenir. Oluşan kristaller DMSO ile çözdürülerek mikroplak ELİSA'da okutulur. ELİSA sonuçlarına göre, hücreli ve hücresiz her bir konsantrasyon için kuyucuklardan okunan değerlerin ortalaması alınır. Hücreli kuyucukların ortalama değeri ile hücresiz kuyucukların ortalama değerlerinin farkı alınır ve formüle uygulanarak % canlılık hesaplanır. Okunan değerlere göre elde edilen grafiğin eğrisinden kültürün % 50'sini enfekte eden doz hesaplanır.

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{\text{Deney Grubu}}{\text{Kontrol}} \times 100$$

3.8.6. Bileşiklerin sitotoksik etkisinin MTT yöntemi incelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin; PC3 (insan androjen duyarsız beyin metastazı prostad kanseri hücre hattı), HELA (insan serviks adenokarsinom hücre hattı), ve kontrol olarak PNT1A (normal prostad hücre hattı) hücre hatları üzerindeki sitotoksi MTT yöntemi ile ölçüldü. MTT yönteminde, sarı tetrazolium tuzu canlı hücrelerin mitokondrilerindeki dehidrogenaz enzimleri aracılığı ile tetrazolium halkasının kırılması sonucu formazan kristallerine dönüştürülür. Oluşan formazan kristalleri DMSO' da çözülmesi sonucu ortamda oluşan renk, spektrofotometrik yöntemle ölçülür ve ölçülen değer canlı hücrelerin sayısı ile ilişkilidir.

Deney Basamakları:

1. Kanser ve normal hücreler thoma lamında sayıldı. $1x10^4$ hücre 100µL süspansiyon içinde 96 kuyulu plaklara ekildi. Her bir parametre için üç ekim yapıldı.
2. Plaklar hücrelerin yapışması ve besi ortamına adaptasyonu için 24 saat inkübatörde bekletildi.
3. Kuyucuklardaki ortamlar atılıp ve yerine 0, 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM bileşikler ve pozitif kontrol gurubu olarak'ta aynı dozlarda 5-florourasil kemoterapik maddeleri içeren deney ortamları ilave edildi.
4. Kemoterapik madde ve bileşik içermeyen sadece deney ortamı içeren kuyucuklar kör olarak değerlendirildi.
5. Plaklar 48 saat inkübatörde bekletildi.
6. Plak kuyucuklarına 10'ar µL MTT işaretleme çözeltisi ilave edildi.
7. Plaklar inkübatörde 4 saat bekletildi.
8. Plak kuyucuklarına 100 er µL DMSO ilave edildi
9. Plak kuyucuklarının absorbans değerleri plak okuyucuda 570 nm dalga boyuna karşı okundu.
10. Madde içermeyen kuyucuklardan (kontrol hücreleri) okunan absorbans değeri %100 kabul edildi ve diğer örneklerin absorbanslarından rölatif canlılık değerleri hesaplandı.

Hesaplama:

Tüm absorbans değerlerinden köre ait absorbans değerlerinin ortalaması çıkartılarak asıl absorbans değerleri elde edildi. Her bir örnek için elde edilen üçlü asıl absorbans değerlerinin ortalaması alınarak ortalama absorbans değerleri (ABS ortalama) elde edildi. Örneklerin ortalama absorbans değerleri, kontrol hücrelerinden elde edilen ortalama absorbans değerine bölünüp, kontrol hücrelerine karşı rölatif absorbans oranı elde edildi. Bu oran 100 ile çarpılarak her bir örnek için yüzde canlılık değeri hesaplandı.

Yüzde Canlılık = [Örnek ABS ortalama / kontrol ABS ortalama] x 100

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4. TEMPO Türevlerinin Sentezi ve Fiziksel Özellikleri

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri

4.1.1. Sentez

Bu çalışmanın ilk basamağında anilin ve türevlerinin salisil aldehitle yapmış olduğu imin grubu içeren azo boyalarının genel kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir **(4a-i)** (Şekil 3.1.).

İkinci basamağında, imin grubu içeren azo boyaları **(4a-i)**'nin 4-NH_2-TEMPO ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş bileşiklerin genel reaksiyonu verilmiştir **(6a-i)** (Şekil 3.10.).

Üçüncü basamağında ise **(6a-i)** bileşiklerinin **(Cu^{II}, Zn^{II}, Pd^{II}** ve **Co^{II})** metalleri ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş bileşikler genel reaksiyonu verilmiştir (Şekil 3.20.), (Şekil 3.30.), (Şekil 3.40.) ve (Şekil 3.50.).

Çizelge 4.1. Bileşiklerin **(4a-i)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^oC)
4a	85	Turuncu	130-132
4b	88	Turuncu-Sarı	150-152
4c	83	Kırmızı	154-155
4d	83	Kırmızı	204-206
4e	90	Açık-Sarı	172-175
4f	80	Koyu-Sarı	212-213
4g	80	Sarı	218-219
4h	83	Koyu-Turuncu	182-184
4i	85	Açık-Turuncu	137-139

Çizelge 4.2. Bileşiklerin **(6a-i)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^{o}C)
6a	90	Turuncu	169
6b	88	Kırmızı	145
6c	87	Koyu-Turuncu	188
6d	90	Koyu-Kırmızı	197
6e	90	Koyu-Turuncu	172
6f	90	Sarı	204
6g	85	Sarı	209
6h	88	Açık-Kırmızı	175
6i	90	Koyu-Turuncu	202

Çizelge 4.3. Bileşiklerin **(7a-i)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^{o}C)
7a	90	Yeşil	243
7b	90	Yeşil	254
7c	89	Kahverengi	241
7d	85	Açık-Kahverengi	232
7e	90	Yeşil	265
7f	95	Yeşil	>280
7g	90	Yeşil	>280
7h	88	Koyu-Yeşil	>280
7i	90	Kahverengi	>280

Çizelge 4.4. Bileşiklerin **(8a-i)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^{o}C)
8a	90	Sarı	228
8b	85	Koyu-Turuncu	230
8c	90	Turuncu	190
8d	95	Turuncu	210
8e	90	Sarı	247
8f	87	Turuncu	243
8g	90	Turuncu	245
8h	90	Koyu-Sarı	245
8i	85	Koyu-Turuncu	199

Çizelge 4.5. Bileşiklerin **(9a-i)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^{o}C)
9a	90	Turuncu	272
9b	85	Turuncu	>280
9c	90	Koyu-Turuncu	273
9d	95	Koyu-Turuncu	261
9e	90	Koyu-Sarı	>280
9f	87	Koyu-Turuncu	>280
9g	90	Koyu-Turuncu	>280
9h	90	Koyu-Turuncu	>280
9i	85	Koyu-Turuncu	>280

Çizelge 4.6. Bileşiklerin **(10c-g)** fiziksel özellikleri

Bileşik No	Verim (%)	Renk	Erime Noktası (^{o}C)
10c	90	Kırmızı	223
10d	85	Kırmızı	212
10e	95	Kırmızı	202
10f	88	Kırmızı	238
10g	90	Kırmızı	248

4.2. Bileşiklerin Spektroskopik Özellikleri

4.2.1. IR spektrumları

Çizelge 4.7. Bileşiklerin **(4a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1})

Bileşik No	ν(OH)	ν(CH=O)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)
4a	3170	1658	1617	1568, 1476	1153
4b	3189	1660	1618	1570, 1482	1152
4c	3184	1662	1615	1573, 1479	1157
4d	3181	1656	1614	1578, 1483	1170
4e	3189	1660	1619	1572, 1478	1150
4f	3182	1660	1617	1570, 1475	1152
4g	3175	1657	1617	1568, 1474	1152
4h	3208	1625	1608	1573, 1485	1172
4g	3094	1662	1613	1570, 1488	1159

Çizelge 4.8. Bileşiklerin **(6a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1})

Bileşik No	ν(C-$H_{Alifatik}$)	ν(CH=N)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)
6a	2978	1629	1607	1578, 1478	1153
6b	2979	1627	1604	1574, 1489	1152
6c	2973	1625	1608	1586, 1470	1174
6d	2973	1624	1608	1586, 1469	1174
6e	2971	1626	1591	1570, 1485	1170
6f	2972	1636	1629	1578, 1463	1158
6g	2972	1633	1620	1574, 1474	1157
6h	2967	1625	1608	1573, 1485	1172
6i	2971	1631	1613	1574, 1488	1159

Çizelge 4.9. Bileşiklerin **(7a-i)** FT-IR/ATR frekansları

Bileşik No	ν(C-$H_{Alifatik}$)	ν(C=N)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)	ν(Cu-O)	ν(Cu-N)
7a	2969	1614	1603	1536-1474	1159	529	466
7b	2977	1616	1605	1538-1487	1153	509	466
7c	2971	1615	1604	1536-1473	1152	533	466
7d	2990	1612	1604	1533-1473	1152	530	468
7e	2971	1616	1605	1539-1476	1153	509	477
7f	2972	1614	1605	1537-1476	1158	521	466
7g	2972	1612	1604	1535-1474	1158	508	465
7h	2976	1612	1602	1537-1476	1177	510	471
7i	2977	1615	1598	1536-1479	1162	515	467

Çizelge 4.10. Bileşiklerin **(8a-i**) FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1})

Bileşik No	ν(C-$H_{Alifatik}$)	ν(C=N)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)	ν(Zn-O)	ν(Zn-N)
8a	2973	1608	1540	1529-1471	1191	532	469
8b	2973	1606	1588	1529-1483	1152	512	463
8c	2977	1607	1540	1529-1470	1152	532	467
8d	2974	1606	1540	1526-1471	1152	536	467
8e	2973	1611	1590	1541-1465	1174	515	467
8f	2973	1609	1590	1541-1464	1174	520	467
8g	2971	1608	1590	1541-1463	1154	518	466
8h	2972	1605	1557	1528-1475	1152	515	473
8i	2976	1605	1594	1527-1469	1156	518	469

Çizelge 4.11. Bileşiklerin **(9a-i)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1})

Bileşik No	ν(C-$H_{Alifatik}$)	ν(C=N)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)	ν(Pd-O)	ν(Pd-N)
9a	2973	1621	1606	1531-1470	1155	538	470
9b	2972	1620	1605	1531-1485	1154	524	470
9c	2990	1623	1603	1535-1472	1156	538	468
9d	2975	1621	1602	1533-1471	1156	535	486
9e	2972	1620	1606	1537-1470	1154	531	470
9f	2969	1606	1533	1468-1438	1157	529	470
9g	2973	1620	1605	1532-1468	1158	527	469
9h	2975	1619	1604	1534-1470	1153	524	473
9i	2976	1620	1602	1527-1469	1156	523	465

Çizelge 4.12. Bileşiklerin **(10c-g)** FT-IR/ATR frekansları (cm^{-1})

Bileşik No	ν(C-$H_{Alifatik}$)	ν(C=N)	ν(C=C)	ν(-N=N-) cis ve trans	ν(C-O)	ν(Co-O)	ν(Co-N)
10c	2976	1598	1588	1537-1455	1145	545	469
10d	2972	1600	1591	1525-1455	1152	542	469
10e	2973	1602	1592	1540-1454	1144	548	466
10f	2973	1602	1590	1539-1455	1152	548	469
10g	2972	1601	1575	1538-1447	1154	541	467

4.2.2. UV-vis spektrumları

Çizelge 4.13. Bileşiklerin (**4a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	**Çözücü**	**λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)**
4a	C_2H_5OH	231(4.50), 260(4.32)*, 334(4.46), 440(3.38)*
	$CHCl_3$	242(4.72), 260(4.58)*, 332(4.87), 436(3.30)*
4b	C_2H_5OH	229(4.53), 258(4.41)*, 336(4.70), 440(3.33)*
	$CHCl_3$	240(4.63), 260(4.41)*, 340(4.79), 436(3.5)*
4c	C_2H_5OH	239(4.50), 264(4.34)*, 345(4.63), 440(3.34)*
	$CHCl_3$	241(4.38), 259(4.33)*, 338(4.59), 436(3.99)*
4d	C_2H_5OH	235(4.56), 260(4.38)*, 340(4.70), 440(3.38)*
	$CHCl_3$	240(4.29), 257(4.30)*, 336(4.53), 436(3.32)*
4e	C_2H_5OH	234(4.61), 260(4.40)*, 336(4.72), 440(3.17)*
	$CHCl_3$	243(4.28), 263(4.10)*, 336(4.49), 435(3.10)*
4f	C_2H_5OH	235(4.30), 260(4.09)*, 341(4.43), 440(2.55)*
	$CHCl_3$	245(4.32), 265(4.08)*, 344(4.55), 436(3.41)*
4g	C_2H_5OH	237(4.44), 265(4.20)*, 341(4.61), 440(3.62)*
	$CHCl_3$	245(4.39), 265(4.11)*, 348(4.61), 436(3.23)*
4h	C_2H_5OH	232(4.46), 261(4.32)*, 339(4.62), 440(3.70)*
	$CHCl_3$	241(4.22), 265(4.03)*, 343(4.45), 435(3.37)*
4i	C_2H_5OH	229(4.48), 260(4.34)*, 341(4.65), 440(3.74)*
	$CHCl_3$	241(4.13), 263(4.04)*, 340(4.47), 436(3.11)*

Çizelge 4.14. Bileşiklerin (**6a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	**Çözücü**	**λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)**
6a	C_2H_5OH	234(4.58), 273(4.49), 351(4.62), 440(3.78)*
	$CHCI_3$	243(4.46), 275(4.37), 344(4.49), 450(3.31)*
	DMF	279(4,58), 362(4,76)*, 450(3.72)**
6b	C_2H_5OH	232(4.67), 273(4.69), 360(4.76), 440(4.05)*
	$CHCI_3$	241(4.19), 276(4.10), 354(4.21), 450(3.14)*
	DMF	282(4,47), 371(4,70)*, 448(3,91)**
6c	C_2H_5OH	240(4.5), 274(4.43), 362(4.57), 440(3.89)*
	$CHCI_3$	244(4.47), 277(4.32), 359(4.44), 450(3.78)*
	DMF	283(4,37), 376(4,6)*, 447(3,94)**
6d	C_2H_5OH	243(4.31), 275(4.23), 365(4.36), 440(3.7)*
	$CHCI_3$	246(4.47), 277(4.31), 360(4.46), 450(3.39)*
	DMF	284(4,5), 376(4,74)*, 450(3,90)*
6e	C_2H_5OH	235(4.35), 273(4.24), 352(4.46), 440(3.55)*
	$CHCI_3$	242(4.22), 275(4.10), 347(4.21), 450(3.04)*
	DMF	280(4,53), 365(4,74)*, 441(3,85)**
6f	C_2H_5OH	237(4.61), 275(5.54), 360(5.72), 440(3.95)*
	$CHCI_3$	244(4.54), 277(3.39), 355(4.61), 450(4.47)·
	DMF	284(4,56) 371(4,82)*, 448(4,06)**
6g	C_2H_5OH	239(4.49), 275(4.39), 361(4.60), 445(3.81)*
	$CHCI_3$	243(4.25), 278(4.34), 357(1.2), 450(3.89)*
	DMF	284(4,52), 374(4,79)*, 447(3,06)**
6h	C_2H_5OH	234(4.25), 274(4.19), 361(4.33), 442(3.60)*
	$CHCI_3$	242(4.32), 276(4.20), 356(3.90), 450(3.29)*
	DMF	280(4,46), 374(4,7)*, 442(4,03) **
6i	C_2H_5OH	233(3.78), 274(3.76), 366(3.88), 445(3.23)*
	$CHCI_3$	246(4.46), 277(4.42), 356(4.58), 450(3.55)*
	DMF	283(4,8), 373(5)*, 449(4,3)**

Çizelge 4. 15. Bileşiklerin **(7a-i)** UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	Çözücü	λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)
7a	$CHCl_3$	247(3.71), 277(3.50)*, 374(4.77), 650(2.09)***
	DMF	266(4.17), 278(4.11)*, 374(4.34), 660(2.48)**
7b	$CHCl_3$	245(4.12), 270(4.98)*, 377(4.21), 671(2.51)***
	DMF	266(4.39), 278(4.31)*, 377(4.52), 683(1.99)**
7c	$CHCl_3$	247(4.95), 288(4.62)*, 379(4.99), 670(2.46)***
	DMF	266(4.10), 281(4.04)*, 381(4.24), 669(2.46)**
7d	$CHCl_3$	248(4.02), 286(4.71)*, 380(4.07), 666(2.52)***
	DMF	267(4.66), 280(4.57)*, 380(4.84), 675(2.45)**
7e	$CHCl_3$	247(4.87), 281(4.64)*, 373(4.96), 670(2.44)***
	DMF	266(4.21), 280(5.14)*, 373(4.39), 662(2.45)**
7f	DMF	266(4.33), 282(4.19)*, 377(4.48), 665(2.73)***
	$CHCl_3$	247(4.81), 285(4.55)*, 379(4.93), 673(2.51)***
7g	DMF	2654.36), 283(4.32)*, 378(4.51), 685(3.12)***
	$CHCl_3$	246(4.66), 280(4.43)*, 379(4.76), 650(2.75)***
7h	DMF	266(4.17), 279(5.07)*, 379(4.32), 725(2.85)***
	$CHCl_3$	244(4.81), 283(4.61)*, 378(4.93), 650(2.65)***
7i	DMF	266(4.22), 280(4.11)*, 382(4.34), 710(2.67)***
	$CHCl_3$	247(3.71), 277(3.50)*, 374(4.77), 650(2.09)***

Çizelge 4. 16. Bileşiklerin (**8a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	Çözücü	λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)
8a	$CHCl_3$	245(4.66), 276(4.54)*, 364(4.76)
8b	$CHCl_3$	244(4.74), 274(4.64)*, 366(4.83)
8c	$CHCl_3$	250(4.79), 281(4.59)*, 379(4.86)
8d	$CHCl_3$	250(4.78), 282(4.56)*, 377(4.86)
8e	$CHCl_3$	250(4.85), 279(4.70)*, 368(4.94)
8f	$CHCl_3$	249(4.78), 280(4.60)*, 370(4.89)
8g	$CHCl_3$	251(4.81), 282(4.61)*, 374(4.94)
8h	$CHCl_3$	248(4.73), 276(4.60)*, 374(4.85)
8i	$CHCl_3$	243(4.84), 276(4.75)*, 370(4.96)

Çizelge 4. 17. Bileşiklerin (**9a-i**) UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	Çözücü	λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)
9a	$CHCl_3$	248(4.81), 282(4.66), 378(4.92)
9b	$CHCl_3$	247(4.86), 280(4.74), 398(4.89)
9c	$CHCl_3$	248(4.74), 280(4.56), 398(4.81)
9d	$CHCl_3$	250(4.81), 283(4.61)*, 400(4.88),
9e	$CHCl_3$	247(4.87), 281(4.69), 382(4.98)
9f	$CHCl_3$	248(4.69), 281(4.52), 394(4.81)
9g	$CHCl_3$	250(4.72), 281(4.54), 395(4.82)
9h	$CHCl_3$	246(4.55), 279(4.15), 392(4.63),
9i	$CHCl_3$	246(4.57), 280(4.46), 398(4.66),

Çizelge 4. 18. Bileşiklerin **(10c-g)** UV-vis spektrumları λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)

Molekül	Çözücü	λ, nm (logε, $M^{-1}cm^{-1}$)
10c	$CHCl_3$	246(4.08), 278(4.88)**, 376(4.14), 589(2.25)**
10d	$CHCl_3$	251(4.64), 379(4.73), 580(2.39)**
10e	$CHCl_3$	247(4.25), 274(4.07)**, 374(4.36), 575,(2.45)**
10f	$CHCl_3$	247(4.13), 278(4.92)**, 374(4.26), 574(2.44)**
10g	$CHCl_3$	247(4.54), 280(4.31)**, 377(4.68), 575(2.46)**

(omuz)*, (zayıf omuz)**, (çok zayıf omuz)***

4.2.3. Elementel analiz verileri

Çizelge 4. 19. Bileşiklerin (**6a-i**) elementel analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan)		
			C	H	N
6a	$C_{22}H_{27}N_4O_2$	379.49	69.63(68.24)	7.17(6.74)	14.76(14.61)
6b	$C_{22}H_{26}N_4O_2F$	397.47	66.48(65.06)	6.59(6.16)	14.09(13.93)
6c	$C_{22}H_{26}N_4O_2CI$	413.93	63.83(63.74)	6.33(5.93)	13.53(13.41)
6d	$C_{22}H_{26}N_4O_2Br$	458.37	57.64(57.34)	5.71(5.52)	12.22(12.11)
6e	$C_{22}H_{26}N_4O_2F$	397.47	66.48(66.20)	6.59(6.03)	14.09(13.89)
6f	$C_{22}H_{26}N_4O_2CI$	413.93	63.83(63.68)	6.33(5.89)	13.53(13.27)
6g	$C_{22}H_{26}N_4O_2Br$	458.37	57.64(57.25)	5.71(5.27)	12.22(12.13)
6h	$C_{22}H_{25}N_4O_2F_2$	415.47	63.60(63.24)	6.06(5.93)	13.48(13.08)
6i	$C_{22}H_{25}N_4O_2F_2$	415.47	63.60(63.41)	6.06(5.89)	13.48(13.22)

Çizelge 4. 20.Bileşiklerin **(7a-i)** elementel analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan)		
			C	H	N
7a	$C_{44}H_{52}N_8O_4Cu$	820.52	64.41(63.71)	6.38(5.67)	13.65(13.41)
7b	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Cu$	856.48	61.70(61.01)	5.88(5.24)	13.08(12.99)
7c	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Cu$	889.38	59.42(58.41)	5.66(5.14)	12.59(12.51)
7d	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Cu$	978.28	54.02(53.82)	5.15(4.97)	11.45(11.37)
7e	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Cu$	856.48	61.70(61.45)	5.88(5.26)	13.08(12.98)
7f	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Cu$	889.38	59.42(58.95)	5.66(4.96)	12.59(11.89)
7g	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Cu$	978.28	54.02(53.89)	5.15(4.80)	11.45(11.23)
7h	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Cu$	892.46	59.21(59.05)	5.42(4.95)	12.55(11.92)
7i	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Cu$	892.46	59.21(57.32)	5.42(4.95)	12.55(11.92)

Çizelge 4. 21. Bileşiklerin **(8a-i)** elementel analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan)		
			C	H	N
8a	$C_{44}H_{52}N_8O_4Zn$	822.35	64.26(63.82)	6.37(5.90)	13.62(13.58)
8b	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Zn$	858.31	61.57(61.30)	5.87(5.39)	13.05(12.92)
8c	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Zn$	891.22	59.29(59.18)	5.65(5.18)	12.57(11.82)
8d	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Zn$	980.11	53.91(53.42)	5.14(5.11)	11.43(11.06)
8e	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Zn$	858.31	61.57(61.42)	5.87(5.01)	13.05(12.72)
8f	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Zn$	891.22	59.29(59.13)	5.65(5.22)	12.57(12.33)
8g	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Zn$	980.11	53.91(53.77)	5.14(5.01)	11.43(11.35)
8h	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Zn$	894.29	59.09(58.96)	5.41(4.59)	12.53(12.28)
8i	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Zn$	894.48	59.09(58.61)	5.41(4.98)	12.53(12.40)

Çizelge 4. 22. Bileşiklerin **(9a-i)** elementel analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan)		
			C	H	N
9a	$C_{44}H_{52}N_8O_4Pd$	863.59	61.21(61.10)	6.07(5.88)	12.97(12.40)
9b	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Pd$	899.14	58.76(58.66)	5.60(5.46)	12.46(11.92)
9c	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Pd$	932.26	56.68(56.20)	5.40(4.94)	12.02(11.80)
9d	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Pd$	1021.59	51.75(51.56)	4.93(4.39)	10.97(10.18)
9e	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Pd$	899.14	58.76(58.33)	5.60(4.99)	12.46(11.83)
9f	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Pd$	932.26	56.68(56.48)	5.40(4.88)	12.02(11.50)
9g	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Pd$	1021.14	51.75(51.31)	4.93(4.21)	10.97(10.17)
9h	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Pd$	935.34	56.50(56.14)	5.17(4.75)	11.98(11.61)
9i	$C_{44}H_{48}N_8O_4F_4Pd$	935.34	56.50(56.46)	5.17(4.63)	11.98(11.28)

Çizelge 4. 23. Bileşiklerin **(10c-g)** elementel analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan)		
			C	H	N
10c	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Co$	884.77	59.73(59.41)	5.69(5.28)	12.66(12.34)
10d	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Co$	973.72	54.27(54.16)	5.17(4.81)	11.50(11.36)
10e	$C_{44}H_{50}N_8O_4F_2Co$	851.94	62.03(61.71)	5.91(5.25)	13.15(12.92)
10f	$C_{44}H_{50}N_8O_4CI_2Co$	884.77	59.73(58.89)	5.69(5.10)	12.66(11.99)
10g	$C_{44}H_{50}N_8O_4Br_2Co$	973.72	54.27(53.54)	5.17(4.38)	11.50(11.41)

.

4.2.4. ESR spektrumları

(6a-i), (8a-i) ve (9a-i) bileşiklerinin ESR spektrumları ($CHCl_3$)'da çözülerek, **6d, 6f, 8b, 8d, 8g, 9c** ve **9h** bileşiklerinin ise katı halde spektrumları alınmıştır.

Çizelge 4. 24. Bileşiklerin (**6a-i**) sıvı ($CHCl_3$) ve katı hal ESR spektrumları

Bileşik No	Fiziksel Hali	Frekans GHz	g	A_N	ΔH_{pp}
6a	$CHCl_3$	9,799	2,00770	15,7300	-
6b	$CHCl_3$	9,799	2,00790	15,8035	-
6c	$CHCl_3$	9,799	2,00767	15,5357	-
6d	Katı	9,828	2,00886	-	16,8562
	$CHCl_3$	9,805	2,00875	15,4438	-
6e	$CHCl_3$	9,792	2,00839	15,7101	-
6f	$CHCl_3$	9,801	2,00900	15,8036	-
	Katı	9,829	2,00837	-	12,0401
6g	$CHCl_3$	9,803	2,00910	15,8036	-
6h	$CHCl_3$	9,807	2,00879	15,8036	-
6i	$CHCl_3$	9,806	2,00895	15,8036	-

Çizelge 4. 25. Bileşiklerin (**8a-i**) sıvı ($CHCl_3$) ve katı hal ESR spektrumları

Bileşik No	Fiziksel Hali	Frekans GHz	g	A_N	ΔH_{pp}
8a	$CHCl_3$	9,801	2,00893	15,7566	-
8b	Katı	9,827	2,00866	-	20,0668
	$CHCl_3$	9,808	2,00898	15,8902	-
8c	$CHCl_3$	9,802	2,00898	16,0237	-
8d	$CHCl_3$	9,801	2,00998	15,9375	-
8e	$CHCl_3$	9,802	2,00890	16,3392	-
8f	$CHCl_3$	9,805	2,00882	16,1573	
8g	Katı	9,828	2,00998	-	11,2374
	$CHCl_3$	9,803	2,00872	16,0237	-
8h	$CHCl_3$	9,804	2,00877	15,4896	-
8i	$CHCl_3$	9,806	2,00872	15,4896	-

Çizelge 4. 26. Bileşiklerin (**9a-i**) sıvı ($CHCl_3$) ve katı hal ESR spektrumları

Bileşik No	Fiziksel Hali	Frekans GHz	g	A_N	ΔH_{pp}
9a	$CHCl_3$	9,809	2,00865	15,7100	-
9b	$CHCl_3$	9,811	2,00797	15,8036	-
9c	Katı	9,827	2,00876	-	17,6000
	$CHCl_3$	9,802	2,00840	15,8037	-
9d	$CHCl_3$	9,805	2,00859	15,8036	-
9e	$CHCl_3$	9,800	2,00834	15,7100	-
9f	$CHCl_3$	9,796	2,00675	15,8036	-
9g	$CHCl_3$	9,797	2,00726	15,8036	-
9h	Katı	9,829	2,00998		16,4548
	$CHCl_3$	9,800	2,00996	16,0237	-
9i	$CHCl_3$	9,802	2,00828	15,8036	-

4.2.5. Manyetik süsebtibilite

(6a-i), (7a-i), (8a-i) ve (9a-i) bileşiklerinin Manyetik süsebtibilite değerleri oda sıcaklığında alınmıştır.

Çizelge 4. 27. **(6a-i), (7a-i), (8a-i) ve (9a-i)** bileşiklerinin manyetik süsebtibilite değerleri

Bileşik Adı	TEMPO (μ_{eff})	Bileşik Adı	Cu^{II} (μ_{eff})	Bileşik Adı	Zn^{II} (μ_{eff})	Bileşik Adı	Pd^{II} (μ_{eff})
6a	1,50 μ_B	**7a**	3,34 μ_B	**8a**	2,63 μ_B	**9a**	2,31 μ_B
6b	1,62 μ_B	**7b**	2,98 μ_B	**8b**	2,19 μ_B	**9b**	2,42 μ_B
6c	1,54 μ_B	**7c**	3,24 μ_B	**8c**	2,61 μ_B	**9c**	2,27 μ_B
6d	1,54 μ_B	**7d**	2,73 μ_B	**8d**	2,44 μ_B	**9d**	2,35 μ_B
6e	1,56 μ_B	**7e**	3,15 μ_B	**8e**	2,23 μ_B	**9e**	2,81 μ_B
6f	1,54 μ_B	**7f**	3,26 μ_B	**8f**	2,17 μ_B	**9f**	2,33 μ_B
6g	1,52 μ_B	**7g**	3,16 μ_B	**8g**	2,42 μ_B	**9g**	2,72 μ_B
6h	1,57 μ_B	**7h**	2,74μ_B	**8h**	2,40 μ_B	**9h**	2,19 μ_B
6i	1,52 μ_B	**7i**	2,50 μ_B	**8i**	2,32 μ_B	**9i**	2,17 μ_B

4.2.6. X-ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle kristal yapı analizi

Bu tez çalışmasında, 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil (6i) bileşiğinin tek kristali elde edilmiş ve moleküler yapısının aydınlatılması amacıyla X-ışını kırınımı tekniği kullanılmış ve veriler toplanmıştır. XRD analizi için molekülün, metanol/kloroform (1:1) içerisinde doygun çözeltisi hazırlanmış ve yavaş buharlaşma ile turuncu renkli tek kristali elde edilmiştir. Elde edilen tek kristalin X-ışını kırınım verileri, Aksaray Üniversitesi, Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki Bruker SMART BREEZE CCD difractometresi ile toplanmıştır. Tek kristal difraktometrelerinden toplanan bu X-ışını kırınım verileri kullanılarak kristal yapının analizi yapılmıştır. Veri toplama: APEX2 (Bruker, 2012); hücre arıtma: SAINT (Bruker, 2012); veri indirgeme: SAINT (Bruker, 2012); Program (lar) yapısını çözmek için kullanılır: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); Program (lar) yapısını iyileştirmek için kullanılır: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); moleküler grafik: ORTEP-3, Windows (Farrugia, 2012) için; WinGX (Farrugia, 2012) ve Platon (Spek, 2009): Yazılım yayına malzemeyi hazırlamak için kullanılır.

3.2.6.1. (6i) Bileşiğinin kristal yapı analizi

Bu molekül, $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$ kapalı formülüne sahip, asimetrik birim iki kristalografik bağımsız molekül içerir. Bir molekülde iki benzen halkaları 1.93 (10)° bir dihedral açı ile yönlendirilmiştir ve diğer moleküle karşılık gelen dihedral açı 7.19 (9)° dir. Her iki moleküldeki piperidin halkaları benzer çarpık sandalye yapısını benimsemekte, ve her ikisi de N-O bağılarından geçen sözde ayna düzlemine sahiptir. Hidroksi grubu ve imin N atomu arasında bir molekül içi O-H···N hidrojen bağı her iki molekül gözlenmektedir. Kristalde zayıf C-H···O ve C-H···F hidrojen bağları, $R^2_2(6)$ halka motifleri kapsayan bağlar, ve zayıf π-π istifleme etkileşimleri ile üç boyutlu bir ağ içine supramoleküler molekülleri bağlantı 3,975 (2) ve 3,782 (2) A° bitişik moleküllerin hemen hemen paralel, fenil ve benzen halkası arasındaki ağırlık merkezi-to-ağırlık merkezi yollar. Molekül yapısı ile ilgili diğer veriler aşağıdaki tablo ve şekillerde özetlenmiştir. Bu bileşiğin kristal yapısı ile ilgili daha fazla veri ve bilgi yayınlanan makalede mevcuttur (Tatsız ve ark., 2015).

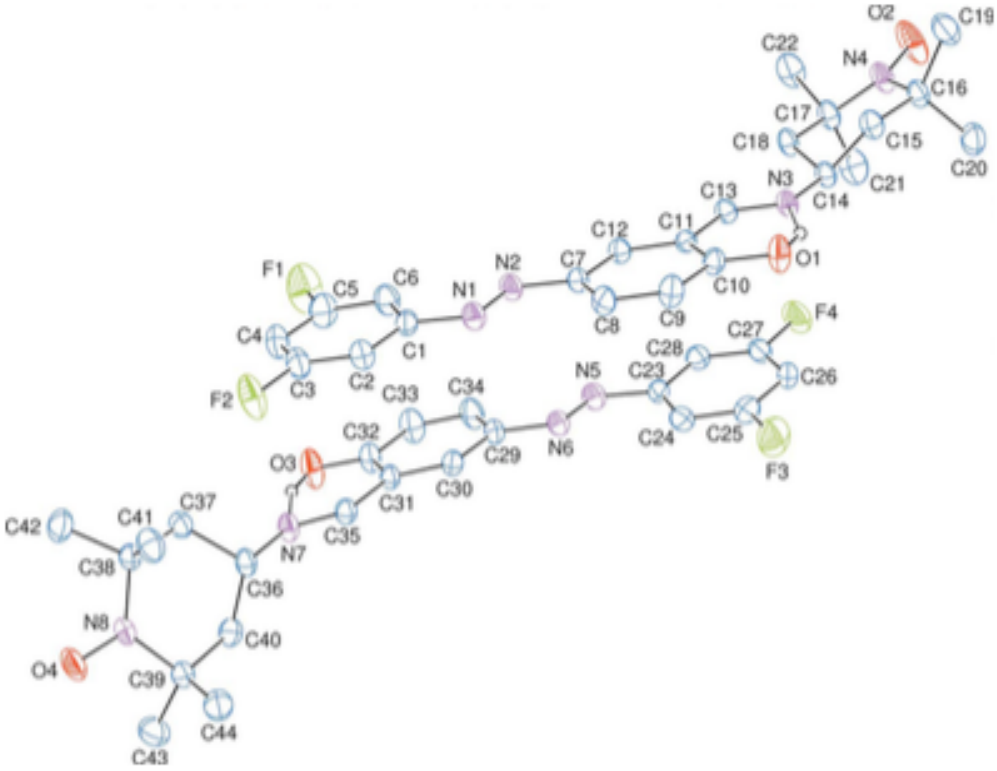
Çizelge 4.28. **(6i)** bileşiğine ait kristalografik bilgiler

Kristal Veri	
$C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$	F(000) = 1752
Mr = 415.46	Dx = 1.297 Mg m^{-3} (Yoğunluk)
Monoklinik, $P2_{1/c}$	Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å
Hall symbol: -P 2ybc	θ = 3.0-25.5°
a = 13.5115 (3) Å	μ = 0.10 mm^{-1}
b = 23.1062 (5) Å	T = 296 K
c = 13.8677 (3) Å	Blok, turuncu
β = 100.639 (3)°	0.15 × 0.12 × 0.07 mm
V = 4255.06 (17) $Å^3$ (Brim Hücre Hacmi)	
Z = 8	
Veri Toplama	
Bruker SMART BREEZE CCD diffractometre	73169 (Ölçülen yansıma)
Radyasyon kaynağı: ince odaklı kapatılmış tüp	10597 (Bağımsız yansıma)
Grafit monokromatör	5159 [I > 2σ(I)] (Gözlenen yansıma)
φ ve ω taramaları	Rint = 0.101
Emilim düzeltme: multi-tarama	θmax = 28.4°, θmin = 13.0°
SADABS; Bruker, 2012	h = −18→15 , k = −30→30, l = −18→18
Tmin = 0.550, Tmax = 0.746	
Arıtım	
R[F2 > 2σ(F2)], wR(F2), S : 0.073, 0.163, 1.08	
Yansımaların sayısı: 10597	
Parametrelerin sayısı : 565	
Δρmax, Δρmin (e $Å^{-3}$): 0.24, −0.26	

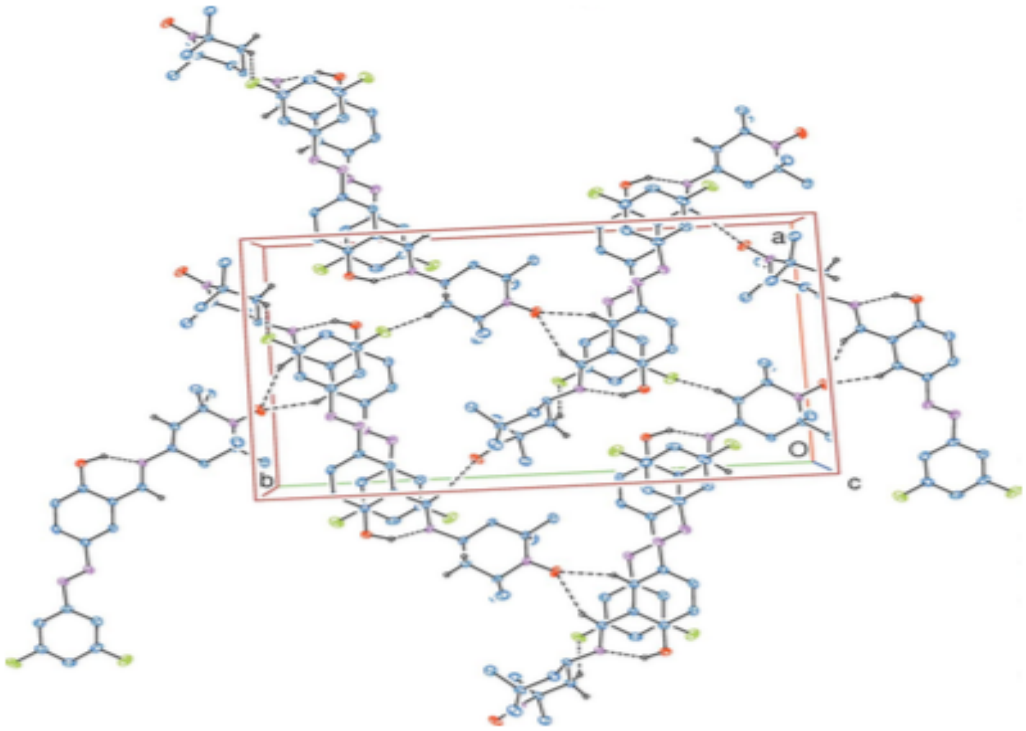
Çizelge 4.29. (**6i)** bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi (Å°)

D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
O1—H1···N3	1.03 (3)	1.66 (5)	2.585 (3)	147 (4)
O3—H3···N7	0.88 (4)	1.85 (4)	2.639 (3)	148 (4)
C13—H13···O4^{i}	0.96 (2)	2.44 (2)	3.324 (3)	154.5 (2)
C15—H15A···F1^{ii}	0.97	2.43	3.218 (3)	138
C30—H30···O2^{iii}	0.93	2.36	3.222 (3)	154
C35—H35···O2^{iii}	0.97 (2)	2.44 (2)	3.318 (3)	150.5 (2)
C37—H37B···F2^{iii}	0.97	2.48	3.346 (3)	148

Simetri kodları: (i) −x+1, y-1/2, −z+3/2; (ii) x+1, y, z ; (iii) –x+2, y+1/2, -z+3/2



Şekil 4.1. (**6i)** molekülünün ORTEP çizimi



Şekil 4.2. **(6i)** molekülünde moleküller arası H bağları

4.2.7. MTT testi sonuçları

Sentezlenen bileşiklerden ve pozitif kontrol olarak kullanılan kemoterapik maddelerin (5- florourasil) PC3 (insan androjen duyarsız beyin metastazı prostad kanseri hücre hattı), HELA (insan serviks adenokarsinom hücre hattı) ve kontrol olarak PNT1A (normal prostad hücre hattı) hücre hatları üzeindeki sitotoksik etkisi MTT metodlarıyla ölçüldü, sitotoksik etkileri (Çizelge 4.30.)'da sunulmuştur.

Her hücre hattı, 37°C'ta, 48 saat boyunca bileşikler ve kemoterapik maddelerin 0, 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM dozları eklendikten sonra inkübe edilmiştir. Daha sonra, IC_{50} değerlerini saptamak için MTT analizleri yapılmıştır. Her analiz ve her bir hücre hattı için üç well plate kullanılarak, üç bağımsız analizden gelen veriler değerlendirilmiştir. Kemoterapik madde ve bileşik ilave edilmeyen (0µM) kontrol grubu hücrelerinin canlılığı %100 kabul edildi ve diğer örneklere ait canlılık değerleri oransal olarak absorbans değerlerinden hesaplandı. Aşağıdaki grafikler

üçerli hücre ekimi yapılmış üç farklı denemeden elde edilen sonuçları ifade etmektedir (Şekil 4.30.).

Çizelge 4. 30. Bitki ekstrelerinin DLD-1 hücreleri üzerindeki IC_{50} (µM) değerleri

IC_{50} (µM)								
Bileşikler	**6a**	**6b**	**6e**	**6f**	**6g**	**6h**	**6i**	**5-FU**
HELA	27,5	9,73	14,6	41,15	26,5	8	7,3	10,2
PC3	>250	14,15	19,5	>250	99,6	13,87	27,38	44,56
PNT1A	70,4	95,5	81,06	105,5	125,6	86,02	101,2	143,1
HT-29	>250	93,07	85,57	>250	>250	87,18	101,8	54,05

6a, 6b, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i ve 5-FU kemoterapik maddelerin IC_{50} değerleri HELA tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etki düzeyleri çoktan aza doğru **6i > 6h > 6b > 5-FU> 6e > 6g > 6a > 6f** şeklinde sıralanmıştır. Maddelerin kanser türü açısından etki düzeyleri ise çoktan aza doğru HELA > PC3 > HT-29 > PNT1A şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen maddelerden en güçlü sitotoksik etkiyi **6i** (IC_{50} 7,3 µM) maddesinin gösterdiği, sentezlenen maddelerden en çok etkilenen hücre hattının serviks kanser hücreleri olduğu (HELA) tespit edilmiştir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada ilk defa yeni tip 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (4-NH_2-TEMPO) kararlı nitroksil radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminler ve onların **Cu(II), Zn(II), Pd(II)** ve **Co(II)** kompleksleri sentezlenmiştir. Bu spin etiket özelliğine de sahip olan bileşiklerin yapıları spektroskopik tekniklerle (Manyetik Süsebtibilite, FT-IR/ATR, UV-vis, ESR ve X-ışını) ile aydınlatılmıştır. Bu çalışmada 9 adet azo-azometin-salisilaldiminler içeren (**4a-i)** ve 9 adet 4-NH_2-TEMPO radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminler **(6a-i)** sentezlenmiştir. Sonrasında bu 9 adet 4-NH_2-TEMPO radikali içeren azo-azometin-salisilaldiminlerin **Cu(II)** (**7a-i), Zn(II) (8a-i), Pd(II) (9a-i),** ve **Co(II) (10c-g)** kompleksleri sentezlenmiştir.

Çalışmamızın ilk basamağında sentezlediğimiz imin grubu içeren bileşiklerin **(4a-i)** FT-IR/ATR spektrumları incelendiğinde azo bileşiğine ait pikler sırasıyla 3170-3208 cm^{-1} **ν(OH)**, 1625-1662 cm^{-1} **ν(CH=O)**, 1608-1619 cm^{-1} **ν(C=C)**, 1474-1488 ile 1568-1573 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1150-1172 cm^{-1} ise benzene halkasındaki **ν(-C-O)** titreşimine ait pikler olduğu düşünülmektedir.

(6a-i); 1591-1629 cm^{-1} **ν(C=C),** 1463-1489 ve 1573-1586 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1152-1174 cm^{-1} ise **ν(-C-O)** aromatik grubuna aittir. 1625-1662 cm^{-1} aralığında olan **ν(CH=O)** bandın kaybolduğu ve 1624-1636 cm^{-1} aralığında yeni keskin bantların oluşması, azometin **ν(-C=N-)** grubunun oluştuğunun en belirgin göstergesidir. **(6a-i)** Radikal ligantların IR spektrumlarında onların sentezlerinde kullanılan azo-azometin bileşiklerden farklı olarak sentezlenen radikal salisilaldiminlerin IR spektrumlarında salisil aldehitin karbonil grubundan kaynaklanan herhangi bir pik gözlenmedi. Ayrıca radikal salisil aldiminlerin IR spektrumlarında 4-NH_2-TEMPO'nun piperidinil halkasındaki **CH_3- ve $(-CH_2)_n$** gruplarının simetrik ve asimetrik halkasındaki titreşimlerden kaynaklanan pikler 2979-2967 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Radikal salisil aldiminlerin IR spektrumlarında gözlenen bu pikler azo-azometin başlangıç bileşiklerinde gözlenmemektedir.

(7a-i) Cu(II) kompleksleri 1598-1605 cm^{-1} **ν(C=C)**, 1473-1487 ve 1533-1539 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1152-1177 cm^{-1} ise **ν(-C-O)** aromatik grubuna aittir. 1612-1616 cm^{-1} azometin **ν(-C=N-)** ve 2979-2967 4-NH_2-TEMPO'nun piperidinil halkasındaki **CH_3- ve $(-CH_2)_n$** gruplarının simetrik ve asimetrik halkasındaki titreşimlerden kaynaklanan piklere ait olduğu yorumu yapılmıştır. **(7a-i) Cu(II)** kompleksleri incelendiğinde 1624-1636 cm^{-1} aralığında azometin **ν(-C=N-)** grubuna ait olan piklerin 1612-1616 cm^{-1} aralığına kaydığı görülmektedir. Ayrıca 466-477 cm^{-1} **ν(Cu-N)** ve 508-533 cm^{-1} **ν(Cu-O)** bantların oluşması metal ligant geçişlerine ait oladuğu yorumu yapılmıştır.

(8a-i) Zn(II) kompleksleri 1540-1594 cm^{-1} **ν(C=C)**, 1463-1475 ve 1526-1541 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1152-1191 cm^{-1} ise **ν(-C-O)** aromatik grubuna aittir. 1605-1611 cm^{-1} azometin **ν(-C=N-)** ve 2971-2977 4-NH_2-TEMPO'nun piperidinil halkasındaki **CH_3- ve $(-CH_2)_n$** gruplarının simetrik ve asimetrik halkasındaki titreşimlerden kaynaklanan piklere ait olduğu yorumu yapılmıştır. **(8a-i) Zn(II)** kompleksleri incelendiğinde 1624-1636 cm^{-1} aralığında azometin **ν(-C=N-)** grubuna ait olan piklerin 1605-1611 cm^{-1} aralığına kaydığı görülmektedir. Ayrıca 463-469 cm^{-1} **ν(Zn-N)** ve 512-536 cm^{-1} **ν(Zn-O)** bantların oluşması metal ligant geçişlerine ait oladuğu yorumu yapılmıştır.

(9a-i) Pd(II) kompleksleri 1533-1606 cm^{-1} **ν(C=C)**, 1438-1485 ve 1468-1537 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1153-1157 cm^{-1} ise **ν(-C-O)** aromatik grubuna aittir. 1606-1623 cm^{-1} azometin **ν(-C=N-)** ve 2972-2990 4-NH_2-TEMPO'nun piperidinil halkasındaki **CH_3- ve $(-CH_2)_n$** gruplarının simetrik ve asimetrik halkasındaki titreşimlerden kaynaklanan piklere ait olduğu yorumu yapılmıştır. **(9a-i) Pd(II)** kompleksleri incelendiğinde 1624-1636 cm^{-1} aralığında azometin **ν(-C=N-)** grubuna ait olan piklerin 1606-1623 cm^{-1} aralığına kaydığı görülmektedir. Ayrıca 463-469 cm^{-1} **ν(Pd-N)** ve 512-536 cm^{-1} **ν(Pd-O)** bantların oluşması metal ligant geçişlerine ait oladuğu yorumu yapılmıştır.

(9a-i) Co(II) kompleksleri 1588-1592 cm^{-1} **ν(C=C)**, 1447-1455 ve 1525-1539 cm^{-1} **ν(-N=N- cis ve trans)** ve 1144-1154 cm^{-1} ise **ν(-C-O)** aromatik grubuna aittir.

1598-1602 cm^{-1} azometin **ν(-C=N-)** ve 2972-2976 4-NH_2-TEMPO'nun piperidinil halkasındaki **CH_3- ve $(-CH_2)_n$** gruplarının simetrik ve asimetrik halkasındaki titreşimlerden kaynaklanan piklere ait olduğu yorumu yapılmıştır. **(9a-i) Co(II)** kompleksleri incelendiğinde 1624-1636 cm^{-1} aralığında azometin **ν(-C=N-)** grubuna ait olan piklerin 1598-1602 cm^{-1} aralığına kaydığı görülmektedir. Ayrıca 466-469 cm^{-1} **ν(Co-N)** ve 541-548 cm^{-1} **ν(Co-O)** bantların oluşması metal ligant geçişlerine ait oladuğu yorumu yapılmıştır.

Genel olarak tüm Nitroksitlere ait karakteristik FT-IR/ATR bantlar 1310-1370 cm^{-1} aralığında görülebilir.

Azobenzen bileşiklerinin UV-vis spektrumları incelendiğinde genelde iki tip bant görülür. Birinci bant genelde fenil halkasının elektronlarının uyarılmasından meydana gelir. İkinci bant ise –N=N- grubunun **π** elektronlarının uyarılmasından oluşur. Bu geçişler genelde **π → π*** geçişleridir (Issa ve ark.,1973). Azobenzendeki azot atomunun **p-** elektronları **n → π*** geçişi kabul edilen, 360-450 nm arasındaki zayıf absorpsiyon bantları gösterirler. **n → π*** geçişi yasaklanmış olmasına rağmen p orbitali **n** orbitaline çok yakın ve aynı atomda olmasından dolayı **n → π*** geçişi gözlenir (Platt , 1951). Azobenzenin görünen rengi **n → π*** geçişi sonuçudur. -N=N- grubunun **n → π*** geçiş enerjisi benzen halkası üzerine elektron veren ve elektron çeken grupların bağlanmasından çok etkilenmektedir. Çözücünün polaritesi arttıkça her iki bant daha uzun dalga boyuna kayar (Zollinger , 1961).

4a-i Ligantlarının UV-vis spektrumları **etil alkol** ve **kloroform**'da alınmıştır. **etil alkol**'da 231-265 nm ve **kloroform**'da 240-265 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki **π → π*** geçişlerine yorumlanmıştır. **etil alkol**'da 334-345 nm ve **kloroform**'da 332-348 nm aralığındaki bantları absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin **n → π*** geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır. Etil **alkol**'da 440 nm ve **kloroform**'da 435-436 nm aralıındaki bantlar azo grubundaki **n → π*** geçişlerine yorumlanmıştır.

6a-i Ligantlarının UV-vis spektrumları **etanol, kloroform** ve **DMF**'de alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda iki farklı bölge tespit edilmiştir. Etil alkol'da 232-275 nm, **kloroform**'da 241-278 nm ve **DMF**'de 279-284 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine yorumlanmıştır. **Etil alkol**'da 351-366 nm, **kloroform**'da 332-348 nm ve **DMF**'de 362-376 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır. **Etil alkol**'da 440-445 nm, **kloroform**'da 435-436 nm ve **DMF**'de 441-449 nm aralıındaki bantlar azo grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine yorumlanmıştır.

Ayrıca 440-450 nm aralığında nitroksil radikalinden kaynaklanan bir absorbsiyon bandı görülmektedir. Ancak bu azo grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri ile aynı bölgede görüldüğünden bunları ayırt etmek oldukça zordur.

Soğurma bantlarının kompleks oluşumları ile birlikte daha yüksek dalga boylarına kaydıkları gözlemlenmiştir.

7a-i Cu(II) komolekslerinin UV-vis spektrumları **etanol, kloroform** ve **DMF**'de alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda üç farklı bölge tespit edilmiştir. **Etil alkol**'da 232-275 nm, **kloroform**'da 241-278 nm ve **DMF**'de 279-284 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine yorumlanmıştır. **Etil alkol**'da 351-366 nm, **kloroform**'da 332-348 nm ve **DMF**'de 362-376 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır. **Etil alkol**'da 440-445 nm, **kloroform**'da 435-436 nm ve **DMF**'de 441-449 nm aralıındaki bantlar azo grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine yorumlanmıştır. Ayrıca 650-685 nm aralığındaki bantlar **d-d** geçişlerine yorumlanmıştır.

8a-i Zn(II) komplekslerinin UV-vis spektrumları **kloroform**'da alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda iki farklı bölge tespit edilmiştir. 243-282 nm'de bantlar

absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki **π → π*** geçişlerine yorumlanmıştır. 364-379 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin **n → π*** geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır.

9a-i Pd(II) komplekslerinin UV-vis spektrumları **kloroform**'da alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda iki farklı bölge tespit edilmiştir. 246-282 nm'de bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki **π → π*** geçişlerine yorumlanmıştır. 378-400 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin **n → π*** geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır.

10c-g Co(II) komplekslerinin UV-vis spektrumları kloroform'da alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda iki farklı bölge tespit edilmiştir. 246-280 nm'de bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan benzen halkasındaki **π → π*** geçişlerine yorumlanmıştır. 374-379 nm aralığındaki bantlar absorbsiyon katsayıları yüksek olduğundan bu geçişlerin **n → π*** geçişlerine ait olamayacağı ancak ligant içi geçişlerine ait olacağı yorumu yapılmıştır. 574-589 nm aralığındaki bantlar **d-d** geçişlerine yorumlanmıştır.

Spektrumda gözlenen bu bantların yorumları DDF kuantum kimyasal hesaplamalarına göre daha iyi açıklanabilir. Moleküllerde imin, azo ve nitroksit gibi fonksiyonel gruplarının bulunması bu spektrumların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü hem benzen halkasında hem de bu gruplarda **π → π*** geçişleri yer almaktadır. Fonksiyonel imin, azo ve nitroksit gibi fonksiyonel gruplarının hem **π → π*** hem de **n → π*** geçişleri vardır ve bunların hepsi aynı bölgede çıktığından yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Bu beklenmedik değerlerin bileşiklerdeki moleküller arası ferromanyatik ve antiferromanyetik etkileşimden kaynaklandığı görülmüştür. ESR ile yapılan incelemelerde **(6a-i)** ligantlarının, **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinin ve **Pd(II) (9a-i)** komplekslerinin g faktörü değerleri sırasıyla 2.00767-2.00910, 2.00866-2.00998 ve

2.00675-2.00998 olarak bulunmuştur. **(6a-i)** ligantları ve **Pd(II) (9a-i)** komplekslerinin katı halde singlet ve sıvı halde triplet, **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinin ise multiplet şeklinde olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık **Zn(II) (8a-i)** komplekslerinde radikaller arası etkileşimin olduğunu göstermektedir.

Azo-azometin-TEMPO salisilaldimin **(6a-i)** radikallerinin manyetik momentumları 1.50-1.62 μ_B aralığında olup spin manyetik momentumları (1.73 μ_B)'den daha düşük gözlenmesi moleküller arası antiferromanyetik etkileşimlerinden kaynaklanmakla beraber sentezlenen bileşiklerin safsızlıklarından da kaynaklana bilir. Radikal moleküllerin sterik engelli olmalarına rağmen kristalleri hücrelerindeki komşu moleküller arasında moleküller arası H-bağları üzerinden antiferromanyetik etkileşimlerin yer alabildiği bu yapıları azoazometin-TEMPO salisilaldimin yapılarına benzer olan TEMPO-benzaldimin bileşiklerinde gözlenmiştir.

TEMPO radikali içeren **(7a-i)** bis-ligand komplekslerinin etkin manyetik momentum değerleri 2,50-3.34 μ_B aralığında olduğu bulunmuştur. En küçük μ_{eff} değeri (2.50 μ_B) **7i** kompleksinde en büyük μ_{eff} değeri ise (3,34 μ_B) **7a** kompleksinde gözlenmiştir. En düşük değer büyük olasılıkla diyamanyetik safsızlıktan veya kompleksle koordine olmuş su moleküllerinden kaynaklanabilir. Komplekslerin yapılarından gözlendiği gibi **Cu(II**) metal iyonuna iki radikal molekül bağlanmış olabilir. Ayrıca **Cu(II)** iyonunun d-orbitalinde bir tane eşleşmemiş elektron olduğundan **(d^9)** dolayı bir kompleks molekülünde 3 tane eşleşmemiş elektron vardır. Bu yüzden adı geçen kompleksleri teorik spin momentumu 3,0 μ_B civarında olması gözlenmektedir. Bu değerden daha büyük değerler bu komplekslerde **Cu(II)** iyonları arasında k veya Radikal/ **Cu(II)** ferromanyetik etkileşimlerden kaynaklanabilir. Manyetik momentum değerleri 3,0 μ_B den düşük olan komplekslerde ise **Cu(II)** merkezleri arasında veya safsızlıklardan kaynakladığı söylenilebilir.

Zn(II) komplekslerinin manyetik momentumları değerleri 2,17-2,63 μ_B aralığında bulunmuştur. En küçük μ_{eff} değeri (2.17 μ_B) **8f** kompleksinde en büyük μ_{eff} değeri ise (2.63 μ_B) **8a** kompleksinde gözlenmiştir. En düşük değer büyük olasılıkla diyamanyetik safsızlıktan veya kompleksle koordine olmuş su

moleküllerinden kaynaklanabilir. Manyetik momentumları 2.4-2.5 μ_B aralığında olan manyetik merkezler arasında önemli bir etkileşimin olmadığı söylenilebilir. Fakat manyetik momentumu 2,63 μ_B olan **8a** kompleksinde moleküler arası manyetik etkileşimin ferromanyetik olduğu kesinlikle söylenilebilir. Bu bulgu TEMPO radikalleri arasında bu derece etkili olan manyetik etkileşim benzer bileşiklerinde çok nadir hallerde gözlenilir.

Pd(II) komplekslerinin etkin manyetik momentuları (μ_{eff}) da 2.17-2.81 μ_B aralığında gözlenmiştir. Etkin manyetik nomentumları 2.17, 2.19 ve 2.27 μ_B aralığında olan komplekslerin safsızlık içerdikleri kesindir. Manyetik momentum değerleri 2.33-2.44 μ_B aralığında olan **Pd(II)** komplekslerinde radikaller arası etkileşimin çok küçük olduğu varsayılabilir. **Pd(II)** metali diyamanyetik olduğu için bu komplekslerin paramanyetik özellikleri onların içerdikleri iki tane TEMPO radikallerinden kaynaklanıyor ve onların manyetik mentumlarının da iki eşleşmemiş radikal için karakter olan 2,45 μ_B değerine çok yakın olması gerekiyor. **9e** ve **9g** nolu kompleksleri için bulunan 2.81 ve 2.72 μ_B değerlerinin oldukça çok yüksek olması şaşırtıcıdır. Bu bileşiklerin tek kristallerinin büyütülüp onların moleküler yapılarının çözünmedikçe bu sorunun çözümü olası gözükmüyor.

Bu tez çalışmasında, 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzili den)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil **(6i)** bileşiğinin tek kristali elde edilmiş ve moleküler yapısının aydınlatılması için X-ışını kırınımı tekniği kullanılmıştır. $C_{22}H_{25}F_2N_4O_2$ kapalı formülüne sahip asimetrik birim hücrede kristalografik olarak birbirinden bağımsız olarak iki molekülün olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca bu çalışmada medisinal kimyada ilaç bulma yöntemleri arasında kabul edilen birden çok aktif bileşiğin aynı molekülde birleştirilmesi kuralı dikkate alınarak moleküller belirlenmiştir. Buna göre, hücre içi serbest radikal oluşturma potansiyeli yüksek nitroksil radikali (4-NH_2-TEMPO) temelinde yeni tip spin etiketli N-TEMPO-5-halojenür-fenilazo-salisilaldiminler ve günümüzdeki bazı kemoterapi maddelerde (5-florourasil, cisplatin) etkin rol oynayan halojen ve çeşitli metal komplekslerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Bu şekilde hem serbest radikal hemde

kemoterapi maddelerde etkin rol oynayan metal komplekslerinin bir araya getirilmesiyle antikanser aktivitesi yüksek yeni kemoterapi adayı bileşiklerin ortaya çıkacağı düşünülmüştür.

Bu düşünceden hareketle bu çalışmada 4-NH_2-TEMPO nitroksil radikali ve halojen sübstitüe anilinler temelinde yeni sınıf spin etiketli nitroksil radikali içeren fenil-azo-slisilaldiminler ve kompleksleri sentezlendi. Ayrıca bu çalışmadaki temel hedefimiz; bileşiklerdeki radikal, halojen atomları ve metal iyonlarının antikanser etkileri arasında sinerjik bir etkinin meydana gelip gelmeyeceğinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada elde edilen verilerin prostad ve serviks kanseri için yeni ve özgün bir tedavi yöntemi geliştirilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada bitki ekstrelerinin ve kemoterapik maddelerin kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisinin MTT ile incelenmesi sonucunda; sentezlenen maddelerin hem kanser hücreleri (HELA, PC3) hem de normal hücreler (PNT1A) üzerinde en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olan **6i** bileşiğinin kemoterapi ilaç olan **5-FU** dan daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği, normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisinin ise kanser hücresine göre yaklaşık 10 kat daha az olduğu tespit edilmiştir. **6f** ve **6g** bileşiklerinin florlu bileşiklere göre daha az sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

AHMADI, R.A. and AMANI, S., 2012. Synthesis, Spectroscopy, Thermal Analysis, Magnetic Properties and Biological Activity Studies of Cu(II) and Co(II) Complexes with Schiff Base Dye Ligands. Molecules. 17:6434-6448.

ALLERSON, C.R., CHEN, S.L. and VERDINE, G.L., 1997. A chemical method for site-specific modification of RNA: The convertible nucleoside approach. J. Am. Chem. Soc., 119, 7423–7433.

ANEJA, R. and DAVIES, A. P., 1970. The synthesis of a spin-labeled glycero-phospholipid, Chem. Phys. Lipids, 4:60-11.

ANELLI, P. L. MONTANARI, F. and QUICI, S., 1990."A General Synthetic Method for the Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes: (S)-(+)-2-Methylbutanal", Org. Coll., 8: 367.

ANGELINO, M.D. and LAIBINIS, P.E., 1998. Synthesis and characterization of a polymer-supported salen ligand for enantioselective epoxidation. Macromolecules., 3:7581-7587.

ANTONOV, L. and STOYANOV, S., 1995. Azo-quinonehydrazone tautomerism in 2- phenylazo-1-naphtol, Dyes and Pigments, 28(1): 31-39.

ARJMAND, F., MOHANI, B. and AHMAD, S., 2005. Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu(II) complex. Eur. J. Med. Chem., 40:1103-1110.

ARULMURUGAN, S., KAVITHA, P.H. and VENKATRAMAN, R.P., 2010. Biological activities of Schiff base and its complexes: a review. Rasayan J. Chem., 3(3):385-410.

ASAKURA, T., DROTT, H. R. and YONETANI, T., 1969. Studies on cytochrome c peroxidase, J. Biol. Chem., 244:6626-6631.

ASAKURA, T., LEIGH, J. S., JR., DROTT, H. R., YONETANI, T. and CHANCE, B., 1971. Structural measurements in hemoproteins: use of spin-labeled protoheme as a probe of HEME environ- ment, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S., 68:861-865.

ATHERTON, N.M., MANTERFIELO, M.R., ORAL B. and ZORLU F., 1977. Interaction Of Dtbn With Alkonals : Esr Measurements, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 73:430-433.

ATIA, S., DOUADI, T., DOUADI, A., LANEZ, T. and AL-NOAIMI, M., 2015. Synthesis, spectroscopic studies of new azo ligands Schiff base and amines derived of 5-phenylazo-2-hydroxybenzaldehyde, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(4):692-696.

ATKINSON, M. R., BRUTLAG, D. L. and KORNBERG, A., 1969. Unpublished.

AZARKH, M., OKLE, O., EYRING, P., DIETRICH, D.R. and DRESCHER, M., 2011. Evaluation of spin labels for in-cell EPR by analysis of nitroxide reduction in cell extract of Xenopus laevis oocytes. J. Magn. Reson., 212, 450–454.

AZARKH, M., OKLE, O., SINGH, V., SEEMANN, I.T., HARTIG, J.S., DIETRICH, D.R. and DRESCHER, M., 2011. Long-range distance determination in a DNA model system inside Xenopus laevis oocytes by in-cell spin-label EPR. ChemBioChem., 12, 1992–1995.

BA,Y. and MATHIAS, E.V., 2012. Nitroxide Free Radical Synergized Antineoplastic Agents. Patent Application Publication. US 20120065230A1.
BACHOFNER, H. E., BERINGER, F. M. and MEITES. L., 1958. Diaryliodonium Salts. The Electroreduction of Diphenyliodonium Salts. J. Am. Chem. Soc., 80: 4269-4274.
BAKER, J.E., FRONCISZ, W., JOSEPH, J. and KALYANARAMAN, B., 1997. Spin label oximetry to assess extracellular oxygen during myocardial ischemia. Free Radic Biol Med., 22: 109-115.
BAKER, J.E., FRONCISZ, W., JOSEPH, J. and KALYANARAMAN, B., 1997. Spin label oxi- metry to assess extracellular oxygen during myocardial ischemia. Free Radic Biol Med., 22: 109-115.
BALOG, M., KA´LAI, T., JEKO , J., BERENTE, Z., STEINHOFF, H-J., ENGELHARD, M. and HIDEG, K., 2003. Tetrahedron Lett., 44: 9213.
BALOG, M., KA´LAI, T., JEKO , J., STEINHOFF, H-J., ENGELHARD, M. and HIDEG, K., 2004. Synlett, 2591.
BANERJEE, S., TRIVEDI, G. K., 1995. J. Sci. Ind. Res. and references cited therein, 54:623.
BARHATE, N., CEKAN, P., MASSEY, A.P. and SIGURDSSON, S.T., 2007. A nucleoside that contains a rigid nitroxide spin label: A fluorophore in disguise. Angew. Chem. Int. Ed., 46:2655-2658.
BARKER, R., 1971. "Organic Chemistry of Biological Compounds," Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.Table, 4.3, p. 59.
BARRÂT, M. D., DAVIES, A. P., AND EVANS, M. T. A., 1971a. Maleimide and isomaleimide pyrrolidine-nitroxide spin labels, Eur. J. Biochem., 24:280-283.
BARRIGA, S., 2001."2,2,6,6Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)". Synlett (4): 563. doi:10.1055/s-2001-12332.
BAŞER, İ. ve İNANICI, Y., 1990. Boyarmadde Kimyası, Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Yayın, 482/2, İstanbul.
BEHRİNGER, W., SAFAR, P., KENTNER, R., WU, X., KAGAN, V. E., RADOVSKY, A., CLARK, R. S., KOCHANEK, P. M., SUBRAMANİAN, M., TYURİN, V. A., TYURİNA, Y. Y. and TİSHERMAN, S. A., 2002. J. Cereb. Blood Flow Metab., 22: 105.
BENOIT, D., GRIMALDI, S., ROBIN, S., FINET, J.P., TORDO, P. and GNANOU,Y., 2000. Kinetics and Mechanism of Controlled Free-Radical Polymerization of Styrene and n-Butyl Acrylate in the Presence of an Acyclic β-Phosphonylated Nitroxide. J. Am. Chem. Soc., 122: 5929-5935.
BERLINER, J., 1976. Theory And Applications. Academic Press, Inc. New York San Francisco London.
BERLINER, L. J. and MCCONNELL, H. M., 1966. A spin-labeled substrate for α-chymotrypsin, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S., 55:708-712.
BERLINER, L. J. and WONG, S. S., 1974. Spin-labeled sulfonyl fluorides as active site probes of protease structure. I. Comparison of the active site environments in α-chymotrypsin and trypsin, J. Biol. Chem., 249:1668-1677.
BERLINER, L. J., 1972. Urea denaturation of active-site spin-labeled α-chymotrypsin, Biochemistry, 11:2921-2924.
BERLINER, L.J., GRUNWALD, J., HANKOVSZKY, H.O., and HIDEG, K., 1982. A novel reversible thiol- specific spin label: Papain active site labeling and inhibition. Analytical Biochemistry, Vol. 119, No. 2, (January 1982), pp. 450-

455, ISSN 0003-2697.
BHATTACHARYYA, P., PARR, J. and ROSS, A.T., 1998. First synthesis of a unique dilead Schiff base complex. Dalton Trans., 3149-3150.
BINGER, C., FAULKNER, J.L. and MOORE, R.L., 1927. Oxygen poisoningin mammals. J. Exp. Med., 45: 849-864.
BOWEN, A.M., TAIT, C.E., TIMMEL, C.R. and HARMER, J.R., 2013. Orientation-Selective DEER Using Rigid Spin Labels, Cofactors, Metals, and Clusters. In Structural Information from Spin-Labels and Intrinsic Paramagnetic Centres in the Biosciences; Timmel, C.R., Harmer, J.R., Eds.; Structure and Bonding; Springer: Berlin, Germany, Volume 152: 283-327.
BRASCH, R.C., LONDON, D.A., WESBEY, G.E., TOZER, T.N., NITECKI, D.E., WIL- LIAMS, R.D., DOEMENY, J., TUCK, L.D. and LALLEMAND, D.P., 1983. Work in progress: Nuclear magnetic resonance study of a paramagnetic nitroxide contrast agent for enhancement of renal structures in experimental animals. Radiology, 147: 773-779.
BRASCH, R.C., LONDON, D.A., WESBEY, G.E., TOZER, T.N., NITECKI, D.E., WIL- LIAMS, R.D., DOEMENY, J., TUCK, L.D. and LALLEMAND, D.P., 1983. Work in pro- gress: Nuclear magnetic resonance study of a paramagnetic nitroxide contrast agent for enhancement of renal structures in experimental animals. Radiology, 147: 773-779.
BRAUNECKER, W. and MATYJASZEWSKİ, K., 2007. Prog. Polym. Sci., 32:93-146.
BRINGMANN, G., DREYER, M., FABER, J.H., DALSGAARD, P.W., STAERK, D. and JAROSZEWSKI, J.W., 2004. Ancistrotanzanine C and related 5,1'- and 7,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from Ancistrocladus tanzaniensis. J. Nat. Prod., 67(5):743-748.
BROWING, C.H., COHEN, J.B., ELLINGWORTH, S. and GULBRANSEN, R., 1926. The antiseptic properties of theamino derivatives of styryl and anil quinoline. Journal Storage, 100:293-25.
BUCKMAN, T., KENNEDY, F. S. and WOOD, J. M., 1969. Spin labeling of vitamin B_{12}, Biochemistry, 8:4437-4442.
ÇAKATAY, U. and KAYALI, R., 2006. Serbest Radikal Biyokimyasının Tarihsel Süreçteki Gelişimi. Cerrahpaşa tıp dergisi, 37: 162-167.
CAKIR, S., BICER, E., ODABASOGHU, M. ve ALBAYRAK, C.J., 2005. A new method of synthesis of azo schiff base ligands with azo and azomethine donors: Synthesis of N-4-methoxy-benzylidene-2-(3- hydroxyphenylazo)-5-hydroxy-aniline and its Nickel(II) complex. Braz. Chem. Soc., 16:711-715.
CARLIELL, C.M., BARCLAY, S.J. and BUCKLEY, C.A., 1995. Microbial decolourization of a reactive azo dye under anaerobic conditions. Water SA., 21(1):61-69.
CARLO, G., 2009. "Nitroxyl radicals" in Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids", part. 2, 705-750. John Wiley & Sons, Chichester. ISBN, 978-0-470-51261-6.
CASE, G. W. and BEKOWİES, P. J., 1995. USP 5413915. MORAY, J. C. V. P., 1998. In Non-Antibiotics (Eds.: A. N. Chakrabarty, J.Molnar), Niscom, New Delhi, pp. 327-356.
ÇAVDAR, C., SIFIL, A. and ÇAMSARI, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve Antioksidansavunma. Türk nefroloji ve transplantasyon dergisi, 3-4: 92-95.

CHAKRABORTY, A., SAHA, P.K. and DATTA, C., 2010. Synthesis and application of azo-naphthol dyes.on wool, silk and nylon fabric. 7th Int. Conf. Texsci, Liberec, Czech. Rep., 6-8.

CHANDRAVADIVELU, G. and SENNIAPPAN, P., 2011. In-vitro antimicrobial activity of novel derivative of azo dye from cyano ester. Int. J. Res. Pharm. Chem.,1(4):1082-086.

CHAPMAN, N. B., and SAUNDERS, B. C., 1948. Esters containing phosphorus. Part VI. Prepara-tion of esters of fluorophosphonic acid by means of phosphorus oxydichlorofluoride, J. Chem. Soc., 1010-1014.

CHIGNELL, C. F., STARKWEATHER, D. K. and ERLICH, R. H., 1972. The interaction of some spin-labeled sulfonomides with bovine erythrocyte carbonic anhydrase B, Biochim. Biophys. Acta., 211: 6-15.

CHILD, R.G., WILKINSON, R.G. and TOMCU-FUCIK, A., 1977. Effect of substrate orientation of theadhesion of polymer joints. Chem. Abstr., 87:6031.

CHRISTIAN, F. W. B, KESTER, L., MA´ RIA, B., TAMA´ S, K., KA´ LMA´ N, H., HEINZ-JU¨RGEN, S. and MARTIN, E., 2005. Incorporation of spin-labelled amino acids into proteins. Magnetic Resonance In Chemistry., 43:34-39.

CHUDGAR, R.J. and OAKES, J., 2003. Dyes azo. Kirk-Othmer Encycl. Chem. Tech., 116:1199-2008.

CHUDGAR, R.J. and OAKES, J., 2003. Dyes, azo. Kirk-Othmer Encycl. Chem. Tech.; 116: 1199-208.

CIRIMINNA, R. and PAGLIARO, M., 2010. "Industrial Oxidations with Organocatalyst TEMPO and Its Derivatives". Organic Process Research &. Development, 14: 245-251.

COMMONER, B., TOWNSEND, J. and PAKE, G.E., 1954. Free radicals inbiological materials. Nature, 174: 689-691.

COOKE, R. and DUKE, J., 1971. The synthesis and some properties of a spin label analogue of adenosine-5'-triphosphate, J. Biol. Chem., 246:6360-6369.

COOKE, R., and DUKE, J., 1971. The synthesis and some properties of a spin label analogue of adenosine-5'-triphosphate, J. Biol. Chem., 246, 6360-6369.

DAS, N.N. and DASH, A.C., 1995. Synthesis, characterization and electrochemistry of a binuclear copper(II) complex of schiff base derived from 2-aminomethyl-benzimidazole and salicylaldehyde. Polyhedron., 14:1221–1227.

DECELLES, C., 1949. The story of dyes and dyeing. Journal of chemical education, 26 (11) : p. 583.

DENOOY, A. E. J., BESEMER, A. C. and VANBEKKUM, H., 1995. Tetrahedron, 51: 8023-8032.

DESAI, S.B. DESAI, P.B. and DESAI, K.R., 2001. Synthesis and spectroscopic studies of new Schiff bases. Hetrocycl. Commun., 7:83-90.

DEVASAGAYAM, T., TILAK, J.C., BOLOOR, K.K., SANE, K.S and GHASKADBISS, L.R.D., 2004. Freeradicals and antioxidants inhuman health: Current status and future prospects. JAPI, 52: 794-804.

DEVAUX, P. and MCCONNELL, H. M., 1974. Equality of the rates of lateral diffusion of phosphatidyl ethanolamine and phosphatidylcholine spin labels in rabbit sarcoplasmic reticulum, Ann. N.Y. Acad. Sei., 222:489-496.

DHAR, D.N. and TAPLOO, C.L., 1982. Schiff bases and their applications. J. Sci. Ind. Res., 41:501-506.

DİJKSMAN, A., MARİNO-GONZALEZ, A., PAYERAS,A. M. I., ARENDS, I., and SHELDON, R. A., 2001. J. Am. Chem. Soc., 123:6826-6833.

DİKALOV, S. I., DİKALOVA, A. E. and MASON, R. P., 2002. Arch. Biochem. Biophys., 402:218-226.

DİKALOV, S. I., DİKALOVA, A. E. and MASON, R. P., 2002. Arch. Biochem. Biophys., 402:218-226.

DING, P., WUNNICKE, D., STEINHOFF, H. and SEELA, F., 2010. Site-Directed Spin-Labeling of DNA by the Azide–Alkyne Click Reaction: Nanometer Distance Measurements on 7-Deaza-2'-deoxyadenosine and 2'-Deoxyuridine Nitroxide Conjugates Spatially Separated or Linked to a dA-dT Base Pair. Chemistry European Journal., 16: 14385-14396.

DING, P., WUNNICKE, D., STEINHOFF, H.J. and SEELA, F., 2010. Site-directed spin-labeling of DNA by the azide-alkyne "click" reaction: nanometer distance measurements on 7-deaza-2'-deoxyadenosine and 2'-deoxyuridine nitroxide conjugates spatially separated or linked to a "dA-dT" base pair. Chem. Weinh. Bergstr. Ger., 16, 14385–14396.

DODD, J.R. and MATHEW, A.E., 1983."Synthesis of some steroid spin labels". Steroids, 42: 241-7.

DONALD , L., GARY, M.L. and GEORGE, S.K., 1979. The Effects of Conjugation on Alkenes : Introduction to Spectroscopy, 20: 193.

DUBOİS, D.L., EATON, G.R. and EATON, S.S., 1978. "Metal-Nitroxyl Interactions 3. Spin-Labeled Copper Salicylaldimines". J. Am. Chem. Soc., 100: 2686-2689.

DUDEK, G. and HOLM, R.H., 1971. Spectroscopic studies ofketo–enol equilibria. Part XIII. 15N- substituted imines, J. of Chem. Soc., B:1356-1360.

DUDEK, G.O. and DUDEK, E.P., 1964. Spectroscopic Studies of Keto-Enol Equilibria. VII. Nitrogen-15 Substituted Schiff Bases, J. of Am. Chem. Soc , 86: 4283-4287.

DUDEK, G.O. and DUDEK, E.P., 1966. Spectroscopic Studies of Keto-Enol Equilibria. IX. N15- Substituted Anilides 1, 2, J. of Am. Chem. Soc., 88: 2407-2411.

DUSS, O., YULIKOV, M., JESCHKE, G. and ALLAIN, F.H.T., 2014. EPR-aided approach for solution structure determination of large RNAs or protein-RNA complexes. Nat. Commun., doi:10.1038/ncomms 4669.

EDWARDS, T.E. and SIGURDSSON, S.T., 2007. Site-specific incorporation of nitroxide spin-labels into 2'-positions of nucleic acids. Nat. Protoc., 2, 1954–1962.

ELISANGELA, F., ANDREA, Z., FABIO, D.G., CRISTIANO, R.M., REGINA, D.L. and ARTUR, C.P., 2009. Biodegradation of textile azo dyes by a facultative Staphylococcus arlettae strain VN-11 using a sequential microaerophilic/ aerobic process. Int. Biodeter. Biodegrad, 63:280-88.

EMANUEL, N.M. and KONOVALOVA, N.P., 1992. Nitroxyl Radicals for Cancer Chemotherapy, In: Bioactive Spin Labels, Zhdanov, R.I. (Ed.). pp. 439-460, Springer, ISBN, 3-54-53811-9.

EMANUEL, N.M., KONOVALOVA, N.P. and DJACHKOVSKAYA, R.F., 1976. Toxicity, Antitumor Activity, and Pharmacokinetics of Spin-labeled ThioTEPA Analogs. Cancer Treat. Rep., Vol. 60, No.11, pp. 1605-1609.

EMANUEL, N.M., ROSENBERG, A.N., GOLUBEV, V.A., BOGDANOV, G.N., VASİL'EVA, L.V. and KONOVALOVA, N.P., 1985. 5-Fluorouracyl Nitroxyl Derivatives Possessing Antitumor Activity. US Pat. 4558127, http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=3&.

EMANUEL, N.M., SEN', V.D., GOLUBEV, V.A., BOGDANOV, G.N., VASİL'EVA, L.V. AND KONOVALOVA, N.P., 1986. Nitroxyl Derivatives of Nitrosourea Exhibiting Antitumor and Mutagenic Activity. SSSR Pat. 1259650.http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EODOC&II=8&ND=3&.

EMELEUS, L.C., CUPERTINO, D.C., HARRIS, S.G., OWENS, S., PARSONS, S., SWART, R.W., TASKER, P.A. and WHITE, D.J., 2001. Diazopyrazolones as weak solvent extractants for copper from ammonia leach solutions. Dalton Trans., 2001:1239-1245.

ERDIK, E., 2007. Organik kimyada spektroskopik yöntemler, 4, Gazi Kitabev, Ankara, Türkiye.

ERLICH, R. H., STARKWEATHER, D. K. and CHIGNELL, C. F., 1973. A spin label study of human erythrocyte carbonic anhydrases B and C, Mol. Pharmacol., 9:61-73.

ERTAN, N. ve EYDURAN, F., 1995. The Synthesis Of Some Hetarylazo Pyridon Dye And Solvent Effects On Their Absorption Spectra, Dyes And Pigments, 27, 4, 313-320.

FESSENDEN, R.J. and FESSENDEN, J.S., 1998. Organic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Company, USA.

FIELDING, A.J., CONCILIO, M. G., HEAVEN, G. and HOLLAS, M.A., 2014. New Developments in Spin Labels for Pulsed Dipolar EPR. Molecules, 19: 16998-17025.

FLOHR, K. and KAISER, E. T., 1972. Enantiomeric specificity in the chymotrypsin-catalyzed hydrolysis of 3-carboxy-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-l-oxy p-nitrophenyl ester, J. Amer. Chem. Soc., 94:3675-3676.

FLOHR, K., PATON, R. M. and KAISER, E. T., 1971. Enantiomeric specificity in the cyclohexa- amylose-catalyzed hydrolysis of 3-carboxy-2,2,5,5 tetramethylpyrrolidin-l-oxy m-nitro- phenyl ester, Chem. Commun., 13:1621-1622.

FREEDMAN, H.H., 1961. Intramolecular H-Bonds. I. A Spectroscopic Study of the Hydrogen Bond between Hydroxyl and Nitrogen, . of Am. Chem. Soc., 83: 2900-2905.

FREMY, E., 1845. Ann. Chim et Phys., 15: 408.

FREMY, E., 1845. Ann. Chim et Phys., 15:408.

FUJIWARA, K., AKUTSU, H., YAMADA, J., SATOH, M., and NAKATSUJI, S., 2011. Structures and charge–discharge properties of spin-carrying ferrocene derivatives. Tetrahedron Letters., 52 : 6655-6658.

GANNETT, P.M., DARIAN, E., POWELL, J.H. and JOHNSON, E.M., 2001. A short procedure for synthesis of 4-ethynyl-2,2,6,6-tetramethyl-3,4-dehydro-piperidine-1-oxyl nitroxide. Synth. Commun., 31, 2137-2141.

GARG, H.G. and PRAKSH, C., 1972. Preparation of 4-arylazo-3,5-disubstituted-(2H)-1,2,6-thiadiazine1,1-dioxides. J. Med. Chem., 15(4):435-36.

GARİBOLDİ, M.B., LUCCHİ, S., CASERİNİ, C., SUPİNO, R., OLİVA, C. And MONTİ, E., 1998. Antiproliferative Effect of the Piperidine Nitroxide Tempol on Neoplastic and Nonneoplastic Mammalian Cell Lines. Free Rad. Biol. Med., Vol.24, No.6, pp. 913-923.

GARIBOLDI, M.B., LUCCHI, S., CASERINI, C., SUPINO, R., OLIVA, C. and MONTI, C., 1998. Antiproliferative effect of the piperidine nitroxide tempol on neo-plastic and nonneoplastic mammalian cellines. Free Radic Biol Med., 24:913-923.

GARIBOLDI, M.B., LUCCHI, S., CASERINI, C., SUPINO, R., OLIVA, C. and MONTI, C., 1998. Antiproliferative effect of the piperidine nitroxide tempol on neo- plastic and nonneoplastic mammalian cellines. Free Radic Biol Med., 24:913-923.

GARIBOLDI, M.B., LUCCHI, S., CASERINI, C., SUPINO, R., OLIVA, C., and MONTI, E., 1998. Antiproliferative Effect of the Piperidine Nitroxide Tempol on Neoplastic and Nonneoplastic Mammalian Cell Lines. Free Rad. Biol. Med., Vol.24, No.6, pp. 913-923.

GARIBOLDI, M.B., RAVIZZA, R., PETTERINO, C., CASTAGNARO, M., FINOCCHIARO, G. and MONTI, E., 2003. Study of in vitro and in vivo effects of the piperidine nitroxide Tempol -A potential new therapeutic agent for gliomas. Eur. J. Cancer, 39: 829–837.

GARIBOLDI, M.B., RAVIZZA, R., PETTERINO, C., CASTAGNARO, M., FINOCCHIARO, G., and MONTI, E., 2003. Study of in vitro and in vivo Effects of the Piperidine Nitroxide Tempol-a Potential New Therapeutic Agent for Gliomas. Eur. J. Cancer, Vol.39, No.6, pp. 829-837.

GARİBOLDİ, M.B., RAVİZZA, R., PETTERİNO, C., CASTAGNARO, M., FİNOCCHİARO, G. And MONTİ, E., 2003. Study of in vitro and in vivo Effects of the Piperidine Nitroxide Tempol-a Potential New Therapeutic Agent for Gliomas. Eur. J. Cancer, Vol. 39, No. 6, pp. 829-837.

GARIBOLDI, M.B., RAVIZZA, R., PETTERINO, C., CASTAGNARO, M., FINOCCHIARO, G. and MONTI, E., 2003. Study of in vitro and in vivo effects of the piperidine nitroxide Tempol-A potential new therapeutic agent for gliomas. Eur J Cancer, 39: 829-837.

GARİBOLDİ, M.B., RİMOLDİ, V., SUPİNO, R., FAVİNİ, E. and MONTİ, E., 2000. The Nitroxide Tempol Induces Oxidative Stress, p21WAF1/CIP1, and Cell Death in HL60 Cells. Free Rad. Biol. Med., Vol. 29, No. 7, pp. 633-641.

GARIBOLDI, M.B., RIMOLDI, V., SUPINO, R., FAVINI, E., and MONTI, E., 2000. The Nitroxide Tempol Induces Oxidative Stress, p21WAF1/CIP1, and Cell Death in HL60 Cells. Free Rad. Biol. Med., Vol. 29, No.7, pp. 633- 641.

GARIBOLDI, M.B., TERNI, F., RAVIZZA, R., MESCHINI, S., MARRA, M., CONDELLO, M., ARANCIA, G., and MONTI, E., 2006. The Nitroxide Tempol Modulates Anthracycline Resistance in Breast Cancer Cells. Free Rad. Biol. Med., Vol.40, No.8, pp. 1409-1418.

GARİBOLDİ, M.B., TERNİ, F., RAVİZZA, R., MESCHİNİ, S., MARRA, M., CONDELLO, M., ARANCİA, G. and MONTİ, E., 2006. The Nitroxide Tempol Modulates Anthracycline Resistance in Breast Cancer Cells. Free Rad. Biol. Med., Vol.40, No. 8, pp. 1409-1418.

GARNOVSKII, A.D., LUKOVA, O.A., ALEXEENKO, V.A., KOMISSAROV, V.N., LITVINOV, V.V. and KHARABAEV, N.N., 1992. Zhurn. Neorg.

Khim., 37:1299.
GERSHMAN, R., GILBERT, D.L., NYE, S.W., DWYER, P. and FENN, W.O., 1954. Oxygen poisoning and X-irradiation a mechanism incommon. Science, 119: 623-626.
GERSHMAN, R., GILBERT, D.L., NYE, S.W., DWYER, P.and Fenn,W.O., 1954. Oxygen poisoning and X-irradiation a mechanism incommon. Science, 119: 623-626.
GOLUBEV, V. A., ROZANTSEV, E. G. and NEİMAN, M. B., 1965. Russ. Chem. Bull., 1898-1904.
GOLUBEV, V., BORİSLAVSKİİ, V. and ALEKSANDROV, A., 1977. Russ. Chem. Bull., 26:1874-1881.
GOMBERG, M., 1900. An instance of trivalent carbon: Triphenylmethyl J. Am. Chem. Soc, 22: 757-771.
GOPALAKRISHNAN, S., NEVADITH, N.T. and MYTHILI, C.V., 2011. Der Chemica Sinica, 2(3):138-146.
GRIFFITH, O. H. and MCCONNELL, H. M., 1966. A nitroxide-maleimide spin label, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S. 55:8-11.
GRIFFITH, O.H. and MCCONNELL, H.M., 1966. Proc. Natl. Acad. ScE. USA, 55:8-11.
GRIFFITH, O.H., and MCCONNELL, H.M., 1966. A Nitroxide-Maleimide Spin Label. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, Vol. 55, No. 1, (January 1966), pp. 8-11, ISSN 1091-6490.
GRİGORY, G. B., IAN, M., QİNG, Z., ANDREW, A.A. AND VALERİAN, E.K., 2004. Nitroxides Scavenge Myeloperoxidase-Catalyzed Thiyl Radicals in Model Systems and in Cells. J. AM. CHEM. SOC., 126: 9221-9232.
GUNG, B.W. and TAYLOR, R.T., 2004. Parallel Combinatorial Synthesis of Azo Dyes: A Combinatorial Experiment Suitable for Undergraduate Laboratories. Journal of chemical education, 81 (11) : p 1630.
GUO, Z., XING, R., LIU, S., ZHONG, Z., JI, X. and WANG, L., 2007. Antifungal properties Of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. Carbohydr Res., 342(10):1329-1332.
HABER, F. and WEISS, J., 1932. Über die katalyse des hydroperoxydes. Naturwiss, 51: 948-950.
HABER, F. and WILLSTÄTTER, R., 1931. Unpaarigheit und radikalkettenim reaktion-mechanismus organischer und enzymatischervorgänge. Chem. Ber., 64: 2844- 2856.
HALVE, A.and GOYAL, A., 2001. Synthesis and crystal structure of 2-(2,3,4-trimethoxy-6- methylbenzylideneamino) phenol. Orient. J. Chem., 12:87-88.
HARA, H. HORIUCHI, T., SANEYOSHI, M., and NISHIMURA, S., 1970. 4-thiouridine-specific spin-labeling of E. coli transfer RNA, Biochem. Biophys. Res. Commun., 38, 305-311.
HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry., 1956. J Gerontol, 11(3): 298-300.
HARTH, E., HAWKER, C.J., FAN, W. and WAYMOUTH, R. M., 2001. Chain End Functionalization in Nitroxide-Mediated "Living" Free Radical Polymerizations. Macromolecules, 34: 3856-3860.
HASELBACH, E., 1970. Elektronenstruktur und physilisch-chemische eigenschaften von azo-verbindungen, teil XV über die struktur der protonierten azobrücke

in azobenzolderivaten, Helv. Chim. Acta, 53: 1526-1543.
HATA, M., AKUTSU, H., YAMADA., J.I. and NAKATSUJI, S., 2004. N Salicylideneamine Derivatives with TEMPO Substituents. Molecules, 9: 746-756.
HATA, M., AKUTSU, H., YAMADA., J.I. AND NAKATSUJI, S., 2004. N-Salicylideneamine Derivatives with TEMPO Substituents. Molecules, 9: 746-756.
HAWKER, C.J., BOSMAN, A.W. and HARTH, E., 2001. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations. Chemical Reviews, 101: 3661-3688.
HAYAT, H., and SİLVER, B. L., 1973. The Journal of Physical Chemistry,77:72-78.
HINE, J. and YEH, C.Y., 1967. Equilibrium in formation and conformational isomerization of iminesderived from isobutyraldehyde and saturated aliphatic primary amines, J. Am. Chem. Soc., 89:2669.
HIRS, E. H. W. and TIMASHEFF, S. N. (EDS.)., 1972. Modification reagents, Methods Enzymol. 25, Part B, Sect. VIII, 387-672.
HÖBARTNER, C.; SICOLI, G.; WACHOWIUS, F.; GOPHANE, D.B. and SIGURDSSON, S.T., 2012. Synthesis and Characterization of RNA Containing a Rigid and Nonperturbing Cytidine-Derived Spin Label. J. Org. Chem., 77:7749-7754.
HODGSON, J. L. NAMAZİAN, M. BOTTLE, S. E. and COOTE, M. L., 2007. J. Phys. Chem. A., 111:13595-13605.
HODNETT, E.M. and DUNN, W.J., 1970. Synthesis of novel azo Schiff base bis [5-(4-methoxyphenylazo)-2- hydroxy-3-methoxy benzaldehyde]-1,2-phenylene diimine. J. Med. Chem., 13:768-770.
HOFF, A. J., OOSTERBAAN, R. A., and DEEN, R., 1971. Specific and non-specific binding of an organophosphate spin label to some serine esterases, FEBS Lett. 14:17-21.
HOWARD, B.J., YATIN, S., HENSLEY, K., ALLEN, K.L., KELLY, J.P., CARNEY, J. and BUTTERFIELD, D.A., 1996. Prevention of hyperoxia-induced alterations in synapto- somal membrance-associated proteins by N-tert-butyl-alpha-phenylnitrone and 4-hydroxy-2,2,6,6,-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPOL). J Neurochem, 67: 2045-2050.
HOWARD, B.J., YATIN, S., HENSLEY, K., ALLEN, K.L., KELLY. J.P., CARNEY, J. and BUTTER-FIELD, D.A., 1996. Prevention of hyperoxia-induced alterations in synaptosomal membrance-associated proteins by N-tert-butyl-alpha-phenylnitrone and 4-hydroxy-2,2,6,6,-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPOL). J Neurochem, 67: 2045–2050.
HSIA, J. C, KOSMAN, D. J., and PIETTE, L. H., 1969. Organophosphate spin-label studies of inhibited esterases, α-chymotrypsin and cholinesterase, Biochem. Biophys. Res. Commun., 36, 75-78.
HSIA, J. C. and LITTLE, J. R., 1971. Alterations of antibody binding properties and active-site dimensions in the primary and secondary immune response, Biochemistry, 10: 3742-3748.
HSIA, J. C. and PIETTE, L. H., 1969. Spin labeling as a general method in studying antibody active site, Arch. Biochem. Biophys., 129:296-303.
HUANG, C, CHARLTON, J. P., SHYR, C. I. and THOMPSON, J. E., 1970. Studies on phosphatidylcholine vesicles with thiocholesterol and a thiocholesterol-

linked spin label incorporated in the vesicle wall, Biochemistry, 9:3422-3426.
HUBBELL, W. L. and MCCONNELL, H. M., 1969. Motion of steroid spin labels in membranes, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S., 63:16-22.
HUBBELL, W. L. and MCCONNELL, H. M., 1971. Molecular motion in spin-labeled phospholipids and membranes, J. Amer. Chem. Soc. 93:314-326.
HUDSON, S.A.and MAITLIS, P.M., 1993. Calamitic metallomesogens: Metal-containing liquid crystals with rodlike shapes. Chem. Rev., 93:861-885.
HUMPHRIES, G. K., and MCCONNELL, H. M., 1974. Proc. Nat. Acad. Sei. U.S. ,71: 1691-1694.
IGNARRO, L.J., BUGA, J.M., WOOD, K.S., BYRNS, R.S. and CHAUDHURIG., 1987. Endothelium-derived relaxing factor producedand released from artery and vein is nitric oxide. ProcNatl Acad Sci USA, 84: 9265-9269.
IGNARRO, L.J., BUGA, JM, WOOD, K.S, BYRNS, R.S. and CHAUDHURI, G. Endothelium-derived WENWORTH, P., MCDUNN, J.E., WENTWORTH, A.D., TAKEUCHI, C., NIEVA, J., JONES, T. and BAUTISTA, C., 1987. Relaxing factor producedand released from artery and vein is nitricoxide. Proc Natl Acad. Sci. USA, 84: 9265-9269.
IHDE, A.J., 1967. The history of free radicals and Moses Gomberg'scontributions. Pure and Applied Chemistry, 30: 1-16.
ISA, I.M. and ISSA, R.M., 1973. Electrochimica Acta, 18:139.
IŞIKLAN, M., 1997. 2-Hidroksi-1naftaldehitin Primer Aminlerle Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması , Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
JAKOBSEN, U., SHELKE, S.A., VOGEL, S.and SIGURDSSON, S.T., 2010. Site-directed spin-labeling of nucleic acids by click chemistry: Detection of abasic sites in duplex DNA by EPR spectroscopy. J. Am. Chem. Soc., 132, 10424–10428.
JARRAHPOUR, A. A. and ZAREI, M., 2004. Molbank, 376: 1-3.
JOHNSON, G. M. and SCHAEPER, R. J., 1995. USP 5464739 ALTENBERG-
GREULİCH, B. and VRİEND, G., 2001. J. Mol. Struct., 598:1-8.
KARAKUŞ, O.O. ve DELIGÖZ, H., 2012. Synthesis and characterization of three novel azocalix[4]arene Schiff base derivatives and their selective copper extraction. J. Iran. Chem. Soc., 9:93-100.
KASUMOV, V.T., UÇAR, İ., BULUT, A. ve YERLi Y., 2011. Synthesis, crystal structure and intermolecular magnetic interactions of a new N-TEMPO-3,5-di-tert-butylsalicylaldimine radical. Solid State Sciences, 13 :1852-1857.
KASUMOV, V.T., YERLI Y., ve TOPKAYA, R., 2013. Magnetic properties of a new N-TEMPO-tert-butyl substituted salicylaldimines and their biradical palladium(II) complexes. Solid State Sciences, 15 : 95-101.
KATO, N., Yanaka, K., Hyodo, K., Homma, K., Nagase, S., Nose, T., Gelvan, D., 2003. Brain. Res., 979:188.
KATSUMATA, T., SATOH, M., WADA, J., SHIOTSUKI, M., SANDA, F. MASUDA, T., 2006. Polyacetylene and Polynorbornene Derivatives Carrying TEMPO. Synthesis and Properties as Organic Radical Battery Materials. Macromolecular Rapid Communications, 27: 1206-1211.
KEANA, J. F. W., KEANA, S. B. and BEETHAM, D., 1967. A new versatile ketone spin label, J. Amer. Chem. Soc., 89:3055-3056.
KEANA, J. F. W., KEANA, S. B. and BEETHAM, D., 1967. A new versatile ketone

spin label, J. Amer. Chem. Soc., 89:3055-3056.
KELEMEN, J., MOSS, S. and GLITSCH, S., 1984. Azo-hydrazone tautomerism in azo dyes. IV. Colour and tautomeric structure of adorbed 1-phenylazo-2-naphthylamine and 1-phenylazo-2-naphtol dyes, Dyes and Pigments, 5(2): 83-108.
KELLAND, L.R., 2007. The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. Nature Rev., Vol.7, No.8, pp., 573-584.
KHALID, A., ARSHAD, M. and CROWLEY, D.E., 2008. Accelerated decolorization of structurally different azo dyes by newly isolated bacterial strains. Appl. Microbiol. Biotech.,78:361-69.
KHANDAR, A. and NEJATI, K., 2000. Synthesis and characterization of cyano-bridged polynuclear $[Cu(dmpn)_2]_3[Co(CN)_6]_2 \cdot 12H_2O$ and trinuclear $[Cu(dmpn)_2]_2[Co(CN)_6]ClO_4 \cdot 3H_2O$ complexes. Polyhedron., 19:607-613.
KHANDAR, A.A. and REZVANI, Z., 1999. Preparation and thermal properties of the bis [5-((4-heptyloxyphenyl) azo)-N-(4-alkoxyphenyl)-salicylaldiminato]copper(II) complex homologues. Polyhedron., 18:129-133.
KHANDAR, A.A., NEJATI, K. and REZVANI, Z., 2005. Syntheses, characterization and study of the use of Cobalt (II) schiff-base complexes as catalysts for the oxidation of styrene by molecular oxygen. Molecules., 10:302-311.
KHANDAR, A.A., REZVANI, Z., NEJATI, K., YANOVSKY, I. and MARTINES, J.M., 2002. Synthesis, characterization and liquid crystalline properties of new bis[5-((4-alkoxyphenylazo)-N-(alkyl)-salicylaldeminato] Nickel(II) complexes. Acta Chim. Slov., 49: 733-741.
KLİMEK, M., 1966. Toxicity of N-Ethylmaleimide and Di-t-Butyl Nitroxide Radiosensitizers towards HeLa S3 Cells in a Single Cell Cultures. Nature., Vol.209, No.5029, pp. 1256-1257.
KLIMEK, M., 1966. Toxicity of N-Ethylmaleimide and Di-t-Butyl Nitroxide Radiosensitizers towards HeLa S3 Cells in a Single Cell Cultures. Nature., Vol.209, No.5029, pp. 1256-1257.
KOCEVA-CHYLA, A., KOCHMAN, A., GLEBSKA, J., GWOZ´DZINSKI, K., JO´Z´WIAK, Z. and ME´TODIEWA, D., 2000. Tempicol-3, a novel piperidine-N-oxide stable radical and antioxidant, with low toxicity acts as apoptosis inducer and cell proliferation modifier of Yoshida Sarcoma cells in vivo. Anticancer Res., 20: 4611-4618.
KONOVALOVA, N.P., BOGDANOV, G.N., MILLER, V.B., ROZANTSEV, E.G., NEIMAN, M.B., AND EMANUEL, N.M., 1964. Antitumor Activity of Stabile Free Radicals. Dokl. Akad. Nauk SSSR, Vol.157, No.3, pp. 707-709
KONOVALOVA, N.P., BOGDANOV, G.N., MİLLER, V.B., ROZANTSEV, E.G., NEİMAN, M.B. and EMANUEL, N.M., 1964. Antitumor Activity of Stabile Free Radicals. Dokl. Akad. Nauk SSSR, Vol.157, No.3, pp. 707-709.
KONOVALOVA, N.P., DİATCHKOVSKAYA, R.F., VOLKOVA, L.M. and VARFOLOMEEV, V.N., 1991. Nitroxyl radicals decrease toxicity of cytostatic agents. Anticancer Drugs., Vol.2, No.6, pp. 591-595.
KONOVALOVA, N.P., DIATCHKOVSKAYA, R.F., VOLKOVA, L.M., and VARFOLOMEEV, V.N., 1991. Nitroxyl radicals decrease toxicity of cytostatic agents. Anticancer Drugs., Vol.2, No.6, pp. 591-595.

KOPÁNI, M., CELEC, P., DANISOVIC, L. and MICHALKA, P., 2006. Biró C.Oxidative stressand electron spin resonance. Clin Chim Acta, 364: 61-66.
KOPÁNI, M., CELEC, P., DANISOVIC, L., MICHALKA, P. and BIRÓ, C., 2006. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chim Acta, 364: 61-66.
KORNBERG, R. D. and MCCONNELL, H. M., 1971. Inside-outside transitions of phospholipids in vesicle membranes, Biochemistry, 10:1111-1120.
KOSMAN, D. J., HSIA, J. C. and PIETTE, L. H., 1969. ESR probing of macromolecules : Function and operation of structural units within the active site of α-chymotrypsin, Arch. Biochem. Biophys, 133:29-37.
KRSTIĆ, I., HÄNSEL, R., ROMAINCZYK, O., ENGELS, J.W., DÖTSCH, V. and PRISNER, T.F., 2011. Long-range distance measurements on nucleic acids in cells by pulsed EPR spectroscopy. Angew. Chem., 123:5176-5180.
KRUGH, T. R., 1971. Proximity of the nucleoside monophosphate and triphosphate binding sites on deoxyribonucleic acid polymerase, Biochemistry, 10:2594-2599.
KURBANOVA, R., MİRZAOĞLU, R., AHMEDOVA, G., ŞEKER, R., ÖZCAN, E., 1998. Boya ve Tekstil Kimyası ve Teknolojisi, 1. Baskı, Konya .
KWON, T. H., CHAO, D. L., MALLOY, K., SUN, D., ALESSANDRİ, B., 2003. Bullock, M. R. J. Neurotrauma, 20: 337.
LAI, C.S, HOPWOOD, L.E. and SWARTZ, H.M., 1980. ESR studies on membrane fluidity of Chinese hamster ovary cells grown on microcarriers and in suspension. Exp Cell Res., 130: 437-442.
LAI, C.S., HOPWOOD, L.E. and SWARTZ, H.M., 1980. ESR studies on membrane fluidity of Chinese hamster ovary cells grown on microcarriers and in suspension. Exp Cell Res., 130: 437-442.
LASHANIZADEGAN, M. and JAMSHIDBEIGI, M., 2012. Synthesis of N,N'-bis[4-(benzeneazo)salicylaldehyde]4- methyl-1,2-phenylenediamine and its transition metal complexes. Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Metal Chem., 42:507-512.
LAW, P. W, BROWN, D. G., LIEN, E. L, BABIOR, B. M. and WOOD, J. M., 1971. Synthesis and catalytic activity of spin-labeled cobinamide coenzymes, Biochemistry 10: 3428-3435 ; also Biochemistry, 8:4437-4442.
LEBEDEV, O. L. and KAZARNOVSKII, S. N., 1960. Obshch. Khim., 30(5):1631-1635.
LEBEDEV, O. L. and KAZARNOVSKİİ, S. N., 1960. Zh. Obshch. Khim., 30:1631 1635.
LEIGH, J. S., 1970. ESR rigid-lattice line shape in a system of two interacting spins. J. Chem. Phys., 52:2608-2612.
LEPOCK, J. R., MORSE, P. D. MEHLHORN, R. J. HAMMERSTEDT, R. H. SNİPES, W. and KEİTH, A. D., 1975. Spin labels for cell surfaces. FEBS Lett., 60:185-189.
LI, J. P., LIU, P. and WANG, Y.L., 2003. Chinese Chemical Letters,14/7: 677-680.
LI, Y., YANG, Z.S., ZHANG, H., CAO, B.J. and WANG, F.D., 2003. Artemisinin derivatives bearing Mannich base group: synthesis and antimalarial activity. Bioorg Med. Chem., 11:4363-4368.
LİKHTENSHTEİN, G. I., YAMAUCHİ, J., NAKATSUJİ, S., I. SMİRNOV, İ. A. and TAMURA, R., 2008. Nitroxides: Applications in Chemistry,

Biomedicine, and Materials Science, WILEY-VCH verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
LIPPARD, S.J. and BERG, J.M., 1994. Principles of Bioinorganic Chemistry; University Science Books: Mill Valley, CA, USA., pp: 1-160.
MADER, K., STOSSER, R. and BORCHERT, H-H., 1992. Transcutaneous absorption of nitroxide radicals detected in vivo by means of x-band ESR. Pharmazie, 47: 946-947
MADER, K., STOSSER, R. and BORCHERT, H.H., 1992. Transcutaneous absorption of nitroxide radicals detected in vivo by means of x-band ESR. Pharmazie, 47: 946-947.
MARMION, D.M., 1999. Hand book of colorant, Wiley New York, 23-26.
MARMION, D.M., 1999. Hand book of colorant, Wiley New York, 23-26.
MCBRIDE, J.M., 1974. The hexaphenylethane riddle. Tetrahedron, 30: 2009-2022.
MCCONNELL H.M., J., 1963. Chem. Phys., 39:1910.
MCCONNELL, H. M. and HAMILTON, C. L., 1968. Spin-labeled hemoglobin derivatives in solution and in single crystals, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S., 60:776-781.
MCCONNELL, H. M. and OHNISHI, S., 1965. J. Am. Chem. Soc., 87: 2293.
MCCONNELL, H. M., DEAL, W., and OGATA, R. T., 1969. Spin-labeled hemoglobin derivatives in solution, polycrystalline suspensions and single crystals, Biochemistry, 8:2580-2585.
MEDZHİDOV, A. A., SHAPİRO, A.B., MAMEDOVA, P. SH., MUSAEV, A.M. and ROZANTSEV, E.G., 1977. Complexes of Institute of Cu (ll), Co (ll), Co (III) and Ni (II) Transation-metal compounds with paramagnetic schiff bases. Chemical Physics, Academy of Sciences of the USSR., No. 3, pp. 538-541.
MEDZHİDOV, A. A.; MAMEDOV, Kh. S. and RZAEV, A. A., 1985. Binuclear complexes of copper(II) with Schiff bases derived from o hydroxyacetophenone and 2,2,5,5-tetramethyl-1-oxyl-3-aminopyrrolidine Koordinasyonnaya, 11: 313-316.
MERBOUH, N., BOBBİTT, J. M. and BRUCKNER, C., 2004. J. Org. Chem., 69: 5116-5119.
METODIEWA, D., KOCHMAN, A., GEBICHA, L. an SKOLIMOWSKI, A., 2000. Evidence for peroxidative oxidation of substituted piperidine nitroxides, acting as apoptosis inducers in yoshida sarcoma cells in vivo. Anticancer Res., 20: 2421-2426.
METODIEWA, D., KOCHMAN, A., SKOLIMOWSKI, J., GEBICKA, L. and KOSKA, C., 1999. Metexyl (4-methoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) as an oxygen radicals scavenger and apoptosis inducer in vivo. Anticancer Res., 19: 5259-5264.
MITCHELL, J.B., SAMUNI, A., FINKELSTEIN, E., AHN, M.S., GAMSON, J. and RUSSO, A., 1991. Inhibition of oxygen-dependent radiation induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic. Tempol Arch Biochem Biophys, 289: 62-70.
MITCHELL, J.B., SAMUNI, A., FINKELSTEIN, E., AHN, M.S., GAMSON, J. and RUSSO, A., 1991. Inhibition of oxygen-dependent radiation-induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic. Tempol Arch Biochem Biophys, 289: 62-70.
MITU, L., ILIS, M., RAMAN, N. and IMRAN, M., 2012. Ravichandran, S.

Transition metal complexes of isonicotinoyl-hydrazone-4-diphenylaminobenzaldehyde: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. E J. Chem., 9:365-372.

MOAD, G., RİZZARDOAND, E. and THANG S. H., 2008. Acc. Chem. Res.,41: 1133-1142.

MONTİ, E., COVA, D., GUİDO, E., MORELLİ, R. and OLİVA, C., 1996. Protective Effect of the Nitroxide Tempol against the Cardiotoxicity of Adriamycin. Free Rad. Biol. Med. Vol.21, No.4, pp. 463-470.

MONTI, E., COVA, D., GUIDO, E., MORELLI, R. and OLIVA, C., 1996. Protective effect of the nitroxide TEMPOL against the cardiotoxicity of adriamycin. Free Radic Biol Med., 21: 463-470.

MONTI, E., COVA, D., GUIDO, E., MORELLI, R. and OLIVA, C., 1996. Protective effect of the nitroxide TEMPOL against the cardiotoxicity of adriamycin. Free Radic Biol Med., 21: 463-470.

MORE, K.M., EATON, G.R. and EATON, S.S., 1982. "Exchange Interactions via Saturated Linkages in Spin-labeled Porphyrins". Can. J. Chem., 60: 1392-1401.

MORRISETT, J. D. and BROOMFIELD, C. A., 1971. Active site spin-labeled α-chymotrypsin. Guanidine hydrochloride denaturation studies using electron paramagnetic resonance and circular dichroism, J. Amer. Chem. Soc., 93:7297-7304.

MORRISETT, J. D. and DROTT, H. R., 1969. Oxidation of the sulfhydryl and disulfide groups by the nitroxyl radical, J. Biol. Chem., 244:5083-5084.

MORRISETT, J. D., BROOMFIELD, C. A., and HACKLEY, B. E. JR., 1969. A new spin label specific for the active site of serine enzymes, J. Biol. Chem., 244:5758-5761.

MUSHAK, P. and COLEMAN, J. E., 1972. Electron spin resonance studies of spin-labeled carbonic anhydrase, J. Biol. Chem., 247:373-380.

NAEIMI, H., SAFARI, J. and HEIDARNEZHAD, A., 2007. Synthesis of Schiff base ligands derived from condensation of salicylaldehyde derivatives and synthetic diamine. Dyes Pigm., 73:251-253.

NAGASAKI, Y., 2012. Nitroxide radicals and nanoparticles: a partnership for nanomedicine radical delivery. Therapeutic Delivery, 3(2): 1–xxx

NAZIR, H., SAPMAZ AKBEN, N., BÜRKE ATEŞ, M., SÖZERI, H., ERCAN, I., ATAKOL, O. and ERCAN, F., 2006. Synthesis, crystal structure and magnetic behaviourof a mononuclear Fe(III)—Schiff base metal complex. Z. Kristallogr., 221:276-289.

NEJATI, K., REZVANI, Z. and MASSOUMI, B., 2007. The synthesis, characterization, thermal and optical properties of copper, nickel, and vanadyl complexes derived from azo dyes. Dyes Pigm., 75:653-657.

NEJATI, L. and REZVANI, Z., 2003. Syntheses, characterization and mesomorphic properties of new bis(alkoxyphenylazo)-substituted N,N′ salicylidene diiminato Ni(II), Cu(II) and VO(IV) complexes. New J. Chem., 27:1665-1669.

NEJO, A A., KOLAWOLE, G A., OPOKU, A R., MULLER, C. and WOLOWSKA, J., 2009. Synthesis, Characterization and Insulin-enhancing studies of Unsymmetrical tetradentate Schiff Base Complexes of Oxovanadium(IV). Journal of Coordination Chemistry, 62:21: 3411-3424.

NEJO, A A., KOLAWOLE, G A., OPOKU, A R., WOLOWSKA, J. and BRIEN, P O., 2009. Synthesis, Characterization and preliminary Insulin-enhancing studies of symmetrical tetradentate Schiff Base Complexes of Oxovanadium(IV). Inorganica Chimica Acta., 362 :3993-4001.

NİLSEN, A. and BRASLAU, R. J., 2006. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., (Scheme 3.7), 44: 697-717.

NOGAMİ, T. And ISHİDA, T., 1997. TEMPO-Based Organic Ferromagnets and Metamagnets (TEMPO = 2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-1-yloxyl), Mol. Cryst. Liq. Cryst., 296: 303-322.

O'DONNELL, MJ., BENNETT, WD. and WU, S.D., 1989. J. Am. Chem. Soc.; 111: 2353.

ODABAŞOĞLU, M., ALBAYRAK, Ç., ÖZKANCA, R., AYKAN, F. Z. ve LONECKE, P., 2007. Some polyhydroxy azo–azomethine derivatives of salicylaldehyde: Synthesis, characterization, spectroscopic, molecular structure and antimicrobial activity studies. Journal of Molecular Structure, 840 : 71-89.

OFORKA, N.C. and MKPENIE, V.N., 2007. A new method of synthesis of azo Schiff base ligands with azo and azomethine donors: Synthesis of N-4-methoxy-benzylidene-2-(3-hydroxyphenylazo)-5-hydroxy- aniline and its nickel(II) complex. Chin. J. Chem., 25:869-871.

OGAWA, S. and MCCONNELL, H. M., 1967. Spin-label study of hemoglobin conformations in solution, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S., 58:19-26.

PAGGA, U. and BROWN, D., 1986. The degradation of dyestuffs in aerobic biodegradation tests. Chemosphere, 15:479-91.

PALMER, R.M.J., FERRIGE, A.G.and MONCADO, S., 1987. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 327: 524-526.

PANDEY, A., SINGH, P., IYENGAR, L., 2007. Bacterial decolorization and degradation of azo dyes. Int. Biodeter. Biodegrad, 59:73-84.

PANDEYA, S.N., SRIRAM, D., NATH, G. and DE CLERCQ, E., 1999. Synthesis and pharmacological evaluations of some novel isatin derivatives for antimicrobial activity. Il Farmaco., 54:624-628.

PARK, C.H. LIM, J. LEE, Y., LEE, B., KIM, S., LEE, J. and KIM, S., 2007. Optimization and morphology fordecolorization of reactive black 5 by Funalia trogii. Enzyme Microb. Tech., 40:1758-764.

PATON, R. M. and KAISER, E. T., 1970. Detection of a "Michaelis" complex by spin labeling in a model enzyme system, J. Amer. Chem. Soc. 92:4723-4725.

PILOTY, O., SCHWERIN, B., 1901. Chem. Ber., 34:1870.

PITON, N.; MU, Y.; STOCK, G.; PRISNER, T.F.; SCHIEMANN, O. and ENGELS, J.W. 2007. Base-specific spin-labeling of RNA for structure determination. Nucleic Acids Res., 35, 3128–3143.

PLATKOWSKİ, K. and REİCHERT, K. H., 1999. Chem. Eng. Technol., 22:1035-1038.

PLATT, J. R., 1951. Journal of Che. Physics, 19:101-108.

PLATT, J. R., 1951. Journal of Che. Physics, 19:101-108.

PLATT, J.R., 1951. Journal of Che. Physics, 19:101-108.

POUL, P.L., CARO, B., CABON, N., GUEN, F.R.L. and GOLHEN. S., 2013. Synthesis and characterization of novel nitroxide organometallic Fischer-type

carbene complexes. Journal of Organometallic Chemistry, 745-746 : 57-63.
PRZYBYLSKI, P., HUCZYŃSKI, A., PYTA, K., BRZEZINSKI, B. and BARTL, F., 2009. Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols. Curr. Org. Chem., 13:124-148.
RAİKOV, Z., TODOROV, D., ILARİONOVA, M., DEMİROV, G., TSANOVA, T. and KAFALİEVA, D., 1985. Synthesis and Study of Spin Labeled Nitrosoureas. Cancer Biochem. Biophys., Vol.7, No.2, pp. 343-348.
RAJENDRA, G.M., MADHU, S.V. and NAVEEN, K.S., 1998. Voltammetric investigations of the reduction of direct orange-31 a bisazo dye. Croatica Chemica Acta.,71(3):715-26.
RAMOS, A. and VARANI, G., 1998. A new method to detect long-range protein-RNA contacts: NMR detection of electron-proton relaxation induced by nitroxide spin-labeled RNA. J. Am. Chem. Soc., 120:10992-10993.
RATHOD, K.M and THAKRE, N.S., 2013. Synthesis and antimicrobial activity of azo compounds containing m-cresol moiety. Chem. Sci. Trans.; 2(1): 25-28.
RATHOD, K.M. and THAKRE, N.S., 2013. Synthesis and antimicrobial activity of azo compoundscontaining m-cresol moiety. Chem. Sci. Trans., 2(1): 25-28.
REDDINGER, J.L. and REYNOLDS, J.R., 1997. tunable redox and optical properties using transition metal-complexed polythiophenes. Macromolecules., 30:673-675.
REGINSSON, G.W. and SCHIEMANN, O., 2013. Spin labeling of DNA and RNA. In Encyclopedia of Biophysics; Roberts, G.C.K., Ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp., 2429-2431.
REZVANI, Z. AHAR, L. NEJATI, K. and SEYEDAHMADIAN, S.M., 2004. Synthesis, characterization and liquid crystalline properties of new bis[5-((4-alkoxyphenylazo)-N-(alkyl)-salicylaldeminato]coppe(II) and Nickel(II) complexes homologues. Acta Chim. Slov., 51:675-686.
RUEDI, J.M., GUTIERREZ, A., JANDA, K.D., BABIOR, B.M. and ESCHNMOSER, A.L., 2002. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation inbacterial killing and inflammation. Science, 298: 2195-2199.
SALIMON, J., SALIH, N., IBRAHEEM, H. and YOUSIF, E., 2010. Synthesis of 2-N-salicylidene-5-(substituted)-1,3,4-thiadiazole as potential antimicrobial agents. Asian J. Chem., 22(7): 5289-5296.
SALMAN, A. K., ABDULLAH, Y. O., LAILA MOHAMMAD, AL-H., MUHAMMAD, N. A., ABDULLAH, M. A., MICHAEL, B. H., 2015. Synthesis, Spectroscopic, Physicochemical, Crystal Structure and DFT Studies of 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carbonitrile Based Azomethine Dyes. Int. J. Electrochem. Sci., 10: 2306-2323.
SAMADHIYA, S. and HALVE, A., 2001. 1-(4-{[(E)-(4-Diethylamino-2-hydroxyphenyl)methylene]amino} phenyl)ethanone. Orient. J. Chem., 17:119-122.
SAMUNİ, A., GOLDSTEİN, S., RUSSO, A., MİTCHELL, J. B., KRİSHNA, M. C., 2002. Neta, P. J. Am. Chem. Soc., 124: 8719.
SAUNDERS, B. C, and STACEY, G. J., 1948. Esters containing phosphorus, Part IV. Diisopropyl fluorophosphonate, J. Chem. Soc., 695-699.
SCHIEMANN, O., WEBER, A., EDWARDS, T.E., PRISNER, T.F. and SIGURDSSON, S.T., 2003. Nanometer distance measurements on RNA using PELDOR. J. Am. Chem. Soc., 125:3434-3435.

SCHIFF, H., 1864. Mitteilungen aus dem universitats laboratorium in Pisa: Eineneue reihe organischer basen. Justus Liebigs Ann Chem. 131:118-119.
SCHOEPFLE, C.S., BACHMANN, W. and GOMBERG, M., 1867-1947. J. Am Chem. Soc., 69: 2915-2921.
SCOVILL J. P., KLAYMAN, D. and FRANCHİNO, F., 1982. J. Med. Chem., 25:1261.
SEELIG, J., 1970. Spin label studies of oriented smectic liquid crystals (A model system for bilayer membranes), J. Amer. Chem. Soc., 92:3881-3887.
SEN, V. D. and GOLUBEV, V. A., 2009. J. Phys. Org. Chem. (Scheme 3.8), 22:138-143.
SEN, V.D., 1989b. Synthesis of 3,4-Diamino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl, Russ. Chem. Bull., Vol.38, No.9, pp. 1928-1931.
SEN, V.D., 1993. Synthesis of Nitroxide Derivatives of Alkylnitrosourea, Russ. Chem. Bull., Vol.42, No.3, pp. 548-551.
SEN, V.D., GOLUBEV, V.A. and BOGDANOV, G.N., 1989a. Nitroxylcarbamoyl Derivatives of 5- Fluorouracyl, Russ. Chem. Bull., Vol.38, No.10, pp. 2132-2135.
SEN, V.D., TERENTİEV, A.A. and KONOVALOVA, N.P., 2012. Platinum Complexeswith Bioactive Nitroxyl Radicals: Synthesis and Antitumor Properties. http://dx.doi.org/10.5772/39113.
SHAPİRO, A.B., KROPACHEVA, A.A., SUSKİNA, V.I., ROZYNOV, B.V. and ROZANTSEV, E.G., 1971. Mass-spectrometric Study of Paramagnetic Derivatives of Ethylenephosphoramides. Russ. Chem. Bull., Vol.20, No.4, pp. 780-783.
SHARMA, M.C., KOHLI, D.V., SHARMA, S. and SHARMA, A.D., 2010. Der Pharmacia Sinica,1(1):124-135.
SHELDON, R. A. and ARENDS, I., 2004. Adv. Synth. Catal., 346:1051-1071.
SHİ, H.C. and Lİ, Y. J., 2007. Mol. Catal. A: Chem., 271: 32-41.
SICOLI, G.; WACHOWIUS, F.; BENNATI, M. and HÖBARTNER, C., 2010. Probing secondary structures of spin-labeled RNA by pulsed EPR spectroscopy. Angew. Chem. Int. Ed., 49:6443–6447.
SİNHA, B.K., COX, M.G., COLİN F. CHİGNELL, C.F. and CYSYK, R.L., 1979. Synthesis and Biological Properties of N_2-Substituted Spin-Labeled Analogs of Actinomycin D. J. Med. Chem.,Vol.22, No.9, pp. 1051-1055.
SMIRNOV, A.F., RUUGE, A., REZNIKOV, V.A., VOINOV, M.A., and GRIGOR'EV, I.A., 2004. Site-Directed Electrostatic Measurements with a Thiol-Specific pH-Sensitive Nitroxide: Differentiating Local pK and Polarity Effects by High-Field EPR. Journal of the American Chemical Society, Vol. 126, No. 29, (July 2004), pp. 8872-8873, ISSN., 1520-5126.
SOSNOVSKY, G. and Li, S.W., 1985a. In the Search for New Anticancer Drugs X. N,N:N',N' -Bis- (1,2-Ethanediyl) -N"- (1-oxyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinylaminocarbonyl) Phosphoric Triamide-a New Potential anticancer Drug of High Activity and Low Toxicity. Life Sci., Vol.36, No.15, pp. 1473-1477.
SOSNOVSKY, G. and Li, S.W., 1985b. In the Search for New Anticancer Drugs XII. Synthesis and Biological Evaluation of Spin Labeled Nitrosoureas. Life Sci., Vol.36, No.15, pp. 1479-1483.

SOSNOVSKY, G. AND PAUL, B. D., 1984. Platinum Complexes with Bioactive Nitroxyl Radicals: Synthesis and Antitumor Properties J. Med. Chem. 276:782-788.

SOSNOVSKY, G. and RAO, N.U.M., 1991. In the search for new anticancer drugs. XXIII: exploration of a predictive design for anticancer drugs of carbohydrates containing N-ntirosochloroethylamino, N-nitrosomethyl, and N-nitrosoaminoxyl components. J Pharm Sci., 80: 693-699.

SOSNOVSKY, G. and RAO, N.U.M., 1991. In the search for new anticancer drugs. XXIII: exploration of a predictive design for anticancer drugs of carbohydrates containing N-ntirosochloroethylamino, N-nitrosomethyl, and N-nitrosoaminoxyl components. J Pharm Sci., 80: 693-699.

SOULE, B.P., HYODO, F., MATSUMOTO, K., SIMONE, N. L., COOK, J.A., KRISHNA, M.C., ve MITCHELL, J.B., 2007. The Chemistry and Biology of Nitroxide Radicals. Free Rad. Biol. Med. Vol.42, No.11, pp. 1632-1650.

STANE, P. and SLAVKO, P., 2009. Synthesis of novel amphiphilic spin probes with the paramagnetic doxyl group in the polar region. Tetrahedron, 65: 659-665,

STEINHOFF, H.J., DOMBROWSKY, O., KARIM, C., and SCHNEIDERHAHN, C., 1991. Two dimensional diffusion of small molecules on protein surfaces: an EPR study of the restricted translational diffusion of protein-bound spin labels. European Biophysics Journal, Vol. 20, No. 5, (December 1991), pp. 293-303, ISSN 0175-7571.

STERNLICHT, H. and WHEELER, E., 1967. Preliminary magnetic resonance studies of spin-labeled macromolecules, In " Magnetic Resonance in Biological Systems " (A. Ehrenberg, B. G. Malmstrom and T. Vanngard, eds.), pp. 325-334.

STOLZ, A., 2001. Basic and applied aspects in the microbial degradation of azo dyes.Appl. Microbiol. Biotech, 56:69-80.

STONE,T.I., BUCKMAN, T., NORDIO, P. L. and MCCONNELL, H. M., 1965. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 54:1010.

STRUVE, W. G. and MCCONNELL, H. M., 1972. A new spin labeled substrate for ß-galactosidase and ß-galactoside permease, Biochem. Biophys. Res. Commun., 49:1631-1637.

STRYER, L. and GRIFFITH, O. H., 1965. A spin-labeled hapten, Proc. Nat. Acad. Sei. 54:1785-1791.

SUGURO, M., MORI, A., IWASA, S., NAKAHARA, K. and NAKANO, K., 2009. Syntheses and Electrochemical Properties of TEMPO Radical Substituted Silicones: Active Material for Organic Radical Batteries. Macromolecular Chemistry and Physics., 210: 1402-1407.

SUY, S., MİTCHELL, J. B., SAMUNİ, A., MUELLER, S. and KASİD, U., 2005. Nitroxide Tempo, a Small Molecule, Induces Apoptosis in Prostate Carcinoma Cells and Suppresses Tumor Growth in Athymic Mice. Cancer, Vol.103, No.6, pp. 1302-1313.

SUY, S., MITCHELL, J. B., SAMUNI, A., MUELLER, S., and KASID, U., 2005. Nitroxide Tempo, a Small Molecule, Induces Apoptosis in Prostate Carcinoma Cells and Suppresses Tumor Growth in Athymic Mice. Cancer, Vol.103, No.6, pp. 1302-1313.

SUY, S., MITCHELL, J.B., SAMUNI, A., MUELLER, S. and KASID, U., 2005. Nitroxide tem- po, a small molecule, induces apoptosis in prostate carcinoma

cells and suppresses tumor growth in athymic mice. Cancer, 103: 1302-1313.
SUY, S., MITCHELL, J.B., SAMUNI, A., MUELLER, S. and KASID, U., 2005. Nitroxide tempo, a small molecule, induces apoptosis in prostate carcinoma cells and suppresses tumor growth in athymic mice. Cancer, 103: 1302-1313.
TAMAS, K., JOZSEF, S., MARIA, B, ELEMER, F. and KALMAN, H., 2008. Synthesis and resolution of new paramagnetic α-amino acids. Tetrahedron 64 :1094-1100.
TATSIZ, R., KASUMOV, V.T., TUNC, T., and HÖKELEK, T., 2015. Crystal structure of 4-({5-[(E)-(3,5-difluorophenyl)-diazenyl]-2-hydroxybenzylidene }amino)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, Acta Cryst. E. 71: 864-866.
TAYLOR, J. S., LEIGH, J. S. and COHN, M., 1969. Magnetic resonance studies of spin-labeled creatine kinase system and interaction of two paramagnetic probes, Proc. Nat. Acad. Sei. U.S. 64:219-226.
THORAYA, A., FARGHALY and ABDALLAH, Z.A., 2008. Synthesis, azo-hydrazone tautomerism andantitumor screening of N-(3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thien-2-yl)-2-arylhydrazono-3-oxobutanamide derivatives. Arkivoc,17:295.
TIDWELL, T.T., 1978. Sterically crowded organic molecules:synthesis, structure and properties. Tetrahedron, 34: 1855-1868.
TIHACEK-SOJICLJILJANA., 2005. Acta Veterinaria (Beograd), 55: 53-68.
TORU. Y., Aki, H. and Yukio, N., 2011. The ROS scavenging and renal protective effects of pH-responsive nitroxide radical-containing nanoparticles. Biomaterials, 32: 8021-8028.
TSUİ, F.P., ROBEY, F., ENGLE, T.W., LUDEMAN, S.M. and ZON, G., 1982. Synthesis and study of a spin-labeled cyclophosphamide analogue, 3-(1 oxyl-2,2,6,6-tetramethyl-4- piperidinyl)cyclophosphamide. J. Med. Chem., Vol.25, No.9, pp. 1106-1110.
TSUJİ, J., 1995. Palladium Reagents and Catalysts; Innovations in Organic Synthesis, Wiley: Chichester, U.K.
TUMER, M., EKINCI, D., TUMER, F. ve BULUT, A., 2007. Synthesis, characterization and properties of some divalent metal(II) complexes: Their electrochemical, catalytic, thermal and antimicrobial activity studies. Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 67:916-929.
TUNALIER, Z., ÖZTÜRK, N., KOŞAN, M., BAŞER, K.H.C., DUMAN, H. and KIRIMER, N., 2002. Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler Yönünden incelenmesi. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı.
VOEST, E. E. VANFAASSEN, E. and MARX, J. J. M., 1993. Free Radical Biol. Med., 15:589-595.
VOEST, E.E., VAN FAASSEN, E., VAN ASBECK, B.S., NEIJT, J.P. and MARX, J.J.M., 1986. Increased hydrogen peroxide concentration in human tumor cells due to a nitroxide free radical. Biochim. Biophys Acta., 1136: 113-118.
VOEST, E.E., VAN FAASSEN, E., VAN ASBECK, B.S., NEIJT, J.P. and MARX, J.J.M., 1986. Increased hydrogen peroxide concentration in human tumor cells due to a nitroxide free radical. Biochim. Biophys Acta, 1136: 113-118.
VOLODARSKY, L. B., REZNİKOV, V. A. and OVCHARENKO, V. I., 1994. Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides, CRC Press, Boca Raton, Florida., 225 pp.
WAGGONER, A. S., KINGZETT, T. J., ROTTSCHAEFER, S., GRIFFITH, O. H.

and KEITH, A. D., 1969. A spin-labeled lipid for probing biological membranes, Chem. Phys. Lipids 3:245-253.
WANG, Y., LIU, Y., LUO, J., QI, H., LI, X., NIN, M., LIU, M., SHI, D., ZHU, W. and CAO, Y., 2011. Metallomesogens based on platinum(II) complexes: Synthesis, luminescence and polarized emission. Dalton Trans., 40:5046-5051.
WASIAK, W. and URBANIAK, W., 1997. Journal of Chromotography A, 757: 137-143.
WEINER, H., 1969. Interaction of a spin-labeled analog of nicotinamide-adenine dinucleotide with alcohol dehydrogenase. I. Synthesis, kinetics and electron paramagnetic resonance studies, Biochemistry, 8:526-533.
WEINER, H., 1969. Interaction of a spin-labeled analog of nicotinamide-adenine dinucleotide with alcohol dehydrogenase. I. Synthesis, kinetics, and electron paramagnetic resonance studies, Biochemistry, 8:527-533.
WENWORTH, P., MCDUNN, J.E., WENTWORTH, A.D., TAKEUCHIC, NIEVA, J., JONES, T., BAUTISTA, C., RUEDI, J.M., GUTIERREZ, A., JANDA, K.D., BABIOR, B.M., ESCHNMOSER, A. and LERNER, R.A., 2002. Evidence for antibody-catalyzed ozone formationinbacterial killing and inflammation. Science, 298: 2195-2199.
WEST, M.J., DEKEL, A. & OEMLER, A., 1989. Astrophys. J. 336, 46.
WHEATE, N. J., WALKER, S., CRAIG, G. E., and OUN, R., 2010. The Status of Platinum Anticancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. Dalton Trans., Vol.39, No.35, 8113–8127.
WİELAND, H. and KÖGL, F., 1922. Chem. Ber., 55: 1798.
WİELAND, H. And OFFENBACHER, M., 1914. Chem. Ber. 47: 2111
WİELAND, H. and ROTH. K., 1920. Chem. Ber., 53: 210.
WİEN, R. W., MORİSETT, J. D. and MCCONNELL, M., 1972. Spin label-induced nuclear relaxation. Distances between bound saccharides, histidine-15, and tryptophan-123 on lysozyme in solu- tion, Biochemistry, 11:3707-3716.
WIEN, R. W., MORRISETT, J. D. and MCCONNELL, H. M., 1972. Spin-label-induced nuclear relaxa-tion. Distances between bound saccharides, histidine-15, and tryptophan-123 on lysozyme in solution, Biochemistry 11:3707-3716.
WILCOX, C.S., 2010. Effects of Tempol and Redox-cycling Nitroxides in Models of Oxidative Stress. Pharmacol. Ther., Vol.126, No.2, pp. 119-145.
WILCOX, R. D., and STRATIGOS, H. P., 1967. Varian Tech. Rep. Varian Ass., Palo Alto, California.
WONG, S. S., QUIGGLE, K., TRIPLETT, C. and BERLINER, L. J., 1974. Spin-labeled sulfonyl fluorides as active site probes of protease structure. II. Spin label syntheses and enzyme inhibition, J. Biol. Chem., 249:1678-1682.
WU, Y. TANG, W. LI, C. L. LIU, J. W. MIAO, L. D. HAN, J. and LAN, M. B., 2006. Cytotoxicity of a newly synthesized nitroxide derivative of 4-ferrocenecarboxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl in high metastatic lung tumor cells. Pharmazie, 61: 1028–1033.
YOSHIKAWA, T., TOYOKUNI, S., YAMAMOTO, Y. and NAITO, Y., 2000. Free radicals in Chemistry Biology and Medicine, OICA International,(UK). 580p.
YOSHIKAWA, T., TOYOKUNI, S., YAMAMOTO, Y. and NAITO, Y., 2000. Free radicals in Chemistry Biology and Medicine, OICA International, London.
YOUSIF, E., SALIH, N. and SALIMON, J., 2011. Improvement of the

photostabilization of PVC films in the presence of 2 N-salicylidene-5-(substituted)-1,3,4-hiadiazole. J. Appl Polym Sci., 120:2207-2214.

YOUSIF, E., SALIMON, J., SALIH, N. and AHMED, A., 2012. Improvement of the photostabilization of PMMA films in the presence 2 N-salicylidene-5-(substituted) 1,3,4-thiadiazole. J King Saud University Sci., 24:131-137

ZAINAB, H., YOUSIF, E., AHMED, A. and ALTAIE, A., 2014. Hussain et al. Organic and Medicinal Chemistry Letters., 4:1.

ZANOCCO, A. L. CANETEM., A. Y. and MELENDEZ, M. X., 2000."A Kinetic Study of the Reaction between 2-p-methoxyphenyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-one and 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyl-n-oxide". Bol. Soc. Chil. Quím., 45: 123-129.

ZAVOISKY, E., 1945. "Paramagnetic Relaxation''. J. Phys., 9; 211-245.

ZENHÄUSERN, A. and ZOLLINGER, H., 1962. Assoziation bei azoverbindungen II: Einfluss der assoziation auf das tautomere gleichgewich von 4-dimethylamino-azobenzol- derivaten, Helv. Chim. Acta, 45(6): 1890-1898.

ZHAO, M. M., LI, J., MANO, E., SONG, Z. J. and TSCHAEN, D. M., 2005. "Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite catalyzed by TEMPO and Bleach: 4-Methoxyphenylacetic Acid", Org. Synth., 81: 195.

ZHU, D. and VAN OOIJ, W. J., 2004. Progress In Inorganic Coatings, 49:42-53.

ZOLİNGER, H., 1961. Methods of Preparing Diazo Compounds, Azo and Diazo Chemistry,15.

ZOLLINGER, H., 1961. Methods of Preparing Diazo Compounds, Azo and Diazo Chemistry,15.

ZOLLINGER, H., 1991. Colour Chemistry, 2nd E., VCH, Werheim, New York, s: 134.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	:	Ramazan TATSIZ
Uyruğu	:	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Yeri	:	Şanlıurfa
Telefon	:	0506 935 37 74
e-mail	:	rtatsiz@harran.edu.tr rtatsiz@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Urfa Lisesi, Merkez, Şanlıurfa	1998
Üniversite	:	Harran Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa	2004
Yüksek Lisans	:	Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa	2007
Doktora	:	Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa	2015

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2005 - 2007	Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi
2008 - 2010	Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	Petrol Araştırma Laboratuarı(Analiz)
2011 -	T.C. MEB Abdulkadir Göncü Anadolu Lisesi, Şanlıurfa	Kimya Öğretmeni

UZMANLIK ALANI

Fosfazenler, Sentez, Spektroskopi, Schiff Bazları, Azo Boyaları ve Nitroksit Radikalleri

YABANCI DİLLER

İngilizce

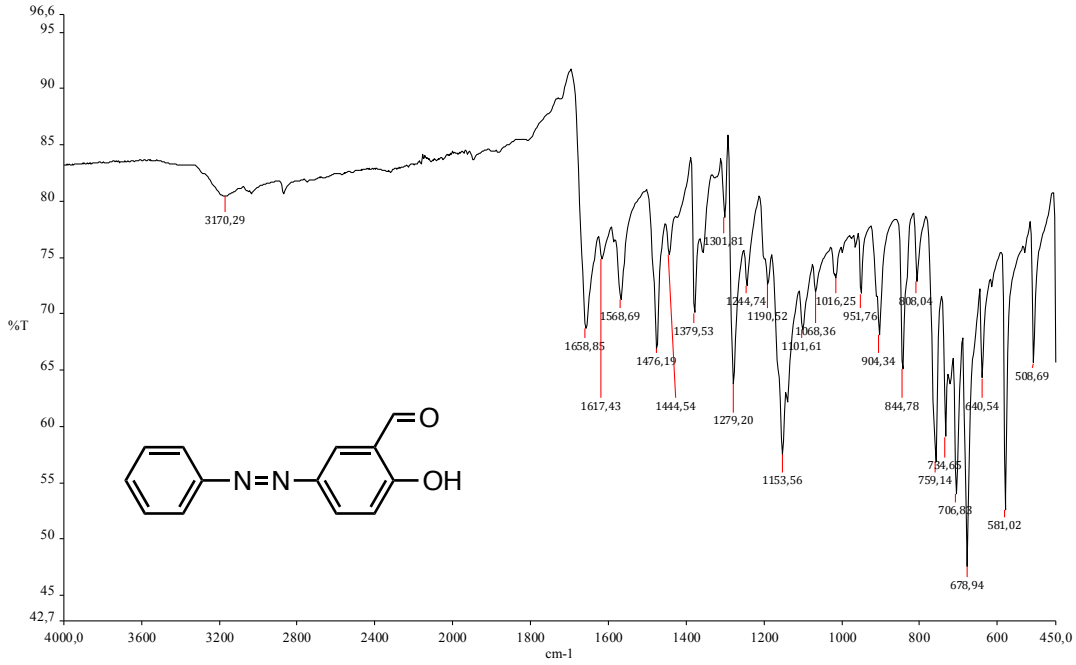
YAYINLAR

TATSIZ, R., KASUMOV, V.T., TUNC, T., and HÖKELEK, T., 2015. Crystal structure of 4-({5-[(E)-(3,5-difluorophenyl)-diazenyl]-2-hydroxybenzylidene }amino)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, Acta Cryst. E. 71: 864–866.

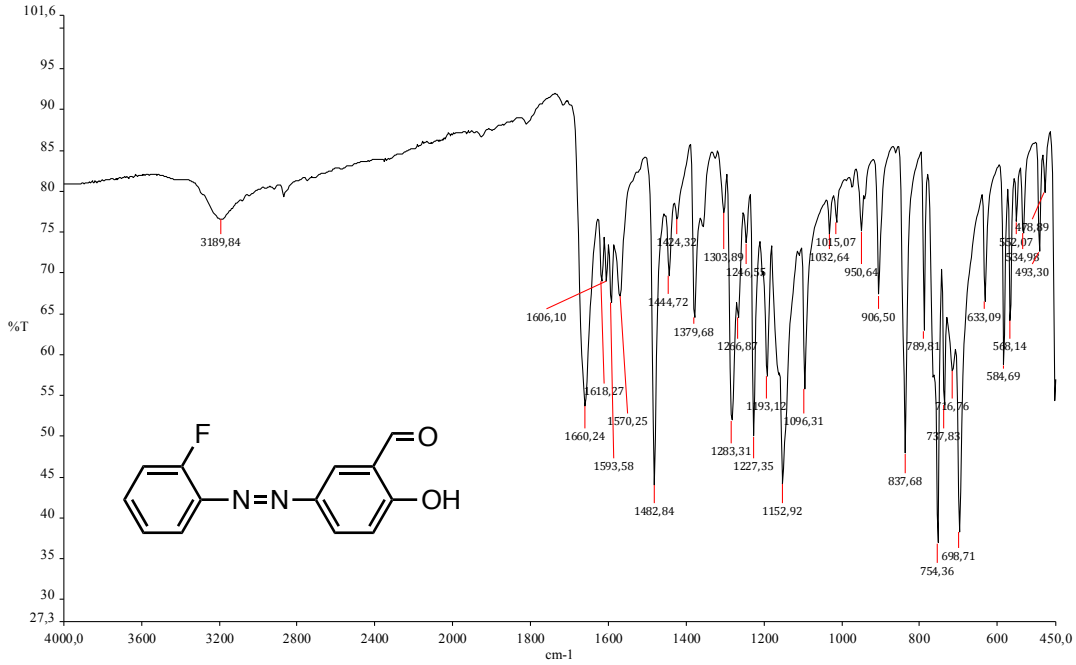
ASLAN, F., DEMİRPENCE, Z., TATSIZ, R., TÜRKMEN, H., ÖZTÜRK, A. İ. and ARSLAN, M., 2008. "The Synthesis, Characterization and Photophysical Properties of Some New Cyclotriphosphazene Derivatives Bearing Schiff Base,"Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie,634:1140-1144.

EKLER

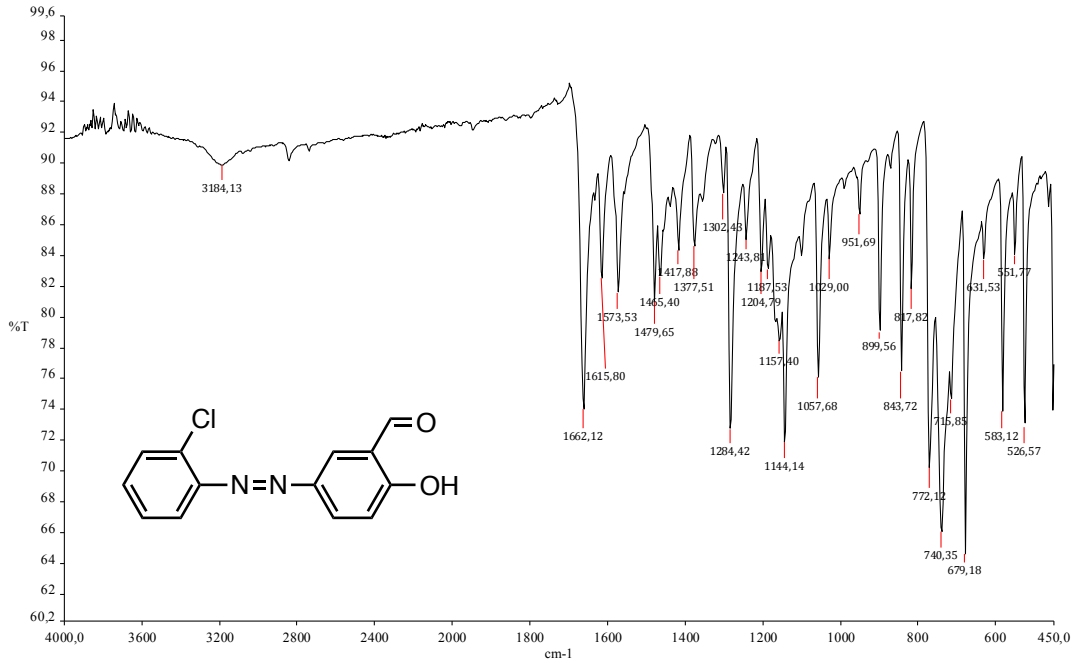
Ek-1 Sentezlenen bileşiklerin FT-IR/ATR spektrumları



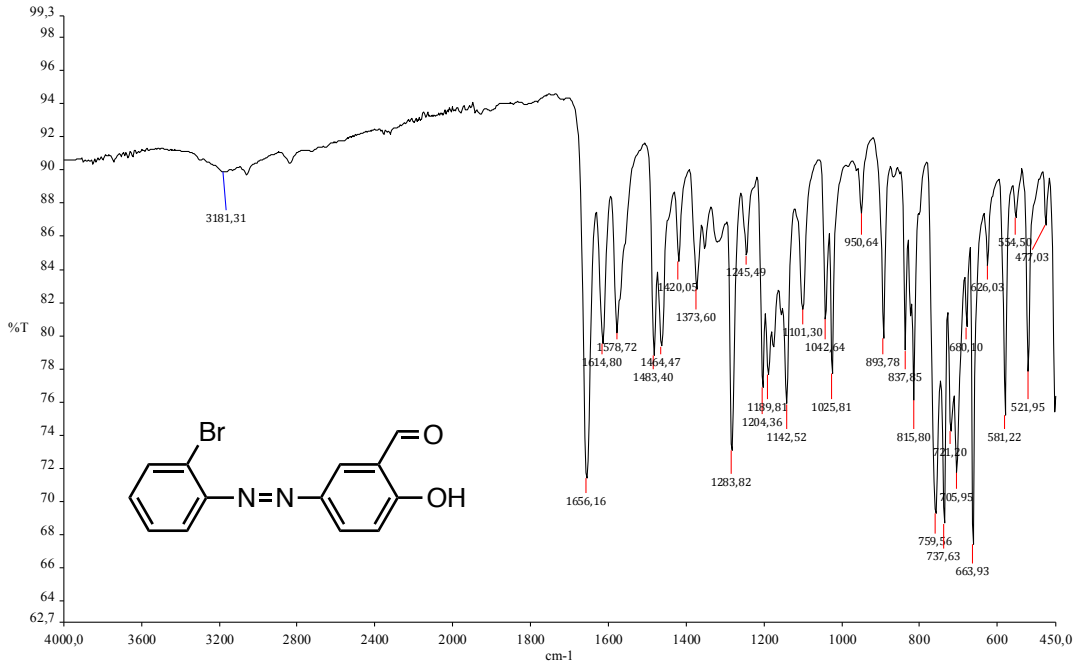
Ek-1 Şekil 1.1. 2-hidroksi-5-(fenildiazenil)benzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4a)**



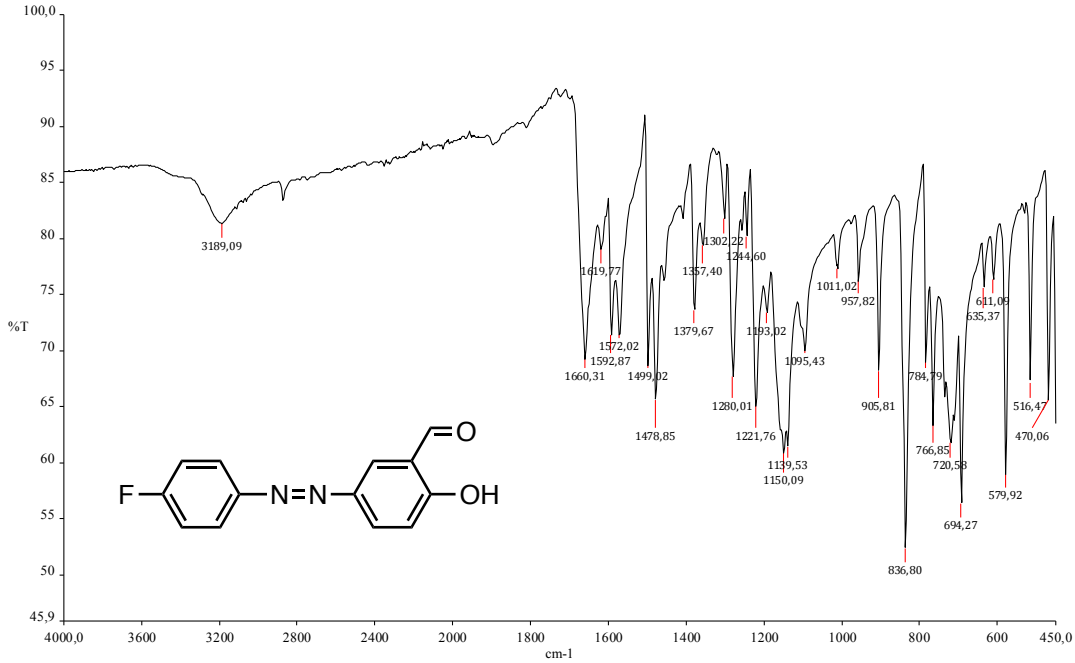
Ek-1 Şekil 1.2. 5-((2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4b)**



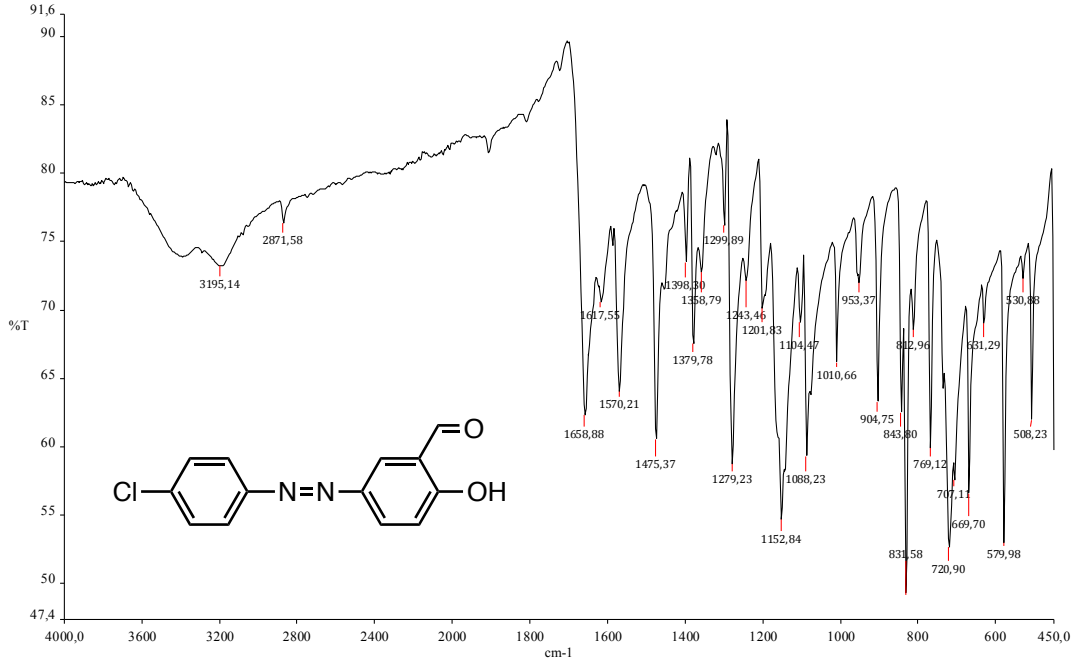
Ek-1 Şekil 1.3. 5-((2-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4c)**



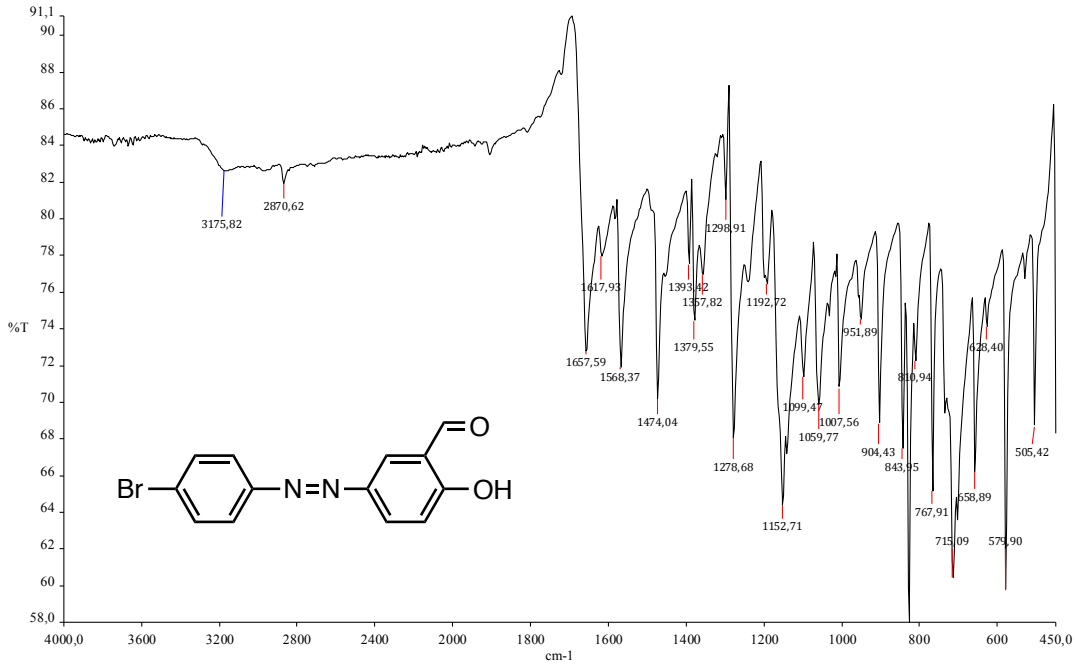
Ek-1 Şekil 1.4. 5-((2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4d)**



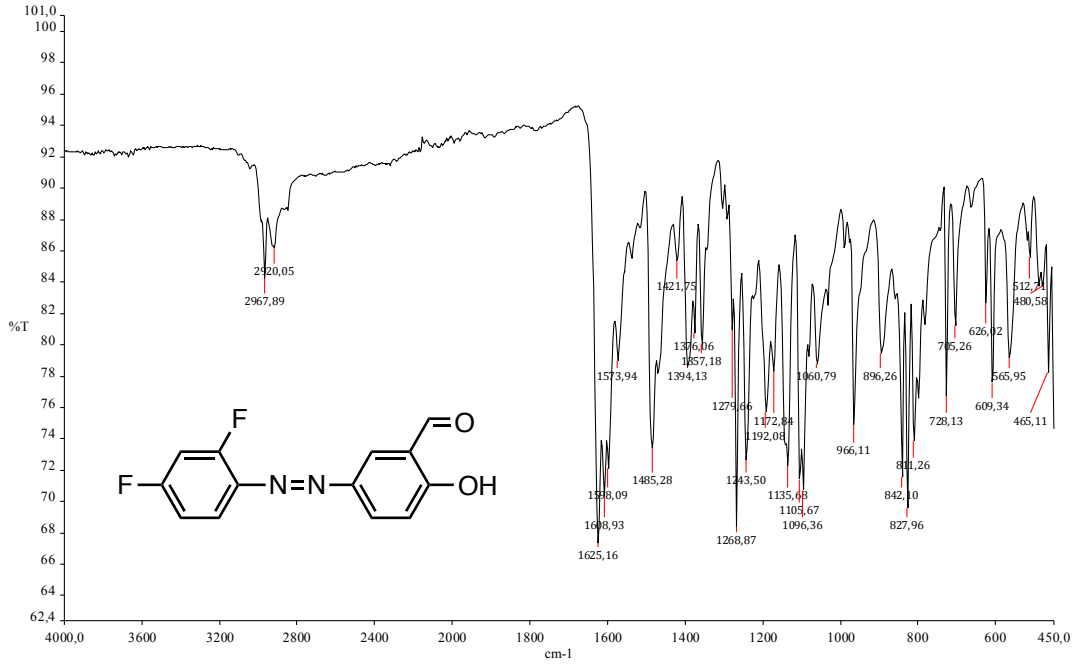
Ek-1 Şekil 1.5. 5-((4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4e)**



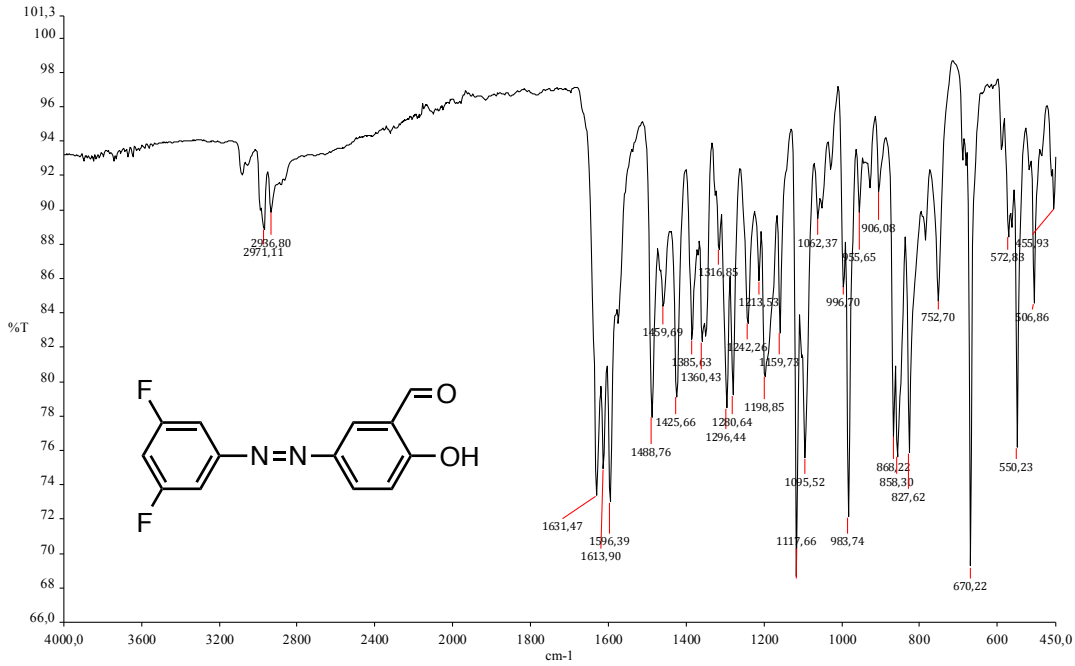
Ek-1 Şekil 1.6. 5-((4-klolorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4f)**



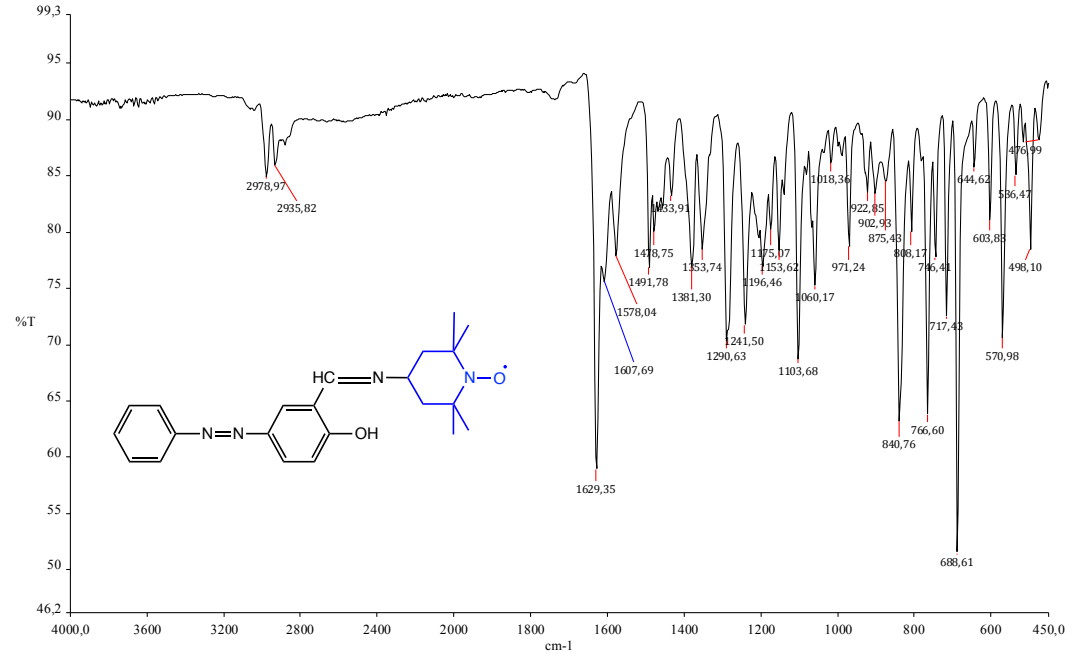
Ek-1 Şekil 1.7. 5-((4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4g)**



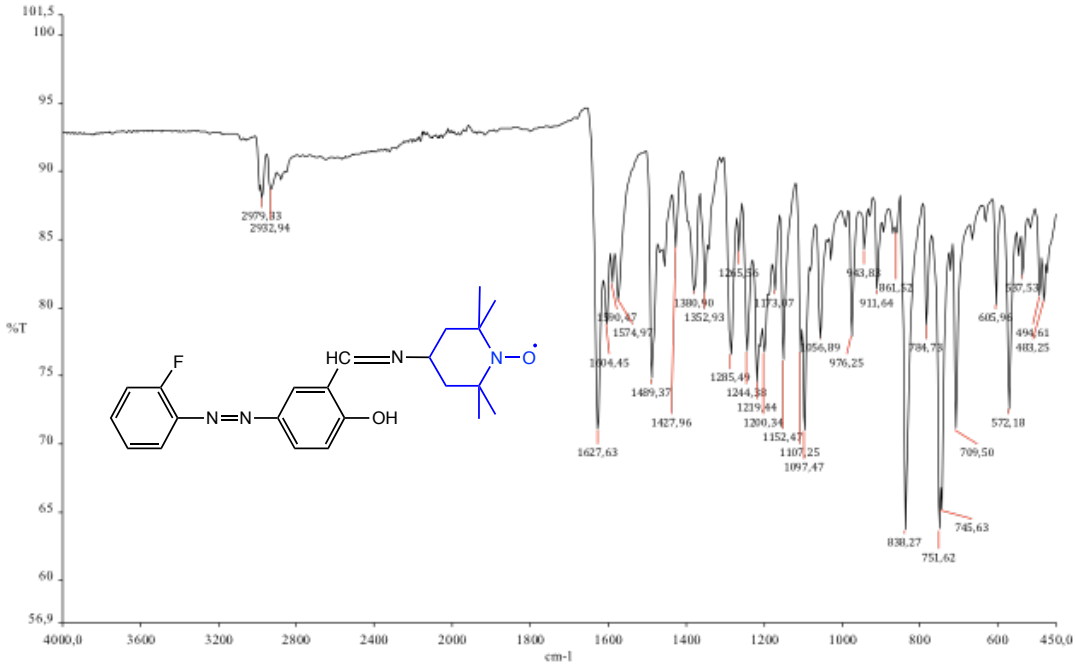
Ek-1 Şekil 1.8. 5-((2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4h)**



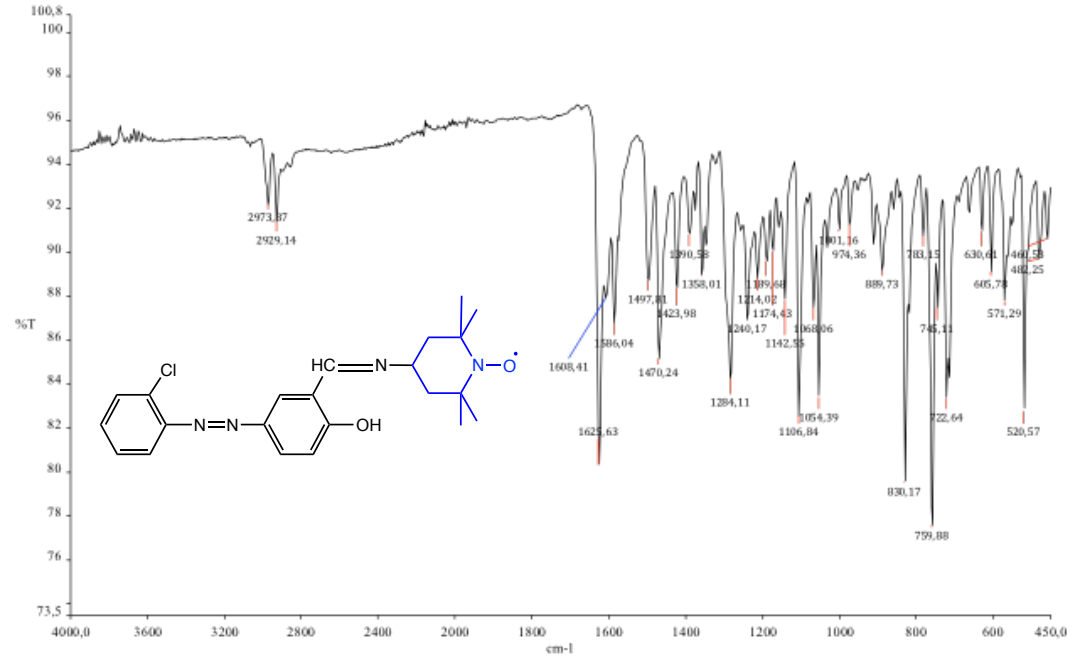
Ek-1 Şekil 1.9. 5-((3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzaldehit FT-IR/ATR spektrumu **(4i)**



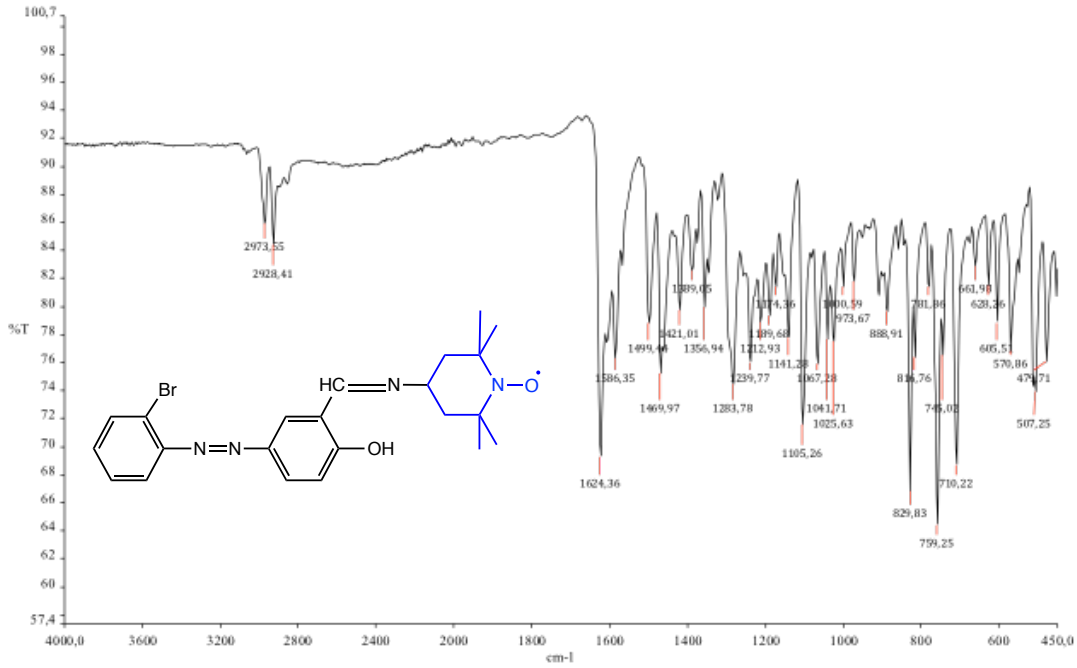
Ek-1 Şekil 1.10. 4-((2-hidroksi-5-((E)fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6a)**



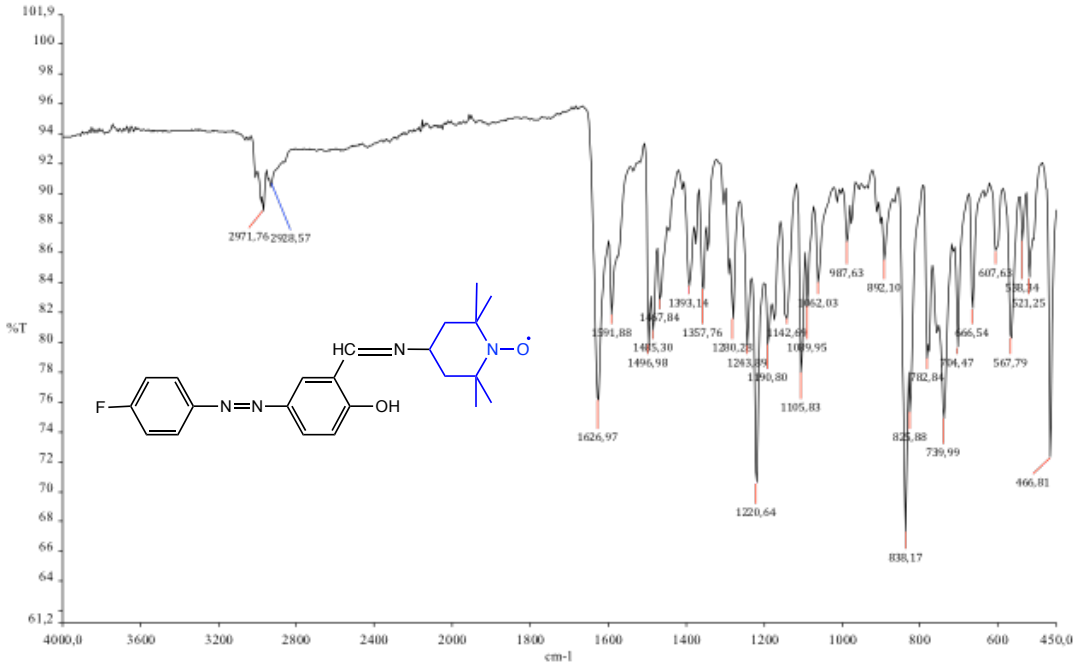
Ek-1 Şekil 1.11. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6b)**



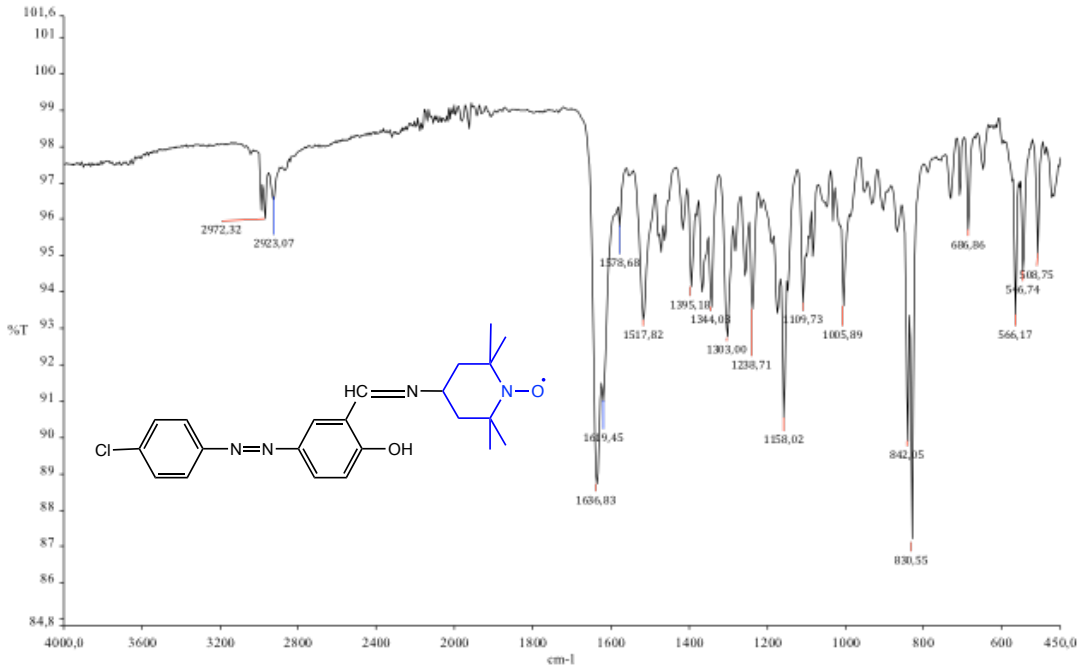
Ek-1 Şekil 1.12. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6c)**



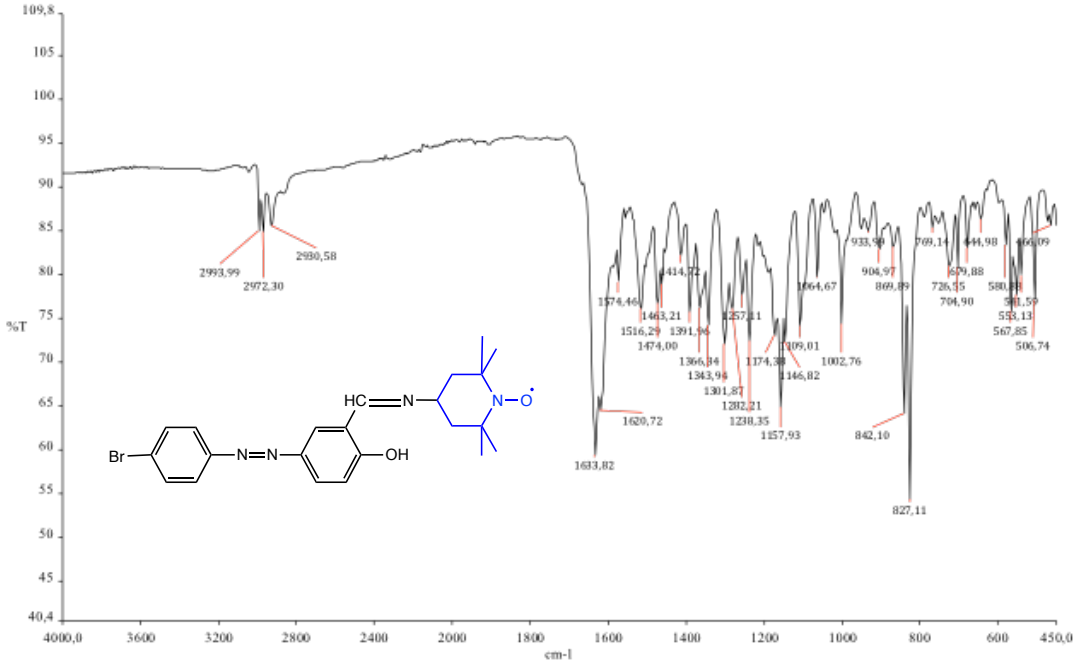
Ek-1 Şekil 1.13. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6d)**



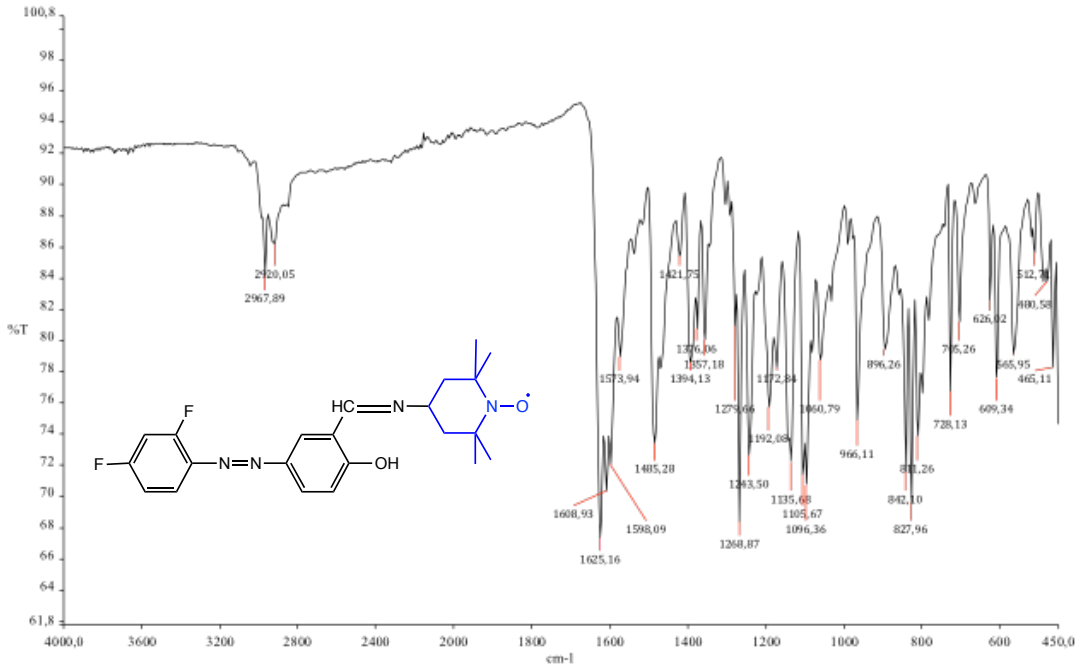
Ek-1 Şekil 1.14. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6e)**



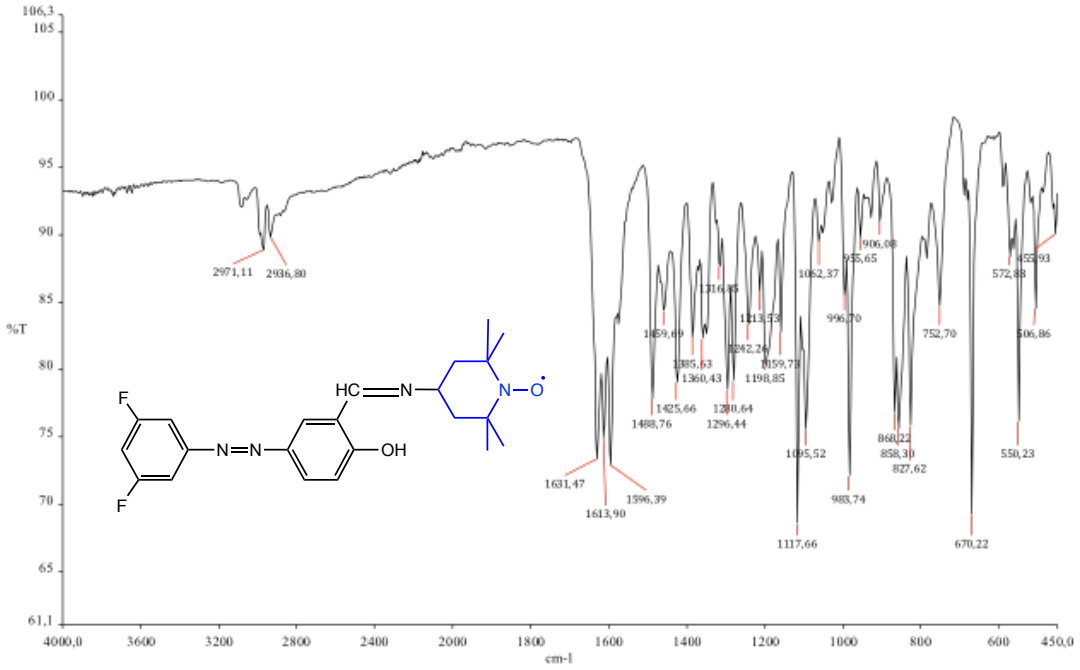
Ek-1 Şekil 1.15. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6f)**



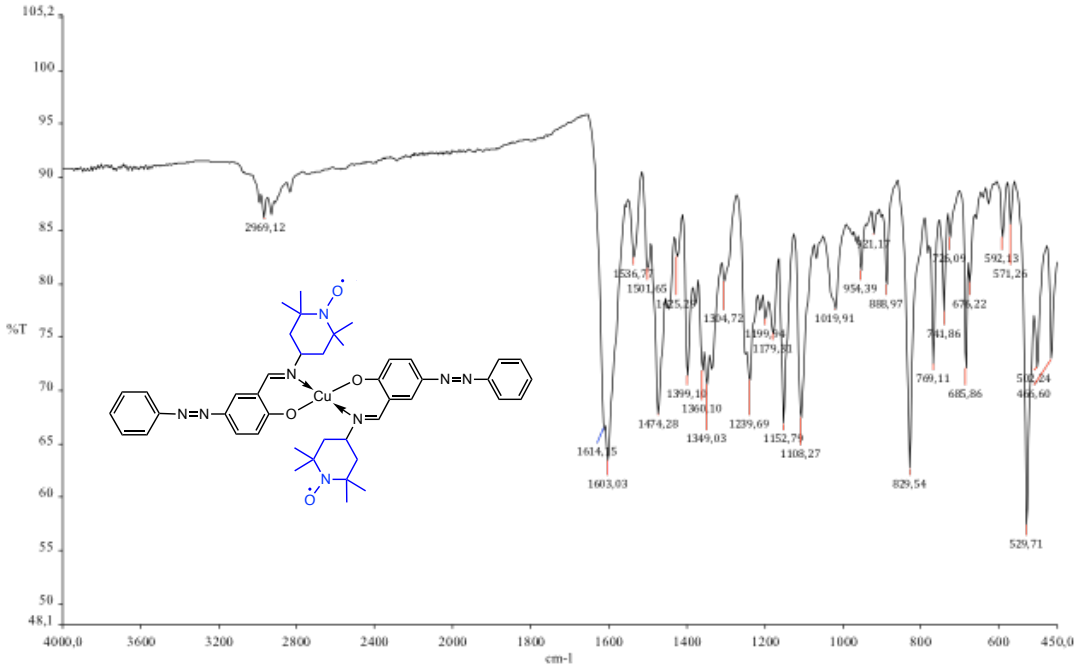
Ek-1 Şekil 1.16. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6g)**



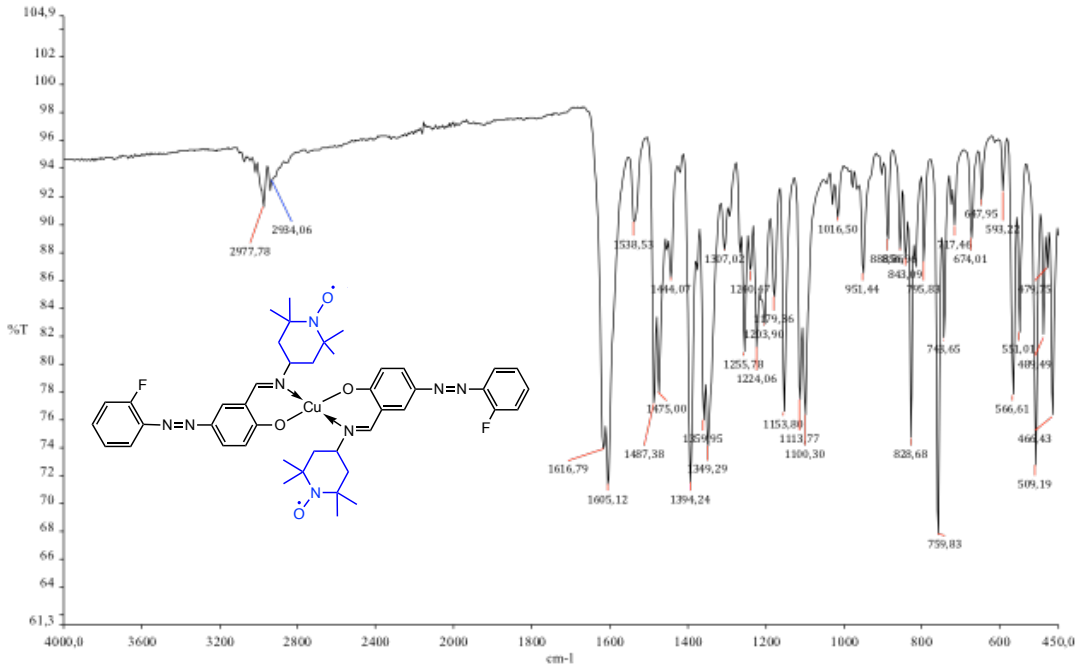
Ek-1 Şekil 1.17. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6h)**



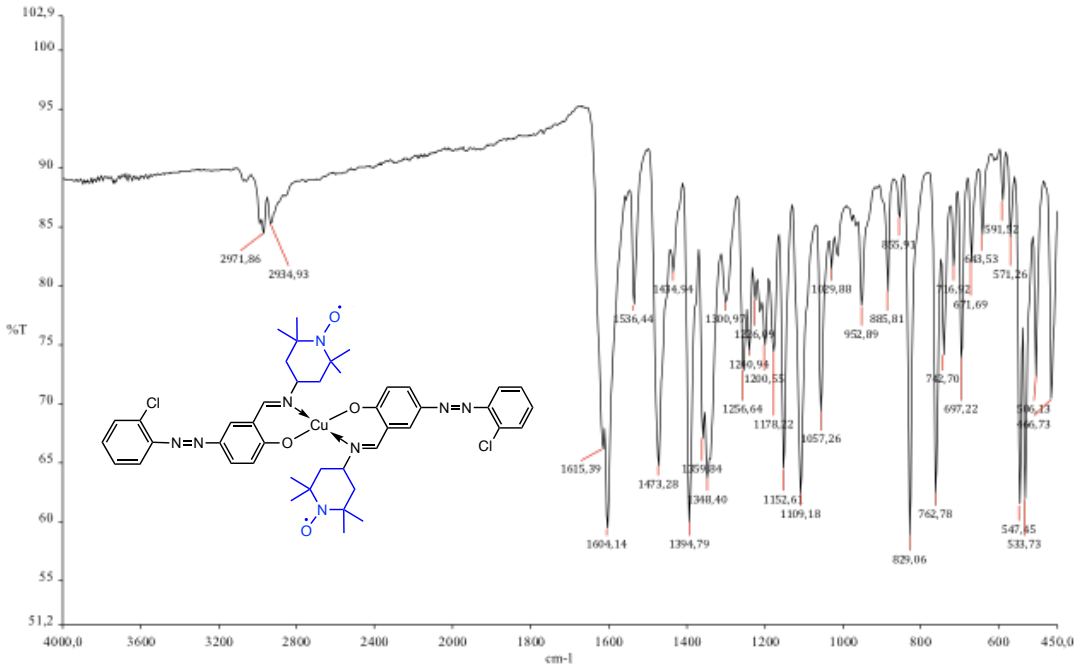
Ek-1 Şekil 1.18. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil FT-IR/ATR spektrumu **(6i)**



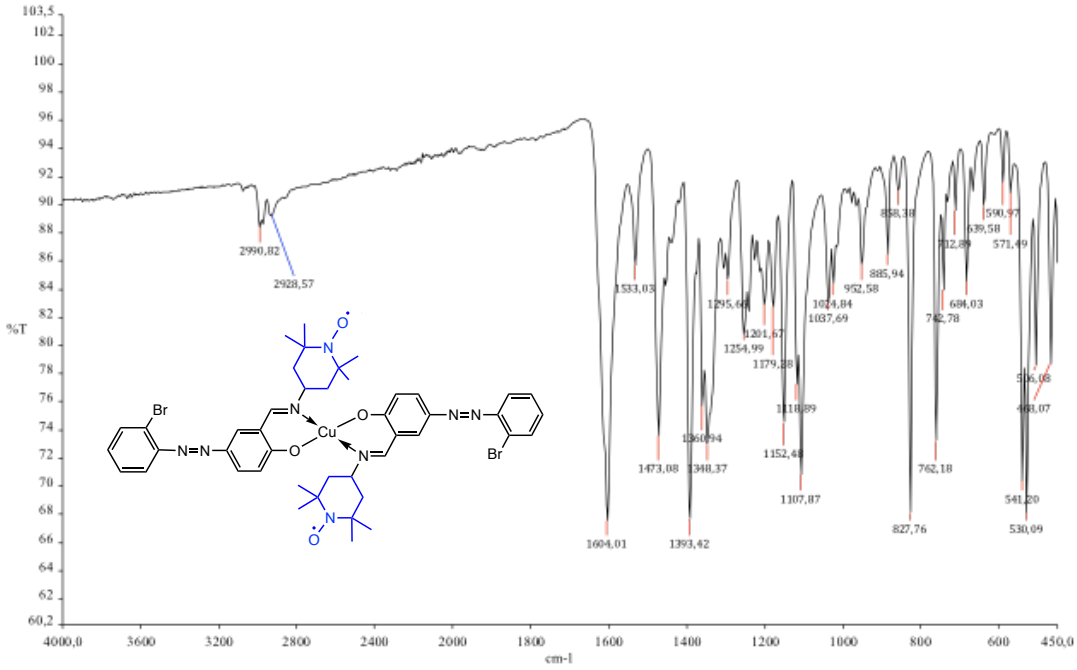
Ek-1 Şekil 1.19. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7a)**



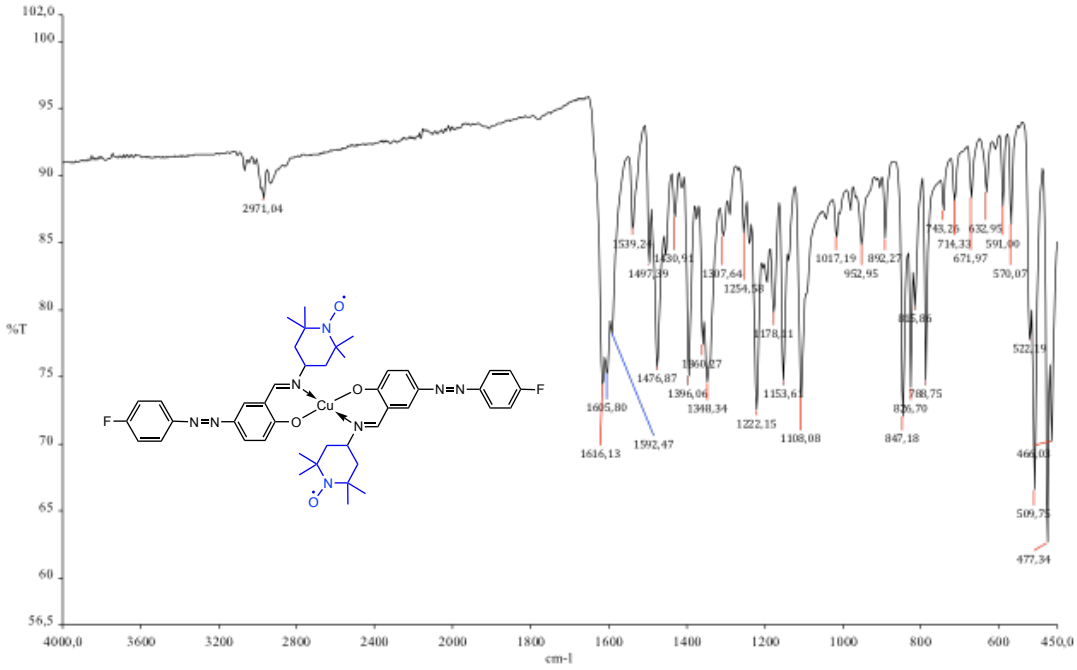
Ek-1 Şekil 1.20. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7b)**



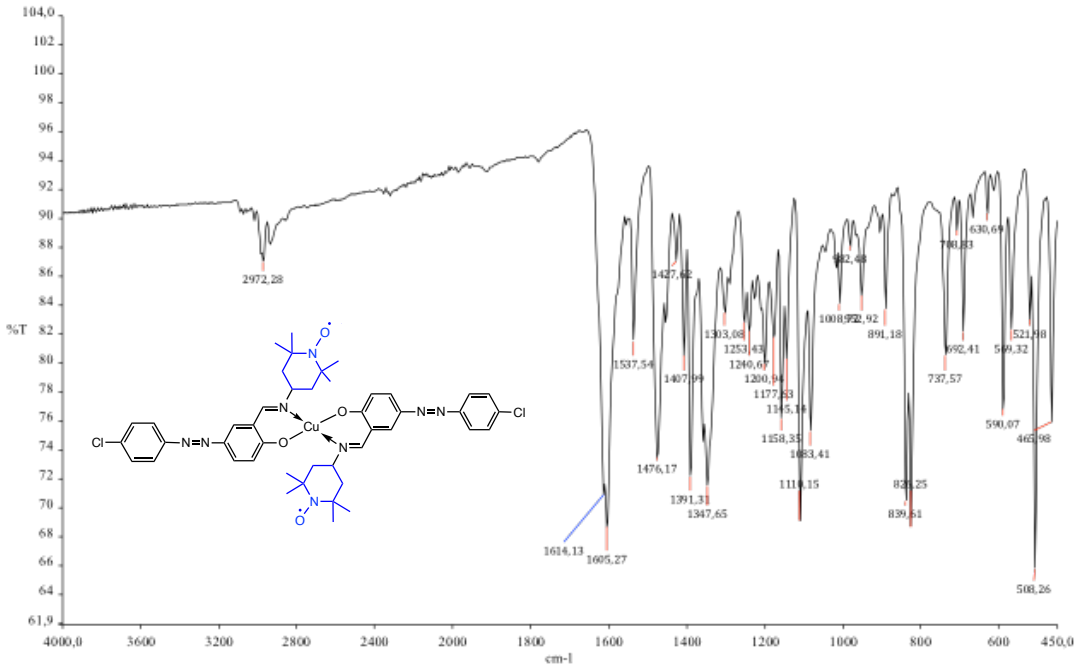
Ek-1 Şekil 1.21. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7c)**



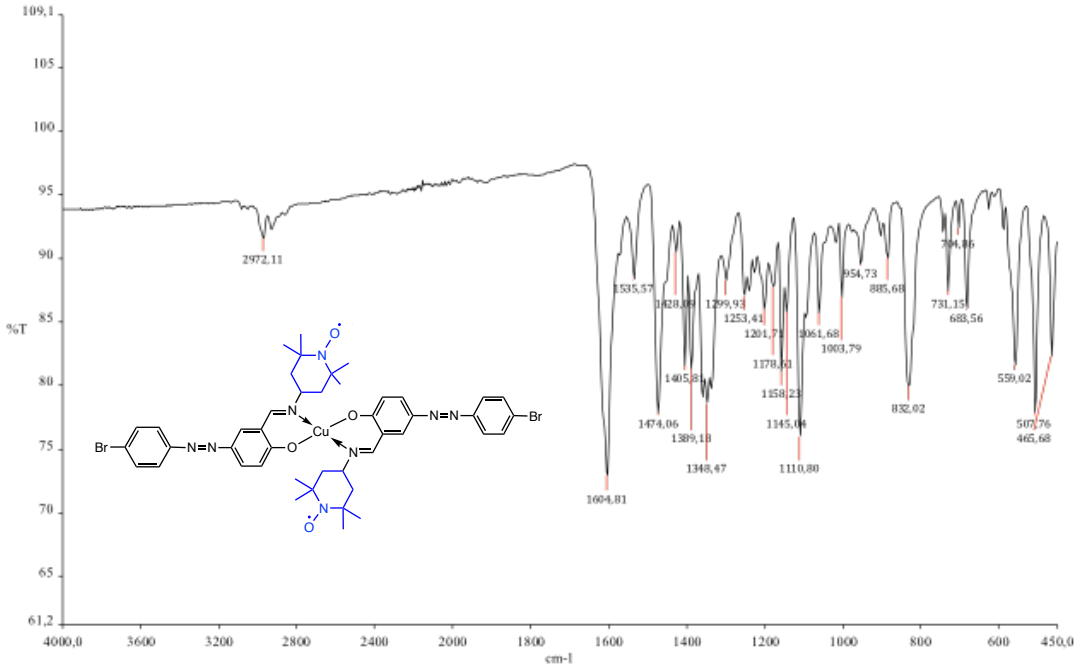
Ek-1 Şekil 1.22. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7d)**



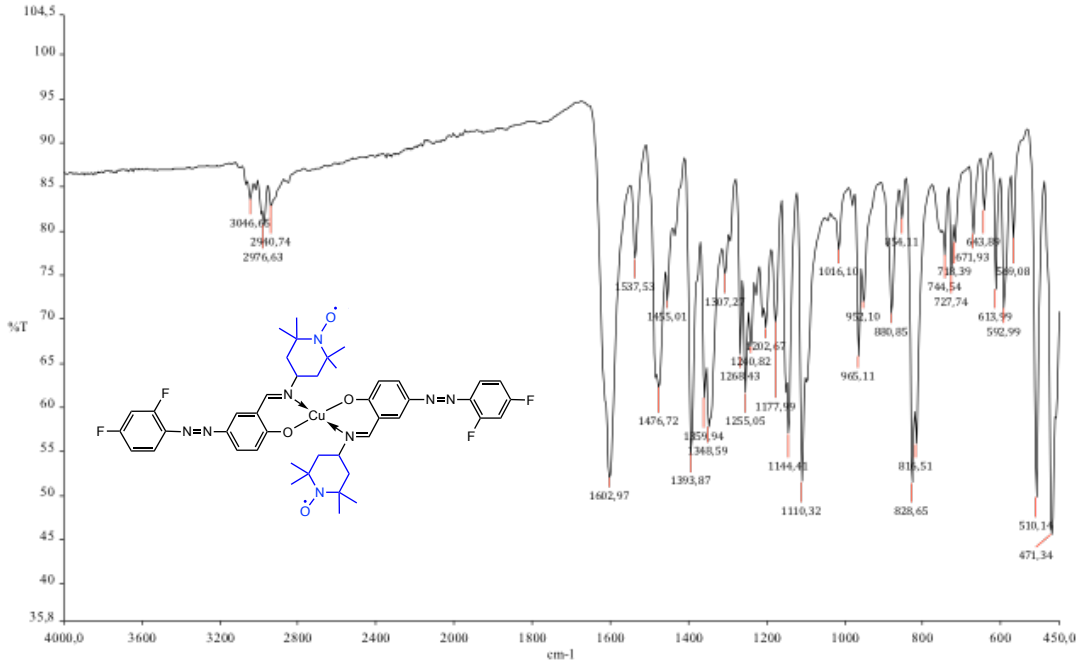
Ek-1 Şekil 1.23. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7e)**



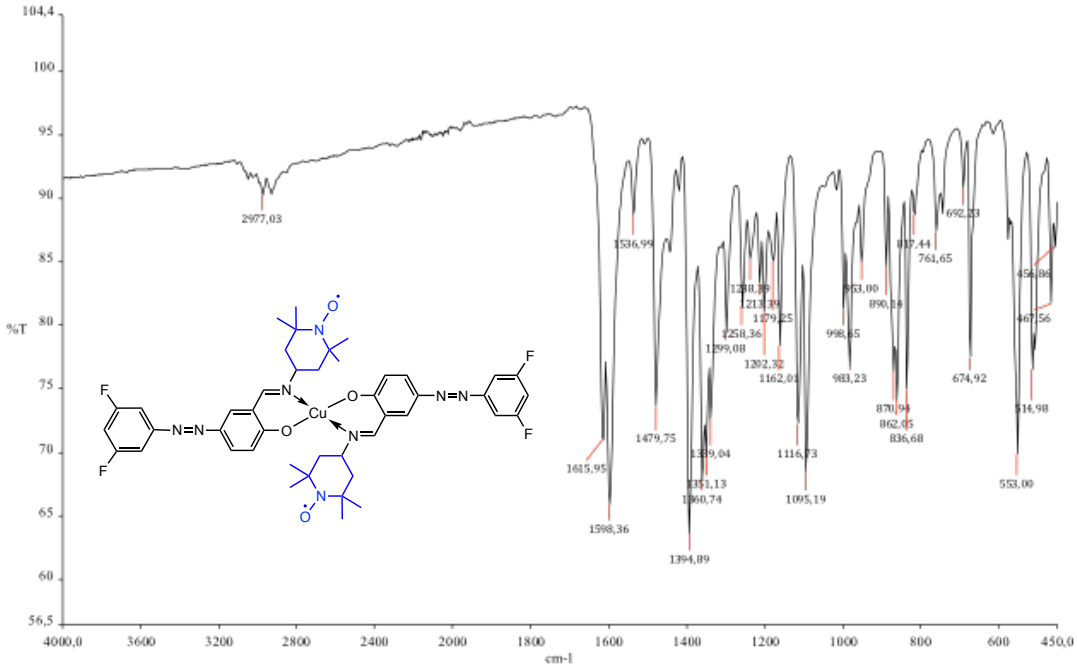
Ek-1 Şekil 1.24. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu (7f)



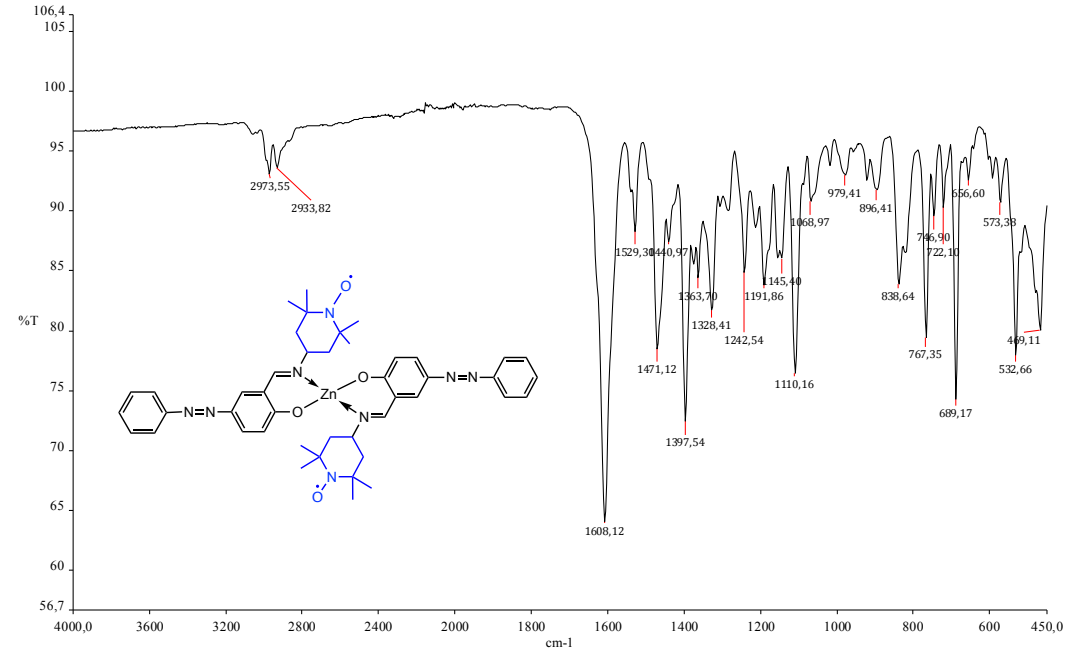
Ek-1 Şekil 1.25. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7g)**



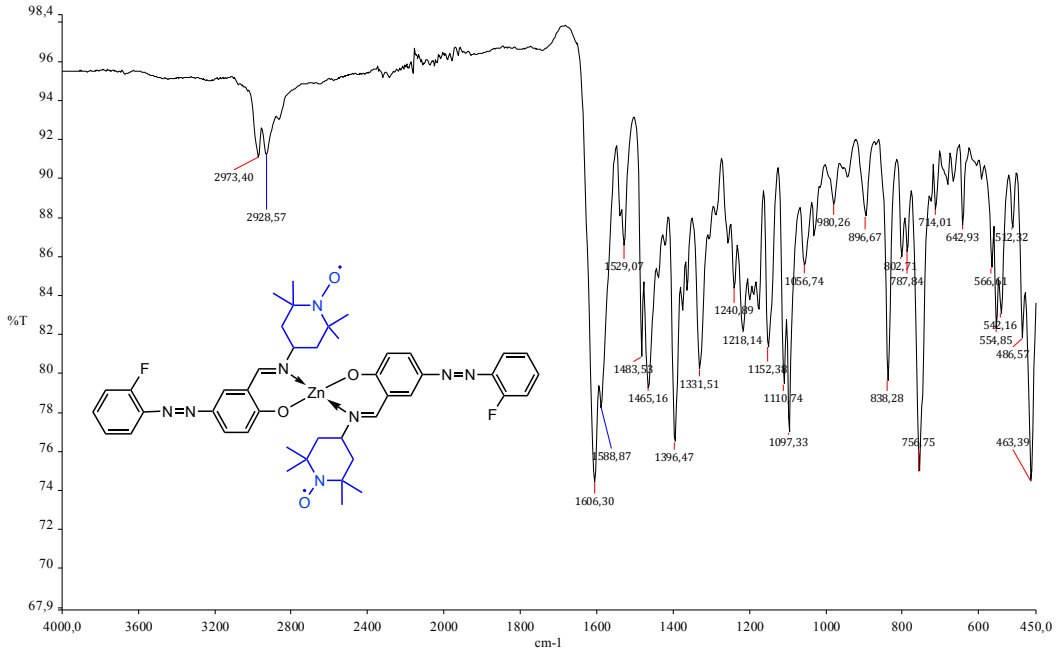
Ek-1 Şekil 1.26. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7h)**



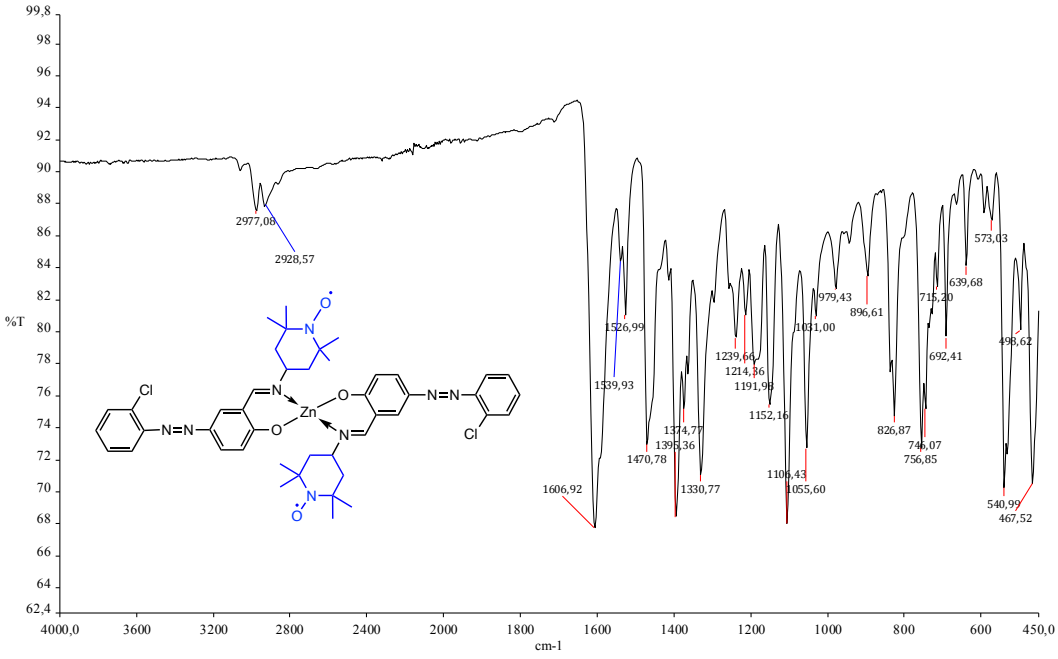
Ek-1 Şekil 1.27. 4-((5-((*E*)-(3,5- diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Cu(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(7i)**



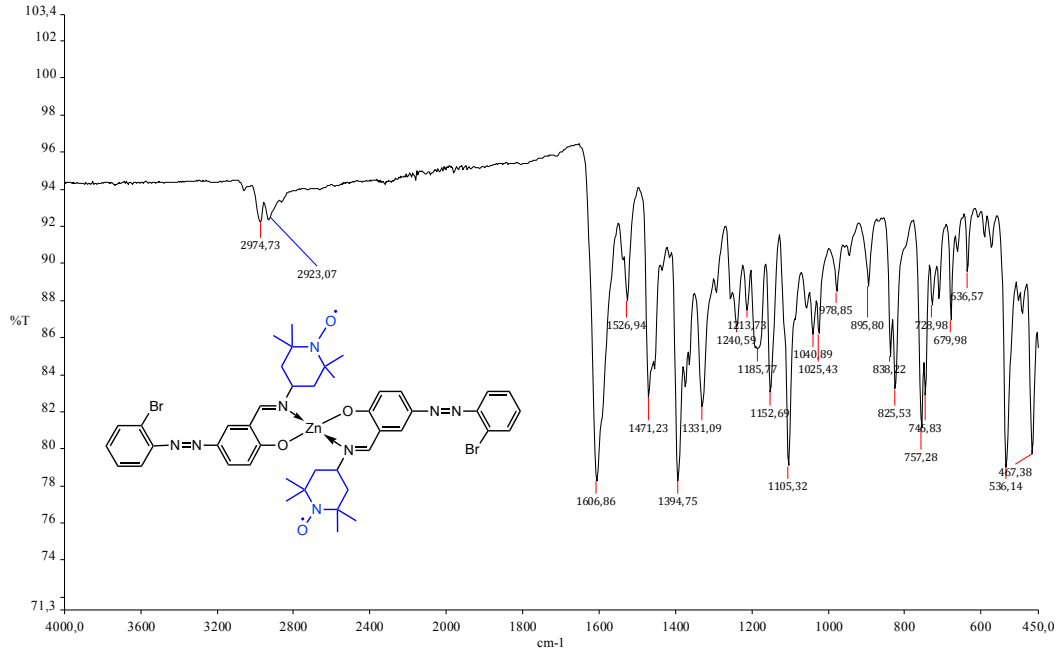
Ek-1 Şekil 1.28. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8a)**



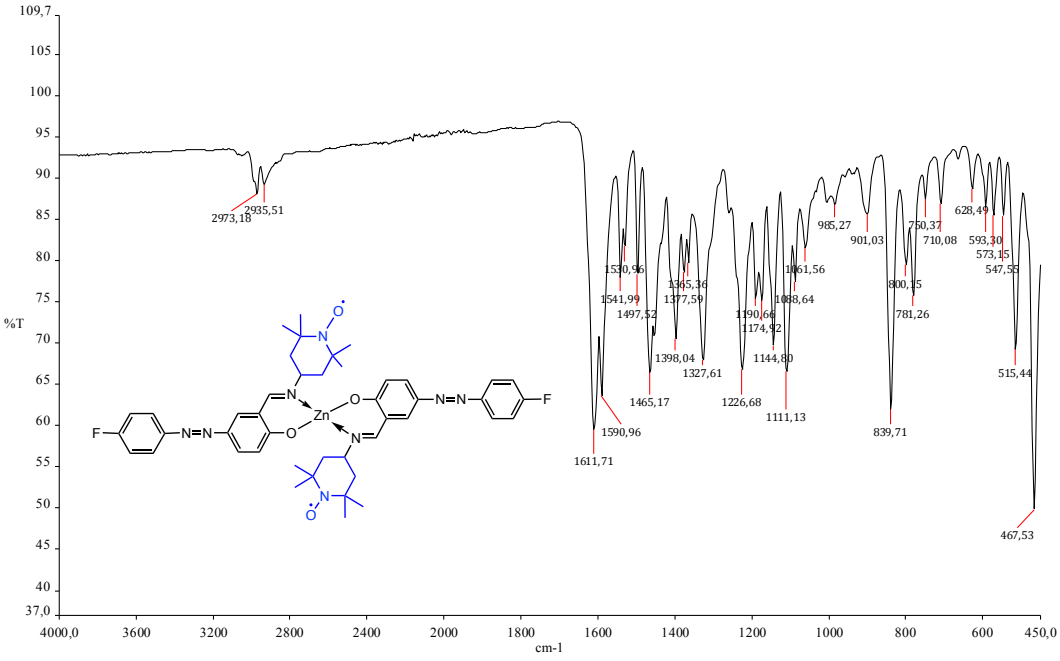
Ek-1 Şekil 1.29. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8b)**



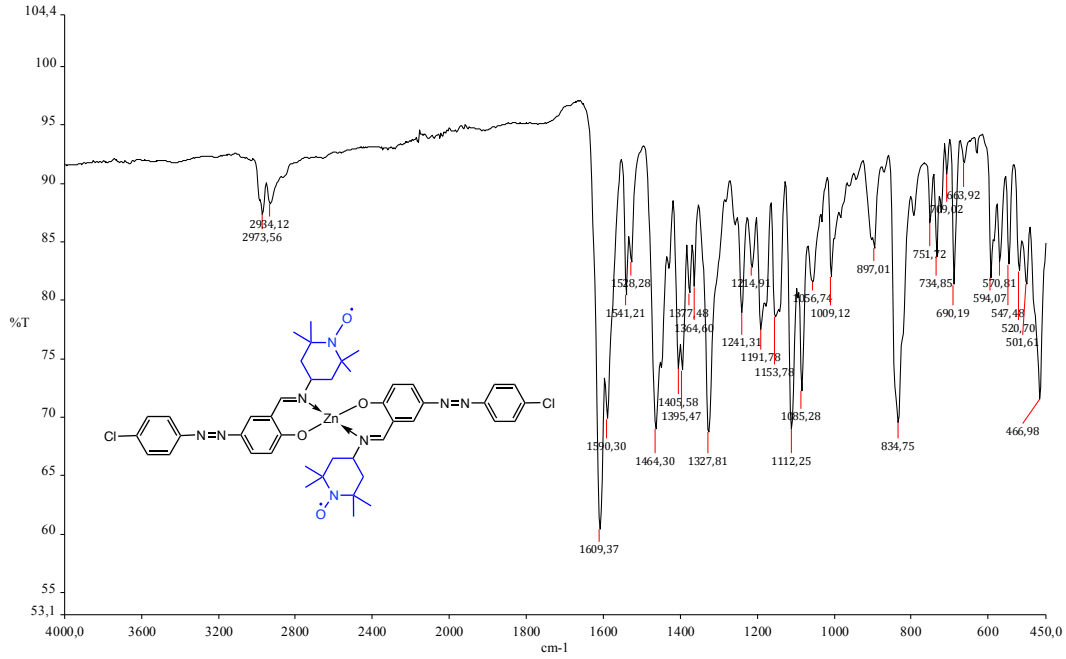
Ek-1 Şekil 1.30. 4-((5-((E)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8c)**



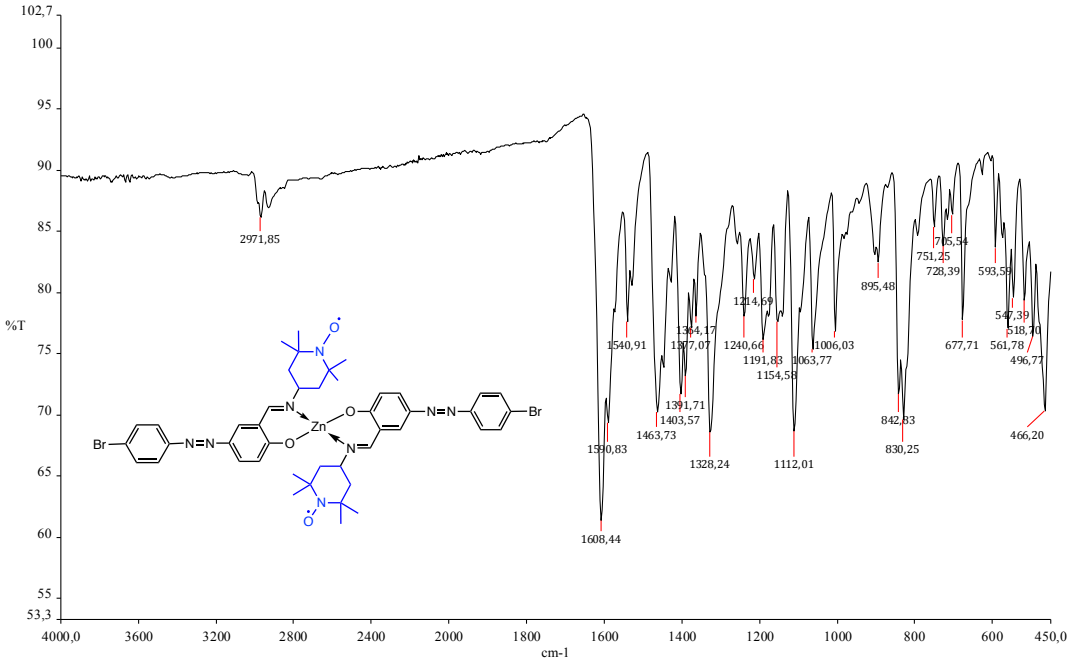
Ek-1 Şekil 1.31. 4-((5-((E)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8d)**



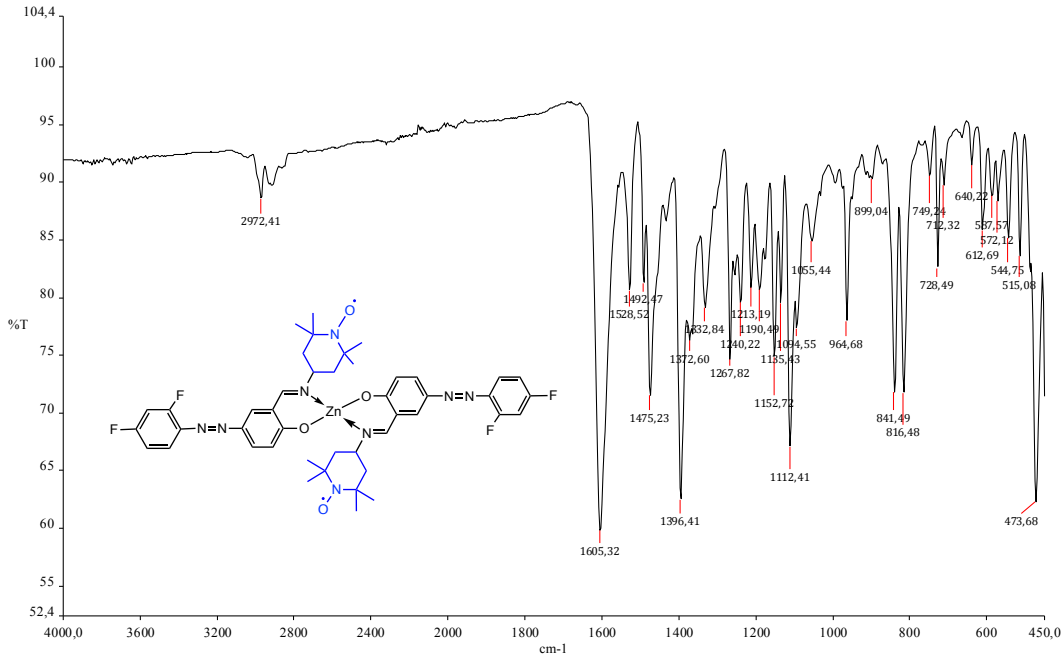
Ek-1 Şekil 1.32. 4-((5-((E)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8e)**



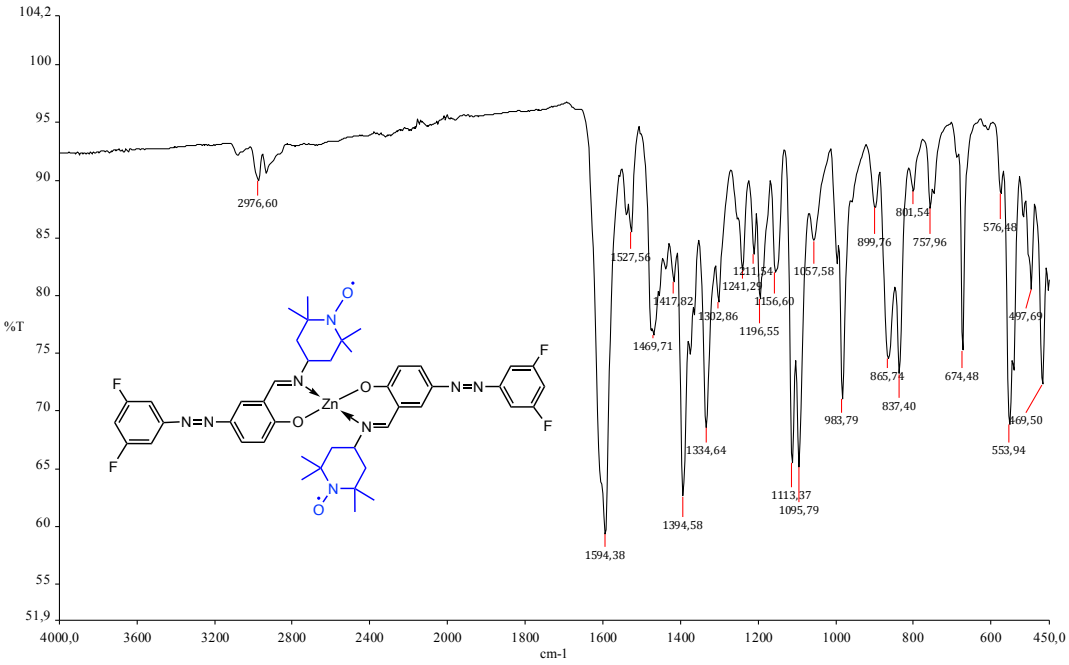
Ek-1 Şekil 1.33. 4-((5-((E)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8f)**



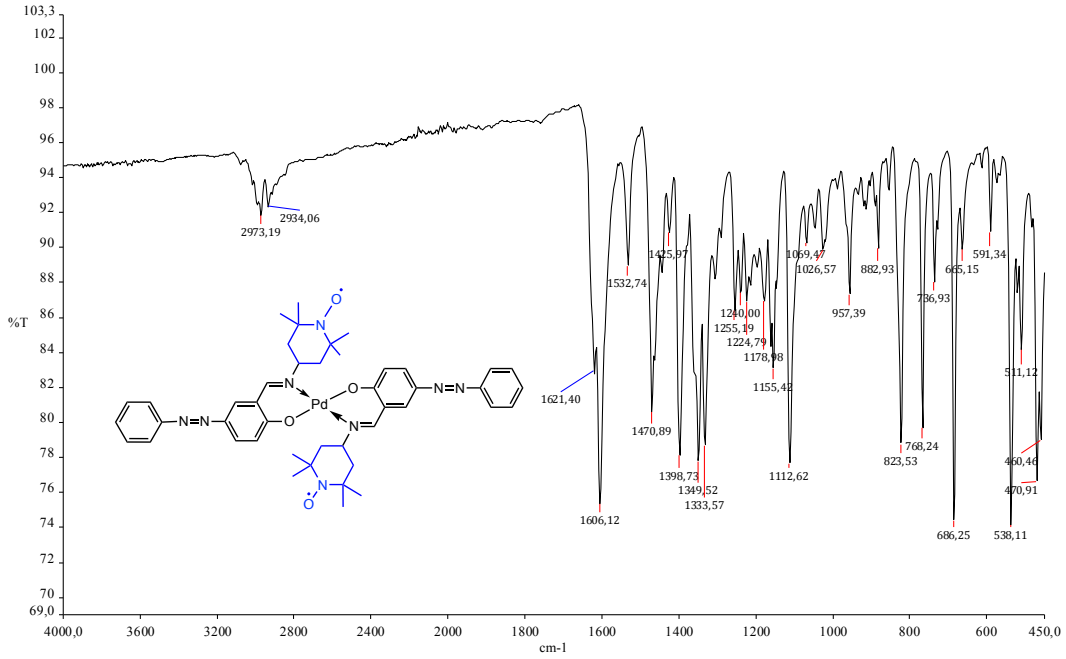
Ek-1 Şekil 1.34. 4-((5-((E)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8g)**



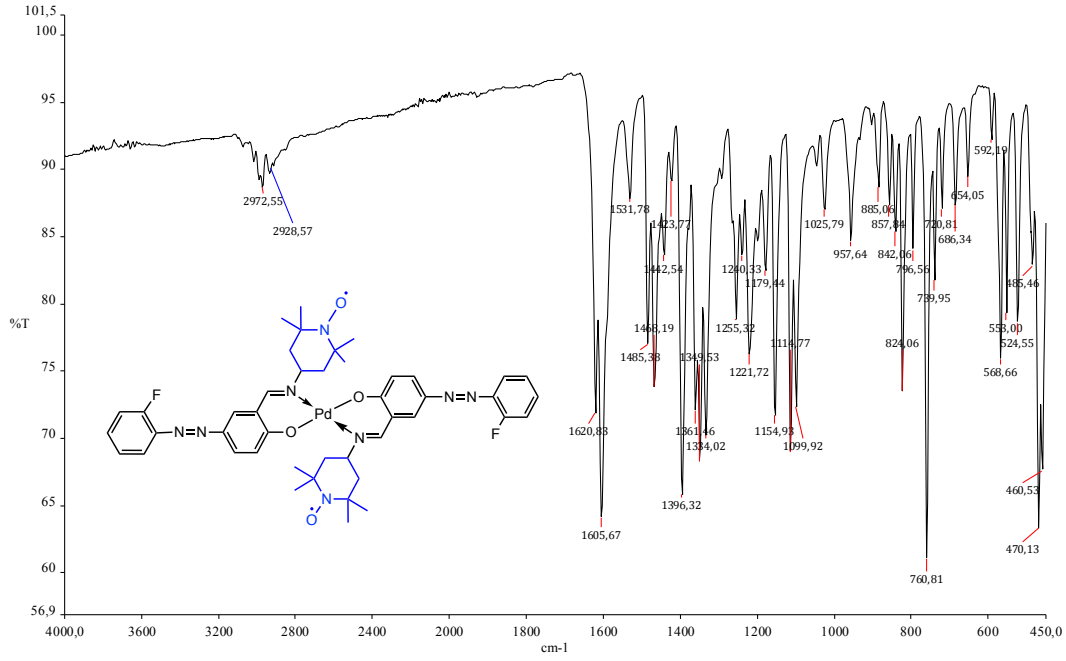
Ek-1 Şekil 1.35. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8h)**



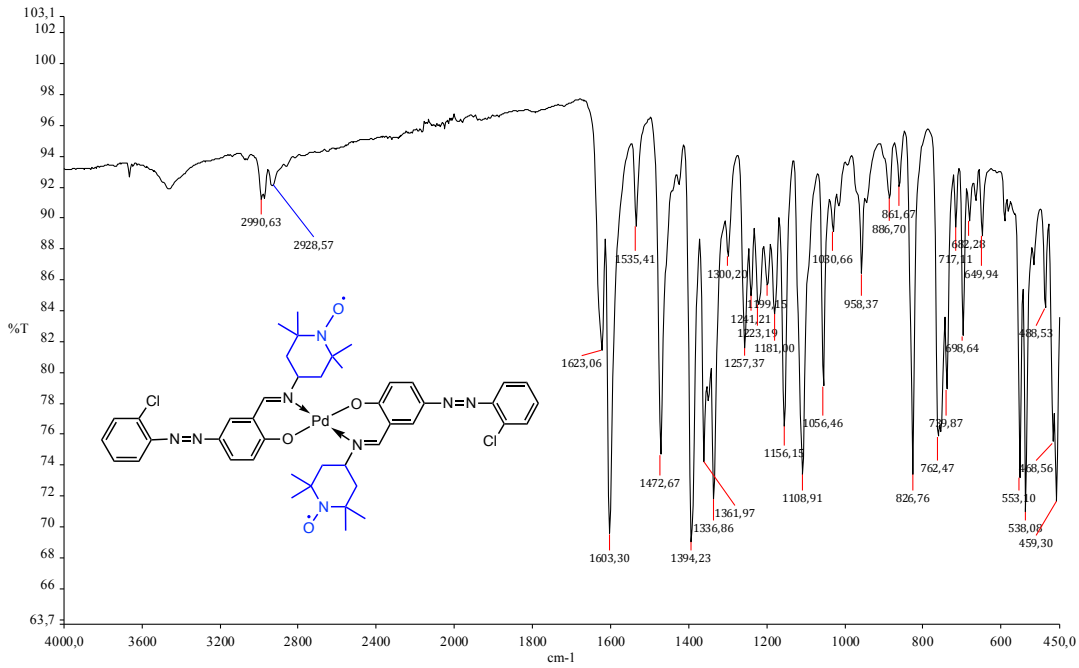
Ek-1 Şekil 1.36. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(8i)**



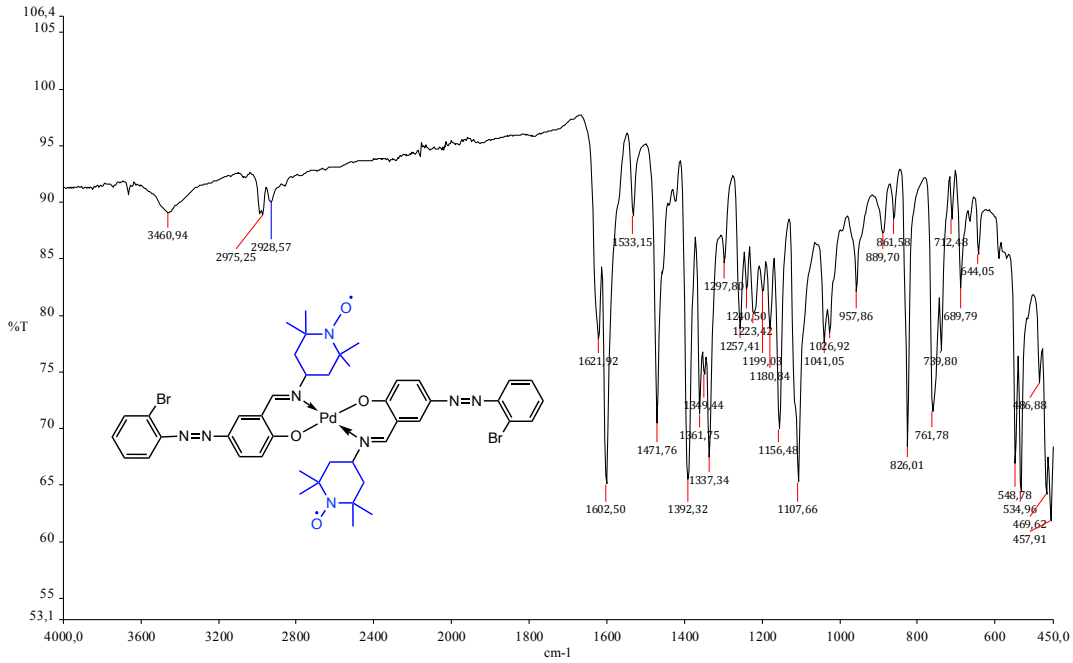
Ek-1 Şekil 1.37. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9a)**



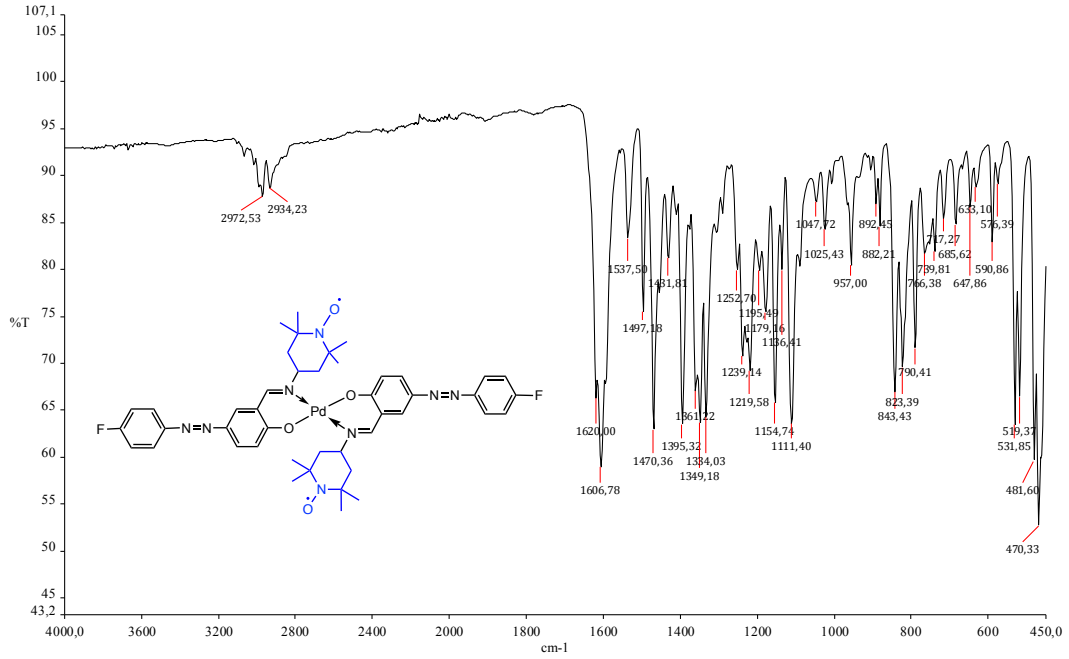
Ek-1 Şekil 1.38. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9b)**



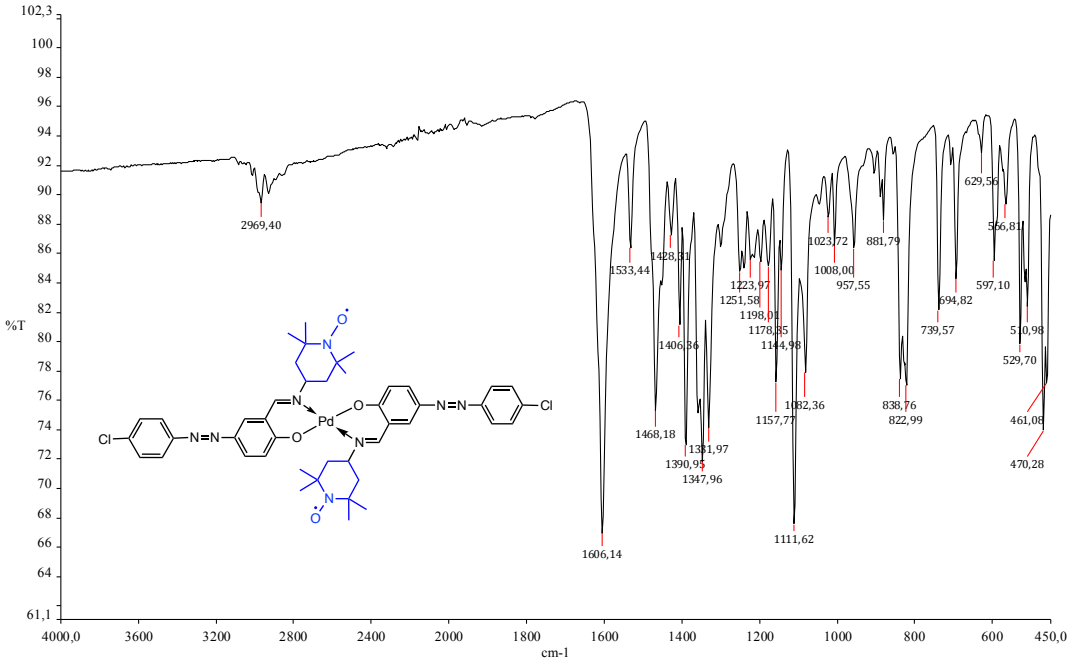
Ek-1 Şekil 1.39. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenzilidin)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu (9c)



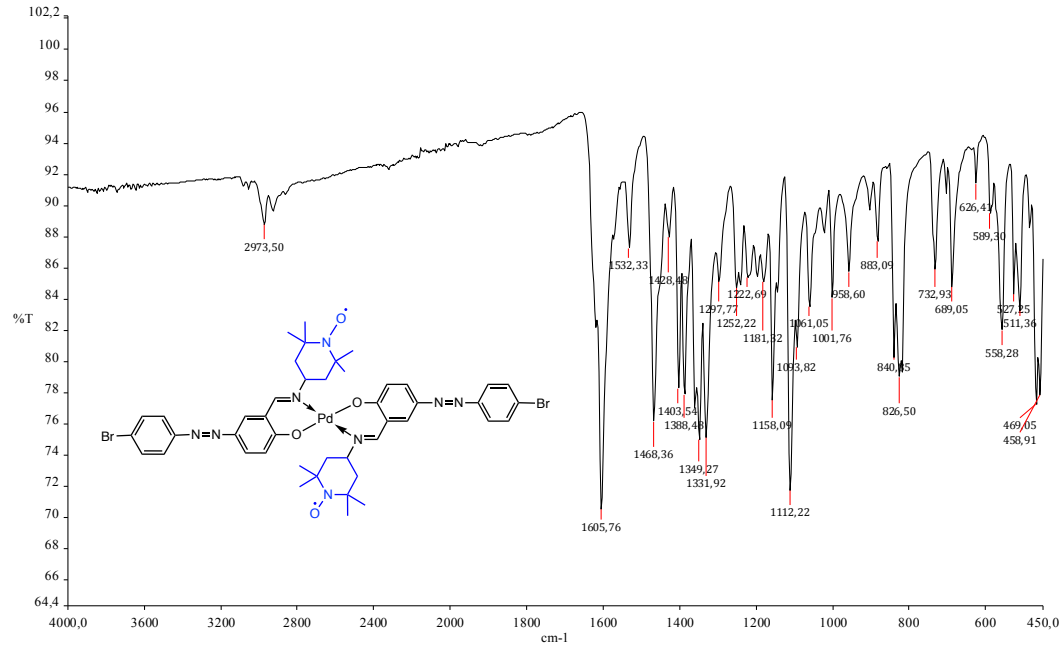
Ek-1 Şekil 1.40. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenzilidin)amino)-2,2,6,6-tetra metilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9d)**



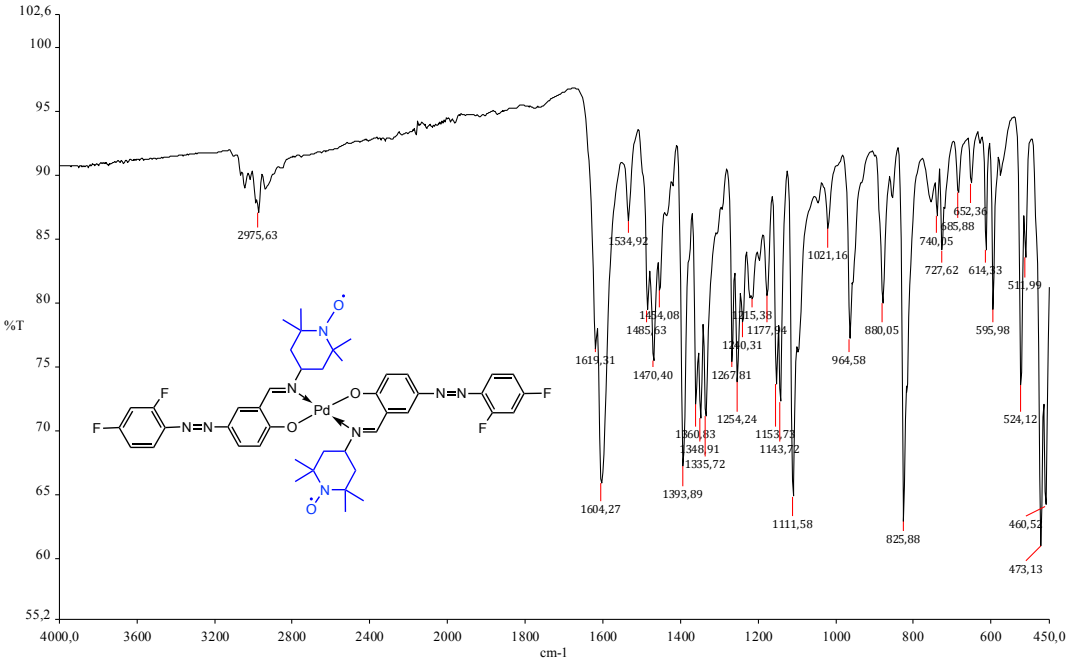
Ek-1 Şekil 1.41. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9e)**



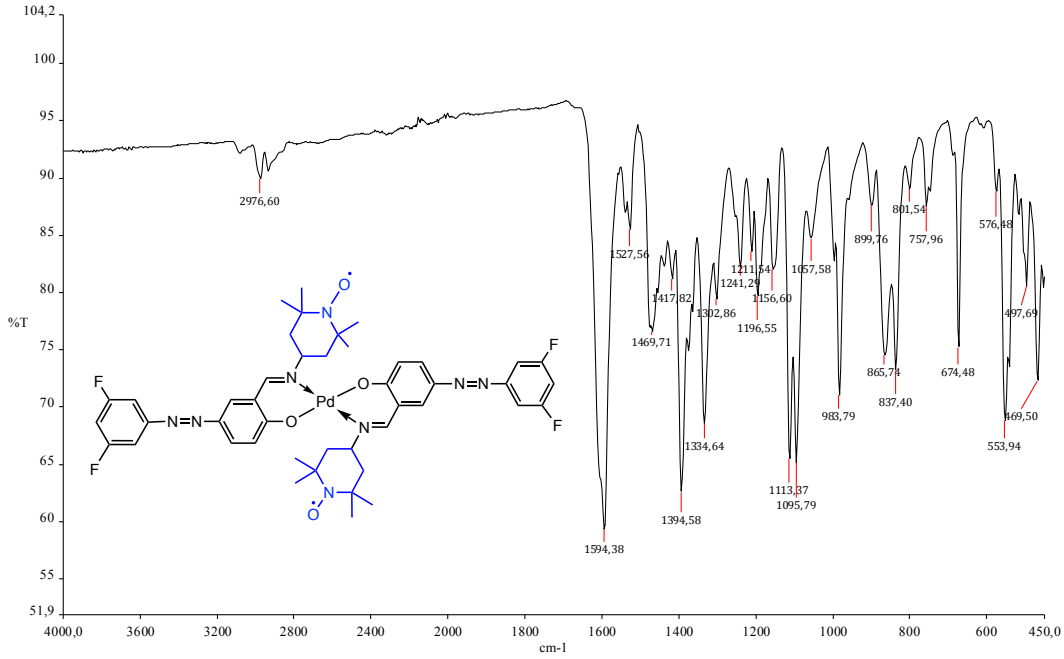
Ek-1 Şekil 1.42. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9f)**



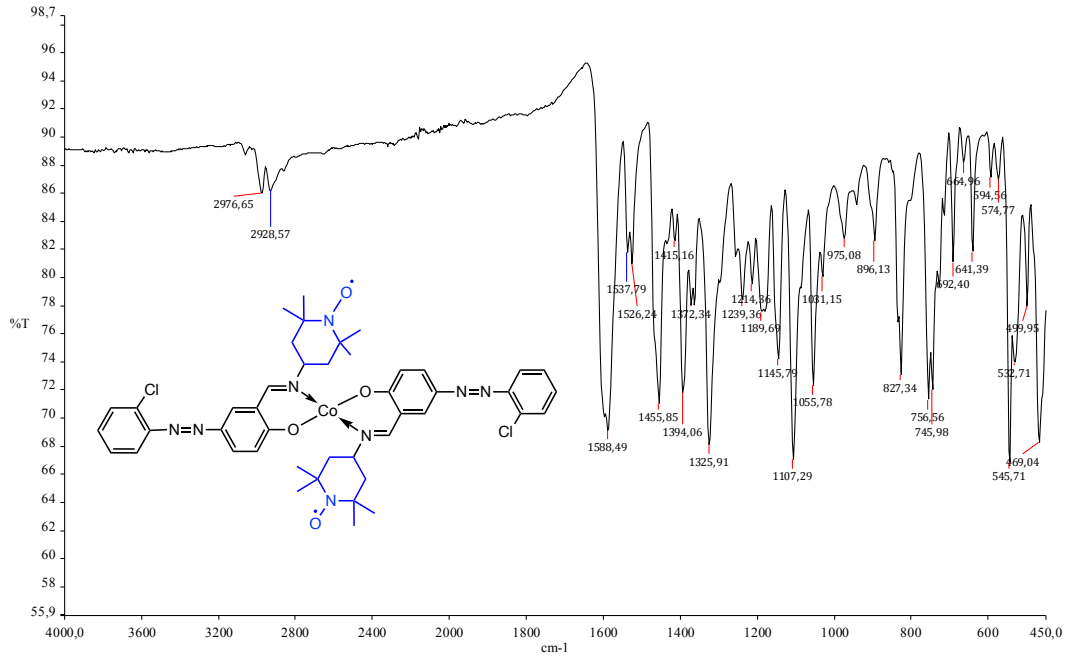
Ek-1 Şekil 1.43. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9g)**



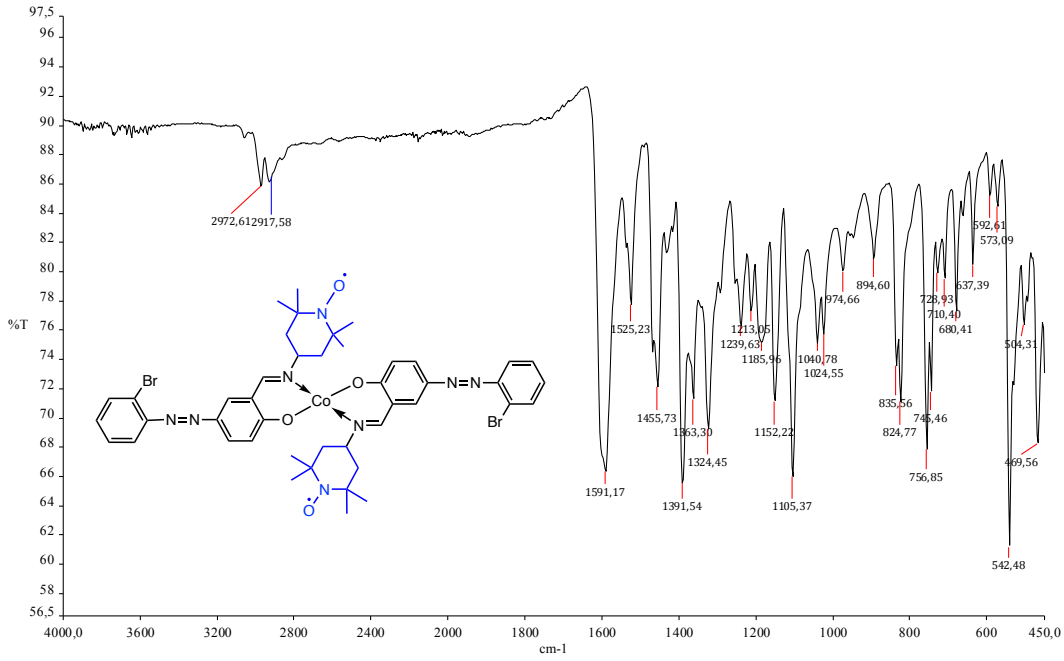
Ek-1 Şekil 1.44. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu (9h



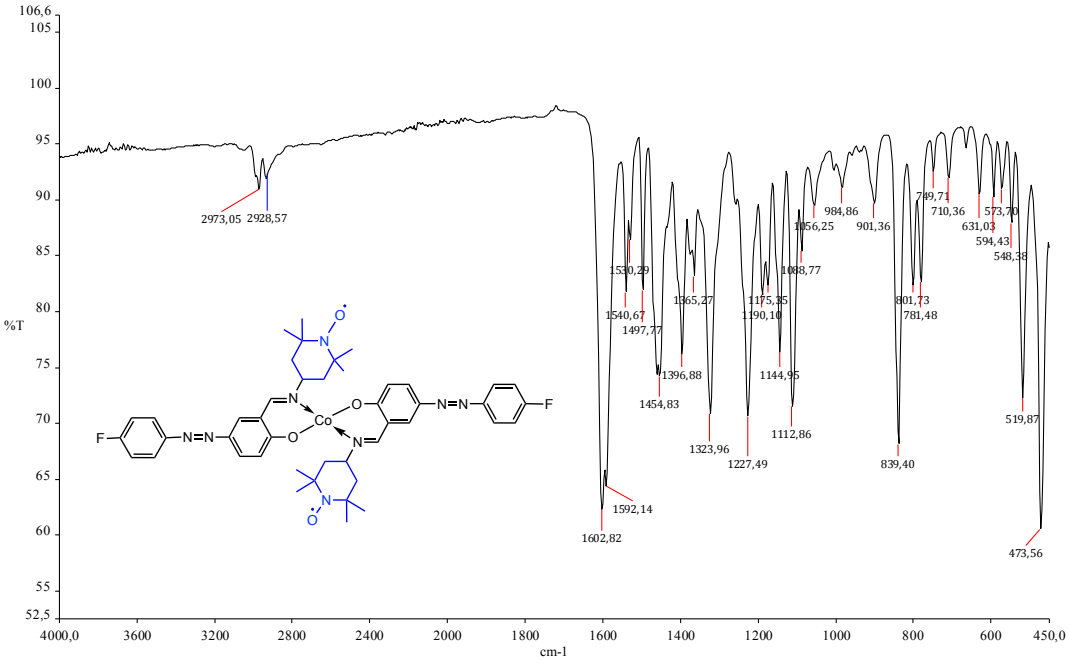
Ek-1 Şekil 1.45. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(9i)**



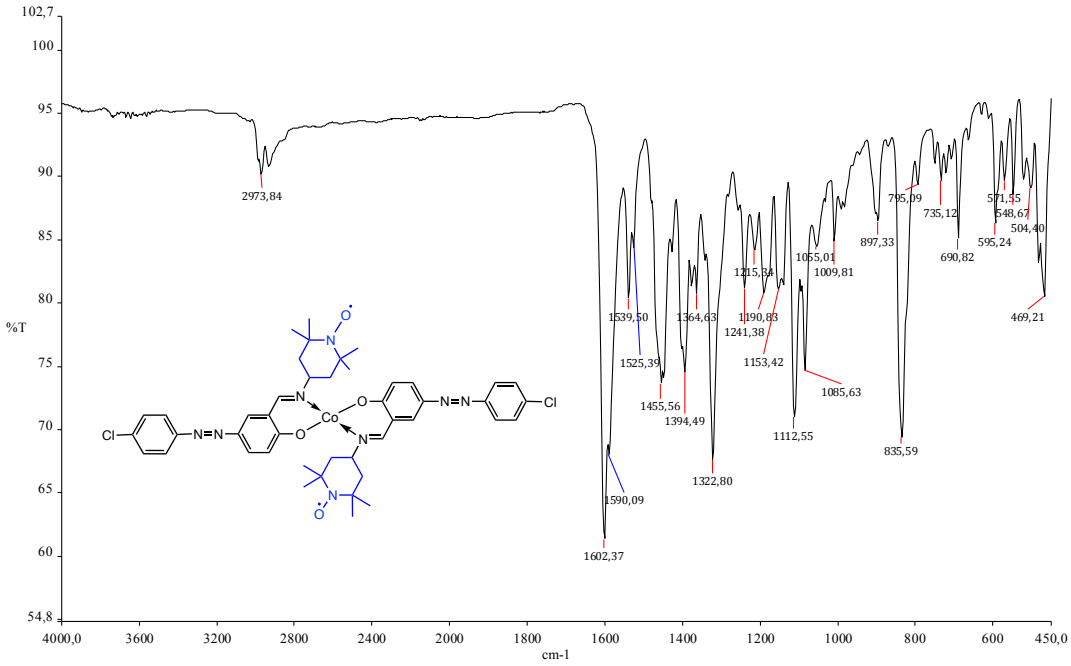
Ek-1 Şekil 1.46. 4-((5-((*E*)-(2-chlorophenyl)diazenyl)-2-hydroxybenzylidene)amino)-2,2,6,6-tetra methyl piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(10c)**



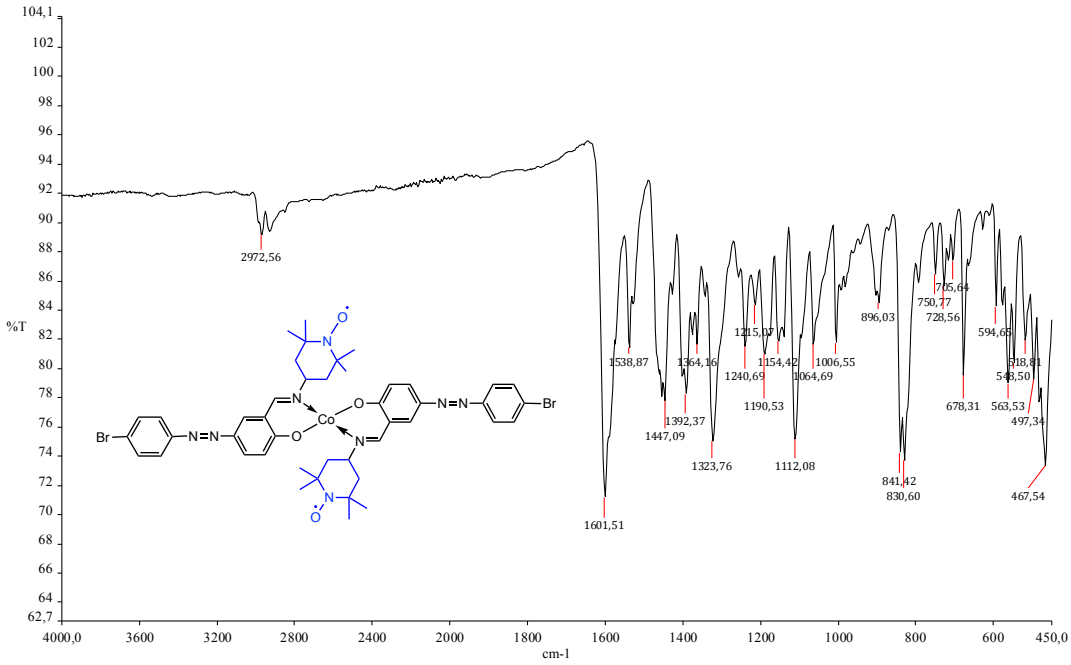
Ek-1 Şekil 1.47. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(10d)**



Ek-1 Şekil 1.48. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(10e)**

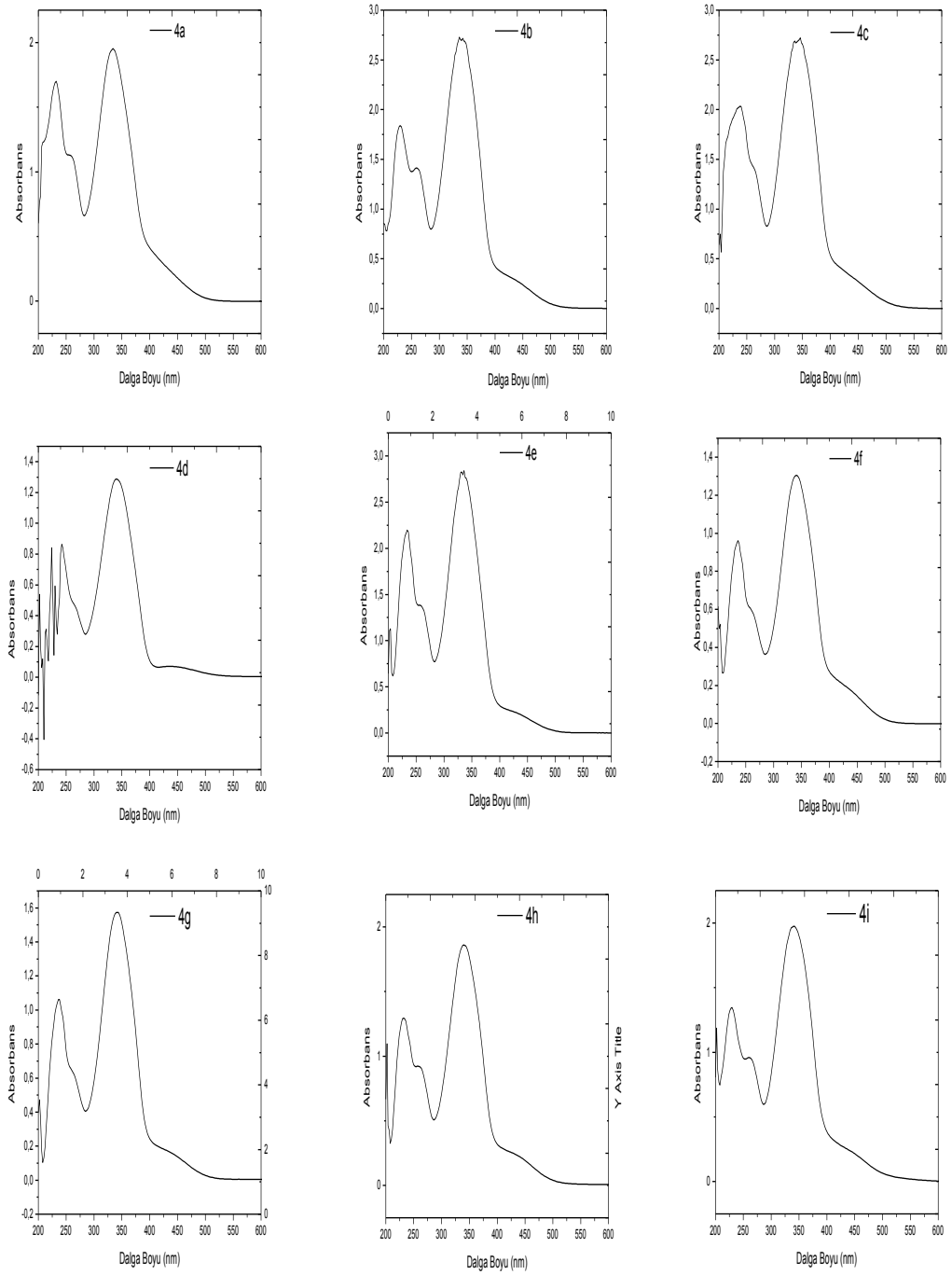


Ek-1 Şekil 1.49. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(10f)**

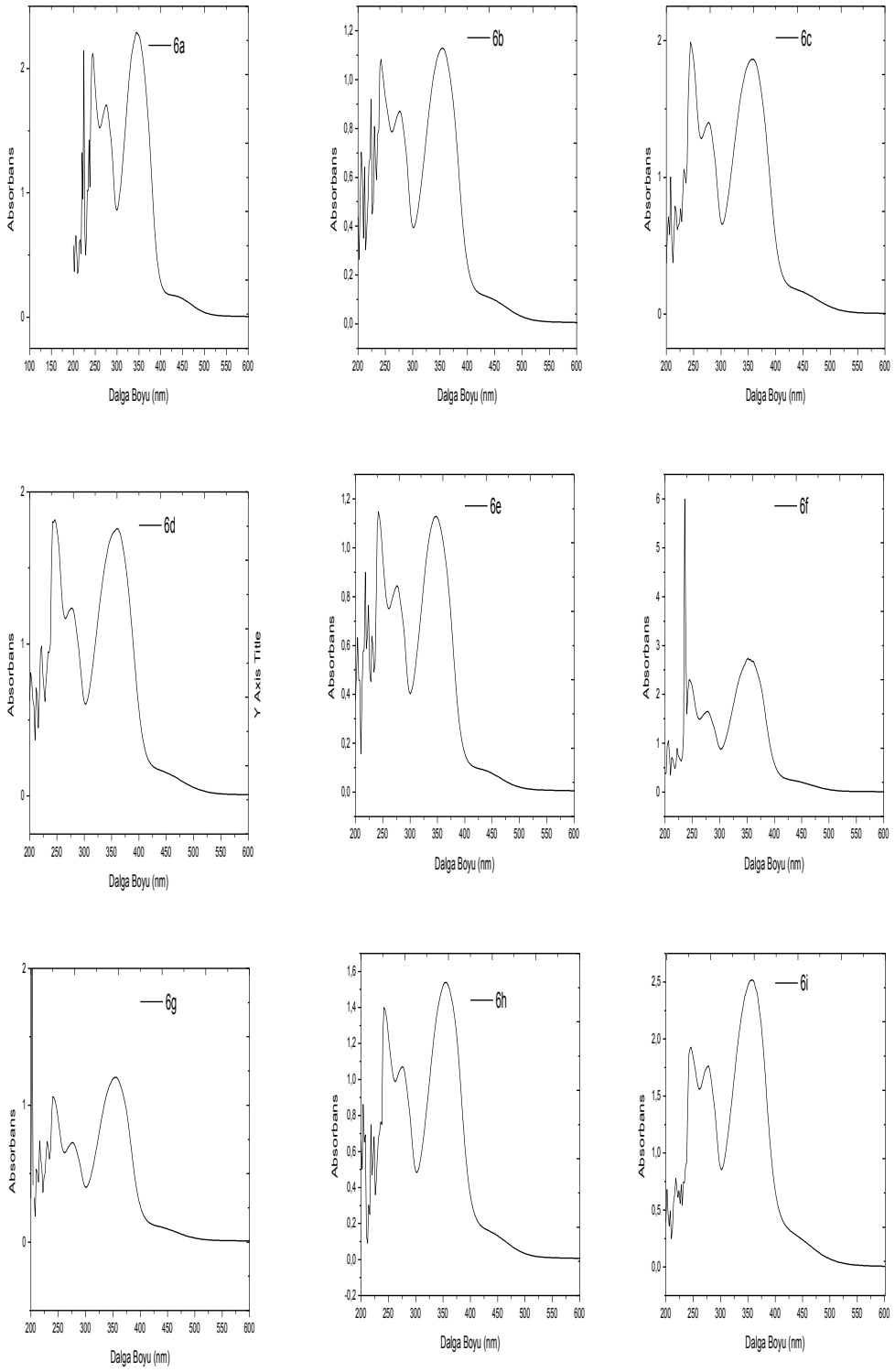


Ek-1 Şekil 1.50. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Co(II) kompleksi FT-IR/ATR spektrumu **(10g)**

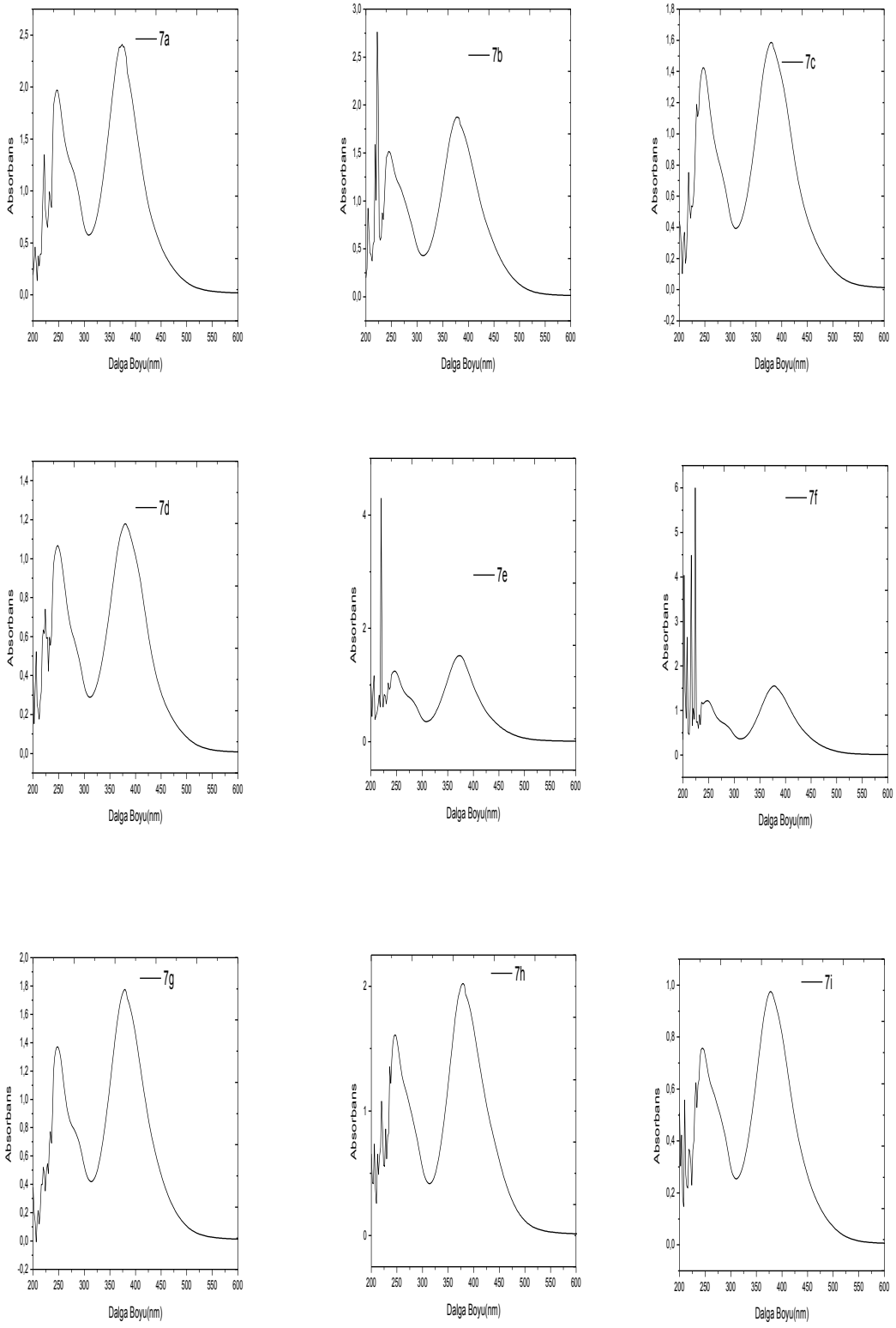
Ek-2 Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumları



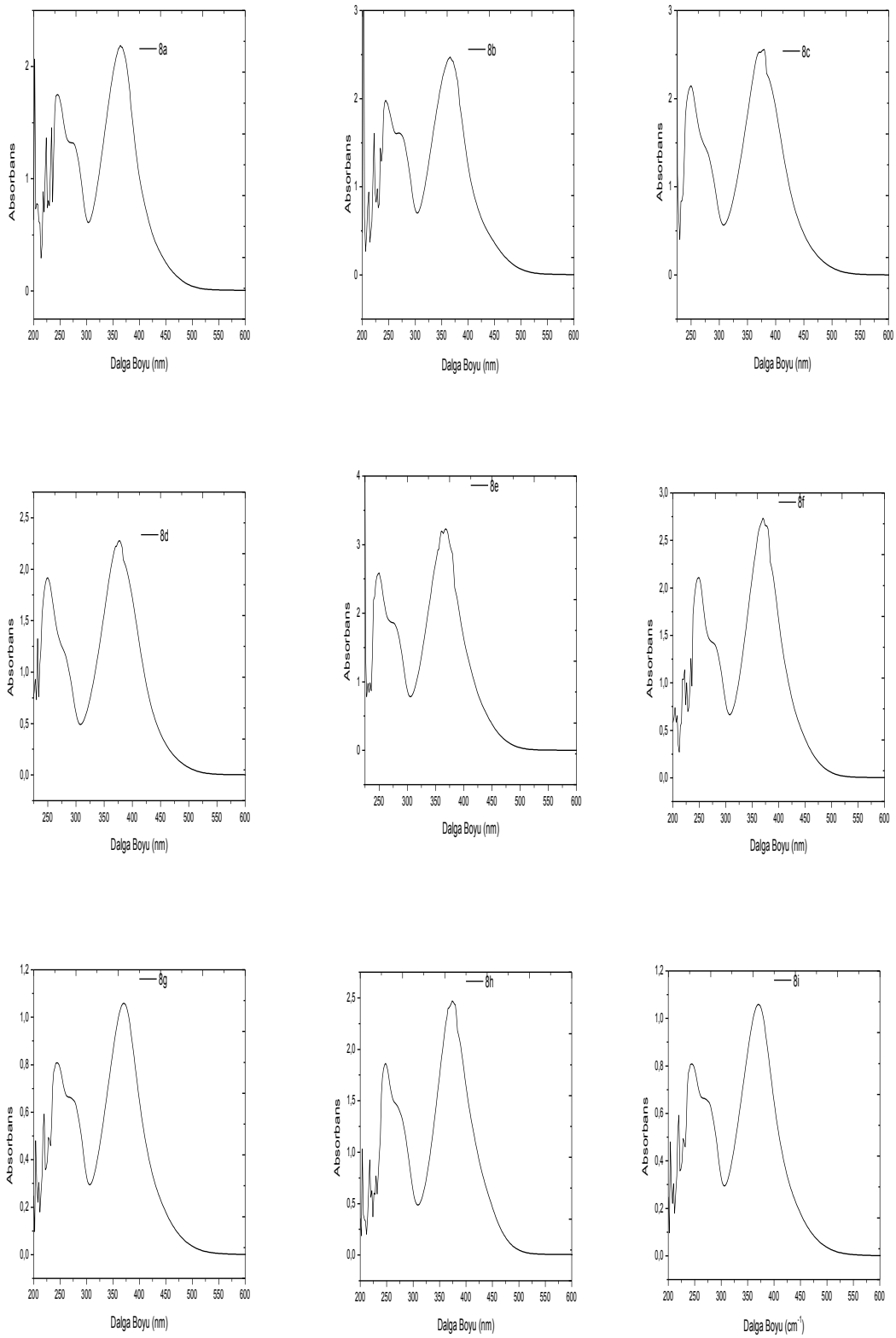
Ek-2 Şekil 1.1. **(4a-i)** bileşiklerinin C_2H_5OH çözeltisindeki UV-vis Spektrumları



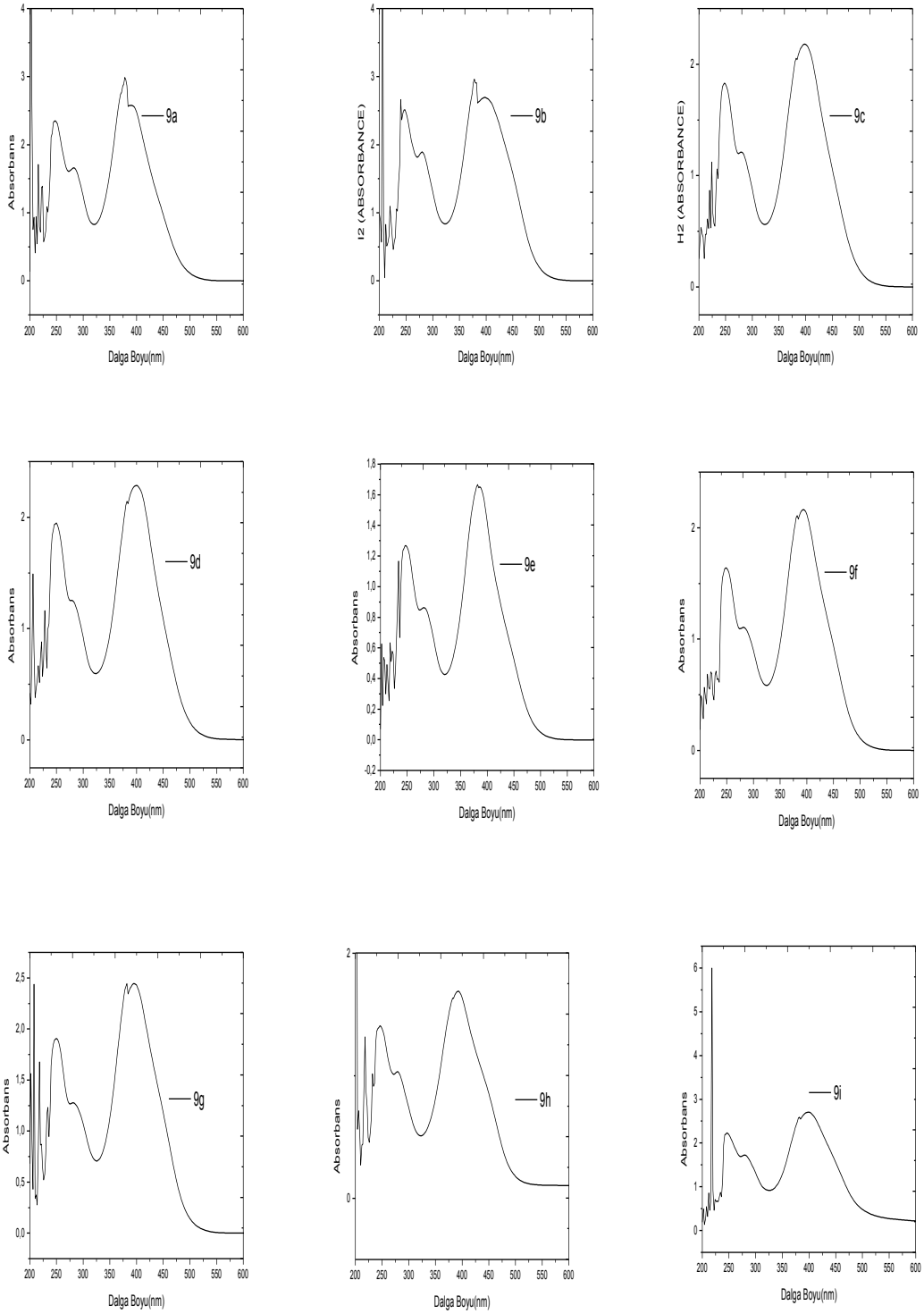
Ek-2 Şekil 1.2. **(6a-i)** bileşiklerinin $CHCI_3$ çözeltisindeki UV-vis Spektrumları



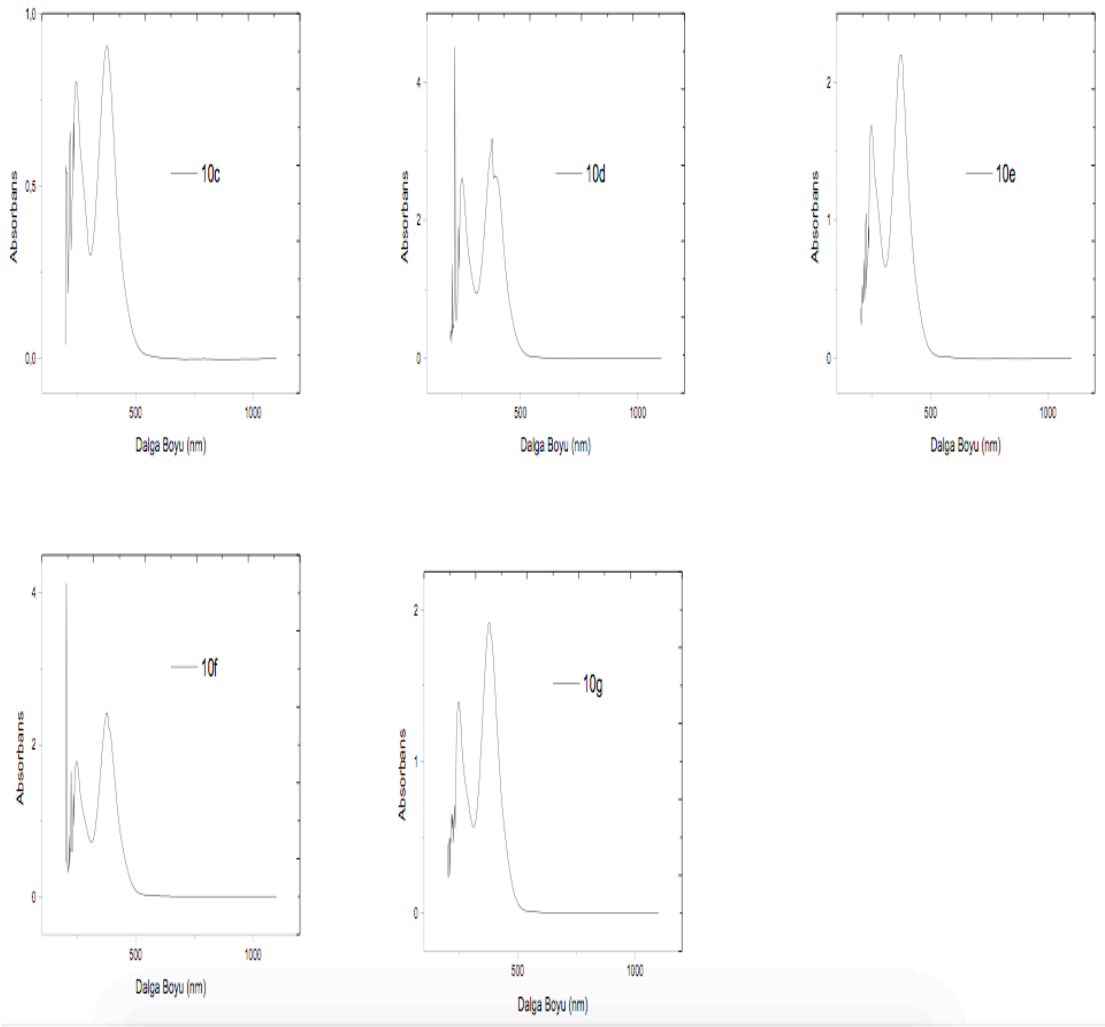
Ek-2 Şekil 1.3. **(7a-i)** bileşiklerinin $CHCl_3$ çözeltisindeki UV-vis Spektrumları



Ek-2 Şekil 1.4. **(8a-i)** bileşiklerinin $CHCl_3$ çözeltisindeki UV-vis Spektrumları

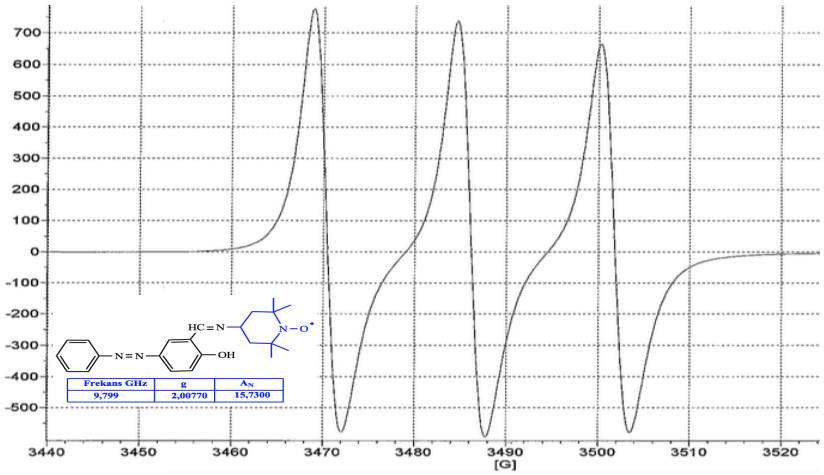


Ek-2 Şekil 1.5. **(9a-i)** bileşiklerinin $CHCl_3$ çözeltisindeki UV-vis Spektrumları

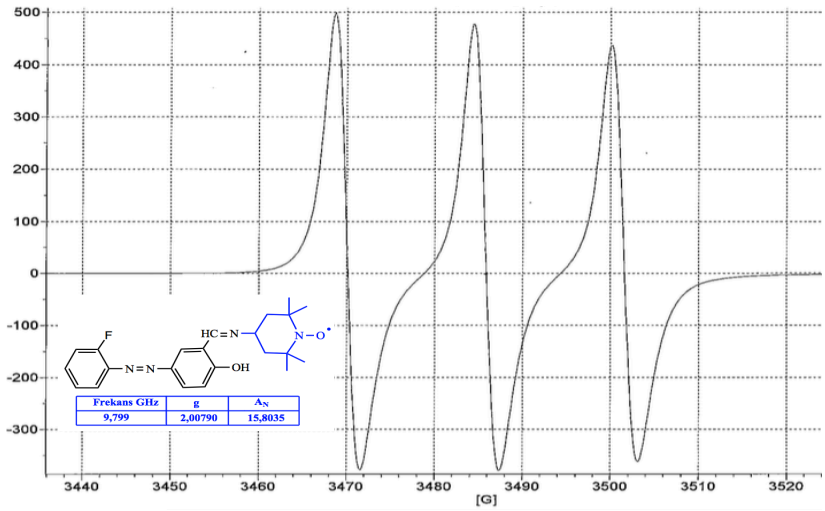


Ek-2 Şekil 1.6. **(10 c,d,e,f,ve g)** bileşiklerinin $CHCI_3$ çözeltisindeki UV-vis Spektrumları

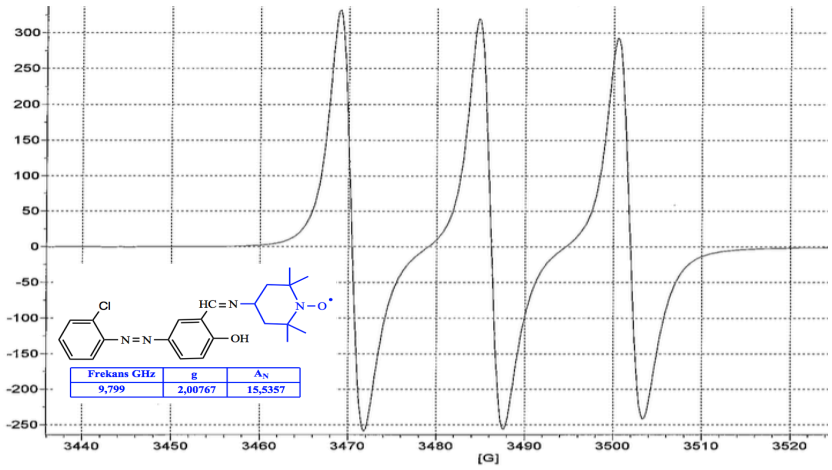
Ek-3 Sentezlenen bileşiklerin ESR spektrumları



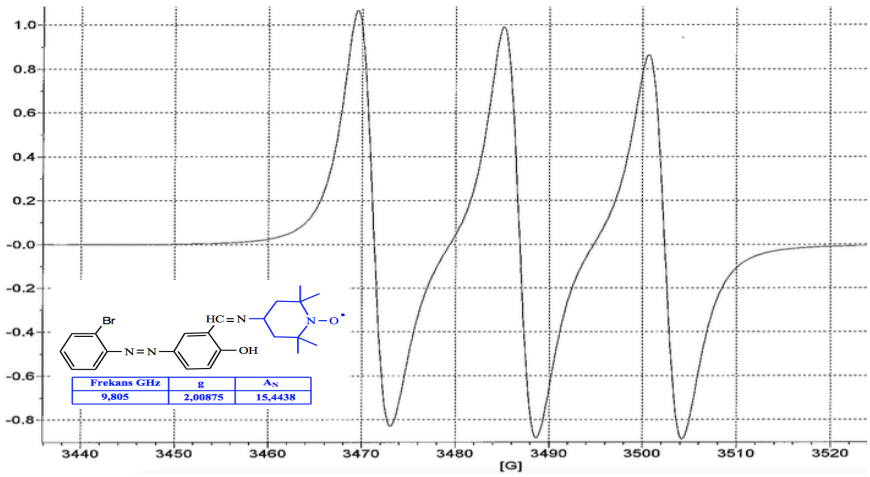
Ek-3 Şekil 1.1. 4-((2-hidroksi-5-((E)fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-etrametilpiperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6a)**



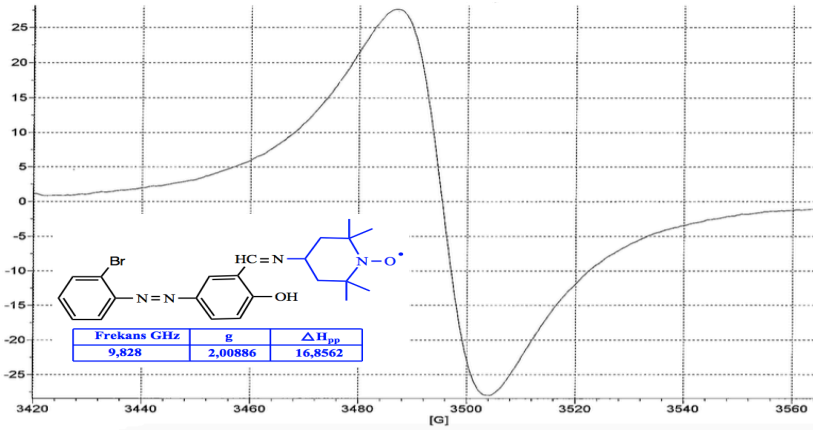
Ek-3 Şekil 1.2. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6b)**



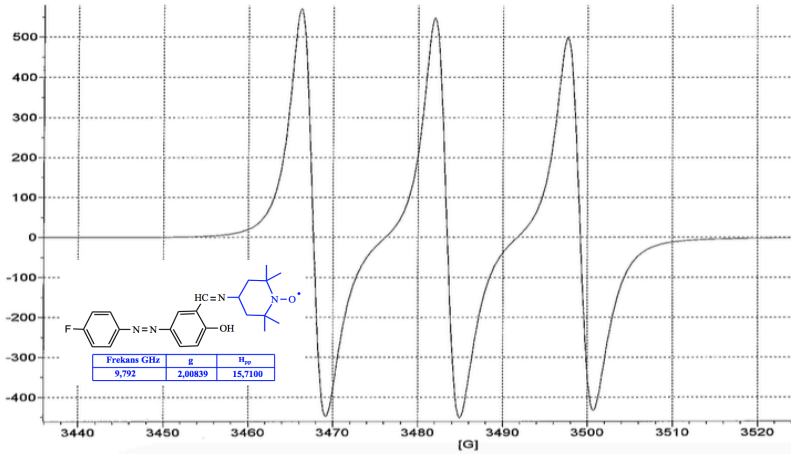
Ek-3 Şekil 1.3. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6c)**



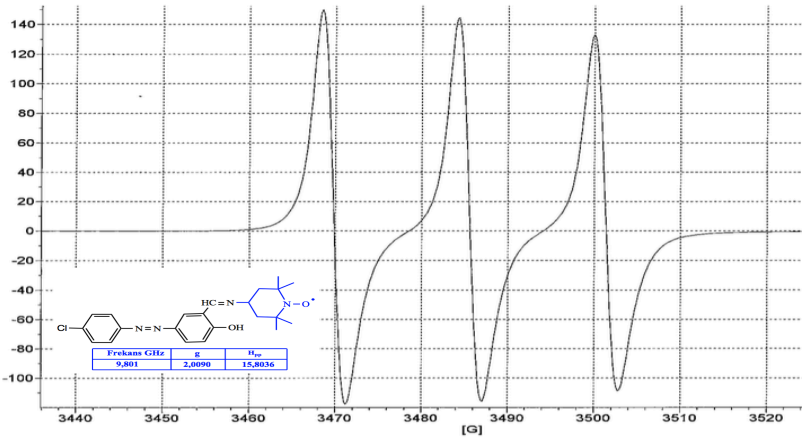
Ek-3 Şekil 1.1. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6d)**



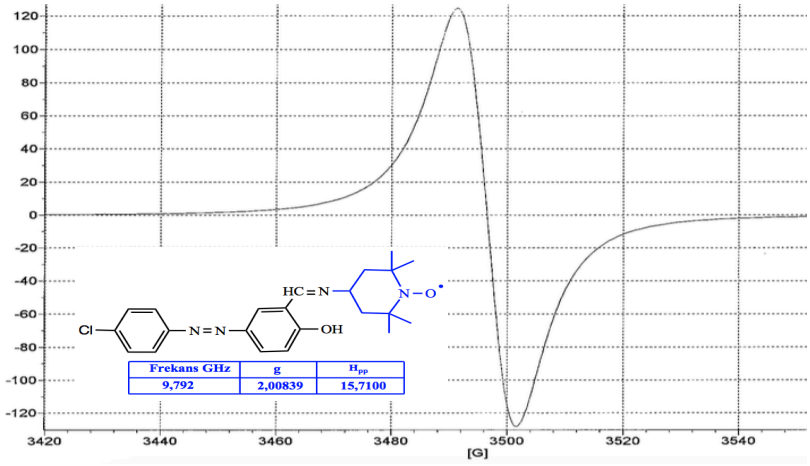
Ek-3 Şekil 1.2. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil katı hal ESR spektrumu **(6d)**



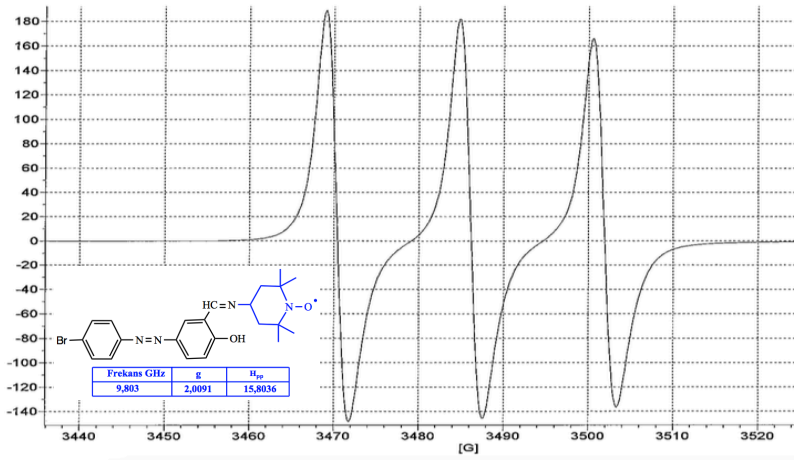
Ek-3 Şekil 1.3. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6e)**



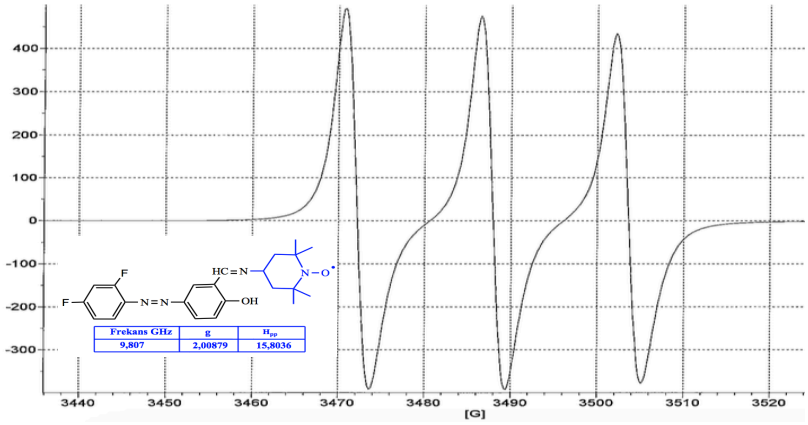
Ek-3 Şekil 1.4. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6f)**



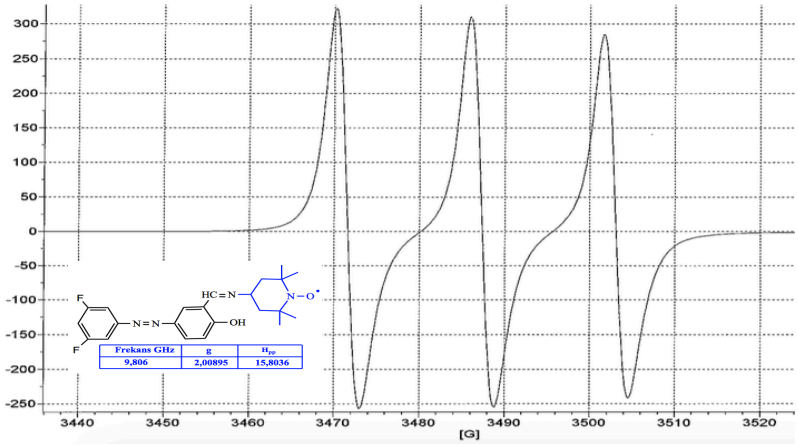
Ek-3 Şekil 1.5. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil katı hal ESR spektrumu **(6f)**



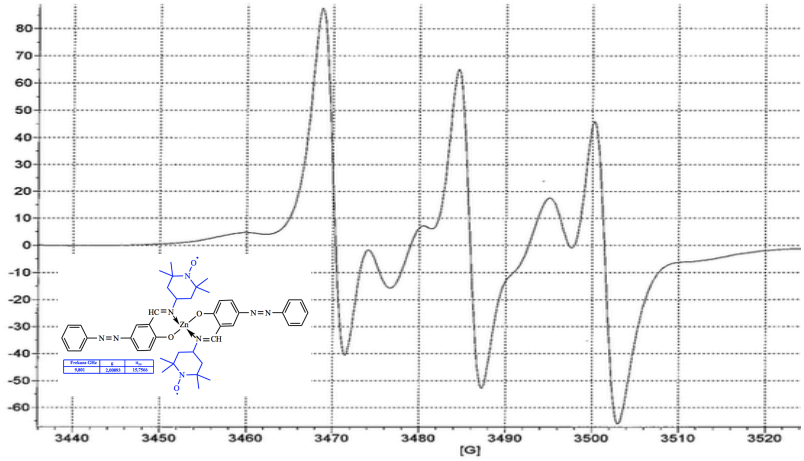
Ek-3 Şekil 1.6. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6g)**



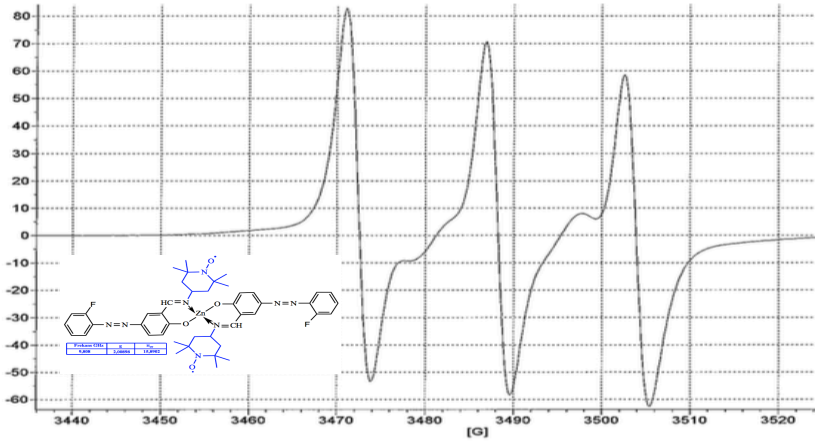
Ek-3 Şekil 1.7. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6h)**



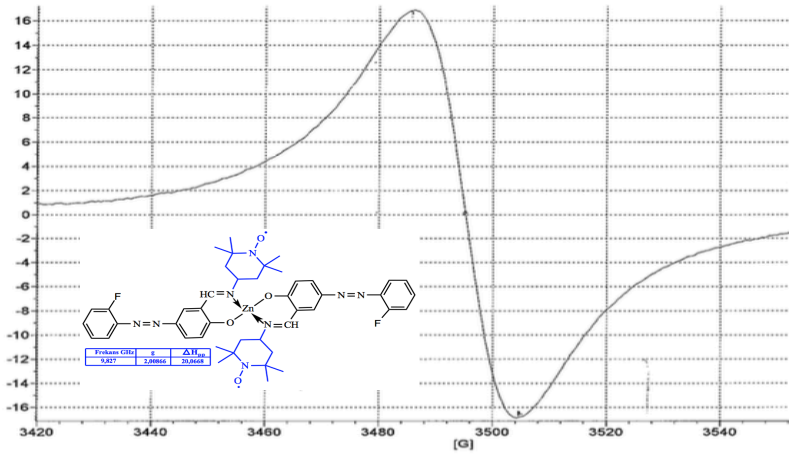
Ek-3 Şekil 1.8. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil sıvı hal ESR spektrumu **(6i)**



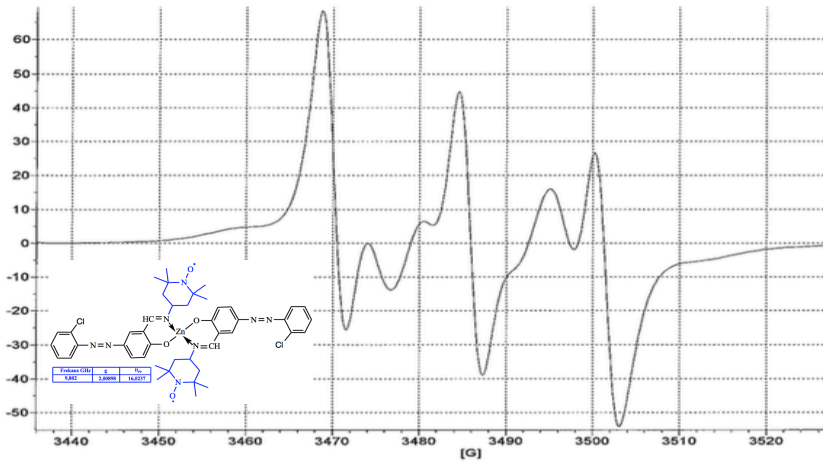
Ek-3 Şekil 1.9. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8a)**



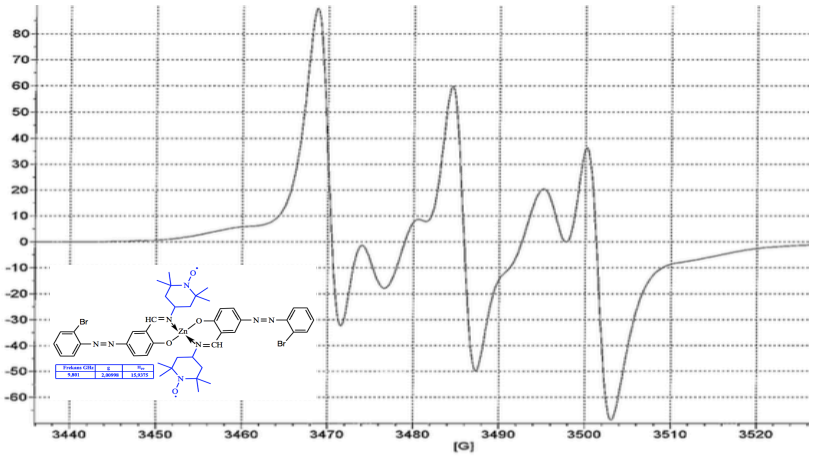
Ek-3 Şekil 1.10. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) sıvı hal ESR(EPR) spektrumu **(8b)**



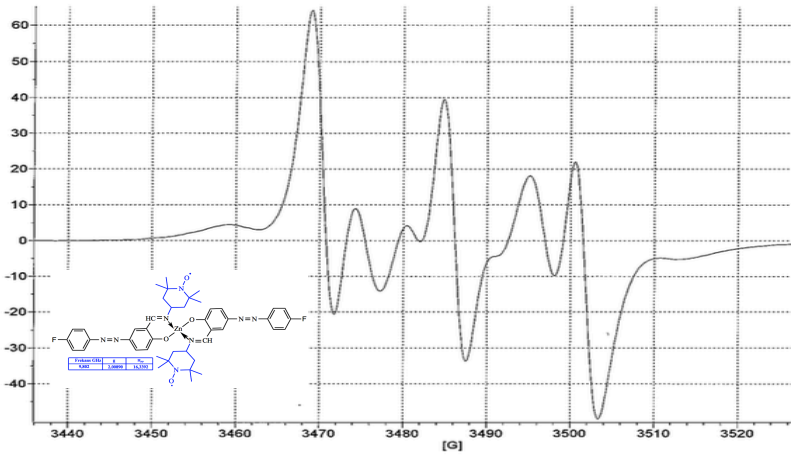
Ek-3 Şekil 1.11. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) katı hal ESR spektrumu **(8b)**



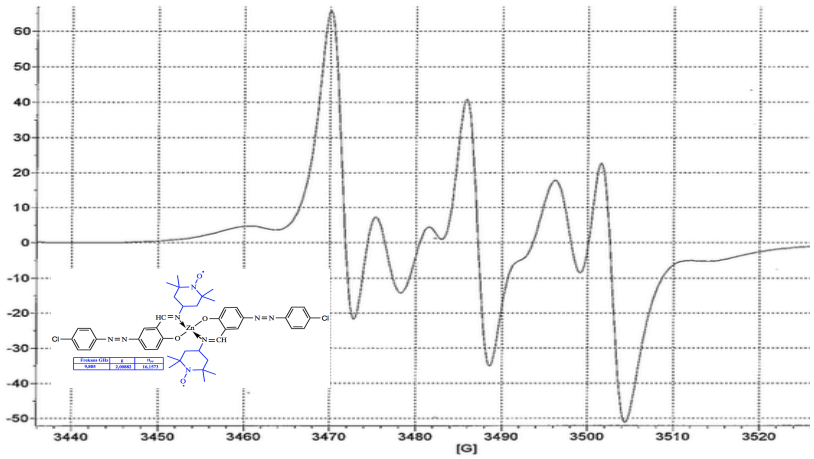
Ek-3 Şekil 1.12. 4-((5-((E)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8c)**



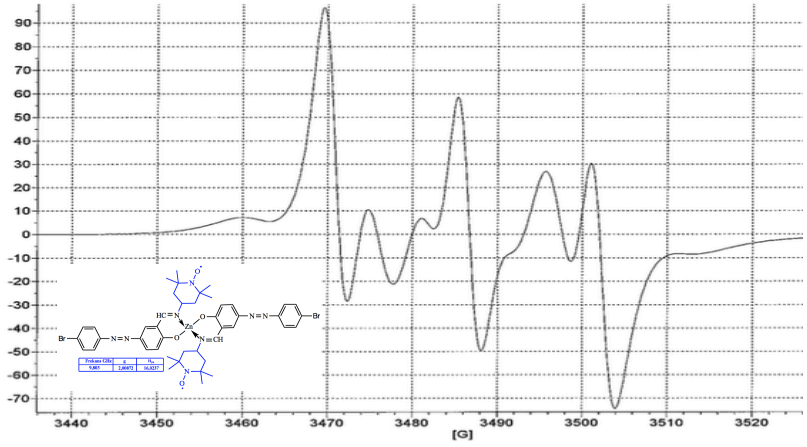
Ek Şekil 1.13. 4-((5-((E)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8d)**



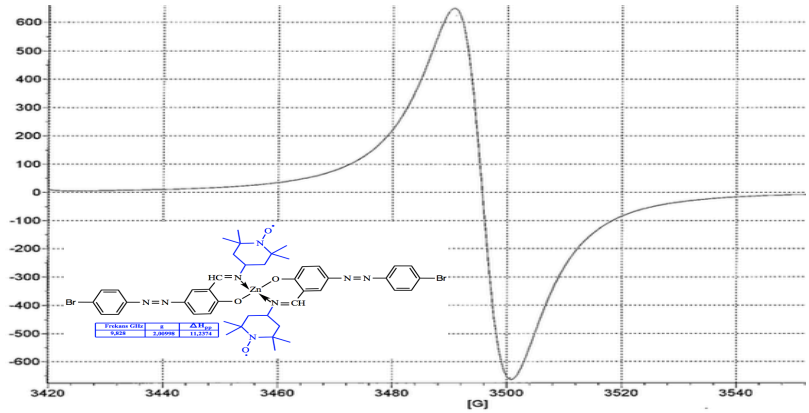
Ek Şekil 1.14. 4-((5-((E)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8e)**



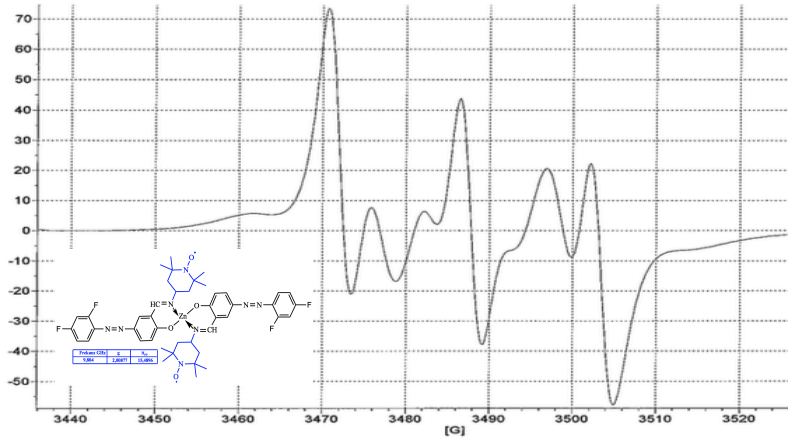
Ek-3 Şekil 1.15. 4-((5-((E)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8f)**



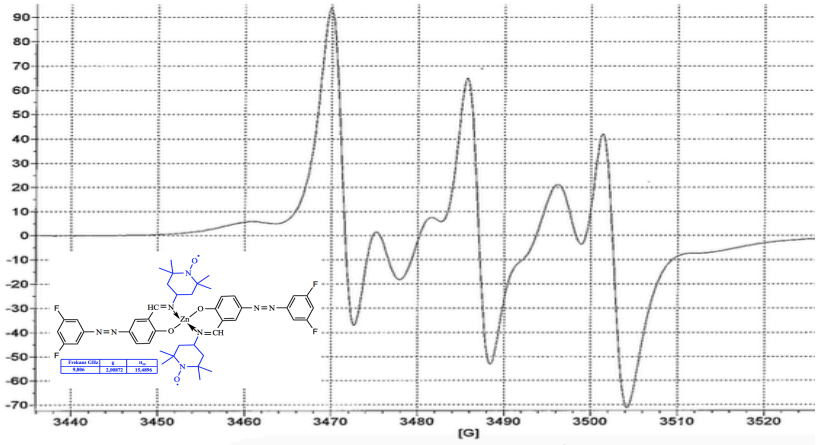
Ek-3 Şekil 1.16. 4-((5-((E)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8g)**



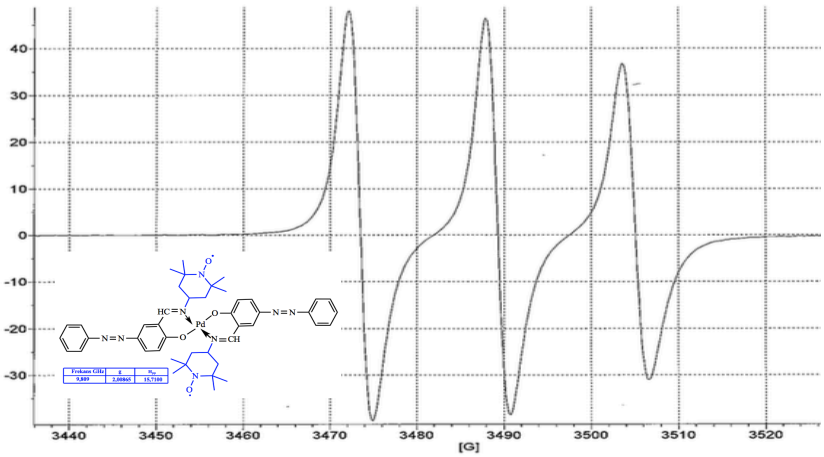
Ek-3 Şekil 1.17. 4-((5-((E)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi katı hal ESR spektrumu **(8g)**



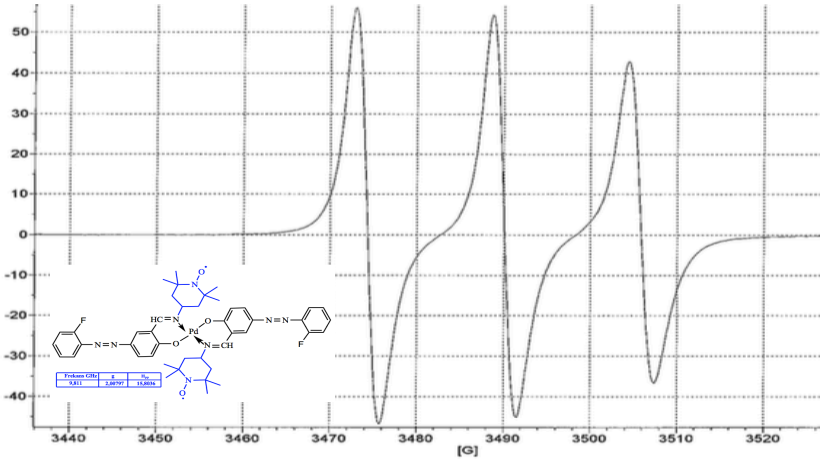
Ek-3 Şekil 1.18. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8h)**



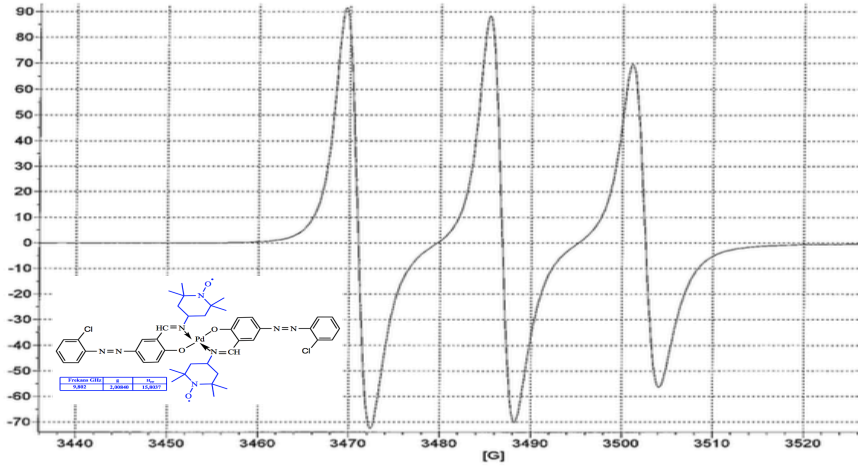
Ek-3 Şekil 1.19. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Zn(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(8i)**



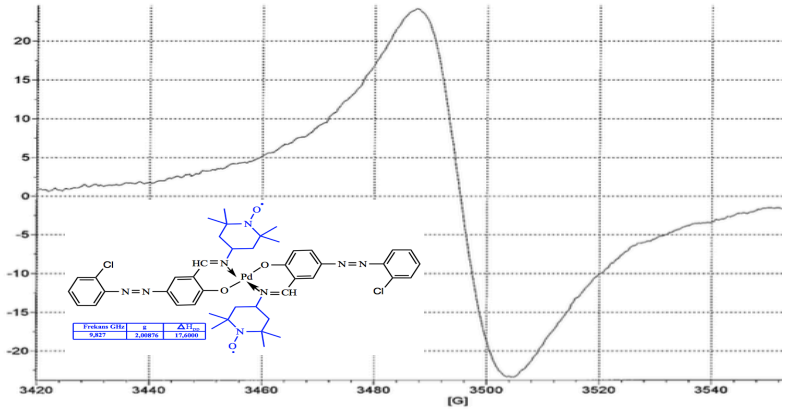
Ek-3 Şekil 1.20. 4-((2-hidroksi-5-((E)-fenildiazenil)benziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9a)**



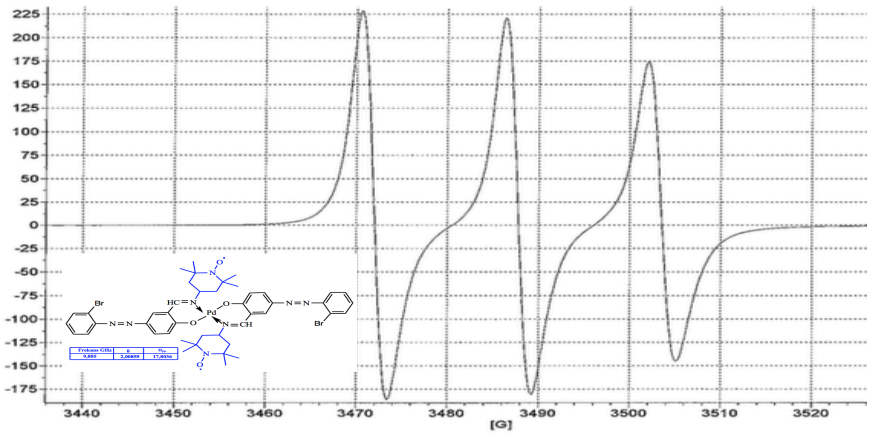
Ek-3 Şekil 1.21. 4-((5-((E)-(2-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9b)**



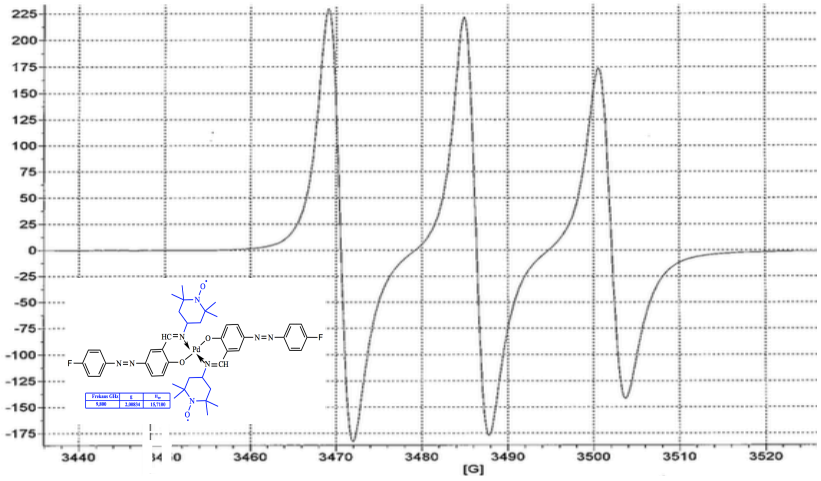
Ek-3 Şekil 1.22. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9c)**



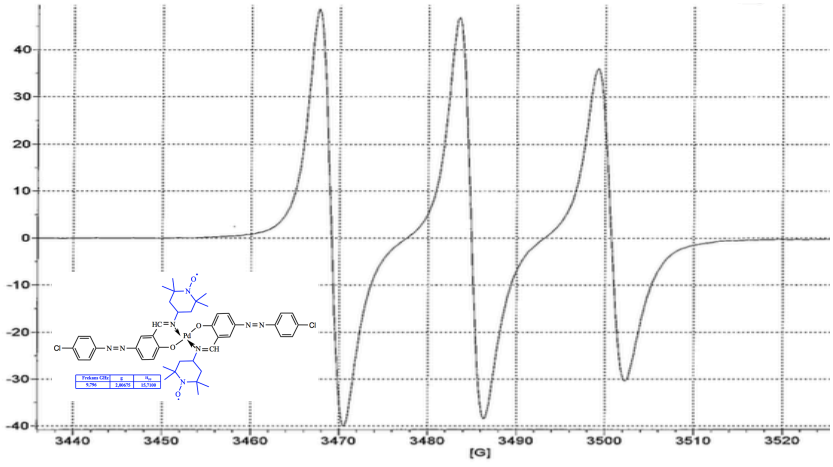
Ek-3 Şekil 1.23. 4-((5-((*E*)-(2-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi katı hal ESR spektrumu **(9c)**



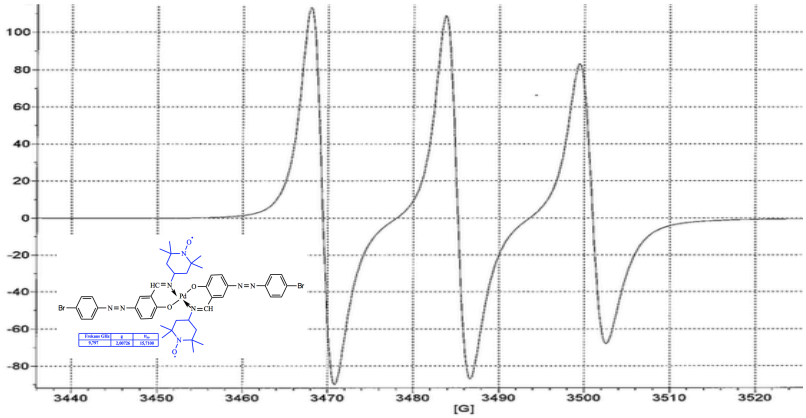
Ek-3 Şekil 1.24. 4-((5-((*E*)-(2-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metilpiperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9d)**



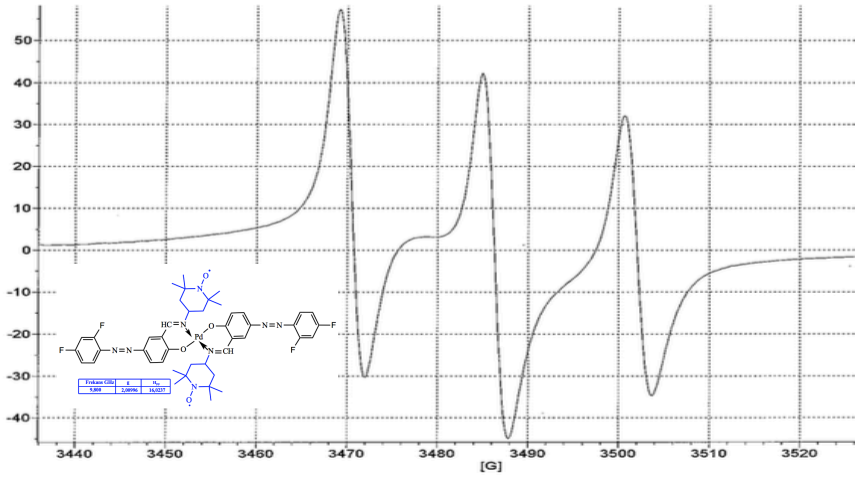
Ek-3 Şekil 1.25. 4-((5-((*E*)-(4-florofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9e)**



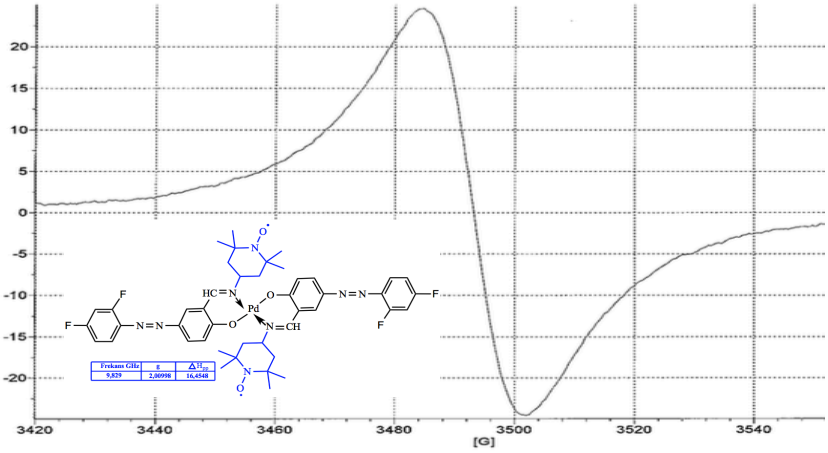
Ek-3 Şekil 1.26. 4-((5-((*E*)-(4-klorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9f)**



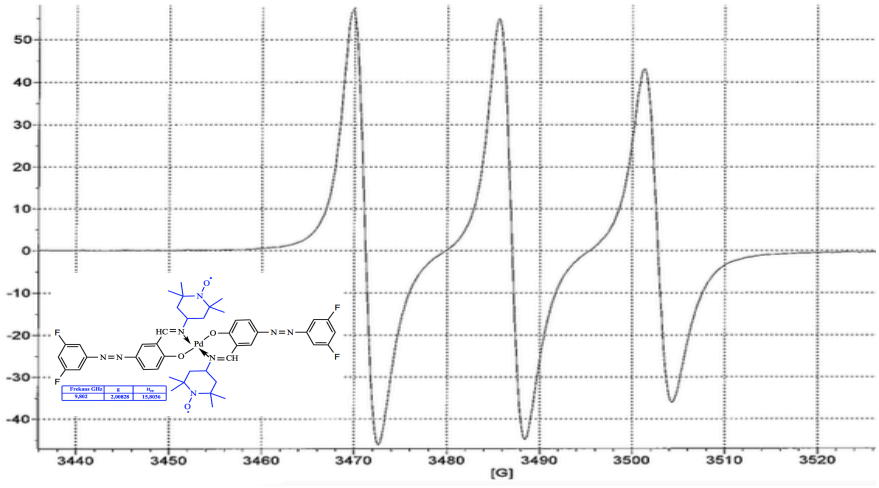
Ek-3 Şekil 1.27. 4-((5-((*E*)-(4-bromofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetra metil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9g)**



Ek-3 Şekil 1.28. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9h)**



Ek-3 Şekil 1.29. 4-((5-((*E*)-(2,4-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi katı hal ESR spektrumu **(9h)**



Ek-3 Şekil 1.30. 4-((5-((*E*)-(3,5-diflorofenil)diazenil)-2-hidroksibenziliden)amino)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oksil-Pd(II) kompleksi sıvı hal ESR spektrumu **(9i)**