T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TRİFLUOROANİLİN SÜBSTİTÜE 3,5-DİTERTBUTİLSALİSİLALDİMİNLERİN Cu (II) VE Pd(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Celal ÇİFTÇİ

KİMYA ANABİLİM DALI

şANLIURFA
2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TRİFLUOROANİLİN SÜBSTİTÜE 3,5-DİTERTBUTİLSALİSİLALDİMİNLERİN Cu (II) VE Pd(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Celal ÇİFTÇİ

KİMYA ANABİLİM DALI

şANLIURFA
2015

Prof.Dr. Veli KASIM danışmanlığında Celal ÇİFTÇİ'nin hazırladığı Trifluoroanilinsübstitüe 3,5-Di-Tertbutilsalisilaldiminlerin Cu(II) Ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizsyonu Ve Anti- Kanser Etkilerinin İncelenmesi konulu bu çalışma 29.05.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Danışman : Prof.Dr. Veli KASIM

Üye : Prof.Dr. Ahmet KILIÇ

Üye : Prof.Dr. Mükerrem KURTOĞLU

Bu tezin KİMYA Anabilim Dalında yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına göre düzenlediğini onaylarım.

Prof. Dr. Sinan UYANIK
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma HÜBAK Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No:

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.

ÖZET

Yüksek Lisans tezi

TRİFLUOROANİLİN SÜBSTİTÜE 3,5-DİTERTBUTİLSALİSİLALDİMİNLERİN Cu (II) VE Pd(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZSYONU VE ANTİ KANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Celal ÇİFTÇİ

Danışman: Prof.Dr. Veli KASIM
Yıl:2015, sayfa:79

Bu çalışmada 3,5-di-tert-butilsalisilaldehit ve tri-fluorosübstitüe anilinler (2,3,6-trifloroanilin, 2,4,5-trifloroanilin, 2,4,6-trifloroanilinn ve 3,4,5-trifloroanilin) temelinde uygun *N*-triflorofenil-3,5-di-tert-butilsalisilaldliminler ve onların Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları elementel analiz, UV/Vis, ^{1}H NMR, FT-IR ,^{19}F NMR, ESR ve manyetik süsseptometre teknikleriyle incelenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin kimyasal redoks aktif özellikleri ve anti kanser davranışları incelenmiştir. Yapılan çalışmalar triflorlu Cu(II) ve Pd(II) komplekslerin flor içermeyen benzer komplekslerden farklı olarak bir elektronlu yükseltgenle etkileştiklerinde kararlı fenoksil radikallerin meydana geldiği gözlenmiştir. K562 kanser Hücre üzerinde yapılan sitotoksik ölçümler sentezlenmiş ligand ve komplekslerin benzer florsuz bileşiklerden farklı olarak kuvvetli sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: *N*-triflorofenil-3,5-di-tertbutil salisilaldiminler, Antikanser Etki Cu(II) ve Pb(II) Kompleksleri, Redoksaktiflik

ABSTRACT

Msc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND STUDY OF THE ANTICANSER INFLUENCE OF Cu(II) AND Pd(II) COMPLEXES WITH TRIFLUOROANILINE SUBSTITUTED 3,5-DI-TERTBUTYLSALICYLALDIMINES

Celal ÇIFTÇI

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

Supervisor: Prof. Dr. Veli KASIM
Year: 2015, Page:79

In this work, on the basis of 3,5-di-tert-butylsalicylaldehyde and trifluoroanilines (2,3,6-trifluoroanilin, 2,4,5-trifluoroanilin, 2,4,6-trifluoroanilinn and 3,4,5-trifluoroanilin) corresponding *N*-trifluorphenyl-3,5-di-tertbutylsalicylaldimines and their Cu(II) and Pd(II) complexes have been synthesized. The structure of the ligands and complexes have been characterized by elemental analysis, UV/Vis, ^{1}H-NMR, FT-IR , ^{19}F-NMR, ESR spectroscopy and magnetic succeptometric teqnikues. In addition, the chemical oxidative redox reactivity and anti cancer behavior of the prepared compounds have been investigated. The performed study revealed that the fluorinated Cu(II) and Pd(II) complexes unlike similar non fluorinated counterparts, upon one electron oxidations the appearance relatively stable radical intermediates observed. The measurements of the cytotoxicity of the fluorinated compounds on the K562 cancer cell lines revealed the fluorinated compounds exhibit higher sitotoxyc effect unlike similar non fluorinated compounds.

Keywords: *N*-trifluorophenyl-3,5-di-*tert*-butyl salicyialdimines, Anticancer Influence, Cu(II) and Pd(II) complexes, Redox activity

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tezinde konumu seçen engin bilgi ve tecrübeleri ile tüm çalışmalarıma büyük bir özveri ile ışık tutan kıymetli hocam Prof.Dr. Veli KASIMoğlu ve Ramazan TATSIZoğlu sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
ÇİZELGELER DİZİNİ v
1.GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİÇALIŞMALAR 5
2.1 Schiff Bazları 5
2.1.1. Schiff bazlarının sentezi 8
2.1.2. Schiff bazların metal kompleksleri 11
2.1.3. Schiff bazlarında tautomeri 12
2.1.4. Bazı schiff bazlarının katyonik kompleksleri 13
2.1.5. Bazı schiff bazlarının köprü kompleksleri 14
2.1.6. Bazı schiff bazlarının dimerik kompleksleri 14
2.1.7. Salen bileşikleri 15
2.1.8. Ligant 15
2.1.9. Şiral (Salen) metal kompleksler 16
3. MATERYAL VE YÖNTEM 17
3.1. Materyal 17
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler 17
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler 17
3.1.3. Kullanılan cihazlar 17
3.2. Yöntem 18
3.2.1. LxH Ligandlarının Sentezi 18
3.2.2. (L^1H) 2,3,6-trifluoroanlin-Ph-3,5- di-tert-butilsalisilaldimin ligandın sentezi 18
3.2.3. (L^2H) 2,4,5 trifluoroanilin -Ph-3,5- di-tert-butilsalisilaldimin ligandın sentezi 19
3.2.4. (L^3H) 2,4,6-di-trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldimin ligandın sentezi 20
3.2.5. (L^4H) 3,4,5 trifluoroanilin-3.5-di-tert-butilsalisilaldemin ligandın sentezi 21
3.3. Metal Kompleks Sentezleri(CuL^x ve PdL^x) 22
3.3.1. $Pd(L^2)_2$ (2,4,5trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Pd(II) kompleksinin sentezi 22
3.3.2. $Cu(L^2)_2$ (2,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi 23
3.3.3. $Pd(L^3)_2$ 2,4,6 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Pd(II) kompleksinin sentezi 24
3.3.4. $Cu(L^3)_2$ (2,4,6 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi 25
3.3.5. $Pd(L^4)_2$ (3,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato)-Pd(II) kompleksinin sentezi 26
3.3.6. $(Cu(L^4)_2$ (3,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi 27
3.4 Ligand ve komplekslerin Antikansorejen etkisinin incelenmesi 28
3.4.1. L^2'in K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 28
3.4.2. L^3'in K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 29
3.4.3. L^4'in K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 30
3.4.4. Cu(L^2)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 31
3.4.5. Pd(L^2)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 32
3.4.6. $Cu(L^3)_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri 33
3.4.7. Pd(L^3)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri 34
3.4.8. Cu(L^4)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri 35
3.4.9. Pd(L^4)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri 36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA 38
4.1. Erime Noktası, Renk, Verim Bulgularının Değerlendirilmesi 38

4.2. Elementel Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi 39
4.3. FT-IR Spektrum Bulgularının Değerlendirilmesi 39
4.4. UV-Vis. Spektrum Bulguların Değerlendirmesi 40
4.5. ^{1}H-NMR ve ^{19}F-NMR Spektrum Bulguların Değerlendirmesi 42
4.6. Bileşiklerin Sitotoksit Bulguları 43
4.6.1. Bileşik L_2 için 43
4.6.2. Bileşik L_3 için 44
4.6.3. Bileşik L_4 için 44
4.6.4. Bileşik $Pd(L_2)_2$ için 44
4.6.5. Bileşik $Pd(L_3)_2$ için 44
4.6.6. Bileşik $Pd(L_4)_2$ için 45
4.6.7. Bileşik $Cu(L_2)_2$ için 45
4.6.8. Bileşik $Cu(L_3)_2$ için 45
4.6.9. Bileşik $Cu(L_4)_2$ için 45
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 47
ÖZGEÇMİŞ 48
KAYNAKLAR 49
EKLER 53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Schiff bazlarının sentezi 8
Şekil 2.1. Schiff bazı oluşumu 9
Şekil 2.2. Schiff bazı oluşumu 10
Şekil 2.3. Schiff bazı oluşumu 10
Şekil 2.4. Schiff bazı oluşum reaksiyonu 11
Şekil 2.5. Schiff bazlarının keto-enol dengesi 12
Şekil 2.6. Naftalin türevi Schiff bazlarında tautomeri dengeleri 13
Şekil 2.7. $Cr(Salen)(H_2O)_2]^+$ kompleksi 13
Şekil 2.8. Dört dişli Salen köprülü kompleksi 14
Şekil 2.9. [Co(Salen)] kompleksinin dimerik yapısı 15
Şekil 2.10. Şiral salen metal kompleksi 16
Şekil 3.1. L^5H sentezi 18
Şekil 3.2. L^2H sentezi 19
Şekil 3.3. L^3H sentezi 20
Şekil 3.4. L^4H sentezi 21
Şekil 3.5. $Pd(L^2)_2$kompleksinin sentezi 22
Şekil 3.6. $Cu(L^2)_2$kompleksinin sentezi 23
Şekil 3.7. $Pd(L^3)_2$kompleksinin sentezi 24
Şekil 3.8. $Cu(L^3)_2$kompleksinin sentezi 25
Şekil 3.9. $Pd(L^4)_2$kompleksinin sentezi 26
Şekil 3.10. Cu $(L^4)_2$kompleksinin sentezi 27
Şekil 3.11. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 29
Şekil 3.12. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütmeoranı; x400) 30
Şekil 3.13. Kontrol ve bileşik 'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 31
Şekil 3.14. Kontrol ve bileşik 'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 32
Şekil 3.4.5. Kontrol ve bileşik in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 33
Şekil 3.16. Kontrolvebileşik 'in (1000 µM)eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 34
Şekil 3.17. Kontrolvebileşik 'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 35
Şekil 3.18. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 36
Şekil 3.19. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400) 37
Ek Şekil 1. (L^2H) IR spektrumu 53
Ek Şekil 2. (L_3H) IR spektrumu 54
Ek Şekil 3. (L_4H) IR spektrumu 54
Ek Şekil.4. $Cu(L^2H)_2$ IR spektrumu 55
Ek Şekil.5. $Pd(L^2H)_2$ IR spektrumu 55
Ek Şekil 6. $Cu(L^3H)_2$ IR spektrumu 56
Ek Şekil.7 $Pd(L^3H)_2$ IR spektrumu 56
Ek Şekil 8 $Cu(L^4H)_2$ IR spektrumu 57
Ek Şekil 9. Pd $(L^4H)_2$ IR spektrumu 57
Ek Şekil.10. $Cu(L^2H)_2$ UV-VİS spektrumu 58
Ek Şekil 11. (L^3H) UV-VİS spektrumu 58
Ek Şekil 12. (L^4H) UV-VİS spektrumu 59
Ek Şekil 13. $Cu(L^4H)_2$ UV-VİS spektrumu 59
Ek Şekil 14. $Cu(L^2H)_2$ UV-VİS spektrumu 61

Ek şekil 15. $Cu(L^2H)_2$ UV-VİS spektrumu 61
Ek şekil 16 $Cu(L^3H)_2$ UV-VİS spektrumu 62
Ek şekil 17. L_2H ^{1}H-NMR spektrum 62
Ek şekil 18. L_2H ^{1}H-NMR spektrum 63
Ek şekil 19. L_2H ^{1}H-NMR spektrum 63
Ek şekil 20. L_2H ^{1}H-NMR spektrum 64
Ek şekil 21. L_2H ^{19}F-NMR spektrum 64
Ek şekil 22. L_4H ^{1}H-NMR spektrum 65
Ek şekil 23. L_4H ^{1}H-NMR spektrum 66
Ek şekil 24. L_4H ^{19}F-NMR spektrum 66

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri 38
Çizelge 4.2. Elementel analiz sonuçları..... 39
Çizelge 4.3. Ligandların IR bandları (cm^{-1}) (KBr) 40
Çizelge 4.4. Ligandların ve komplekslerin Deği şik Çözücülerdeki Elektronik Spektrumları..... 41
Çizelge 4.5. 1H NMR and 19F NMR spectral data 55
Çizelge 4.6. Bazı bileşiklerin sitotoksit etkileri 59

SİMGELER DİZİNİ

ml	Mililitre
g	Gram
°C	Santigrat derece
OAc	Asetat
FT-IR	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UV-Vis	Ultraviole-Görünür Alan Spektroskopisi

1.GİRİŞ

Kemoterapide kullanılan ajanların çoğunun kimyasal kökenli olması birçok yan etkinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunların bakında kemik iliğinde baskılanmaya bağlı lökopeni, trombositopeni şeklinde, gastrointestinal sistemde mukozit, stomatit, bulantı, kusma, diyare ya da saçlı deride alopesi karşımıza çıkmaktadır (Akyol, 2004).

Bu nedenle kanser tedavisinde kullanılacak ve yan etkileri en aza indirilmiş olan yeni ajan arayışları devam etmektedir. C=N bağıyla karakterize edilen ve aminotiyoller, oaminofenoller, a-amino asitler, aminoalkollereasetil aseton veya salisilaldehit katılmasından türetilebilin Schiff bazları son zamanlarda bir çok antikanser araştırmada incelenmekte ve sitotoksik etkilerin olduğu görülmektedir. Özellikle metal kompleksli Schiff bazların etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Şener, 1999).

Geçiş metallerinin Schiff bazlarıyla kompleksleri 1930 yılında Alman kimyacı Pfeiffer tarafından bulunmuştur (Bencini and Midoilini 1992). Pfeiffer ve arkadaşlarının bulucundan sonra geçiş metal kompleksleri sentezi metotları ve yapı-özellik ilişkilerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalar 1960'lı yıllardan başlayarak daha geniş şekilde incelenmiştir. Özellikle sübstitüentlerin elektronik ve sterik faktörlerin kompleks bileşiklerin moleküler yapılarını, dipol ve manyetik momentumlarını, infrared ve elektronik spektrumları etkilerini aydınlatılmasına yönelik çalışmalar daha ağırlıklı olarak L. Sacconi ve arkadaşları, S. Yamada ve arkadaşları, B.O. West ve arkadaşları, R.H. Holm ve arkadaşları, B.B. Kogan, Q.A. Osipov ve arkadaşları ve başka araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda iki-, üç-, dört-dişli salisilaldiminler ve onların geçiş metal kompleksleri özellikle Cu(II), Fe(II), Co(II), VO(II), Ni(II) ‘model bileşikler’ olarak enzimlerin aktif merkezlerindeki metallerin rolü ve fonksiyonlarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar daha fazla önem kazanmıştır. Örneğin, fotosentez olayında aktif merkezlerin rol ve fonksiyonlarını açıklanması (Whither, 1993; Bencini ve ark., 1984), elektron

transferi, küçük moleküllerin koordine olarak aktifleşmesi, geçiş metallerin katalizörlüğüyle gerçekleşen katalitik reaksiyonların incelenmesi (Sheldon ve Kochi 1981; Harris ve Sinn 1968), gibi kimyanın temel problemlerinin incelenmesinde, elektronik ve geometrik faktörlerin rolünün açıklanmasına kolaylık sağladığı için araştırmacılar tarafından geniş surette incelenmektedir (Kasumov ve ark., 1981; Medjidov ve ark.1981)

Schiff bazlarının geçiş metal komplekslerinin antifungal ve antibakteriyel özellikleri ile ilgili çalışmalar da günümüzde yapılmaktadır. Son yıllarda Schiff bazlarının metal komplekslerini karbonilleme, hidroformilasyon, indirgeme, yükseltgenme ve epoksitleşme gibi reaksiyonlarda katalizör olarak kullanmalarından dolayı ilgili çalışmalar daha çok önem kazanmaktadır (Hüseyinova ve ark., 1982; Kasumov, 2001). O zamandan günümüze kadar geçiş metalleri kompleksleri anorganik kimyanın, fizikokimyanın, analitik kimyanın, biyoinorganik kimyanın sıkı incelenen dalları arasında özel bir yer tutmaktadır. Özellikle maddelerin spektral özelliklerini, manyetik özelliklerini ve geometrik özelliklerini metalin ve ligandın elektronik yapılarına ve sübsitüentlerinsterik elektronik etkilerine bağlı olduğu oldukça geniş ve ayrıntılı incelenmiştir.

Genellikle, koordinasyon kimyasında salisilaldiminatlar en fazla incelenen bileşiklerdir (Bertrand ve Kolley, 1970). Bunun nedeni salisilaldiminligantlarının kolay sentezlenebilmesi, çok değişik türlerinin (iki-, üç-, dört-, beş- dişli ve ayrıca alifatik ve aromatik aminlerin değişik çeşitlerinin kullanılabilmesi) metallerle kolaylıkla tek çekirdekli, iki çekirdekli ve değişik klaster tipi kompleksler oluşturmasıile beraber bu bileşiklerde sübstitüentlerin elektronik ve sterik etkenleri ile onların fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yapı-özellik bağıntılarının daha sağlam incelenebilmesinden de kaynaklanır (Yamada ve Takeuchi, 1982; Carbonaro ve ark., 2000).

Genellikle aromatik salisilaldiminler ve onların geçiş metal kompleksleri ñmodel bileşiklerò olarak birçok enzimlerin metal iyonu taşıyan aktif merkezlerin rolü ve fonksiyonlarının açıklanması, onlarda gerçekleşen elektron transferi reaksiyonlarının aydınlatılması, küçük moleküllerin (örneğin O_2, NO gibi önemli iki

atomlu radikallerin) aktivasyonu ve transferi, ayrıca elektronik, sterik ve geometrik faktörlerin rolünün açıklanmasında ve ayrıca bir çok reaksiyonlarda katalizör olduklarından dolayı araştırmacılar tarafından geniş spektrumlu çalışmalar yapılmaktadır (Kato ve ark., 1964; Dwyer ve Mellor, 1964). Son yıllarda sterikengelli tert-butilsübstitüe fenol gruplarını taşıyan ligantlarm kompleksleri, özellikle de Mannich tepkimesine göre 2-hidroksi-aminlerin kompleksleri ve 3,5-di-tert-butil-2- hidroksibenzaldehit temelinde sentezlenen şelatlara ve salen tipi metal komplekslerine ilgi daha da artmıştır (Kasumov ve Köksal, 2001 Chaudhuri ve ark., 1999). Bu komplekslerin bazıları karbonilleme, hidroformilasyon, indirgeme, yükseltgenme ve epoksitleşme gibi reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmalarından dolayı onlarla ilgili çalışmalar daha çok önem taşımaktadır. Bilindiği gibi 3,5-di-tert-butil-2-hidroksibenzaldehitin bazı salen tipi Mn(III), Co(III) ve Cr(III) kiral kompleksleri etkili katalizör olarak uygulanmaktadır (Kasumov ve ark., 1981). Kasumov ve arkadaşları 1980'li yıllardan başlayarak 2,6-di-tertñ butilfenol ve di-tert-butil-sübstitüe anilinler temelinde sterik engelli redoks-aktif özelliği taşıyan iki dişli ve üç dişli salisilaldiminler, arilazoligantlar, naftaldiminler, ß-ketoiminler ve onların geçiş metal komplekslerinin koordinasyon kimyası geliştirilmiştir (Kasumov ve ark. 1981). Bu çalışmalarda beklenmedik ilginç reaksiyonlar ve radikal kompleksler sentezlenerek onların kristal yapıları, spektroskopik ve redoks özellikler geliştirilmesi açısından onların yapısal benzerleri olan fakat araştırmacıların dikkatini pek çekmeyen di-tert-butil-sübstitüesalisilaldehitin aromatik ve alifatik birincil aminlerle bidentatsaîisıaldiminleri ve onların komplekslerinin pek incelenmediği literatür taramasından anlaşılmıştır. (Kasumov ve ark., 199; 1993). Önceki çalışmalarımızda 3,5-di-tert- butilsalisilaldehitin anilin türevleri ve birincil alifatik aminlerle oluşturduğu iki dişli salisilaldiminlerin geçiş metal kompleksleri incelendiğinde bu ligantların Cu(II), Pd(II) ve Co(II) metal iyonlarından başka diğer geçiş metallerle ((Ni(II), Mn(II)i VO(II), Zn(II), Cd(II)) kompleks oluşturmadığı bulunmuştur (Kogan ve ark. 1981). Bunun nedenini anlamak bu çalışmaları daha da geliştirmek amacıyla bu tez çalışmasında triflouro anilin türevlerinin Schiff bazları ve onların geçiş metal komplekslerinin incelenmesi planlanmıştır.yapılançalışmalartriflorlu Cu(II) vePd(II) kompleklerinin flor içermeyen benzer komplekslerden farklı olarak

bir elektronluyükseltgenle etkileşmeleriklerinde kararlı metale koordine olmuş kararlı radikallerin meydana geldiği gözlenmiştir.K562 kanser Hücre üzerinde yapılan sitotoksit ölçümler sentezlenmiş ligand ve komplekslerin benzer florsüz bileşiklerden farklı olarak etkin sitotoksit etkileri olduğu gözlenmiştir

2. ÖNCEKİÇALIİMALAR

2.1. Schiff Bazlarõ

Schiff bazlarõ bir aldehit yada ketonun primer aminle kondenzasyonu sonucu kolayca oluşmaktadõr. Bu ligandlarõn metal kompleksleri standart koşullarda sentezlenebilmektedir. Schiff bazlarõ fonksiyonel gruplarõnõn değişimi ile farklõ özellikler gösterdiğinden bu konuda çok çeşitli metallerle kompleksler hazõrlanmasõ için günümüzde hala çalõşõlmaktadõr.

Schiff bazlarõ Ü-diimin gruplarõ içeren bileşiklerdir. Azot atomlarõ üzerindeki ortalanmamõş elektron çiftleri sayesinde metal ile kompleks oluşturmaktadõr. Hemen hemen tüm geçiş metalleri ile kompleksler oluştururlar. Bu kompleksler daha önceleri metallerin koordinasyon özelliklerinin incelenmesinde kullanõlmõştõr. Son zamanlarda tõp alanlarõnda antibakteriyel ve antifungal özellikleri incelenmiştir. Kullanõlan metal ve liganda bağlõ olarak bu özellikler değişmektedir. Son zamanlarda polimerizasyonda Schiff baz ligandlarõnõn kullanõmõ ile metal komplekslerinin sentezi daha da önemli hale gelmiştir.

Schiff bazlarõ ilk defa 1859 yõlõnda Alman bilim adamõ Schiff tarafõndan sentezlenmiştir. Amonyak, aldehit ve ketonlara etkiyerek bir katõlma-ayrõlma tepkimesi verebilen bir nükleofildir. Tepkime asitle katalizlenir. Ürün (C=N) grubu içeren bir bileşiktir ve imin adõnõ alõr (Fessenden and Fessenden, 1990).

NH_3 ile tepkimeden elde edilen iminler dayanõklõ değildir ve bekletildiğinde polimerleşir. NH_3 yerine primer aminler kullanõldõğõnda daha dayanõklõ olan sübstitüe iminler (Schiff bazlarõ) meydana gelir. R-CH=N-R azometin bileşiği aromatik aldehitler yada aril aminlerden daha dayanõklõ iminleri oluştururlar.

İlk örnekleri Alman kimyacõ H. Schiff tarafõndan sentezlenen Schiff bazlarõnõn, bilim çevrelerinden gördüğü ilgi ve pratik, hayatõmõz açõsõndan önemi günden güne

artmaktadır. Boyar madde üretimi, kauçuğun vulkanizasyonu, petrol ürünlerinin metalik safsızlıklarının çökmesinin engellenmesi, atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP), elektronik endüstrisinde kullanılan sıvı kristallerin yapımı gibi çok değişik uygulama alanları bulunan bu maddeler oldukça yoğun araştırma konusudurlar.

Schiff bazlarının ilk defa 1930'larda Pfeiffer tarafından ligand olarak kullanılması analitik kimya ve koordinasyon kimyası açısından önemli bir olaydır. Çünkü o güne kadar sadece NH_3, $H_2N\text{-}NH_2$, $C_2O_4^{-2,}$ CN^- gibi küçük moleküllü maddeler ligand olarak kullanılmaktaydı (Gündüz, 1987).

Schiff bazlarının koordinasyon bileşiklerinin incelenmesine Pfeiffer'den sonra da devam edilmiştir. Bu maddelerin koordinasyon bileşiklerinin incelenmesi günümüzde üzerinde en çok çalışılan konularından birisidir. Ayrıca son yıllarda Schiff bazlarının indirgenmesiyle elde edilen karışık aminlerin koordinasyon bileşikleri de hazırlanmakta ve bu bileşiklerin analitik amaçlarla kullanılıp kullanılmayacakları araştırılmaktadır.

Schiff bazlarının ligand olarak kullanılması Alfred Werner'in çalışmalarından sonra koordinasyon kimyasında en önemli olay sayılmaktadır. Bu tarihten sonra koordinasyon kimyasını geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalarda elde edilen komplekslerden bir çoğu analitik amaçlarla kullanılmaya bakılmış ve bazı metal katyonları kalitatif ve kantitatif olarak bu tip ligandlarla tayin edilmişlerdir. Onun için koordinasyon kimyası çalışmaları ayrılmaları mümkün değildir.

Schiff bazları iyi bir azot dönor ligandı (-C=N-) olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gerekir, bu grup tercihen hidroksil grubudur veya piridin halkasıdır. Schiff bazları R-

CH=N-R genel formülleriyle de gösterilebilir, bu formülde R ve R' alkil veya alkil sübstitüentleridir.

İşimdiye kadar yapılan çalışmalardan ve yayınlardan yola çıkarak birçok sebeplerden dolayı Schiff bazlarıyla ilgili yapılan çalışmalar ve sonucunda yayınlanan makaleler artmaktadır. Schiff bazlarıyla bu kadar çalışılmasının nedenlerini birkaç madde altında toplanabilir (Vigato et al.2004).

a) Schiff bazları uygun aldehit veya ketonun primer aminle kondenzasyonuyla çok kolay elde edilebilir. Çoklu kondenzasyon proseslerinde kompleksin düzlemsel ya da üç boyutlu bileşikleri bir basamakta elde edilebilir.

b) Genellikle ilave olarak dönor grupları (O, S, P, vb) içerebilir ve bu yapılar biyolojik sistemlerin aydınlatılmasında ve metal iyon kompleksleri için uygun yapılardır.

c) Alternatif olarak Schiff bazları template etkiyle elde edilebilir. Bu yöntem istenen kompleksleri doğrudan doğruya verir. Bununla beraber, bu kompleksler farklı metal tuzlarıyla reaksiyona girdiği zaman metallerin yer değiştirmesi reaksiyonlarına uğrayabilir. Bu sentetik yöntem, başka türlü yöntemlerle erişilmeyen kompleksleri verir. Bu yöntem yeterli saflıkta ve yüksek yüzdede istenilen kompleksleri verirler.

ç) Schiff bazları aldehit yada ketonun ve amin gruplarının alifatik yada aromatik zincirlere uygun grupların eklenmesiyle işlevsel hale gelebilir.

d) Daha esnek ve hidrolize daha az duyarlı poliimin türevleri, uygun indirgenlerle muamele edildiğinde indirgenerek kompleksinbozulmasına yol açabilir. Bunlar uygun sentez yöntemleriyle indirgenirse NH grupları içeren bileşikler oluşur ve daha fazla işlevsel hale gelebilir.

e) Bazı Schiff bazlarında olağandışı komplekleşme görülebilir, örneğin sarmal yapılar, uygun dönor yada uygun zincirler içeren imin türevleriyle elde edilebilir.

f) Silika gibi uygun bir destek üe bağlanabilir. Böylece değişik katalizör ve değişik yüzey elde edilmiş olur.

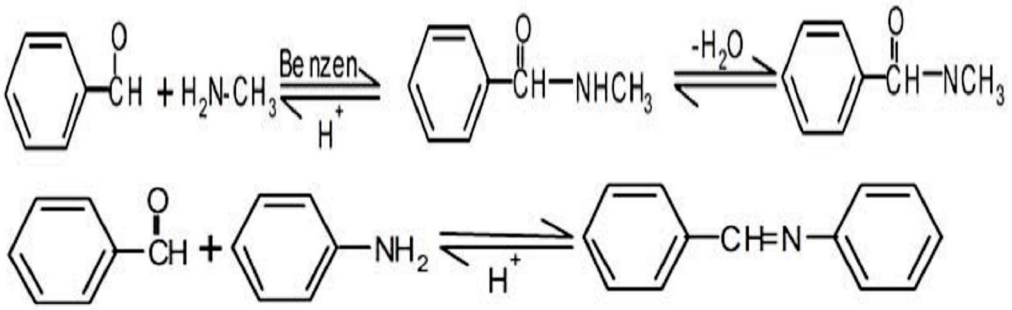
g) Spesifik metal iyonlarıçin taç eter, tiyoeter, poliaza türevleri vb. ligandlarla birlikte bulunduğunda çok iyi liganlardır. Böylece tek liganda (Schiff bazıve taç eter parçası) farklı koordinasyon birleşmesi ve farklı metal iyonlarıtanıma proseslerini yada çeşitli seçicilik kabiliyetiyle ilginç sistemlere yol açar.

Schiff bazlarıyada iminler, $R_2C=NR$-, primer aminlerle aldehit yada ketonların kondenzasyon ürünleridir ve bunlar metal komplekslerinin hazırlanmasında kapsamlı olarak kullanımlarınısağlar. Böyle ligandlar iki yönlü optik verileri depolamak için organik malzemeler gibi potansiyel uygulamalarıyla beraber ilginç foto-fiziksel özelliklere sahiptir (Rix et al., 2005).

İminin bağı, çok yönlü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir ve iminler biyolojik katalizde önemli rol oynarlar. C=N bağı kararsız, tekrar biçimlenebilir ve hidrolizlenebilir. C=N gerilme frekansındaki yükselme genellikle Lewis asitleri reaksiyonuyla yada iminlerin protonlanmasıyla olur (Wang, 1997).

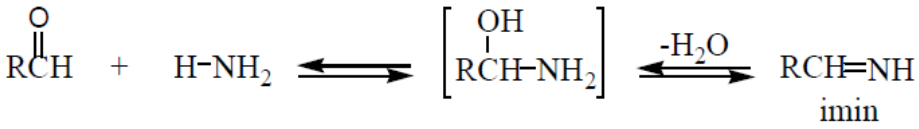
2.1.1. Schiff bazlarının sentezi

Schiff bazlarıprimer amin grubu içeren bileşiklerearomatik veya alifatik aldehit bileşiklerinin katılarak su ayrılmasısonucu elde edilebilir. Örneğin aminotioller , o-aminofenoller, a-amino asitler ve amino alkollere asetilaseton veya salisilaldehit ve benzerlerinin katılmasıile elde edilebilir.



Şekil 2.1. Schiff bazlarının sentezi

Amonyak, aldehit ve ketonlara etkiyerek bir katılma-ayrılma tepkimesi verebilen bir nükleofildir. Tepkime asitle katalizlenir. Ürün, C=N grubu içeren bir bileşik olan imindir.

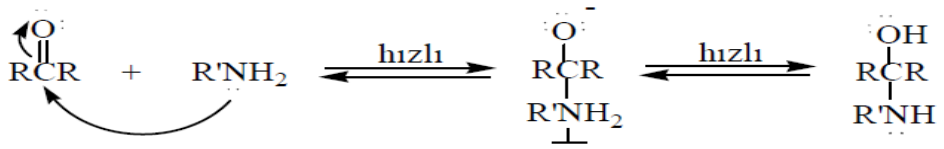


Şekil 2.1. Schiff bazı oluşumu

Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının oluşumunun mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondensasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir. İkinci basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda Schiff bazı oluşur. Amonyak ile elde edilen Schiff bazları dayanıklı değildir ve bekletildiğinde polimerleşebilir. Ancak amonyak yerine primer aminler kullanıldığında daha dayanıklı bileşikler elde edilebilir.

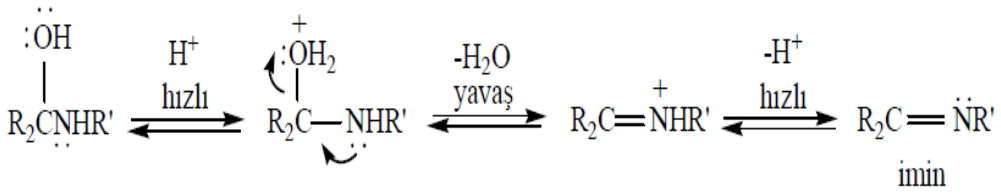
Ancak amonyak yerine birincil aminler kullanıldığında, daha dayanıklı olan sübstitüe iminler (Schiff bazı) meydana gelir. Aromatik aldehitler (benzaldehit gibi) ya da aril aminler (anilin gibi) daha dayanıklı iminleri oluştururlar, fakat diğer aldehit, keton ve birincil aminler de kullanılabilirler. İmin oluşumunun mekanizması, iki basamaklı bir işlemdir. İlk basamak, nükleofilik aminin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılmasıdır, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır.

Basamak 1. katılma:



Şekil 2.2. Schiff bazı oluşumu

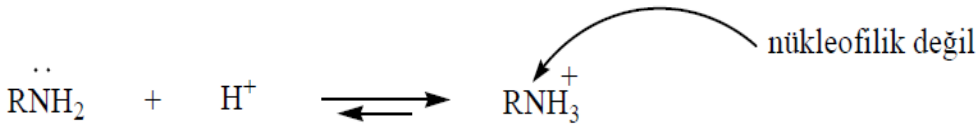
2. basamakta ise, protonlanmış olan OH grubu su olarak ayrılır.



Şekil 2.3. Schiff bazı oluşumu

İmin oluşumu pH'a bağımlı bir tepkimedir. İlk basamak, protonlanmamış serbest aminin karbonil grubuna katılmasıdır. Şayet çözelti çok asidik olursa, amindeki çiftin ihmal edilecek kadar azalır. Böyle olduğunda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyen basamak haline gelir.

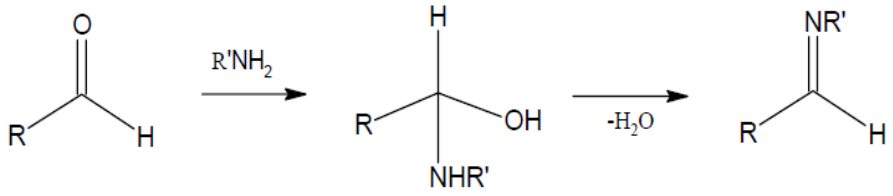
Asit içinde:



Tepkimedeki ikinci basamak, protonlanmış OH grubunun su olarak ayrılmasıdır. İlk basamağın (amin katılması) aksine, asit derişiminin artması ikinci basamağın hızını arttırır. (OH kuvvetli bir baz ve zor ayrılabilen bir grup iken, $-OH_2$ zayıf baz ve iyi ayrılabilir grup olup, H_2O şeklinde kolayca ayrılabilir.)

Asitliğin yüksek olması, 2. basamağın daha hızlı, fakat 1. basamağın daha yavaş yürümesine neden olur. Buna karşılık asitliğin azalmasıyla, 1. basamak daha hızlı, 2. basamak ise daha yavaş yürür. En uygun pH, bu iki aşama için arasındaki pH'tır (pH=3-4 dolayı). Uygun pH'ta tepkimenin toplam hızı en yüksek olur. Bu pH'ta aminin bir kısmı protonlanmıştır, ancak nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin de bulunmaktadır. Bu pH'ta yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşebilmesi için de istenen asit vardır (Fessenden ve ark.2001)

Schiff bazları, karbonil bileşiği ve aminlerden nötral ortamda, genellikle alkollü çözelti içerisinde meydana gelirler. Aromatik karbonil bileşikleri, alifatik karbonil bileşiklerinden daha kolay kondensasyon vererek Schiff bazlarını oluştururlar. Aşağıdaki gibi genel olarak gösterilen kondensasyon sonucu meydana gelen karbon-azot çifte bağına (C=N) azometin veya imin bağı adı verilir. (Schiff, 1869).



Şekil 2.4. Schiff bazı oluşum reaksiyonu
(R: alkil veya aril, Z: Alkil, aril ve hidroksil dışındaki moleküller)

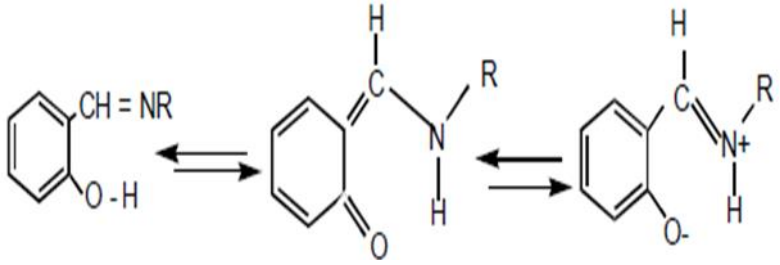
2.1.2. Schiff bazların metal kompleksleri

Ligand olarak Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, koordinasyonkimyasının gelişmesinde önemli rol oynamıştır. Aromatik Schiffbazları yapılarındaorto konumunda ï OH, NH_2 ve SH gibi fonksiyonel grupların bulunması ile iyi birligand gibi davranırlar. Schiff bazlarının metal kompleksleri bu güne kadar çok fazlamiktarda sentezlenmiş ve halen de sentezlenmektedir. Schiff bazları mononükleerbinükleer yapıdaki komplekslerdir.

Metal şelatlaşmasığ biyolojik proseslerde değişik metal iyonlarının bir çokligand ile koordine edilebilmesinden dolayı çok önemlidir. Geçiş metal iyonlarğ ilesubstitüe ve ansübstitüe o-aminofenol ve 5-sübstitüe salisilaldehitten türetilen Schiffbazlarğ incelendiğinde, Cu(II) komplekslerinin yapısının dimer olduğu görülür. (Coord. Chem. Rev, 1992).

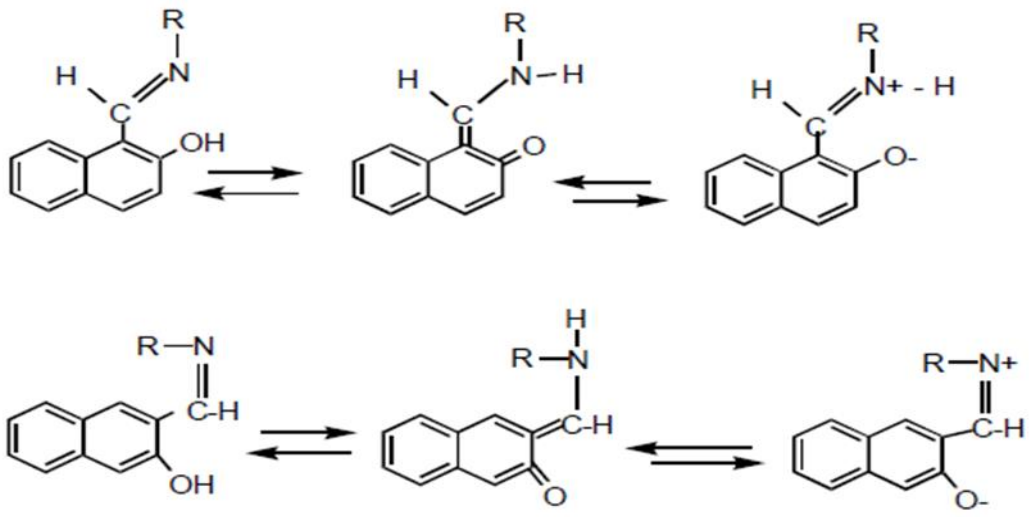
2.1.3. Schiff bazlarında tautomeri

Schiff bazlarğ genellikle çözelti içerisinde enol-imin tautomerisi yaparlar ve bu moleküller, molekül içi ve moleküller arasğ hidrojen bağğ yaparak tautomer dengeleri gösterirler. Schiff bazğ komplekslerinin ^{1}H-NMR spektrumlarğ incelendiğinde enol imin ve keto-enol dengelerinin olduğu doğrulanmğştğr.



Şekil 2.5. Schiffbazlarğn keto-enol dengesi

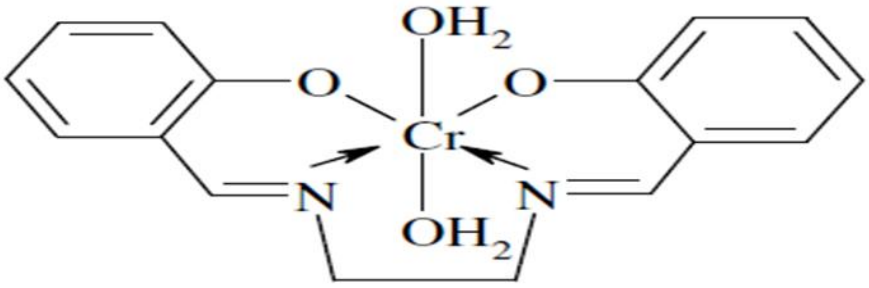
3-Hidroksi-2-naftaldiiminler enol-imin formunda tautomeri gösterirken,2-hidroksi-1-naftaldiaminler keto-amin tautomerisini baskğn bir şekilde gösterirler. (Coord. Chem. Rev.1992) (Şekil 2.7)



Şekil 2.6.Naftalin türevi Schiff bazlarında tautomeri dengeleri

2.1.4. Bazı schiff bazlarının katyonik kompleksleri

Bu tip komplekslere en iyi örneklerden birisi $[Cr(Salen)(H_2O)_2]^+$ kompleksini verebiliriz

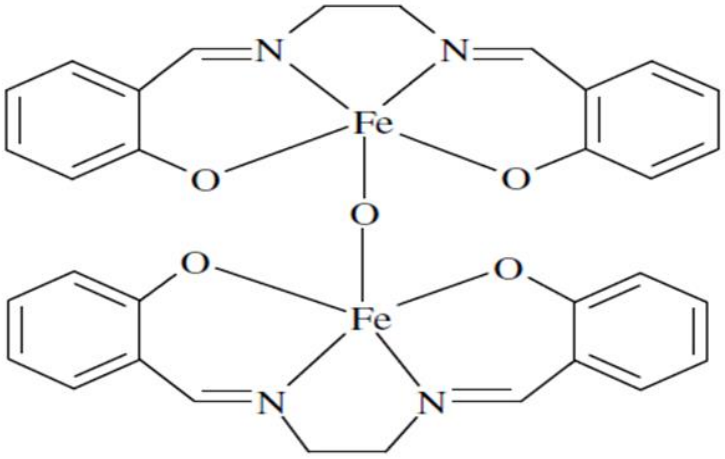


Şekil 2.7. $Cr(Salen)(H_2O)_2]^+$ kompleksi

$[Cr(Salen)(H_2O)_2]^+$kompleksindeki su molekülleri hafifçe oktahedral geometriyi bozmaktadır. Bu durum kristalografik verilerden tespit edilmiştir.

2.1.5. Bazēschiff bazlarēnēn köprü kompleksleri

[Fe(Salen)]$_2$O bu komplekste oksijen atomuyla köprü oluıturulmuıtur. (Kopel ve ark. 1998)

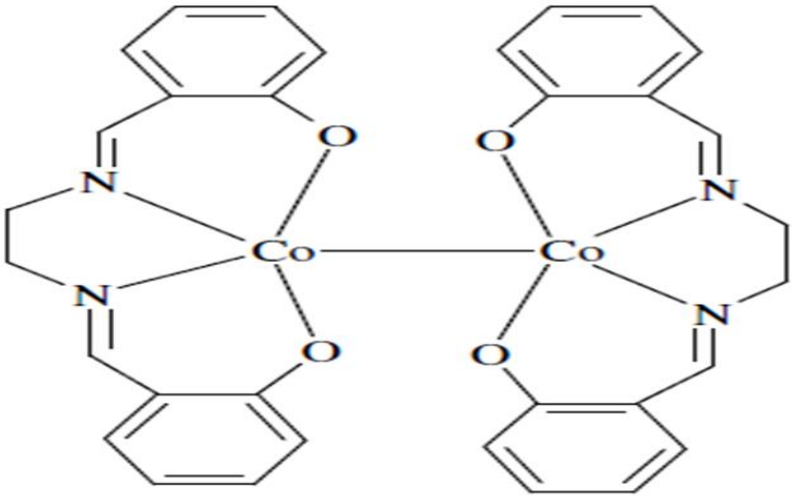


şekil 2.8. Dört diıli Salen köprülü kompleksi

Burada kare çiftpiramit yapēda bozulma meydana gelmiıtir (Beıli koordinasyon).

2.1.6. Bazēschiff bazlarēnēn dimerik kompleksleri

[Co(Salen)] monomerik yapēdan ziyade dimerik yapēyē tercih ettiği gözlenmiıtir.(Tümer ve ark. 1999)



Şekil 2.9. [Co(Salen)] kompleksinin dimerik yapısı

2.1.7. Salen bileşikleri

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan, azometin (-CH=N) grubuiçeren ve genel olarak R-CH=NR formülü ile gösterilen bileşiklere Schiff bazı denir. Bu bileşikler, adını bu bileşikleri ilk defa 1864 yılında sentezleyen Schiff'den almıştır. Schiff bazları aminotiyoller, o-amino fenoller, Ω-amino asitler, aminoalkollere asetil aseton veya salisilaldehit katılmasıyla türetilebilir. Komşu dimamin içeren bileşiklerle aldehitlerin tepkimesiyle oluşan yapılara da özel olarak salen bileşikleri denir.

2.1.8. Ligant

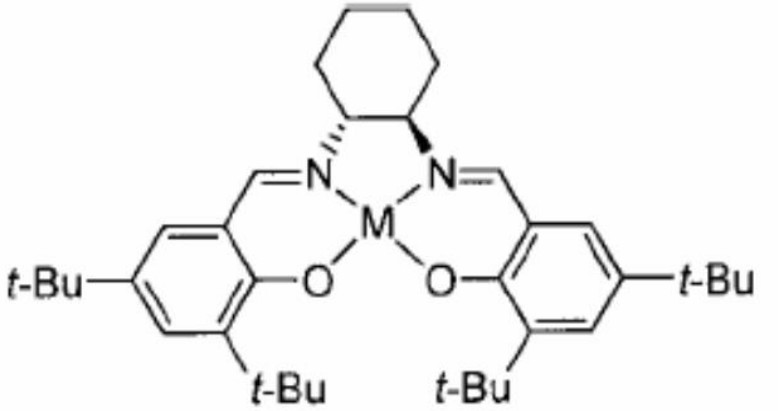
Merkez atomuna bağlı olan nötr molekül veya anyonlara ligand denir. Ligandlaraörnek olarak NH_3, H_2O ve CO gibi nötr moleküller Cl-, OH- ve CN- gibi anyonlarverilebilir. Merkez atomuna bağlı olarak kararlılığını sürdüren artı yüklü ligand yoktur. Ligand moleküllerinde merkez atomuna bağlanan atoma donör atom denir. Ligandlarda bir veya daha çok sayıda donör atom bulunabilir. Tek donör atomlu ligandlar sadece bir atom ile merkez atomuna bağlanacaklarından böyle ligandlaratek dişli ligand denir. Bazı ligandlarda iki veya daha çok sayıda donör atom

bulunur. Böyle ligandlara iki dişli, üç dişli, çok dişli ligand denir. İki veya çok dişli ligandlara şelat adıverilir.

Schiff bazları karbonil bileşiklerinin, özellikle aldehit ve ketonların primer amin ile kondensasyona girmesi ile elde edilirler. Bu bazlar, eğer karbonil bileşikleri veaminler veya her ikisi de aktif fonksiyonel gruplar içerirse etkin bir şelat grubuoluştururlar. şelatların kompleks hazırlamada oldukça önemli yerleri vardır. Schiffbazlarıile yapılan çalışmalar 1869 yıllarından beri süregelmektedir.

2.1.9. şiral (Salen) metal kompleksler

Son on yıl içerisinde şiral (salen) metal komplekslerinin asimetrik reaksiyonları katalizleyerek yüksek verimliliğe sahip ürünler elde edildi. Salen ligandlar, asimetrik katalizörlerle kolaylıkla etkileşebilecek yapılar arasındadır. Salen ligandların yapıları buna hem sterik hem de elektronik olarak uyum sağlar. Farklı metaller tarafından katalizlenmiş herhangi bir şiral (salen) ligandlı partikülünün asimetrik dönüşümü son derece iyi bir etki gösterir. şiral (salen) ligandların yüksek enantiomer seçicilği, geniş yüzeyi ve katalitik dönüştürmenin sentetik faydası, asimetrik salen kimyasının ticari olarak gelişmesinde de doğrudan etkili oldu. Substratların geniş yüzeyi ve reaksiyonların geniş bir yüzeyde meydana gelmesi atom ağırlığı küçük ligandların keşfiyle hem laboratuvar hem de endüstriyel açıdan gelişmesini sağladı.



şekil 2.10.şiral salen metal kompleksi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar. Değişik soğutucular, damlatma hunileri. Ayırma hunileri, erlen, mayerler, beherler, kılcal borular ve geri soğutucular.
- Manyetik ve mekanik karıştırıcılar, manyetik balıklar.
- Soğutucu olarak su buz banyosu, buzdolabı.
- Tartım için; Sartorius BP 110 S model hassas terazi
- Sıcaklık ölçümleri için -30 ile 360 C arasını gösteren dijital termometre
- Isıtma için; su banyoları, ısıtıcı mantolar, termostat
- Azot gazı

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Tez çalışmasında kullanılan bütün aril aminler(2,3,6 trifluoroanilin-, 2,4,6-trifluoroanilin, 2,4,5-trifluoroanilin, 3,4,5-trifluoroanilin) 3,5-ditert-salisilaldehit, $Pd(ac)_2$, Formik asit, Kloroform, heksan, Aseton, DMF Asetonitril, Etanol,Metanol çözücüleri Merck Firmasından satın alınmıştır.

3.1.3. Kullanılan cihazlar

I. FT-IR: Perkin Elmer Spectrum RXI, FT-IR
II. UV-VIS. Spektrofotometresi: Schimadzu 1601

III. Soğutucu olarak buz banyosu. buzdolabı

IV. Etüv: Nüve FN 500, Safety termostat

V. Hassas Tesasi: Sartorius-BP 110S

VI. Elementel Analiz:

VII. Erime Noktası Tayin Cihazı: Stuart Scientific Melting Point Apparatus

VIII. ^{1}H-NMR, ^{19}F-NMR

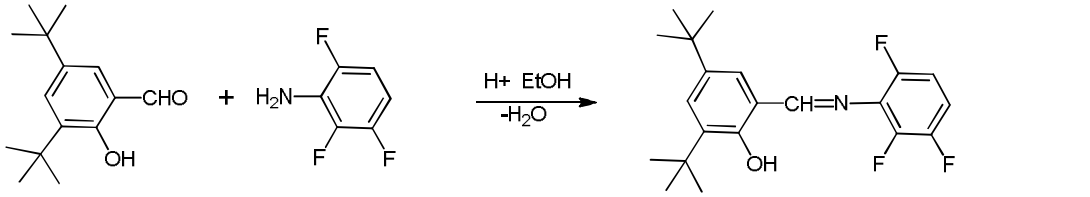
3.2. Yöntem

3.2.1. $L^{x}H$ Ligandlarının Sentezi

$L^{x}H$ ligandları aşağıdaki gibi sentezlendi ve sentezlenen ligandların E.N, IR spektroskopisi, elektronik spektrumları, elementel analizleri ve verimleri hesaplandı.

3.2.2.($L^{5}H$) 2,3,6-trifluoroanlin-Ph-3,5- di-tert-butilsalisilaldimin ligandının sentezi

$L^{5}H$ tepkimesi aşağıdaki gibidir.



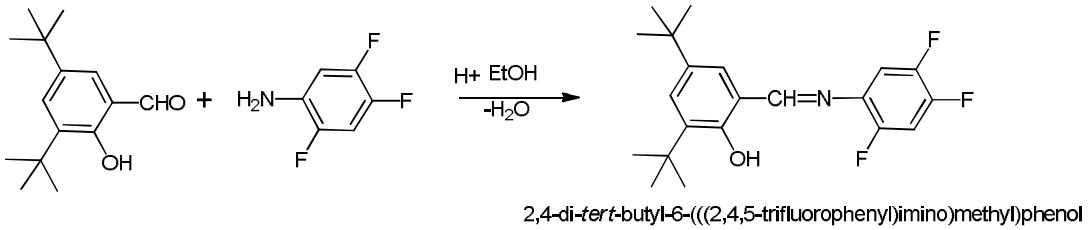
2,4-di-*tert*-butyl-6-(((2,3,6-trifluorophenyl)imino)methyl)phenol

Şekil 3.1. $L^{5}H$ sentezi

1,59 gr 3,5-di-tert-butilsalisilaldehid iki ağızlı reaksiyon balonu alınarak üzerine 20 ml etilalkol ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı manyetik karıştırıcı ile ısıtarak aldehitin çözünmesi sağlandı. Başka bir behere 1 gr 2,3,6-trifluoroanlin alınıp üzerine 10 ml etilalkol ilave edilerek çözündü. Bu karışımın üzerine 3-4 damla

formik asit eklendi. Daha sonra reaksiyon balonuna 50 ml daha ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 200 ^{o}C de yaklaşık 40 saat kaynatıldı. Bu zaman zarfında reaksiyonda bir değişiklik gözlenmedi.

3.2.3. (L^2H) 2,4,5 trifluoroanilin -Ph-3,5- di-tert-butilsalisilaldimin ligandın sentezi

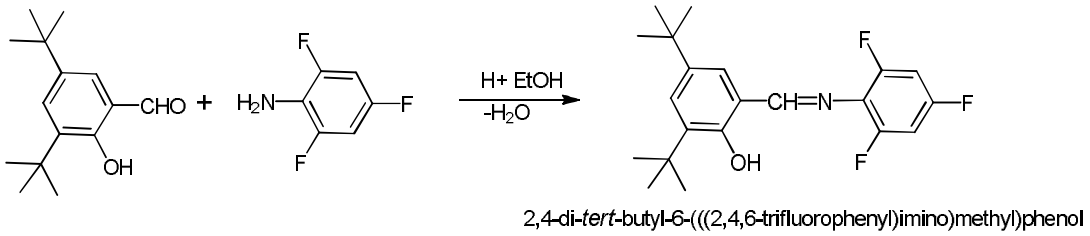


2,4-di-*tert*-butyl-6-(((2,4,5-trifluorophenyl)imino)methyl)phenol

Şekil 3.2. L^2H sentezi

1,59 gr 3,5-di-tert-butilsalisilaldehid iki ağızlı reaksiyon balona alınarak üzerine 20 ml etilalkol ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı manyetik karıştırıcı ile ısıtarak aldehitin çözünmesi sağlandı. Başka bir behere 1 gr 2,4,6 trifluoroanilinalınıp üzerine 10 ml etilalkol ilave edilerek çözündü. Bu karışımın üzerine 3-4 damla formik asit eklendi. Daha sonra reaksiyon balonuna 50 ml daha etilalkol ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 200 ^{o}C ‘de yaklaşık 24 saat ısıtıldı. Bu zaman zarfında balonun içinde sarı renkli çökelti oluştuğu gözlendi. Daha sonra fazla çözücüyü uzaklaştırmak için çözelti bir behere alınıp yaklaşık 20 ml kalıncaya kadar ısıtılarak buharlandırıldı. Sonra oda sıcaklığında kadar soğuldu. Daha sonra nuçe hunisinde vakumla süzüldü. Kristalleri yaklaşık 6 - 7 ml soğuk metanol de yıkandı. Oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilalkol ve kloroform çözeltisinde kristallendirildi. E.N:112,5 °C, Verim: % 80.17

3.2.4. (L^3H) 2,4,6-di-trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldimin ligandın sentezi

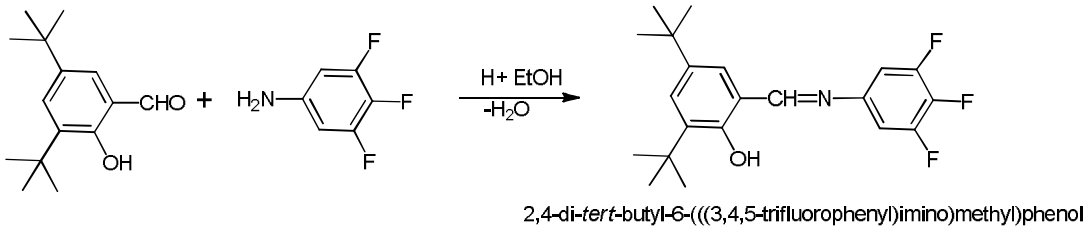


2,4-di-*tert*-butyl-6-(((2,4,6-trifluorophenyl)imino)methyl)phenol

Şekil 3.3. 1 L^3H sentezi

1,59 gr 3,5-di-tert-butilsalisilaldehid iki ağızlı reaksiyon balonuna alınarak üzerine 20 ml etilalkol ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı manyetik karıştırıcı ile ısıtarak aldehitin çözünmesi sağlandı. Bakka bir behere 1 gr 2,4,6-trifluoroanilinalınıp üzerine 10 ml etilalkol ilave edilerek çözündü. Bu karışımın üzerine 3-4 damla formik asit eklendi. Daha sonra reaksiyon balonuna 50 ml daha ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 200 ^{o}c ‘de yaklaşık 24 saat kaynatıldı. Bu zaman zarfında balonun içinde sarı renkli çökelti oluştuğu gözlendi. Daha sonra fazla çözücüyü uzaklaştırmak için çözelti bir behere alınıp yaklaşık 20 ml kalıncaya kadar ısıtılarak buharlandırıldı. Sonra oda sıcaklığında kadar soğuldu. Daha sonra nuçe hunisinde vakumla süzüldü. Kristalleri yaklaşık 6 - 7 ml soğuk metanol de yıkandı. Oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Etilalkol ve kloroform çözeltisinde kristallendirildi. E.N: 140 °C, verim: % 73.6

3.2.5. (L^4H) 3,4,5 trifluoroanilin-3.5-di-tert-butilsalisilaldemin ligandın sentezi



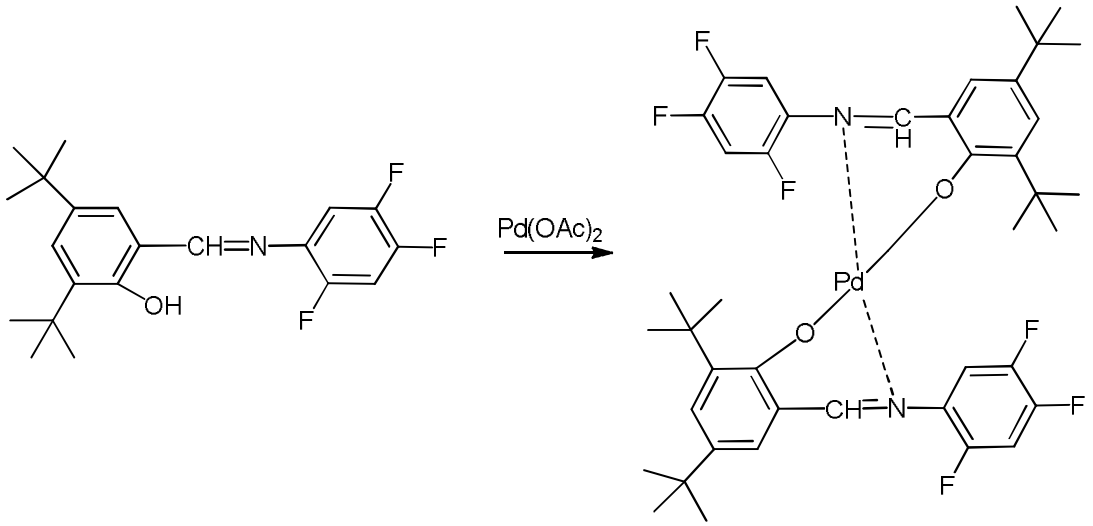
2,4-di-*tert*-butyl-6-(((3,4,5-trifluorophenyl)imino)methyl)phenol

Şekil 3.4. L^4H sentezi

1,59 gr 3,5-di-tert-butilsalisilaldehid iki ağızlı reaksiyon balonuna alınarak üzerine 20 ml etilalkol ilave edildi ve bu reaksiyon karışımı manyetik karıştırıcı ile ısıtarak aldehitin çözünmesi sağlandı. Başka bir behere 1 gr 3,4,5-trifluoroanilin alınıp üzerine 10 ml etilalkol ilave edilerek çözündü. Bu karışımın üzerine 3-4 damla formik asit eklendi. Daha sonra reaksiyon balonuna 50 ml daha ilave edildikten sonra su banyosunda geri soğutucu altında 200 ^oC 'de yaklaşık 24 saat kaynatıldı. Bu zaman zarfında balonun içinde koyu sarı renkli çökelti oluştuğu gözlendi. Daha sonra fazla çözücüyü uzaklaştırmak için çözelti bir behere alınıp yaklaşık 20 ml kalıncaya kadar ısıtılarak buharlandırıldı. Sonra oda sıcaklığında kadar soğuldu. Daha sonra nuçe hunisinde vakumla süzüldü. Kristalleri yaklaşık 6 - 7 ml soğuk metanol de yıkandı. Oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Etilalkol çözeltisinde kristallendirildi. E.N : 108.5 °C, verim: % 70

3.3. Metal Kompleks Sentezleri(CuL^x ve PdL^x)

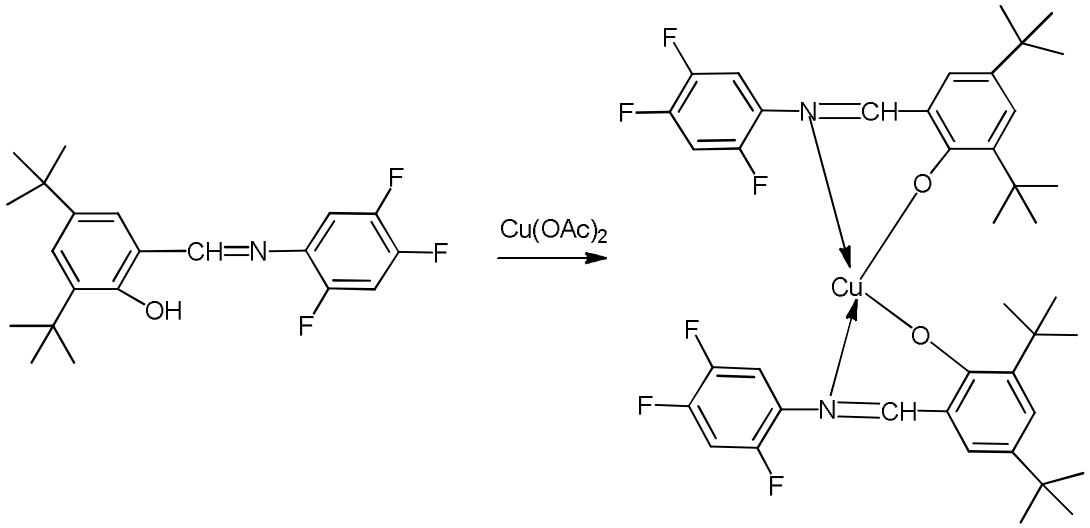
3.3.1. $Pd(L^2)_2$ (2,4,5trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Pd(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.5. $Pd(L^2)_2$kompleksinin sentezi

360 mg L_2H ligand 30 ml asetonitrilde yaklaşık 40 ºC ısıtılarak çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 112 mg $Pd(OAc)_2$ direkt eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 40 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu kırmızı renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildi ve Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:290 ºC verim % 76

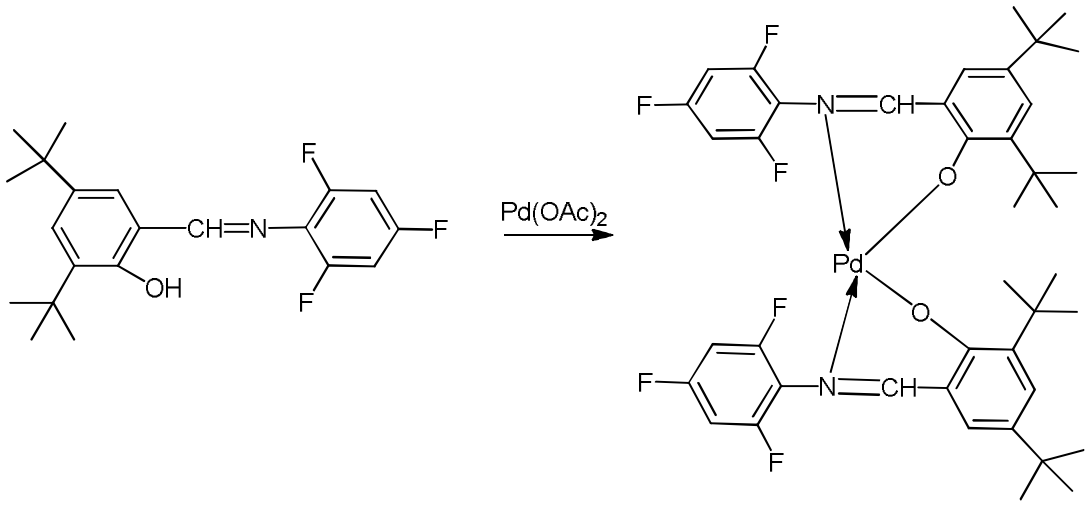
3.3.2. $Cu(L^2)_2$ (2,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.6. $Cu(L^2)_2$ kompleksinin sentezi

306 mg L^2H ligand 30 ml etilalkolde yaklaşık 200 ºC sıcaklıkta çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 100 mg $Cu(OAc)_2$ 50 ºC metenolde çözerek eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 200 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu yeşil renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen koyu yeşil çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildive Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. Oluşan kompleksin içinde safsızlık olduğu yapılan analizler sonucunda tespit edildi tamamen saflaştırılmak için sırasıyla şu işlemler yapıldı. Kompleksin üzerine 3 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine 3-4 ml kloroform ekleyip bir gün dışarda kendi haline buharlaştırılmaya bırakıldı. Nüce hunisinden süzülüp 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:248-250 ºC verim % 75.8

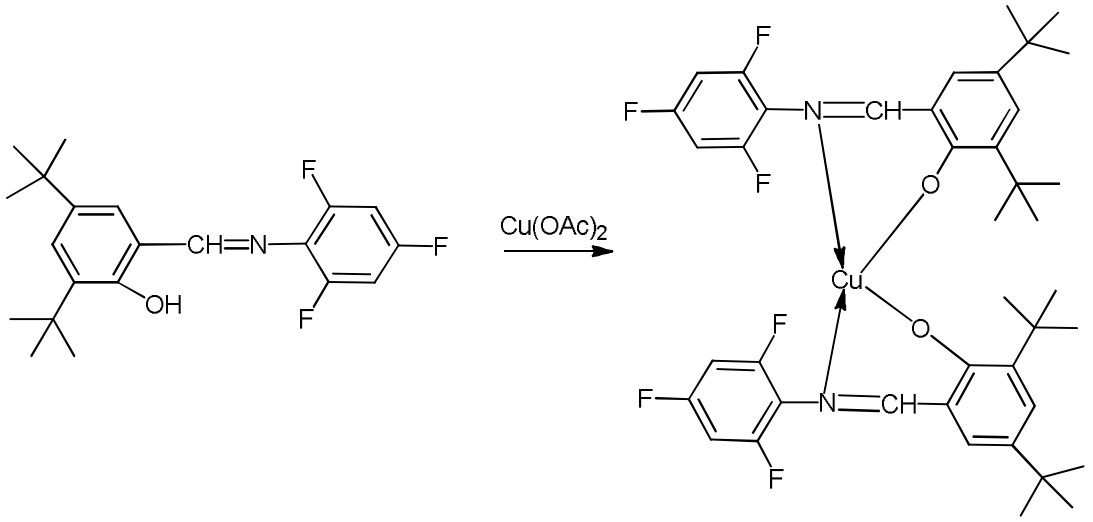
3.3.3. $Pd(L^3)_2$ 2,4,6 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Pd(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.7. $Pd(L^3)_2$kompleksinin sentezi

360 mg L^3H ligand 30 ml asetonitrilde yaklaşık 40 ºC ısıtılarak çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 112 mg $Pd(OAc)_2$ direkt eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 40 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu kırmızı renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildi ve Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:210-212 ºC verim % 7

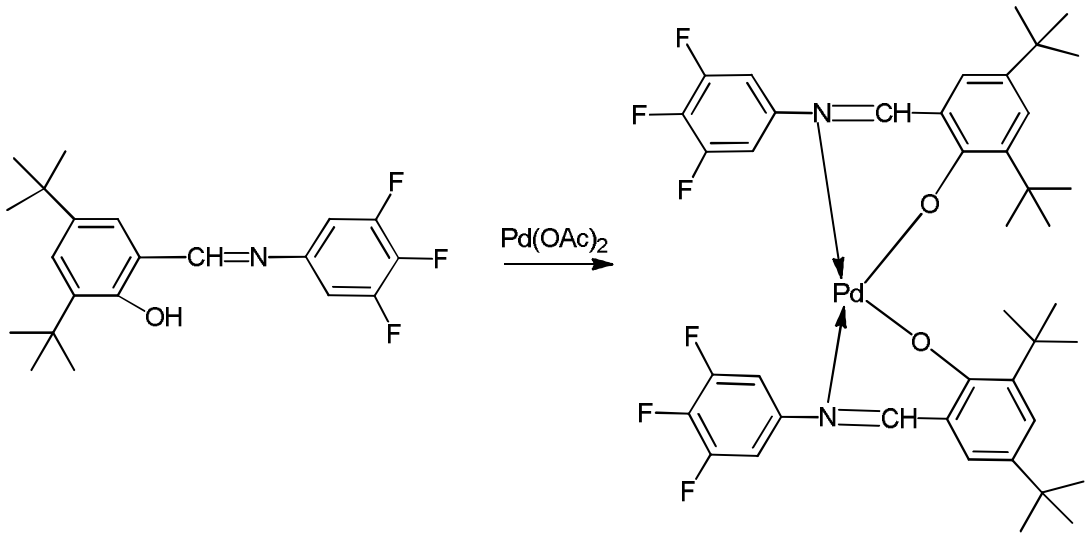
3.3.4. $Cu(L^3)_2$ (2,4,6 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.8. $Cu(L^3)_2$ kompleksinin sentezi

360 mg L^3H ligand 30 ml asetonitrilde yaklaşık 40 ºC ısıtılarak çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 112 mg $Pd(OAc)_2$ direkt eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 40 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu yeşil renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen koyu yeşil renkli çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildi ve Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:199-200 ºC verim % 73.2

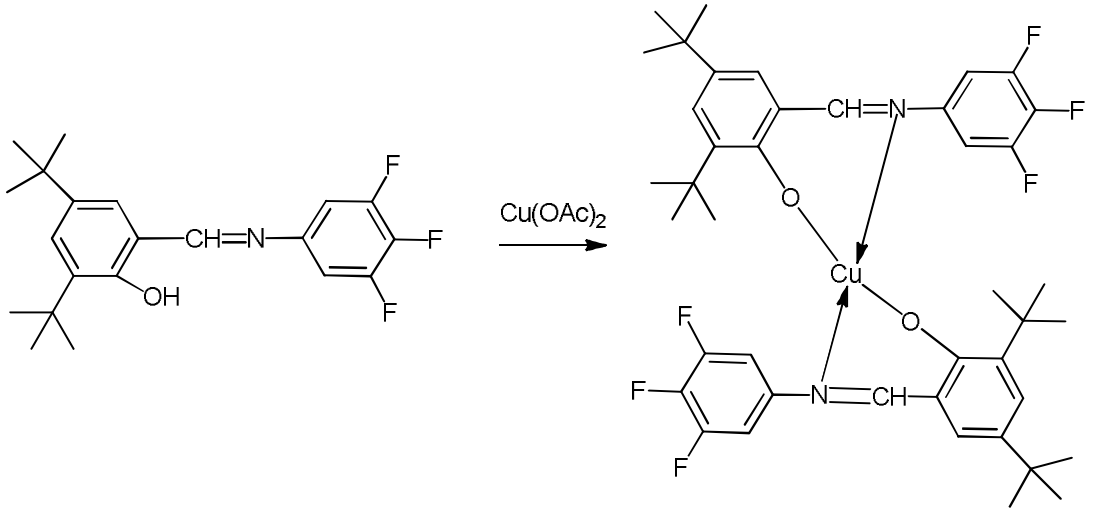
3.3.5. $Pd(L^4)_2$ (3,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato)-Pd(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.9. $Pd(L^4)_2$ kompleksinin sentezi

360 mg L^4H ligand 30 ml asetonitrilde yaklaşık 40 ºC ısıtılarak çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 112 mg $Pd(OAc)_2$ direkt eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 40 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu kırmızı renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildi ve Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. Oluşan kompleksin içinde safsızlık olduğu yapılan analizler sonucunda tespit edildi tamamen saflaştırılmak için sırasıyla şu işlemler yapıldı. Kompleksin üzerine 3 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine 5 ml kloroform ekleyip bir gün dışarda kendi haline buharlaştırılmaya bırakıldı. Nüce hunisinden süzülüp 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:270-272 ºC verim % 66.4

3.3.6. ($Cu(L^4)_2$ (3,4,5 trifluoroanilin-3,5-di-tert-butilsalisilaldeminato) Cu(II) kompleksinin sentezi



Şekil 3.10. Cu ($L^4)_2$kompleksinin sentezi

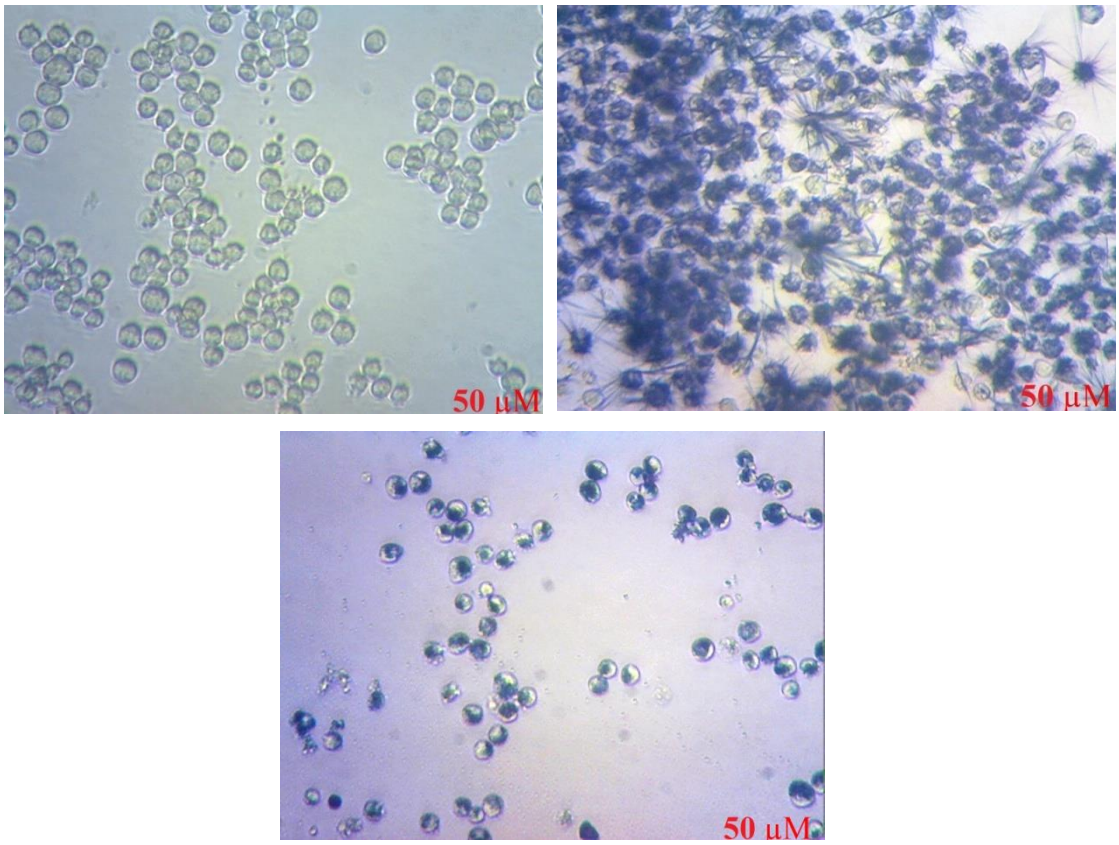
3360mg L^4H ligand 30 ml etilalkolde yaklaşık 200 ºC sıcaklıkta çözüldü. Sonra bu sarı renkli çözeltiye 100 mg $Cu(OAc)_2$ 50 ºC metenolde çözerek eklendi. Bu reaksiyon karışımı 2 saat süresince manyetik karıştırıcı ile 200 ºC civarında karıştırıldı. Elde edilen koyu yeşil renkli çözelti çeker ocak altında ve oda koşullarında buharlaştırıldı. Elde edilen koyu yeşil renkli çökelti üzerine 3-4 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine iki üç damla saf su ilave edildive Nüce hunisinden süzüldü. 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. Oluşan kompleksin içinde safsızlık olduğu yapılan analizler sonucunda tespit edildi tamamen saflaştırılmak için sırasıyla şu işlemler yapıldı. Kompleksin üzerine 3 ml metanol ilave edildi ve spatülle karıştırıldı, üzerine 3-4 ml kloroform ekleyip bir gün dışarda kendi haline buharlaştırılmaya bırakıldı. Nüce hunisinden süzülüp 80 ºC de etüvde 3-4 saat kurutulmaya bırakıldı. E.N:263-265 ºC verim % 73.8

3.4. Ligand ve komplekslerin Antikansorejen etkisinin incelenmesi

Çalışmamızda 2,4,5-triflor-(**2**), 3,4,5-triflor-(**3**) ve 2,4,6-trifloranilinlerin (**4**) 3,5-di-tert-butilsalisilaldehitle reaksiyonundan sentezlenen *N*-triflorfenil-3,5-di tertiyer butilsalisilaldiminler ve oların Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri 1000, 100, 10, 1 µM, dozlarında kültür plaklarına eklenmiştir. K562 kanser hücre hattı hücreleri kültür kuyucuklarına 10^4 hücre/ml olacak şekilde eklenmiştir. Kültür plakları 37 °C'de %5'lik CO_2 içeren nemli ortamda 72 saat inkübasyondan kuyucuklara MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) eklenerek 4 saat daha inkübasyona devam edilmiştir. İnkubasyon sonunda hücrelerin formazan üretimi inverted mikroskopta görüntülenmiş ve sonrasında meydana gelen formazanın çözülmesi için kuyucuklara 100 µl dimetilsülfoksid eklenerek ELIZA plak okuyucuda IC_{50} değerleri belirlenmiştir.

3.4.1. L[2]'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

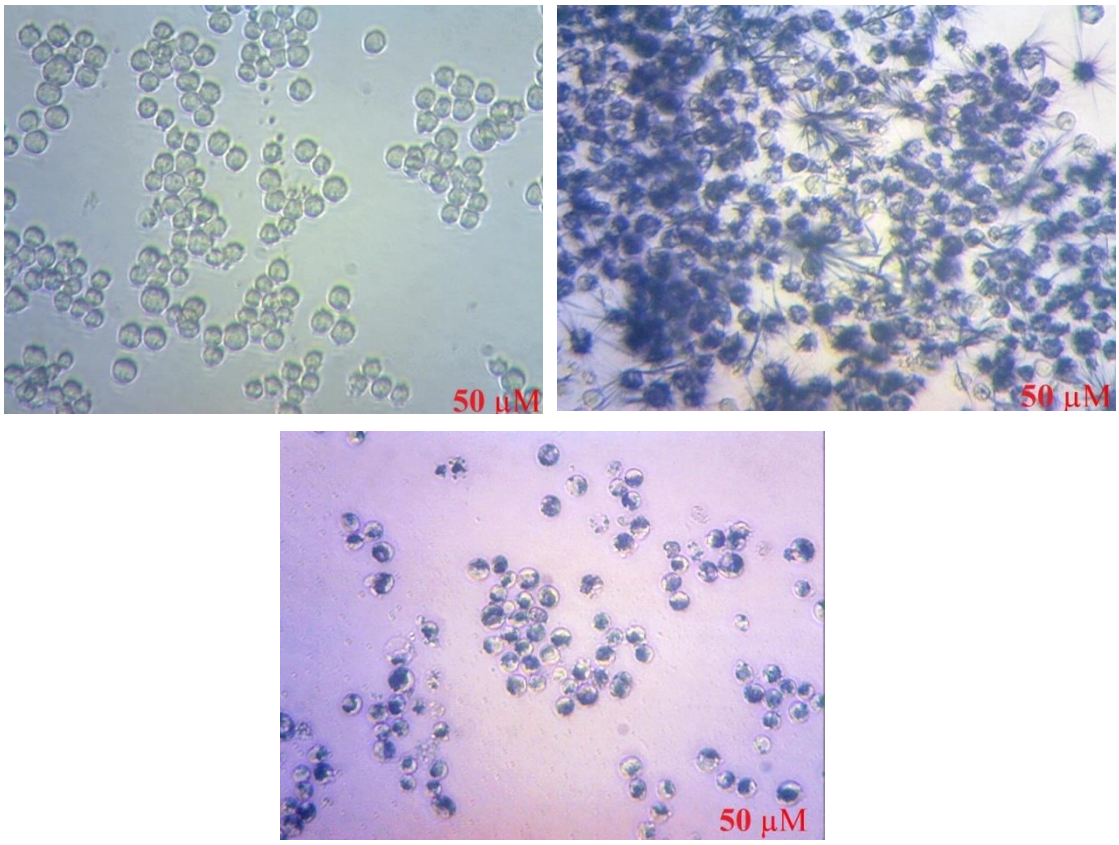
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik L[2]'nin K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşiğin 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.11).



Şekil 3.11. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.2. L[3]'in K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

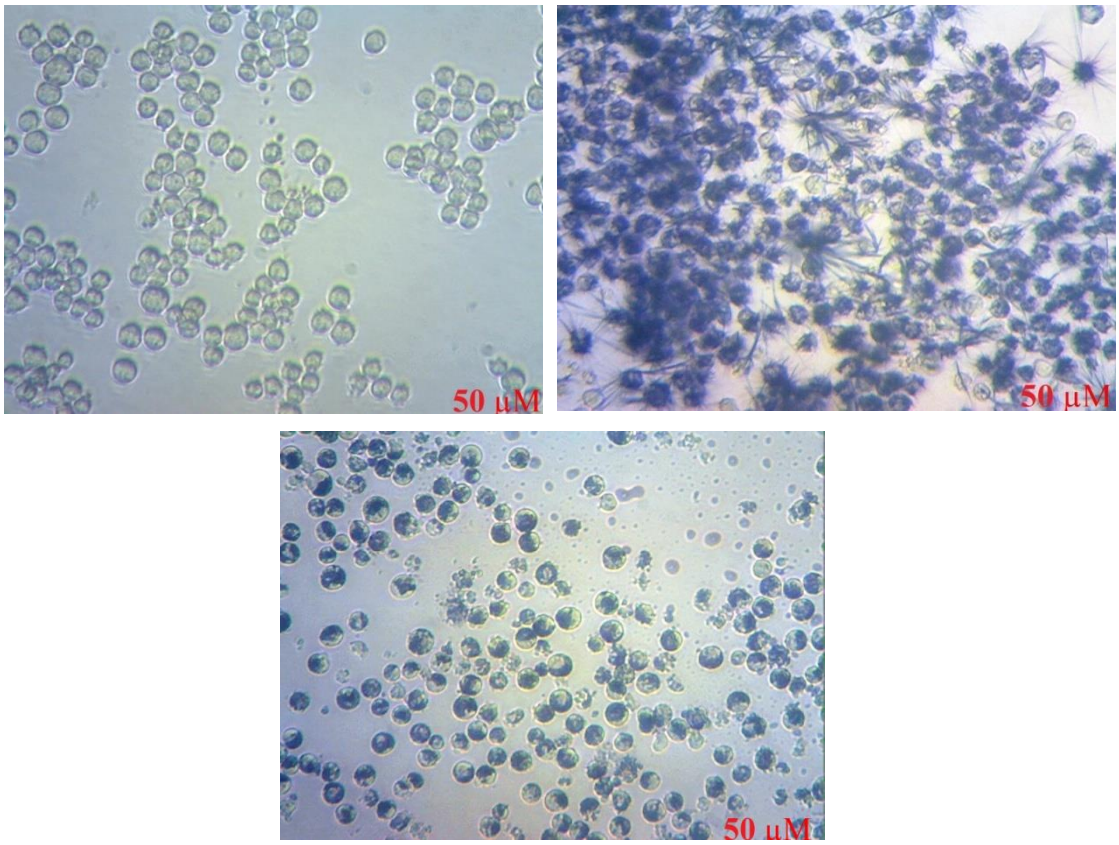
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik L[3]'in K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik'in 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.12).



Şekil 3.12. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.3. L[4]'in K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

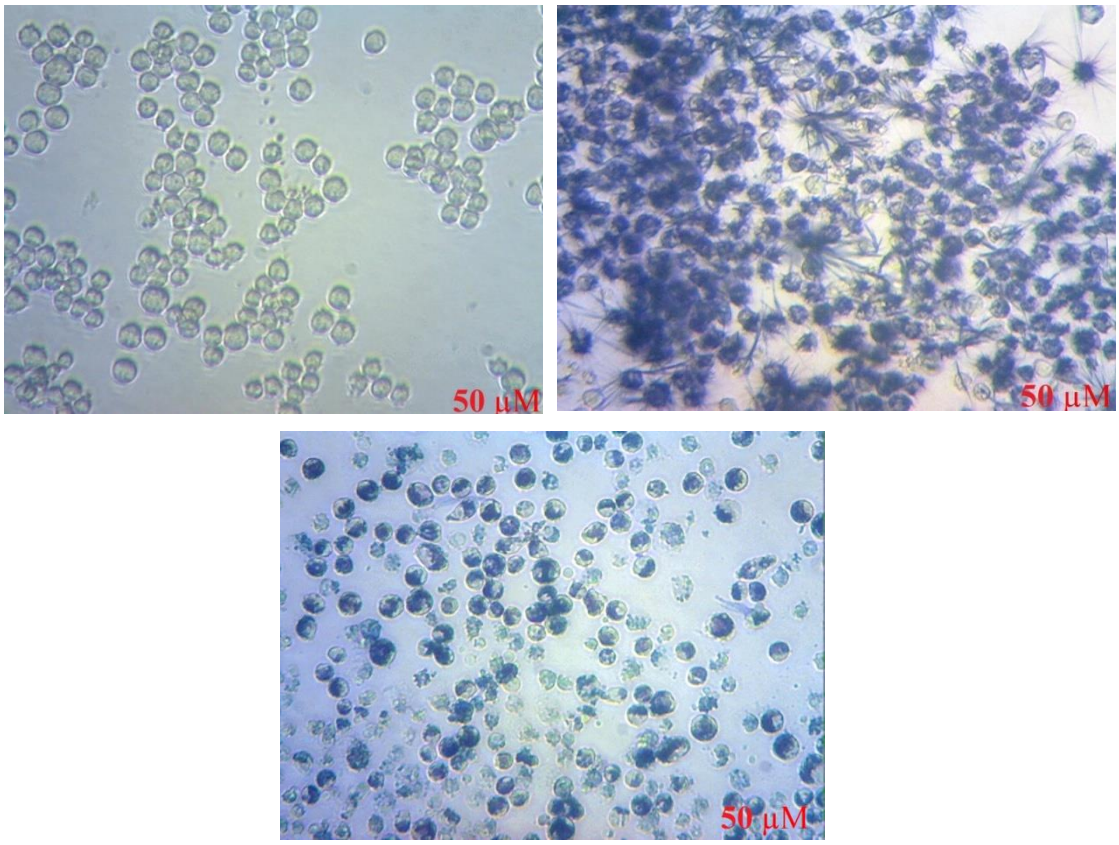
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik 4'in K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik 'in 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.13)



Şekil 3.13. Kontrol ve bileşik ön (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.4. Cu(L^2)$_2$ önin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

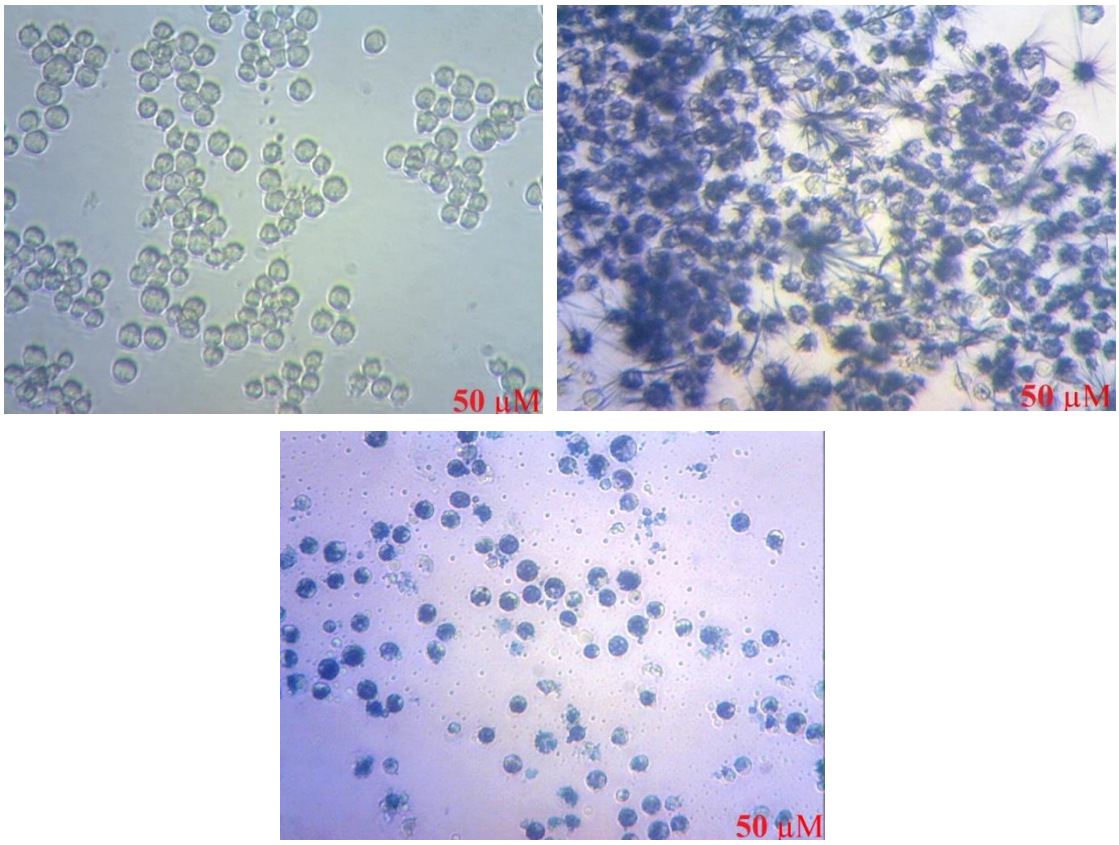
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik ön K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik ön 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.14)



Şekil 3.14. Kontrol ve bileşik ön (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.5. $Pd(L^2)_2$ önin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

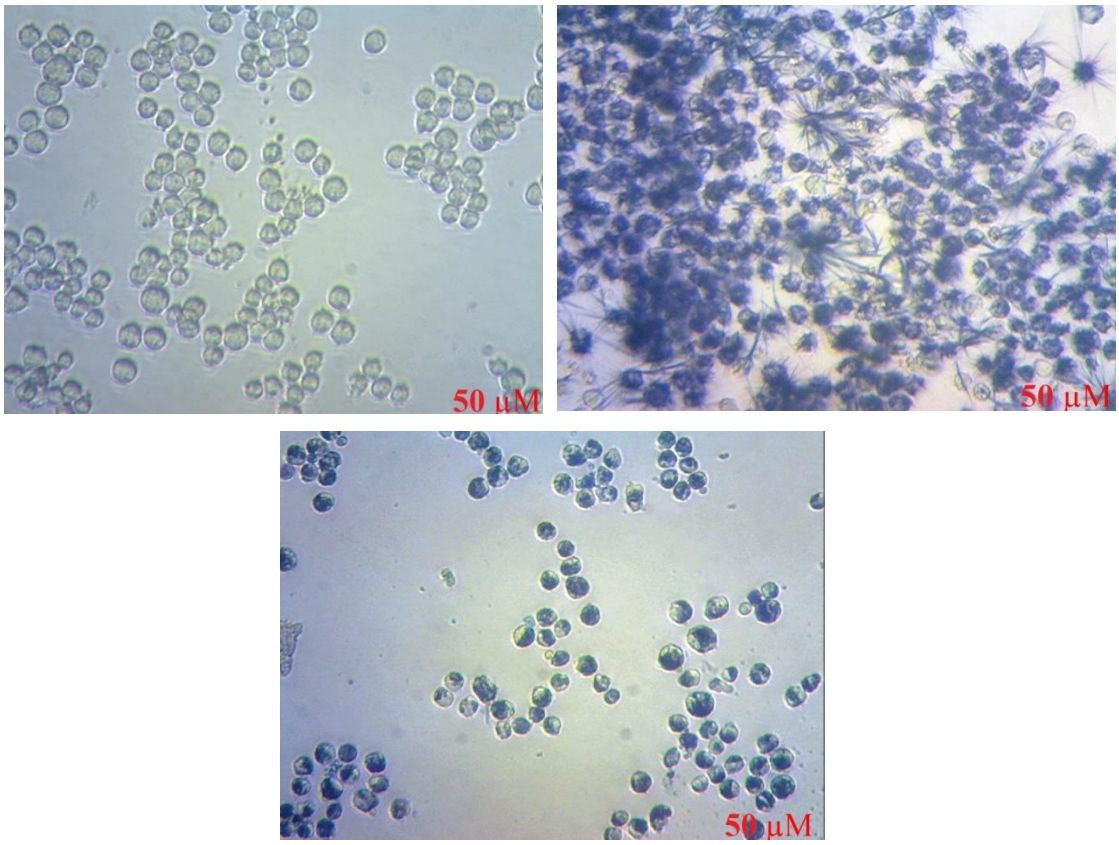
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik ön K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik ön 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.15)



Şekil 3.4.5. Kontrol ve bileşik in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.6. $Cu(L^3)_2$ ünin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri

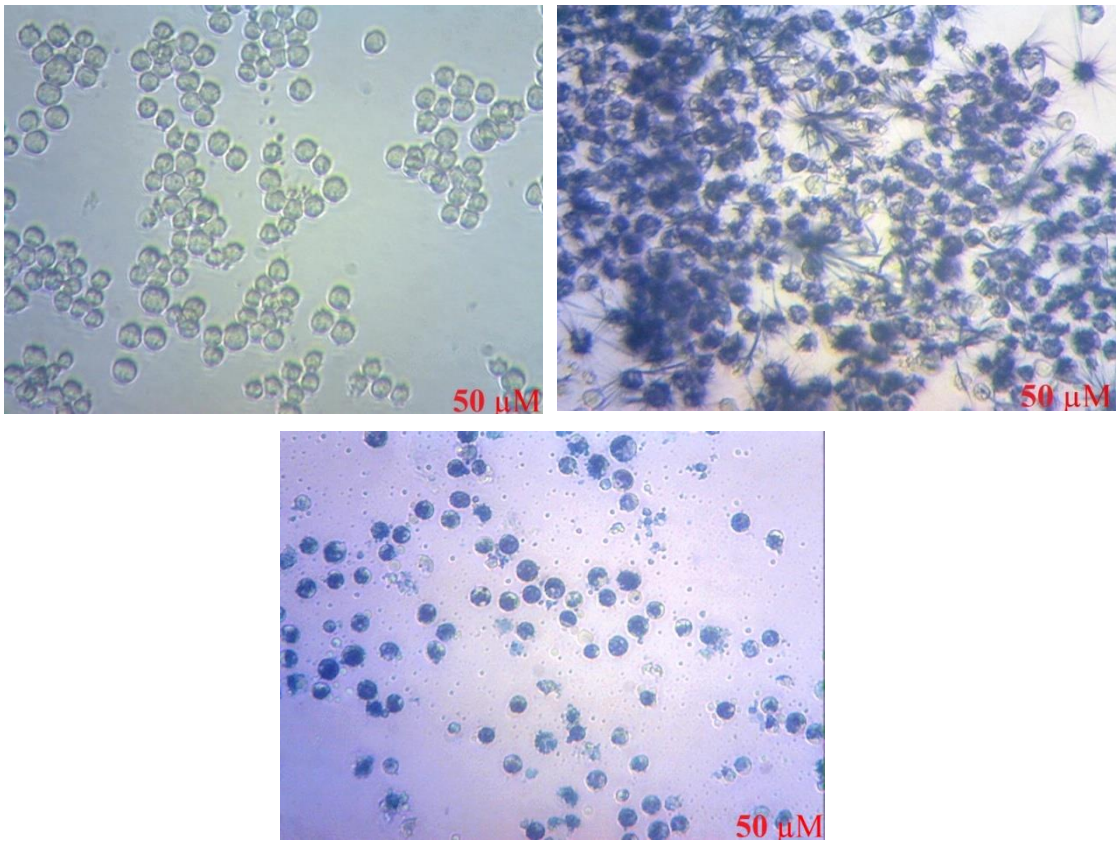
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik ün K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik ün 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.16).



Şekil 3.16. Kontrolvebileşik ön (1000 µM)eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTTö yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.7. Pd(L^3)$_2$ önin K562 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik ön K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik ön 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir . (şekil 3.17).

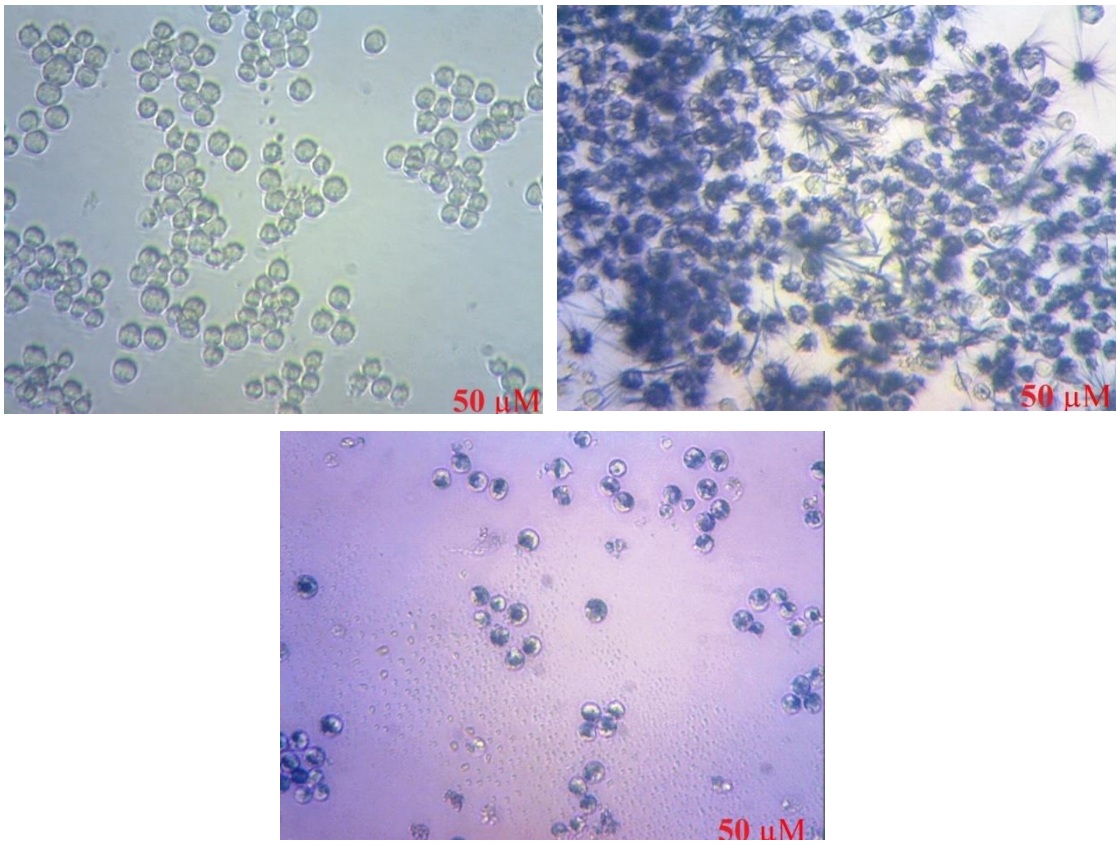


Şekil 3.17. Kontrolvebileşik ön (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTTö yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

.

3.4.8. Cu(L^4)$_2$ ónin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri

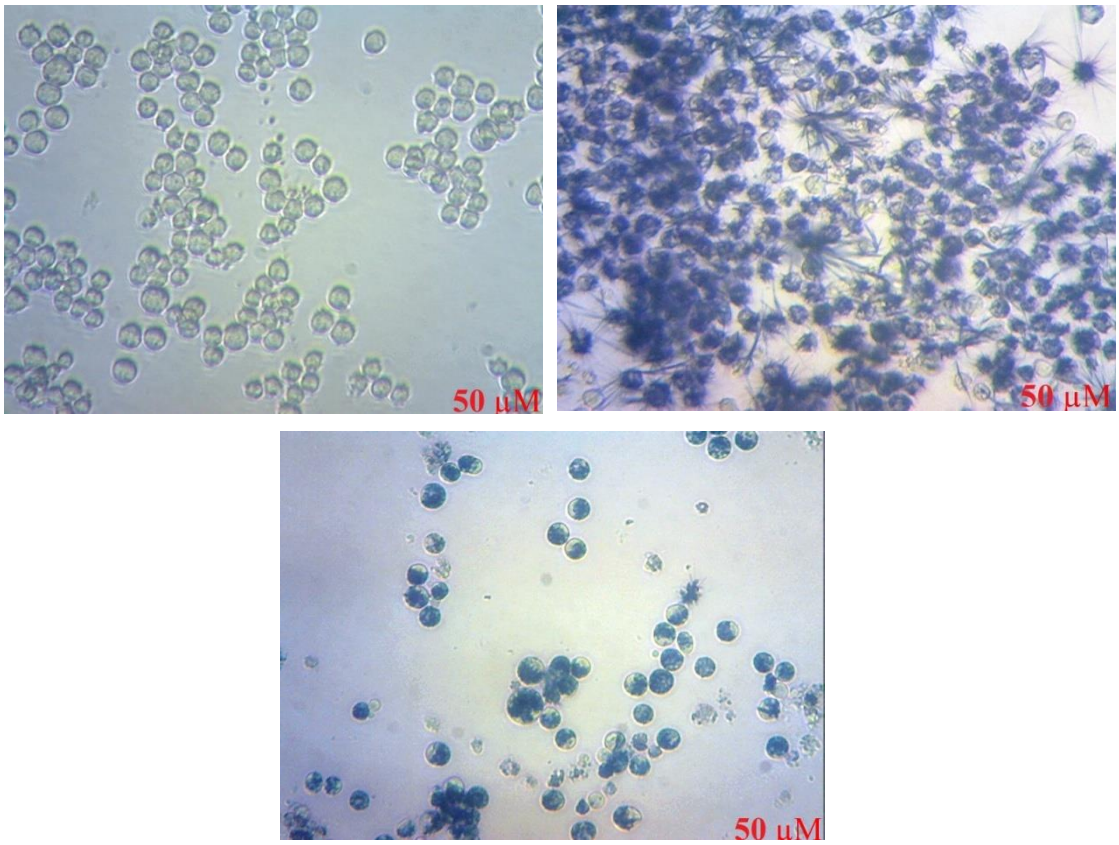
Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik ön K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik ön 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir (şekil 3.18).



Şekil 3.18. Kontrolvebileşik 1'in (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTT'yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

3.4.9. Pd(L^4)$_2$ 'nin K562 hücreleri üzerine sitotoksiketkileri

Değişken dozlarda (1µM, 10 µmM, 100 µM, 1000 µM) kültür ortamına eklenen bileşik 'in K562 kanser hücre serisi üzerindeki sitotoksik etkisi kültürün 72. saatinde uygulanan MTT testiyle ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Hücrelerin MTT ile 4 saatlik inkübasyonu sonrası kültür plaklarındaki bileşik'in 1000 µM dozunda eklendiği kuyucuk ile kontrol kuyucuğundaki hücreler görüntüleme sistemi ile kaydedilmiştir. (şekil 3.19)



Şekil 3.19. Kontrolvebilekük 1ün (1000 µM) eklenen kültür ortamında K562 hücrelerinin MTTö yi formazana çevirme düzeyleri (Büyütme oranı; x400)

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk önce 3,5-di-tert-butil-2-hidroksibenzaldehit bileşiği sentezlendi. Daha sonra 3,5-di-tert-butil-2-hidroksibenzaldehit, - ile 2,3,6-trifluoro anlin, 2,4,5-trifluoroanilin, 2,4,6-trifluoroanilin, ve 3,4,5-trifluoroanilin tepkimeye sokularak Schiff bazları elde edildi. Daha sonra elde edilen bu ligantların Cu(II) ve Pd(II) tuzları ile metal kompleksler sentezlendi. Ancak L^1H, ligandı sentezlenemediği için Cu(II) ve Pd(II) tuzları ile kompleks oluşturulmadı. Sentezlenen bu ligand ve komplekslerin yapıları UV-Vis spektroskopisi, FT-IR elementel analiz ve NMR ile aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlara göre deneysel ve teorik sonuçların birbirleriyle uyum içinde oldukları bulundu.

4.1. Erime Noktası, Renk, Verim Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, renkleri, verim değerleri ve kapalı formülleri Çizelge 4.1 de verilmiştir. Çizelge 4.1'de görüldüğü üzere verimlerin dağılım aralığı % 66 -% 85'dir. Schiff bazı komplekslerinin erime noktaları Schiff bazı ligantlarından daha çok yüksek çıkmıştır. Schiff bazı ligantların erime aralığı 100 ï 150 (°C) arasında iken komplekslerininki ise > 180 (°C) büyüktür.

Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşikler	**Renk**	**Verim (%)**	**Erime noktası (°C)**	**Kapalı formül**
L_2H	Sarı	80.4	113	$C_{21}H_{24}NOF_3$
L_3H	Sarı	84	140	$C_{21}H_{24}NOF_3$
L_4H	Sarı	70	108.5	$C_{21}H_{24}NOF_3$
$Cu(L_2)_2$	Koyu yeşil	75.8	248-250	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Cu$
$Cu(L_3)_2$	Koyu yeşil	73.2	199-200	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Cu$
$Cu(L_4)_2$	Koyu yeşil	73.8	263-265	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Cu$
$Pd(L_2)_2$	Turuncu	76	$290<t_e$	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Pd$
$Pd(L_3)_2$	Turuncu	72	210-212	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Pd$
$Pd(L_4)_2$	Turuncu	66.4	270-272	$C_{42}H_{46}N_2O_2F_6Pd$

4.2. Elementel Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi

Ligand ve komplekslerin hesaplanan ve bulunan % C, H ve N değerleri Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Hesaplanan (%)			Bulunan (%)		
	C	H	N	C	H	N
L^2H	69.40	6.66	3.85	68.69	6.66	3.89
L^3H	69.40	6.66	3.85	69.26	6.47	3.69
L^4H	69.40	6.66	3.85	69.04	6.52	3.89
$Cu(L2)_2$	69.98	5.88	3.55	64.06	5.81	3.54
$Cu(L^3)_2$	63.99	5.88	3.55	64.53	5.96	3.39
$Cu(L^4)_2$	63.99	5.88	3.55	63.89	5.85	3.53
$Pd(L^2)_2$	60.69	5.58	3.37	61.57	5.60	3.43
$Pd(L^3)_2$	60.69	5.58	3.37	60.98	5.55	3.43
$Pd(L^4)_2$	60.69	5.58	3.37	60.80	5.47	3.40

4.3. FT-IR Spektrum Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR Spektrumu incelendiğinde L_2H L_3H ve L_4H ligantlarının $N\text{-}H_2$ gerilmesi 3300 - 3400 cm^{-1} arasında ait olduğu gözlenmiştir. 2760-3000 cm^{-1} aralığında gözüken pikler aromatik C-H olarak yorumlanır. 1631, 1612, 1618 cm^{-1} sırasıyla ligantlara ait olan pikler CH=N gerilme titreşimi olduğu görülmektedir. Bakır, paladyum metalin bağlanmasıyla oluşan metal komplekslerin FT-IR Spektrumu incelendiğinde, , metal komplekslerin N-H gerimesine ait pikler sırasıyla $Cu(L_2)_2$ 3175, $Cu(L_3)_2$ 3071, $Cu(L_4)_2$ 3095 $Pd(L_2)_2$ 3063, $Pd(L_3)_2$ 3067,

$Pd(L_4)_2$ 3061 cm^{-1} daha düşük dalga boylarına kaymaktadır. Bakır ve paladyum metalin bağlanmasıyla metalin azometin grubundaki (C=N) azot atomuna koordine olmasıyla sırasıyla 1629,1595,1613, 1613,1614,1622 kaydedilen gözükmektedir. IR spektroskopisinde düşük frekans bölgesinde metal-oksijen g(M-O) ve metal-azot g (M-N) gerilme titreşimlerine ait bandlar da sırasıyla 512-589 cm-^{1} ve 453-500 cm-^{1}aralığında gözlenmiştir.

Çizelge 4.3.Ligandların IR bandları(cm^{-1}) (KBr)

Bileşikler	**g(NH)**	**g(C=N)**	**gAr(CH)**	**g(OH)****	**g(M-N)**	**g(M-O)**
L_2H	3120	1631	2845 2914	3459	-------	-------
L_3H	3234	1618	2850 2921	3074	-------	-------
L_4H	3183	1631	2845 2914 2950	3438**	-------	-------
$Cu(L_2)_2$	3175	1629	2849-3061	-	453-500	512-589
$Cu(L_3)_2$	3071	1595	3300- 2900	-	453-500	512-589
$Cu(L_4)_2$	3095	1613	3300- 2900	-	453-500	512-589
$Pd(L_2)_2$	3063	1613	2867-3017	-	453-500	512-589
$Pd(L_3)_2$	3067	1614	3300- 2900	-	453-500	512-589
$Pd(L_4)_2$	3061	1622	3300- 2900	-	453-500	512-589

**Nemlilik veya kristal suyundan kaynaklanabilir

4.4. UV-Vis. Spektrum Bulgularının Değerlendirmesi

Ligandların ve metal komplekslerin UV-Vis. Spektrum sonuçları Çizelge 4.5. de verilmiştir

Çizelge 4.4. Ligandların ve komplekslerin Değişik Çözücülerdeki Elektronik Spektrumları

Ligand	Çözücü	Elektronik spektrum, λ nm, (log ε)
L_2H	EtOH	222, 233*, 280,306*, 354,316,330*,362
L_3H	EtOH	270, 226, 276, 305, 320, 357
L_4H	EtOH	218, 285*, 300, 323*, 360
$Cu(L_2)_2$	EtOH	690*, 208, 235, 250, 297, 419
$Cu(L_3)_2$	EtOH	670*, 270, 248*, 260*, 288, 338*, 413
$Cu(L_4)_2$	EtOH	292, 412, 680*
$Pd(L_2)_2$	EtOH	240, 262, 303, 418
	DMF	Oksitleşmeden önce:269, 303, 416, Oksitleşmeden sonra:270, 298, 405
$Pd(L_3)_2$	EtOH	232, 272, 305, 319, 357,432*
	DMF	278, 306, 322*, 356
$Pd(L_4)_2$	DMF	253, 264*,305,416

*omuz

Ligandların uv-visöde Etoh çözeltisinde alınmış uv-vis elektronik spektrumları 210-360 nm aralıklarda pikler gözlenmiştir. Bu pikler benzen ve imin gruplarındaki çift bağlar ve ortaklaşmamış elektron içeren orbitallerden kaynaklanan π-π* ve n-π* elektronik geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Fakat n-π* geçişi yasak geçiş olduğundan dolayı absorbans katsayısı 1000 $M^{-1}.cm^{-1}$ altından olmasi gerektiğinden spektrumlarda 350-360 arasında olan pikler için hesaplanan absorbans katsayısı 10000-40000 $M^{-1}.cm^{-1}$ arası olduğu bulunmustur. Bu yüzden adı geçen böldeki spektrumlar π-π* geçişlerinden kaynaklanabilir. Ya da bu piklerin absorbans katsayısı yüksek olduğundan dolayı imin grubu ile benzen halkasında arasında olası yük transferindeki durumundan kaynaklanmış olabilir. Pd(II) kompleksinin spektrumları EtOH çözeltisinde alınan spektrumunda 208 nm ile 430 nm de pikler gözlenmiştir. 360 nm ile 210 aralığında gözlenen pikler ligandalarda olduğu şekilde π-π* ve n-π* ve yük transferi geçişlerinden kaynaklanabilir. Pd(II) kompleksinin

ligandın farklı olarak spekturumunda 409 ı 432 nm arasında katsayıları yüksek olan 2500- 16000 arasında değişken pikler gözlenmiştir. Bu pikler absorbsiyon katsayısı yüksek olduğundan Pd(II)-ligand yük transferinden kaynaklanmış olabilir. Cu(II) komplekslerinde 2,4,6F3-Cu(II) DMFçde alınmış spektrumunda 292(4.6)- 413(4.1) 690(2.42) yaklaşık bu piklerden 292 nm de gözlenen pik absorsyon değerine göre m-L ligan içi yük transferinden kaynaklanabilir. 413 civarında gözlenen pikler ise absorbsiyon katsayısı yüksek olduğundan dolayı Cu-Ligand ait olduğu düşünülmektedir.

4.5. ^{1}H-NMR ve ^{19}F-NMR Spektrum Bulguların Değerlendirmesi

L_2 Nmr spekturumunda 13.47 de gözlenen tek pik sinyal OH grubundaki hidrojenden kaynaklanmaktadır. 8.99 ppm gözlenen pik N-CHçtaki bir H atomuna aittir. spekturumda 7.84-7.36 arasında dublet şeklinde pikler gözlenmiştir. 7.83ppm de gözlenen pik anilin halkasındaki 3 konumundaki H aittir. 7.64ppm de gözlenen dublet anilin halkasındaki 6 konumundaki Hç dir 7.39ppm de gözlenen pik salisilaldehit halkasındali protonlar dubletin dubleti d-d şeklinde gözlenmiştir. 7.39 de gözlenen dublet pik sal C_4H ye 4.35 gözlenen dublet pik ise salisilaldehit halkasındaki C_6H H protununa ait olabilmiştir.F^{19} -Nmr spektrumunda -126.6-(126.716 ppm de mültipilet şeklinse gözlenmiştir .-136.46- (-) 136.58 aralığında dublet şekilli ve dubletler tripletler şeklinde pikler gözlenmiştir.-141.52-(-). 141.67 aralığında 2 dublet 2 tanade 2 tanede kuantet pikler gözlenmiştir.ortada kuartet şeklinde gözlenen pikler net yarılma gözlenmemiştir

L_4H

L_4 Nmr spekturumunda 13.27 de gözlenen tek pik sinyal OH grubundaki hidrojenden kaynaklanmaktadır. 8.99 ppm gözlenen pik 1 H CH=N), bir H atomuna aittir.spektunmda 7.84-7.36 arasında dublet şeklinde pikler gözlenmiştir.7.83 ppm de gözlenen pik anilin halkasındaki 3 konumundaki H aittir. 7.64 ppm de gözlenen dublet anilin halkasındaki 6 konumundaki H dir 7.39ppm de gözlenen pik salisilaldehit halkasındali protonlar dubletin dubleti d-d şeklinde gözlenmiştir. 7.39 de gözlenen dublet pik sal C_4H ye 4.35 gözlenen dublet pik ise salisilaldehit halkasındaki C_6H H protununa ait olabilmiştir.F^{19} -Nmr spektrumunda -126.6-

(126.716 ppm de mültipilet şeklinde gözlenmiştir .-136.46- (-) 136.58 aralığında dublet şekilli ve dubletler tripletler şeklinde pikler gözlenmiştir.-141.52-(-). 141.67 aralığında 2 dublet 2 tanade 2 tanede kuartet pikler gözlenmiştir.ortada kuartet şeklinde gözlenen pikler net yarılma gözlenmemiştir.

Çizelge 4.5. ^{1}H NMR and ^{19}F NMR spectral data

ligand	^{1}H NMR δ (ppm)	^{19}F NMR δ (ppm)
2,4,5F - 3,5-di-t-butyl L_2H	13.47(s, 1 H OH), 8.99(s, 1 H CH=N), 7.84-7.81(m, 1 H, H-F coupling), 7.653-7.634 (m, 1 H, H-F coupling), 7.394(d, 1 H meta H-H coupling), 7.359 ((d, 1 H meta H-H coupling), 1.325 (s 9 H, in $C(CH_3)_3$, 1.219 (s 9 H, in $C(CH_3)_3$,	(m, 1F), -126.629-(-)126.716, $^{3}J_{F,H}$, $^{3}J_{F,F}$, $^{4}JF_{,F}$ = 7, 10, 22 Hz; m, 1F), -136.462- (-) 136.582, $^{3}J_{F,H}$, $^{3}J_{F,F}$, $^{4}J_{F,F}$ = 7, 8, 11, 22 Hz; (m, 1F), -141,526-(-), 141.668, $^{3}J_{F,H}$, $^{3}J_{F,F}$, $^{4}JF_{,F}$ = 8, 11, 18, 22 Hz
$F_{3,4,5}$-3,5t-but L_4H	13.27(s, 1H,OH), 8.97(s,1H (CH=N), 7.545(d, 1 H, H-F coupling), 7.521 (d, 1 H, H-F coupling); 7.462 (d, 1H, m- H-H coupling), 7.417 (d, 1H, m- H-H coupling), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.277 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)	dd, 2F,-134.460-(-) 134.485, $^{3}J_{F,F}$ = 42 Hz,, $^{3}J_{F,H}$, = 25 Hz; tt,-163.942-(-) 164.0 90, Hz;, $^{3}J_{F,F}$ = 60 Hz, $^{3}J_{F,H}$= 12,14,18, 22 Hz

4.6. Bileşiklerin Sitotoksit Bulguları

4.6.1. Bileşik L_2 için

IC50 değeri 3.2 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

4.6.2. Bileşik L_3 için

IC50 değeri 15.7 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

4.6.3. Bileşik L_4 için

IC50 değeri 237 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun üstünde olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedemeyiz.

4.6.4. Bileşik $Pd(L_2)_2$ için

IC50 değeri 298 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan

100 µM dozunun üstünde olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedemeyiz.

4.6.5. Bileşik $Pd(L_3)_2$ için

IC50 değeri 229 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun üstünde olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedemeyiz.

4.6.6. Bileşik $Pd(L_4)_2$ için

IC50 değeri 70 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

4.6.7. Bileşik $Cu(L_2)_2$ için

IC50 değeri 1037 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

4.6.8. Bileşik $Cu(L_3)_2$ için

IC50 değeri 75.5 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan

100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

4.6.9. Bileşik $Cu(L_4)_2$ için

IC_{50} değeri 59.9 µM olarak ölçülmüştür. Bu değer kanser tedavisi için kemoterpotik ajan arayışları için sürdürülen sitotoksisite çalışmalarında anlamlı olarak sitotoksik etkinliğin var olduğunu kabul etmek için kullanılan üst sınır olan 100 µM dozunun altında olduğundan bileşikten sitotoksik etkili bir kemoterpotik ajan adayı olarak bahsedebiliriz.

Aşağıda bileşiklerin sitotoksit etkileri tablo halinde verilmiştir.

Çizelge 4.6. Bazı bileşiklerin sitotoksit etkileri

Bileşik	IC_{50} µM
L_2	3.2
L_3	15.7
L_4	237
$Cu(L_2)_2$	1037
$Cu(L_3)_2$	75.5
$Cu(L_4)_2$	59.9
$Pd(L_2)_2$	298
$Pd(L_3)_2$	229
$Pd(L_4)_2$	70

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Elde edilen verilerin ışığı altında *N*-triflorfenil-3,5-diü *tert*ü butilsalisilaldiminlerin sitotoksik etkinliğinin dikkate değer düzeyde yüksek olduğunu, fakat bu ligatların Cu(II) ve Pd(II) ile oluşturdukları komplekslerinin K562 kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkinliklerinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca ligantların sitotoksik etkinliğinin önemli derecede F atomlarının anilin halkasındaki bulundukları pozisyonlarına bağlı olduklarıda bulunmuştur.
- Çalışmada kullanılan kimyasalların sadece kanserli hücrelerin yanısıra, sağlıklı hücreler üzerinde denenmesine ihtiyaç vardır.

- Araştırmalarda çeşitli kimyasalların farklı hücre soylarına karşı farklı cevaplar oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenle kimyasalların farklı kanserlere ait hücre soylarıüzerine sitotoksik etkilerinin incelenmesi yararlı olacaktır.

.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	**Celal ÇİFTÇİ**
Uyruğu	**:**	**T.C**
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	**Akçakale/18.04.1987**
Telefon	**:**	**05469799636**
Faks	**:**	
e-mail	**:**	**Celalciftci87@gmail.com**

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	**:**	**Şanlıurfa Lisesi-Şanlıurfa**	**2004**
Üniversite	**:**	**Sütçü imam -Kahramanmaraş**	**2011**
Yüksek Lisans	**:**	**Harran Üniversitesi-Ş.Urfa**	**2015**
Doktora	**:**		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**

UZMANLIK ALANI

Kimya

YABANCI DİLLER

İngilizce

BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

5.Ulusal Anorganik Kimya Kongresi Mersin Üniversitesi-MERSİN 2015

KAYNAKLAR

AZIZNES of acetophenone derived mono-Mannich bases against Jurkat cells. BIOLPHARM BULL.,2003b; 26: 631-637

ALKAN A.,Erciyes üniversitesi yüksek lisans tezi 2006

BALCOM, D, FURST, A.,Reductions with Hydrazine Hydrate Catalyzed by Raney Nickel. I. Aromatic Nitro Compounds to Amines. J. Am. Chem. Soc. 75, 4334(1953).

BEREKET, G., ÖGRETIR, C.,YURT, A. 2001, J.Molecular Structure (Theochem), 571, 139.

BEREKET., G.. ÖGRETIR, C., ÖZSAHIN, Ç., 2003, J.Molecular Structure (Theochem), 663, 39.

BEREKET, G., ÖGRETIR, C., YAMAN, M., HÜR, E. 2003, J.Molecular Structure (Theochem), 625,

BALUJA A., MUNICIO AM., VEGA S. Reactivity of some Ü,b-unsaturated ketones toward sulphydryl compounds and their anti-fungal activity. Chem Ind 1964; 3:2053-2054

BHOVI, M, G.GADAGI,NAMATH, G., S.ñChemoselective reaction of indole 1,3-dicarboxylates towards hydrazine hydrate: Biheterocycles: Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-1-oxadiazolyl/thiazolidinonyl/pyrrolylaminocarbonylmethylindolesò, Indian J.Chem-B,44B: 1663-1668 (2005).

COZZIA, P.G. CHEM. SOC. REV., (2004), 33, 410-421. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. aDiportimento di Chemica ôôG. Ciamicionôô, Vial Selmi 2, 40126 Bologna, Italy.

DIMMOCK JR., KUMAR P., Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. Curr Med Chem 1997; 4: 1-22

DIMMOCK JR, JONNALAGADDA SS, PHILLIPS OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA.Anticonvulsant properties of some Mannich bases of conjugated arylideneketones. J Pharm Sci 1992b; 81: 436-440

DIMMOCK JR, KUMAR P., QUAIL JW, PUGAZHENTHIU., YANG J., CHEN M., REID RS, ALLEN TM, KAO GY, COLE SPC, BATIST G, BALZARINI J, DE CLERCQ E. Synthesis andcytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. Eur J MedChem 1995; 30: 209-217

DIMMOCK JR., ADVIKOLANU KM, SCOTT HE, DUFFY MJ., REID RS, QUAIL JW, JIA Z., HICKIE RA, ALLEN TM, RUTLEDGE JM, TAMPEST ML, ORESKIAB. Evaluation ofcytotoxicity of some Mannich bases of various aryl and arylidene ketones andtheir corresponding arylhydrazones. J Pharm Sci 1992a; 81: 1147-1152

DIMMOCK JR, KUMAR P., CHEN M., QUAIL JW, YANG J., ALLEN TM, KAO GY.Synthesis and cytotoxic evaluation of mesna adducts of some 1-aryl-4,4 dimethyl-5-(1-piperidino)-1-penten-3-one hydrochlorides.Pharmazie 1995; 50:449-453

ERCIYAS E., ERKALELI,HI, COSAR G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. J Pharm Sci 1994; 83: 545-548

ESAM, I.,ORCHIDDE, H.H. HODA I.A.E sensitivity of some Reproducti ve pathogenes to new benzofuran derivatives, egytpj. Vet. Sci.22(1),93(1985).
BÜYÜKBAŞ E..,Erciyes üniversitesi yüksek lisans tezi 2008.
EBERLE, U., FELDERHOFF, M, AND SCHUETH, F. Angewandte Chemie-International Edition, 48, 6608-6630, 2009.
FESSENDEN R.J., FESSENDEN J.S., (1990) , Organik Kimya, Günеk Kitabevi, pp16-192
GUL HI., CALIŞ U., VEPSALAINEN J. Synthesis of some mono-Mannich bases andcorresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity.Arzneimittelforschung 2004; 54: 359-364
GORDON PN, JOHNSTON JD., English AR. Beta-aminoketones as anti-infectiveagents. In Hobby GL, ed. Antimicrobial agents and chemotherapy. Bethesda:Am. Soc. Microbiol., 1965: 165-167
GÜNDÜZ, T., (1987) Enstrümental Analiz, Gazi Kitabevi, pp 71-185.
GUL HI, SULEYMAN H, GUL M., Evaluation of the anti-inflammatory activityofN,N'-Bis(3-dimethylamino-1-phenyl-propylidene)hydrazine dihydrochloride.Pharmaceutical Biology.
GUL HI, Das U, Pandit B, Li PK. Evaluation of the cytotoxicity of some mono-Mannich bases and their corresponding azine derivatives against androgenindependentprostate cancer cells. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 2006;56: 850-855
GUL M, GUL HI, VEPSALAINEN J., ERCIYAS E, HANNINEN O. EFFECT of acetophenonederived Mannich bases on cellular glutathione level in Jurkat cells. A possiblemechanism of action. Arzneimittelforschung 2001b; 51: 679-682
GRUNDMANN, C., RATZ, R., TRIAZINES. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles; J.Org.Chem. 21, 1037 (1956).
GRINSTEINS, V. VEVERIES, A.,Guanidino beta-diketnes. I. Synthesis and properties of some amino and guanidino beta-diketones with the beta-diketone geoups in the open chain. Latvijas PSR; Zinatnu Akad. Vstis, Khim. Ser. 3;463-471, 1962.
GOUBEAU, V.J., AND RÜCKER, E. ZEITSCHRIFT für anorganische und allgemeine Chemie, 310, 123-142, 1961.
GROCHALA, W. and EDWARDS, P.P., CHEMICAL REVIEWS, 104, 1283-1315, 2004, (b) Holladay, J.D. Wang, Y. and Jones, E. Chemical Reviews, 104, 4767-4789, 2004, (c) Chen, P., Xiong, Z.T., Luo, J.Z., Lin, J.Y. and Tan, K.L. Nature, 420, 302-304, 2002.
HANNAUER, J., AKDIM, O., DEMIRCI, U.B. GEANTET, C. HERRMANN, J.M. Mielec, P. and Xu, Q. Energy &Environmental Science, 4, 3355ï 3358, 2011.
HANNAUER, J.AKDIM, O., DEMIRCI, U.B. GEANTET, C., HERRMANN, J.M., MIELEC, P. and Xu, Q. Energy &Environmental Science, 4, 3355ï 3358, 2011.
KAAN KÜÇÜKOĴ LU.,Atatürk Üniversitesi kaan Küçükoĵ lu doktora tezi 2009.
KUHN, L. P.CATALYTIC.,Reduction with Hydrazine. J. Am. Chem. Soc., 73, 1510(1951).
KURT Ö.., Zonguldak karaelmas üniversitesi özgüt kurt yüksek lisan tezi 2009.

LEE CM, PLATTNER JJ., OURS CW, HORROM BW., SMITAL JR., PERNET AG., Bunnell PR,El-Masry SE, Dodge PW. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A newclass of highceiling diuretics. 1. Effects of nitrogen and aromatic nuclear subtitution. J Med Chem 1984; 27: 1579-1587

MIYATA, T.,SHINO, H. HIRASHIMA, T.,CATALYTIC REDUCTION of Aromatic NitroCompounds with Hydrazine Hydrate in the Presence of Iron (III) Oxide Hydroxide. Synthesis, 11, 834 (1978).

MUTUS B, WAGNER JD, TALPAS CJ, DIMMOCK JR, PHILLIPS OA, Reid.RS.1-*p*chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-diethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a sulfhydryl-specific compound which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. Anal Biochem 1989; 177: 237-243

MSULEYMAN H, GUL HI, ASOGLU., Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-piperidinol hydrochloride. Pharmacol Res 2003; 47: 471-475

MEDH RD, GUPTA V., AWASTHIYC., Reversal of melphalan resistance *in vivo* and *in vitro* by modulation of glutathione metabolism. Biochem Pharmacol 1991; 42:439-441

PIETRA, S.,REDUCTION of Ethylenic Compounds with Hydrazine and Palladized Charcoal. Ann. Chim. 46, 477 (1986).

PITRE, D. LORENZOTTI, E.PARTIAL Catalytic Hidrazine of Aromatic dinitro Compounds.Chima 19(8), 462 (1965) (Chem. Abst. 63,13128h (1965).

PILLIG, ERDOÎ AN H, SAFAK C, CALIS U, SUNAL R., Some N-Mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. Arch Pharm Weinheim 1992;325: 537-540

RUCCINA, M., 4-Aminopyrazoles and symmetrical 4,4-azopyrazoles from hydrazine and isonitroso 1,3-diketones. Atti Accad. Sci. Lettere Arti Pallemo, Pt., 22, 119-123(1962).

REILLEY, J.,MACSWEENEY, D. Diazotiation in the pyrazole series. Proc. Roy. Irish. Acad. 39B; 497-504, 1930 (Chem. Abst. 25; 1523,1931).

RONDESTVEDT, C. S., JOHNSON, T. A; Explosion of an Arylhydoxylamine During Preparation of 2-Chloro-5-methylaniline. Failure of Palladium-Catalyzed hydrazine Reduction. Synthesis, 12851 (1977).

RUCCINA, M., 4-Aminopyrazoles and symmetrical 4,4-azopyrazoles from hydrazine and isonitroso 1,3-diketones. Atti Accad. Sci. Lettere Arti Pallemo, Pt., 22, 119-123(1962).

SMITH P.A.S., 1966. The Chemistry of open Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol.2,29-68, New York.

SMITH, P.A.S. ,1966. Hyrazine Derivatives. QD 412.NI. SG. Vol.2,119-201,New-york.

SIATRA-PAPASTAIKOUDI T., TSOTINIS A., CHINOU I, ROUSSAKIS C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. Farmaco 1994; 49: 221-223

SENEM KARAHAN1., SAIM ÖZKAR2., Eylül 1Dokuz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 2Orta Doî u Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü.

SEVILAY DEMIRCI,Kafkas üniversitesi doktora tezi 2010.

SPERLING, D. and DELUCHI, M.A., Annual Review of Energy, 14, 375-424, 1989.

Schlapbach, L. AND ZUTTEL, A. NATURE, 414, 353-358, 2001.

SERKN, S. ve GÖK, Y.,1988. Hidroksi Schiff Bazē Metal Komplekslerinin Tekstil Boyamacēlēğ ēnda Kullanēlabilirliğ inin Kşcelenmesi, T. Kimya D.C. 12(3), 325-331

SENEM KARAHAN1, MEHMET ZAHMAKIRAN2, SAKM ÖZKAR3 1Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 2Yüzüncü Yēl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 3Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü.

SEKIYA, M. ISHIKAWA., S.Reaction of Formamide .III. Reaction of Formamide with Phenylhydrazones and Azines ; Yakugaku Zasshi 78,549 (1958), Ref: C.A. 52, 17244f (1958)

TOP, B. R., 2004 Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Bitirme Tezi 45s (yayēnlanmēş)

TÜMER, ET. ALL.,1999. ñAntimicrobial Activity Studies of the Binuclear Metal Complexes Derived from Tridentate Schiff Base Ligandsò, Transition Met. Chem., 414.

TAKAGKş T. NKPPON, K. Z.; Hydrazine Reduction of Conjugated Double Bonds. Apple.85(5), 345 (1964).

TORF, S. F. KUDRYASHOVA N. I., KHROMOV-BORKşSOV, N. V., MKşKHAKşLOVA, T. A.; Synthesis of some pyrazole derivatives containing diethyaminoactamido or trimethylammonium groups in the 4-position. Zh. Obshch. Khim., 32; 1740-1746, 1962 (Chem. Abst. 58;4540, 1963).

TORF, S. F. KUDRYASHOVA N. I., KHROMOV-BORKşSOV, N. V., MKşKHAKşLOVA, T. A.; Synthesis of some pyrazole derivatives containing diethyaminoactamido or trimethylammonium groups in the 4-position. Zh. Obshch. Khim., 32; 1740-1746, 1962 (Chem. Abst. 58;4540, 1963).

OGDEN, J.M. Annual Review of Energy, 24, 227-279, 1999.

VASHKşSHTA SC, ZELLO GA, NKşENABER KH, BALZARKşNKJ, DE CLERCQ E, STABLES JP, DKşMMOCK JR., Cytotoxic and anticonvulsant aryloxyaryl Mannich bases and related compounds. Eur J Med Chem 2004; 39: 27-35

VKşGATO, P.A.TAMBURKşNKS., (2004) The challenge of cyclic and acyclic Schiff bases and related derivatives, Coord. Chem. Rev., Vol 248, pp 1717-2128.

YUSTE, F.SALDANA, M. WALLS, F.; Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds Containing o- and N-Benzyl Groups with Hydrazine Hydrate and Raney Nickel. Tetrahedron Lett., 23, 147 (1982).

VOLKAN TAkDEMKşR.,Yüzüncüyēl üniversitesi volkan Takdemir yüksek lisans tezi

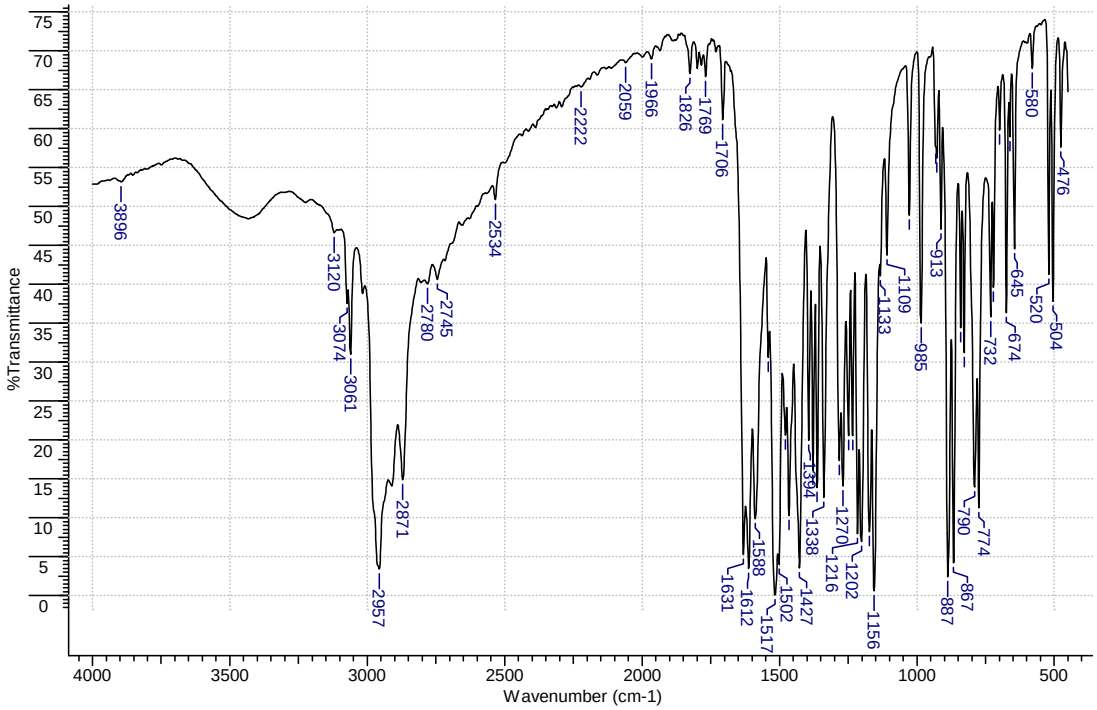
ZUTTEL, A., Materials Today, 6, 24-33, 2003.

ZUPANKşC, B., G. TRPKşN, J; Improved Metod for Preparation of p-aminophenyl-aceti acid. J. Prakt. Chem. 33, 307 (1966).

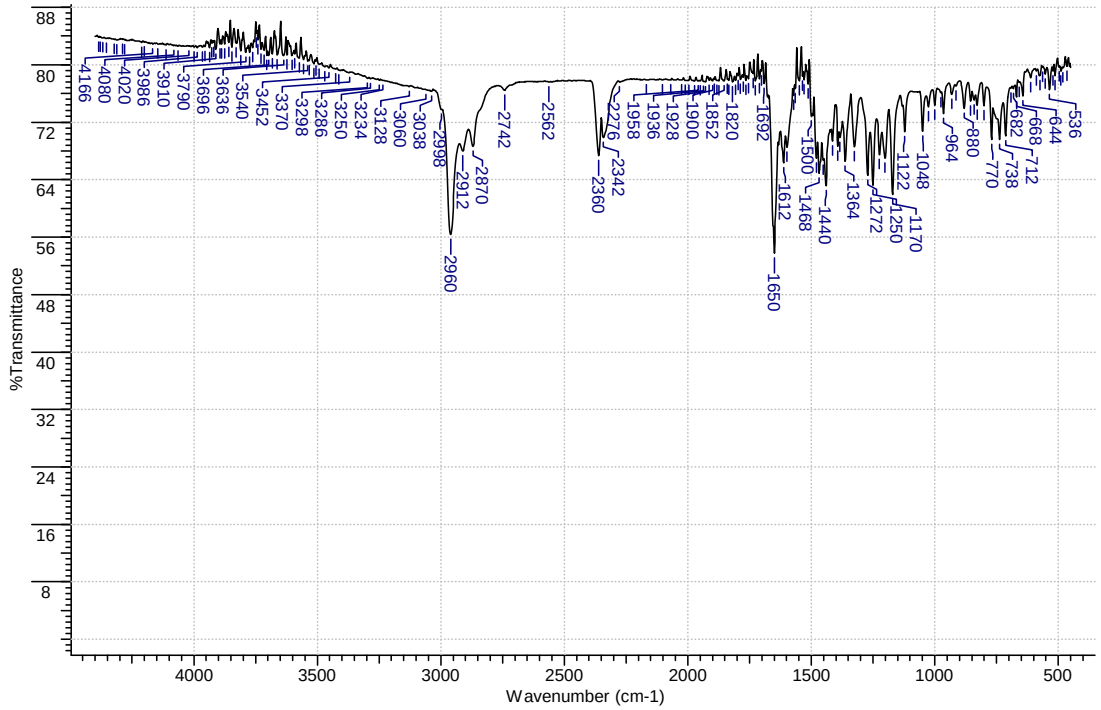
WANG, Y., and POKşRKşER, R.A., (1997) Factors That Influence the C=N Stretching Frequency in Imines, Journal Phys.Chem. Vol 101, pp 907-912

EKLER

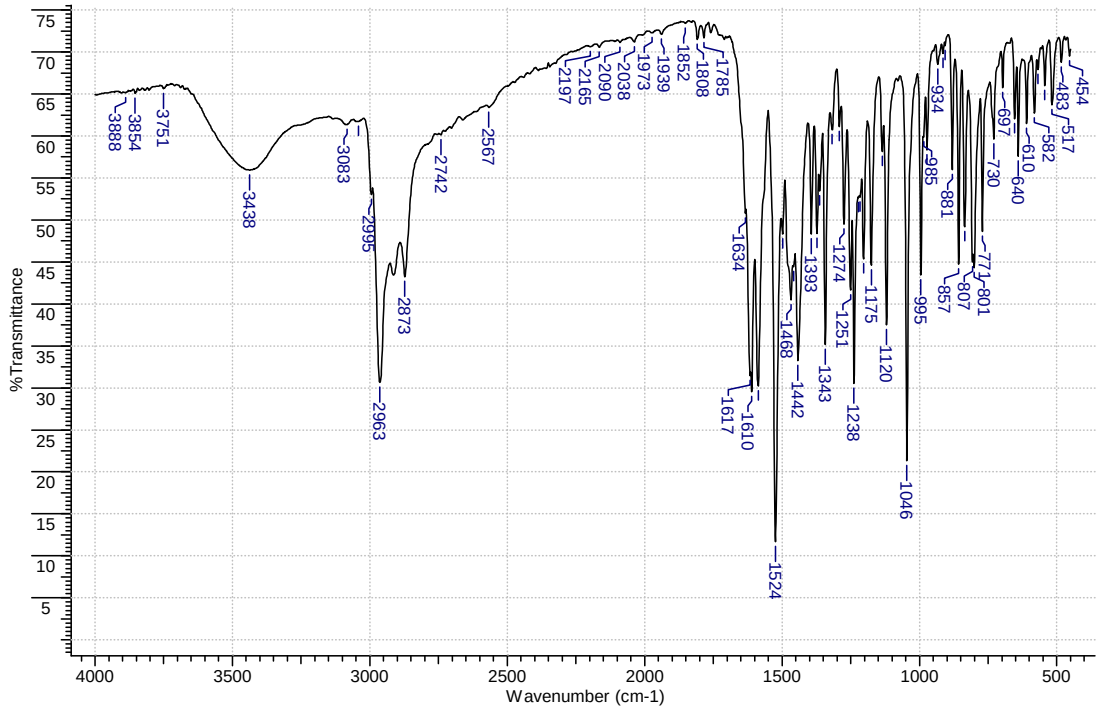
Ek 1 Sentezlenen Ligand ve Komplekslerin FT-IR Spektrumlarē



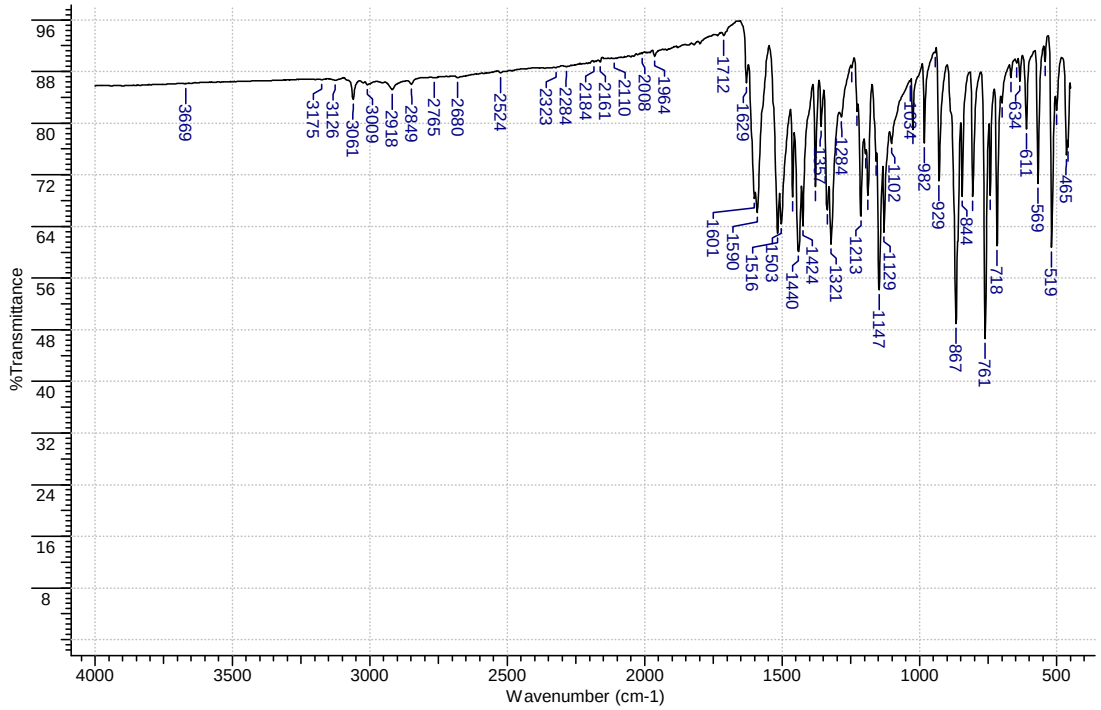
Ek ĸekil 1 (L^2H) IR spektrumu



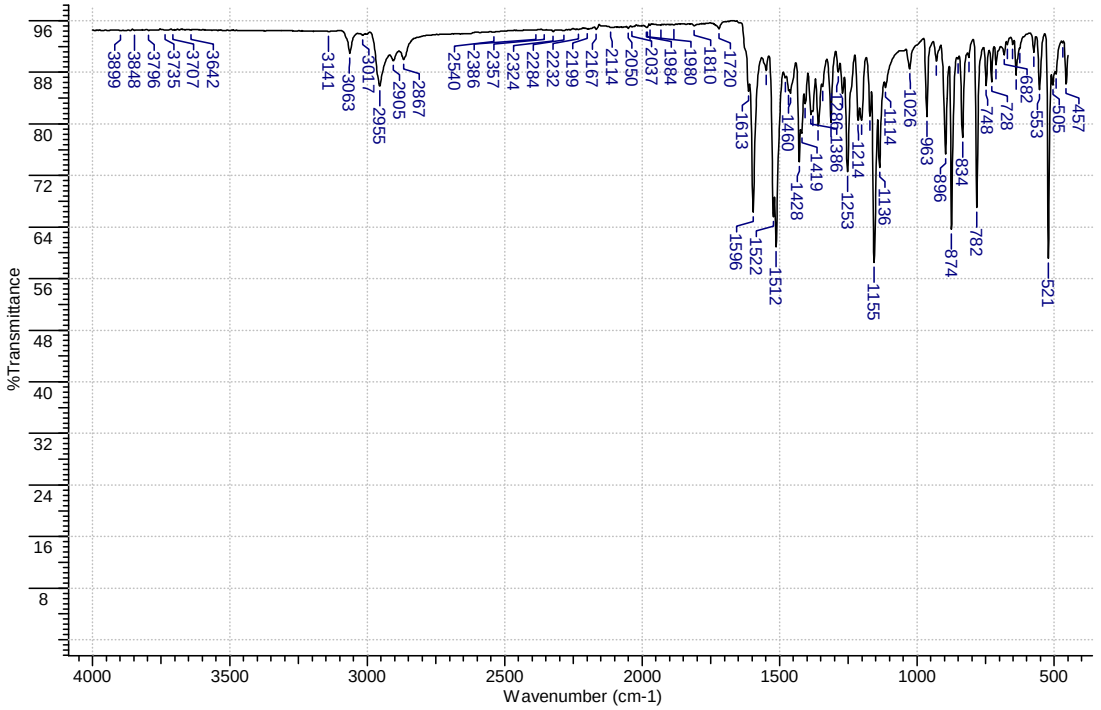
Ek kekil 2 (L_3H) IR spektrumu



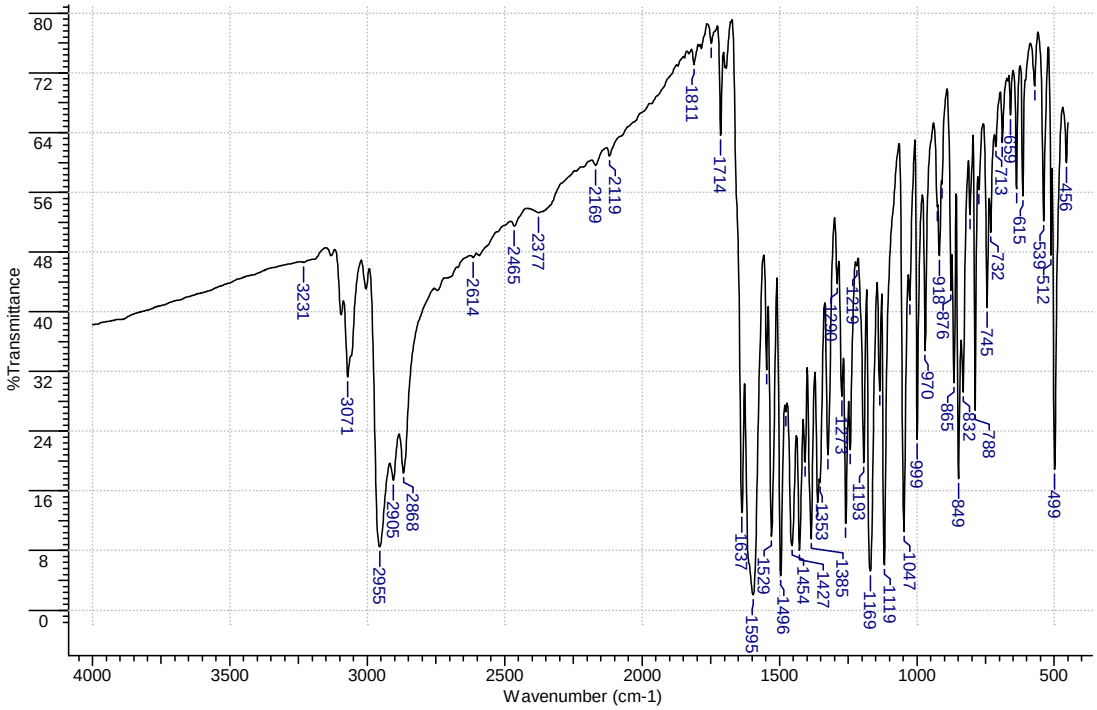
Ek kekil 3 (L_4H) IR spektrumu



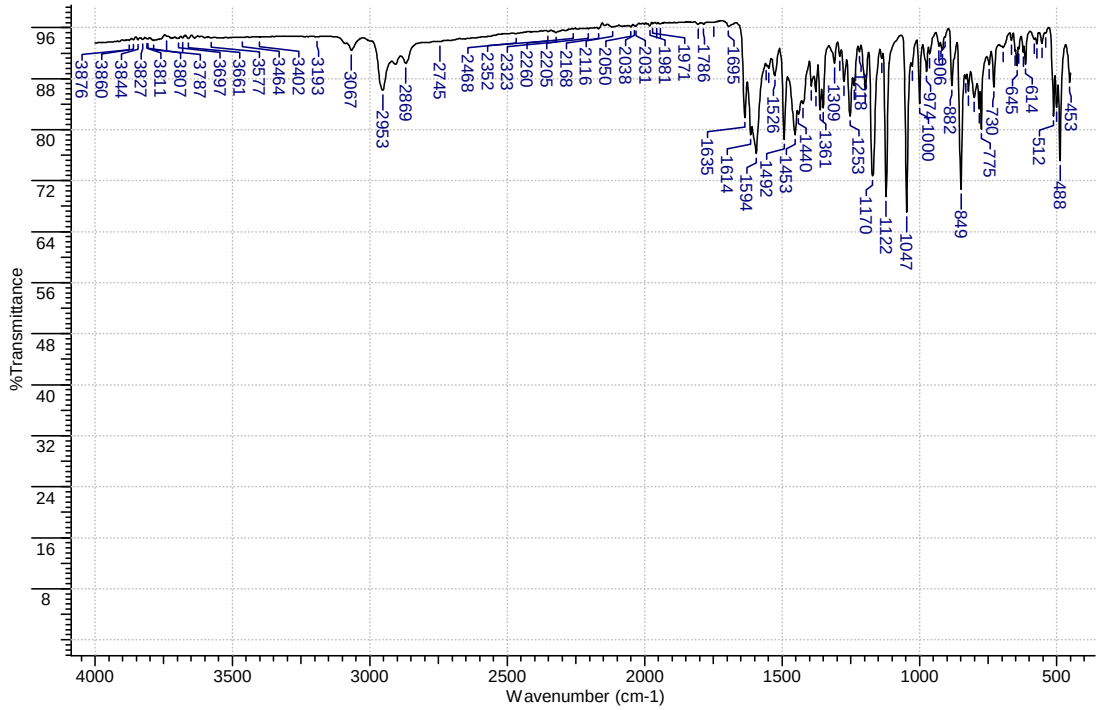
Ek kekil.4 $Cu(L^2H)_2$ IR spektrumu



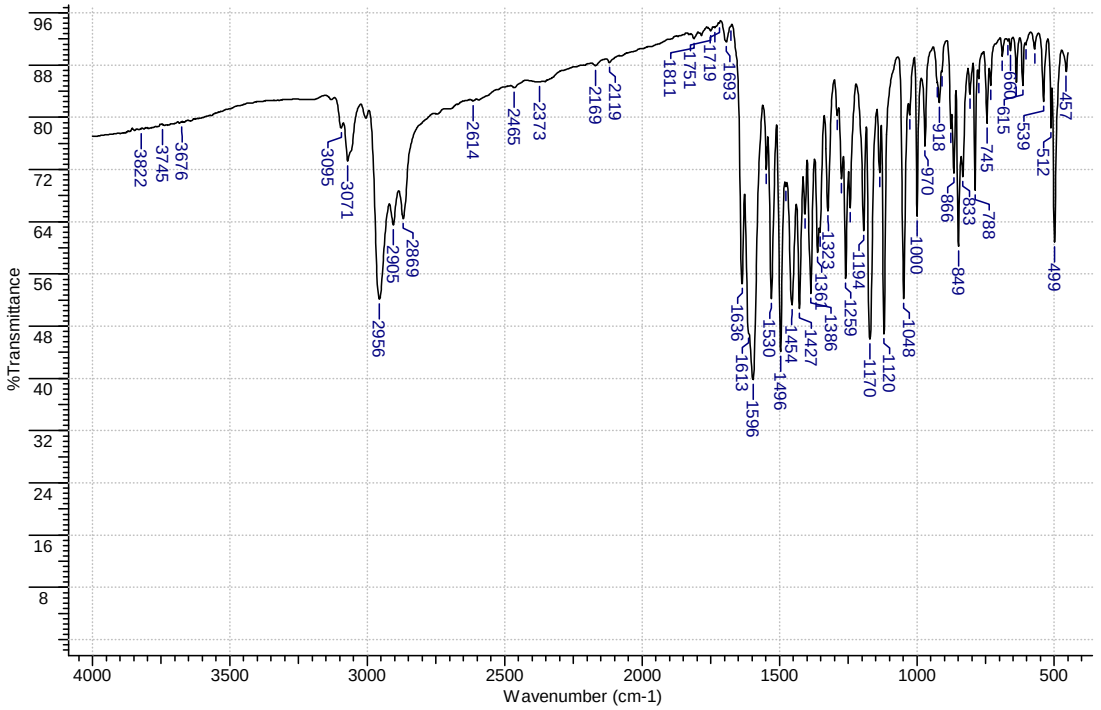
Ek kekil.5 $Pd(L^2H)_2$ IR spektrumu



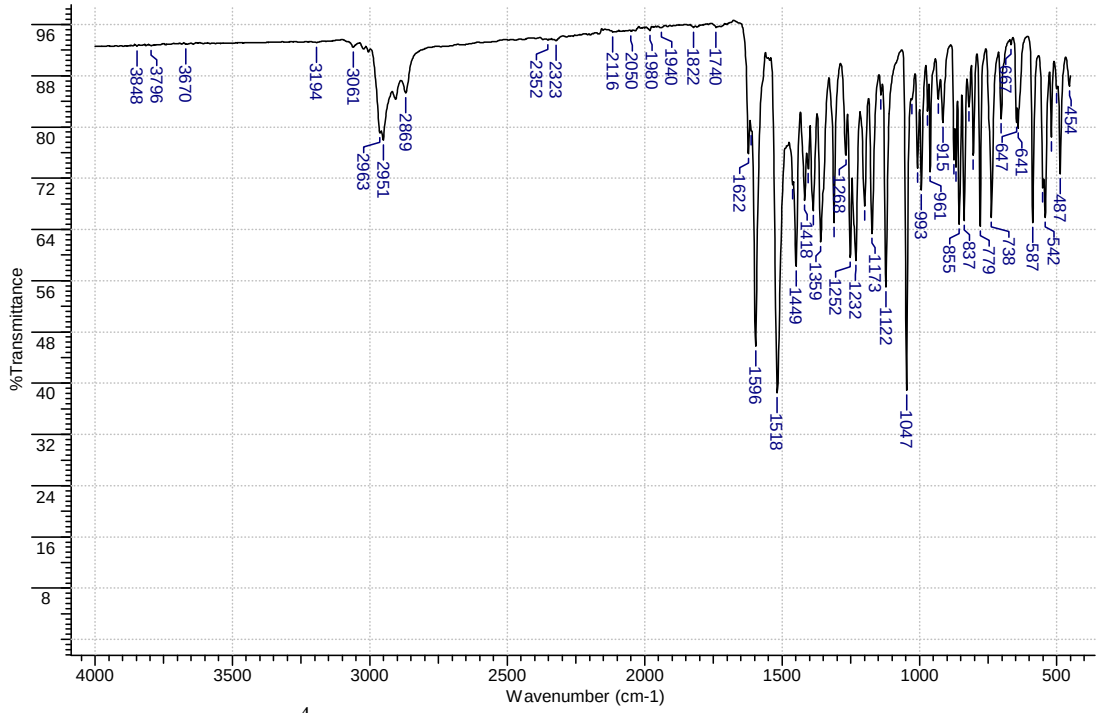
Ek kəkil 6. $Cu(L^3H)_2$ IR spektrumu



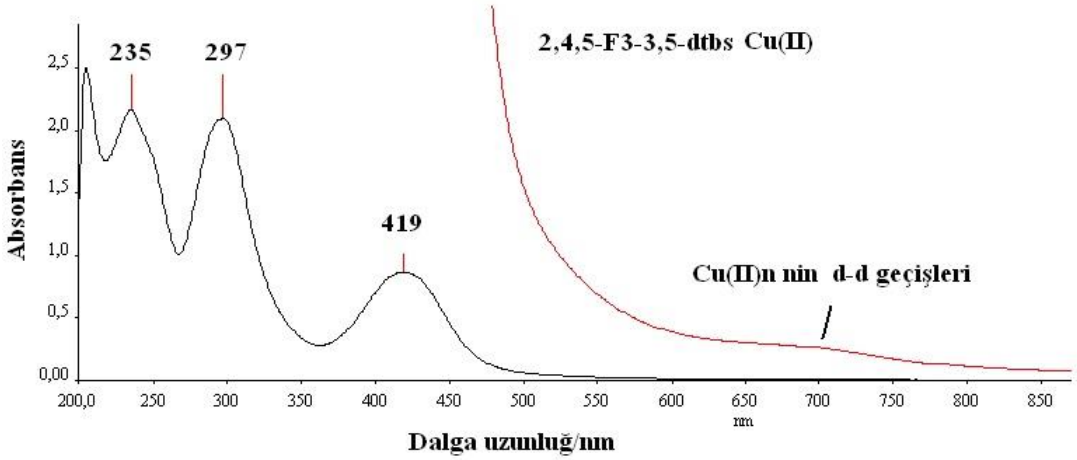
Ek kəkil.7 $Pd(L^3H)_2$ IR spektrumu



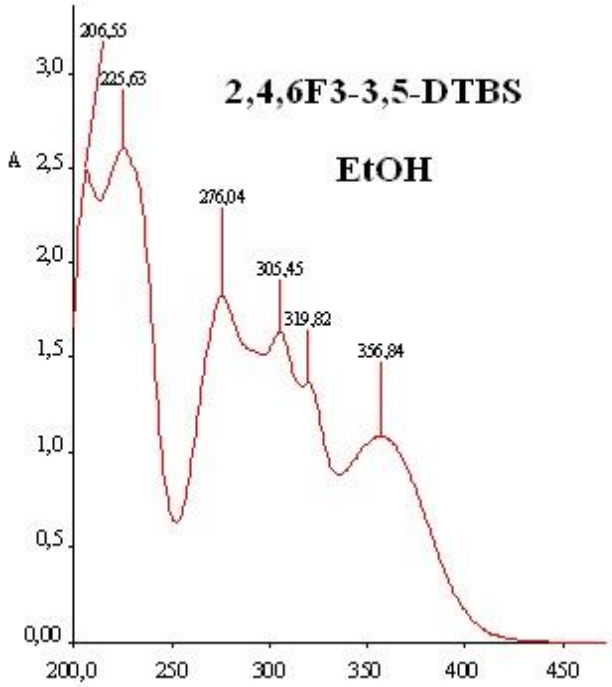
Ek kekil 8 $Cu(L^4H)_2$ IR spektrumu



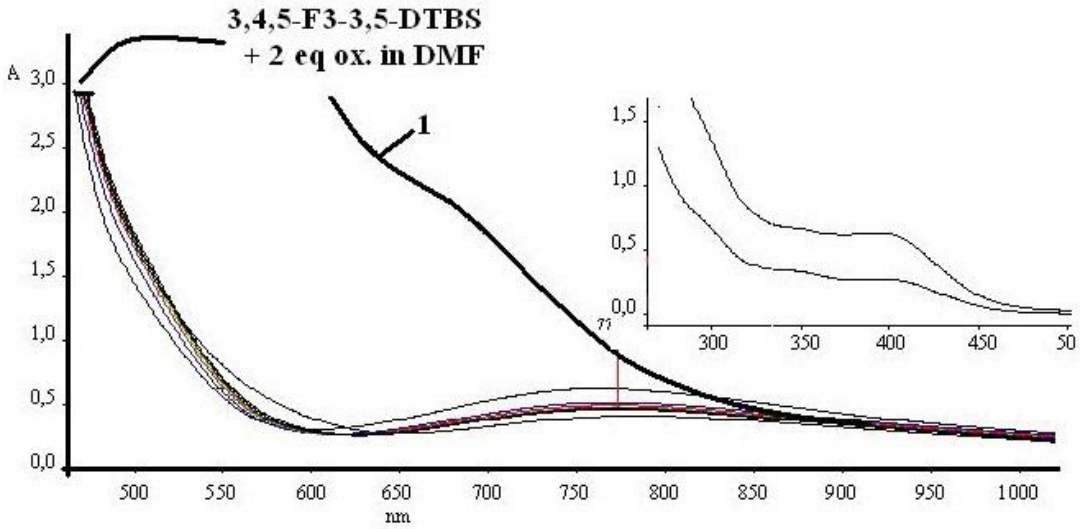
Ek ķekil 9. Pd $(L^4H)_2$ IR spektrumu



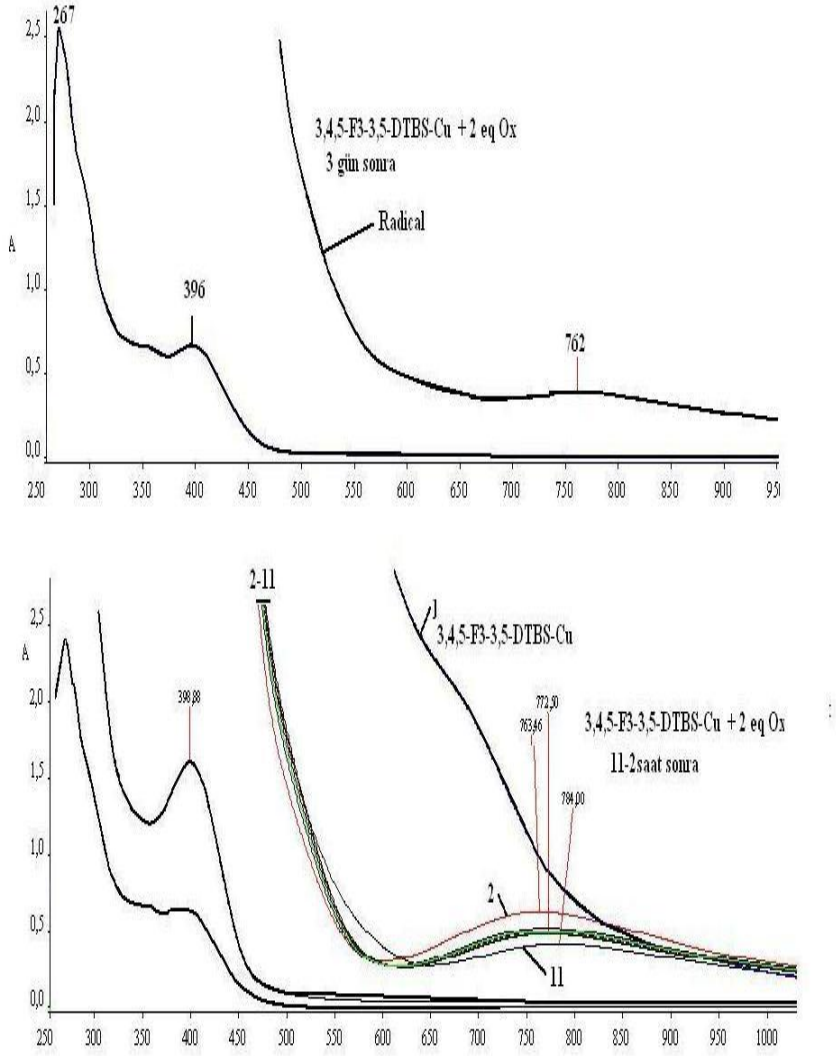
Ek ķekil.10. $Cu(L^2H)_2$ UV-VIŞS spektrumu



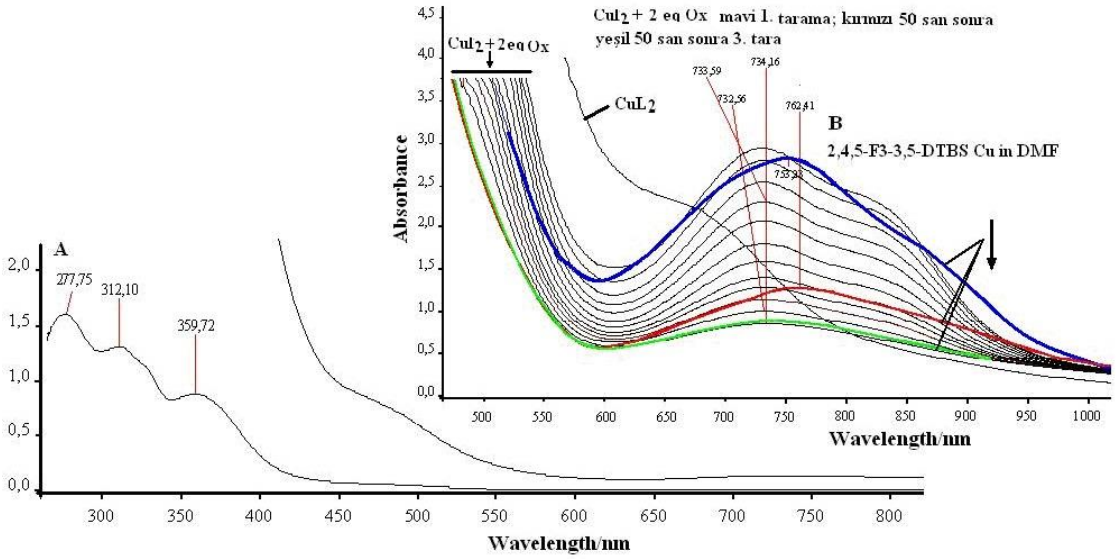
Ek ķekil 11 (L^3H) UV-VIŞS spektrumu



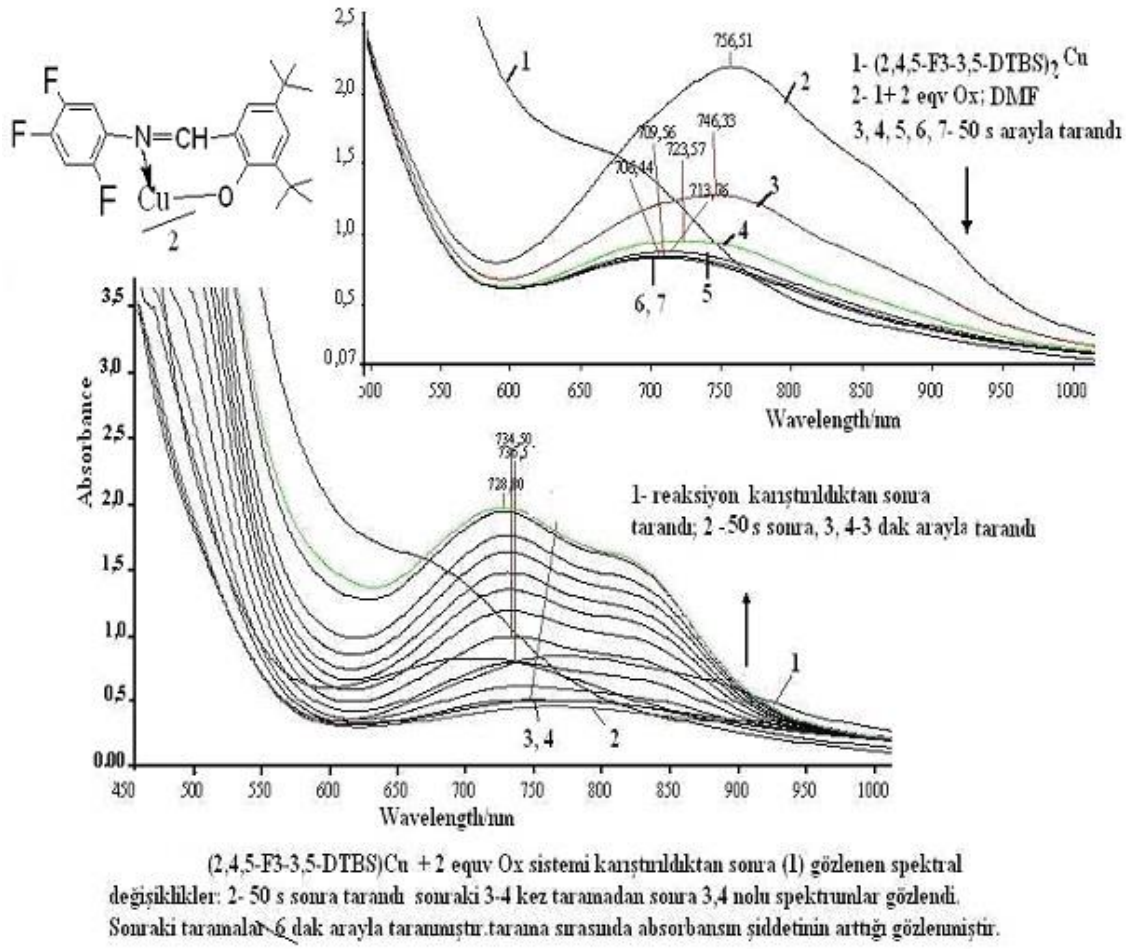
Ek ķekil 12 (L^4H) UV-VIŞS spektrumu



Ek şekil 13.$Cu(L^4H)_2$ UV-VİS spektrumu

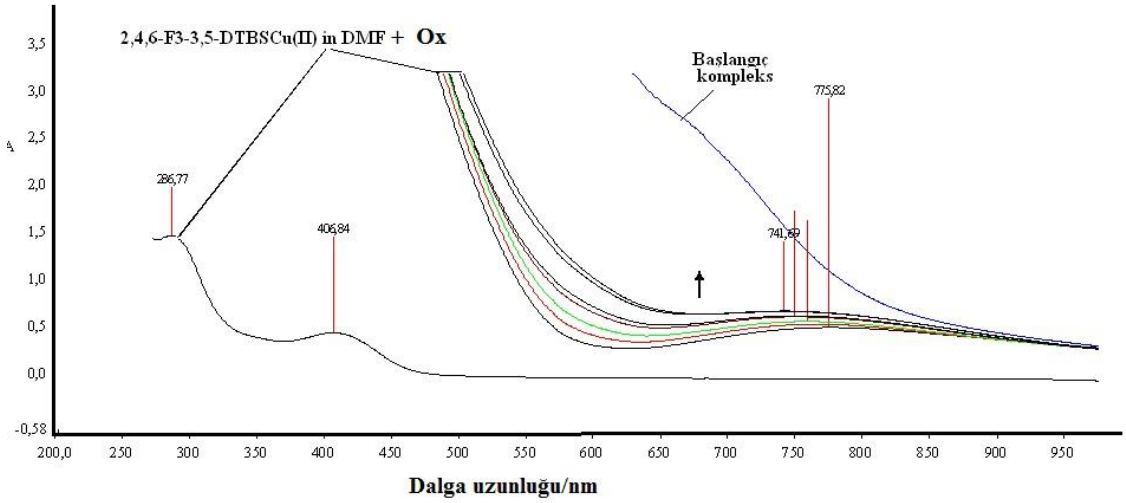


Ek ķekil 14. $Cu(L^2H)_2$ UV-VIŞ spektrumu



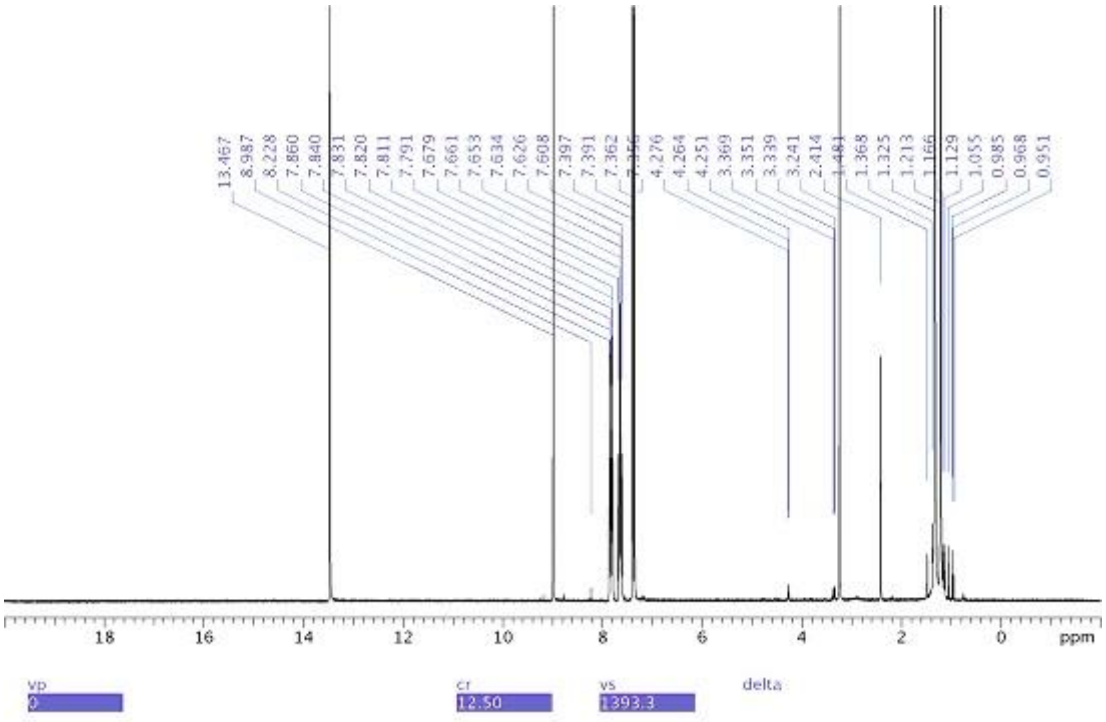
(2,4,5-F3-3,5-DTBS)Cu +2 equv Ox sistemi karıştırıldıktan sonra (1) gözlenen spektral değişiklikler: 2- 50 s sonra tarandı sonraki 3-4 kez taramadan sonra 3,4 nolu spektrumlar gözlendi. Sonraki taramalar 6 dak arayla taranmıştır.tarama sırasında absorbansın şiddetinin arttığı gözlenmiştir.

Ek ķekil 15. $Cu(L^2H)_2$ UV-VIŞ spektrumu

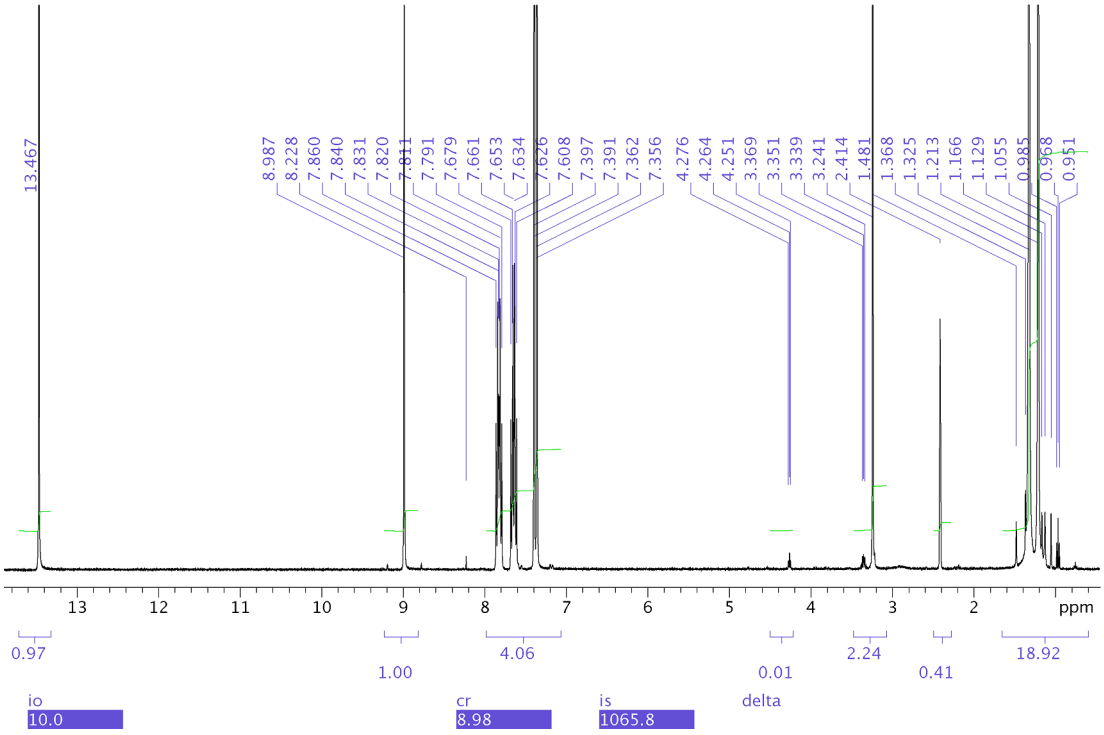


Kompleksin UV/vis spektrumundak, değerler: 289 (350 20), 416 (13030), 690 (156)

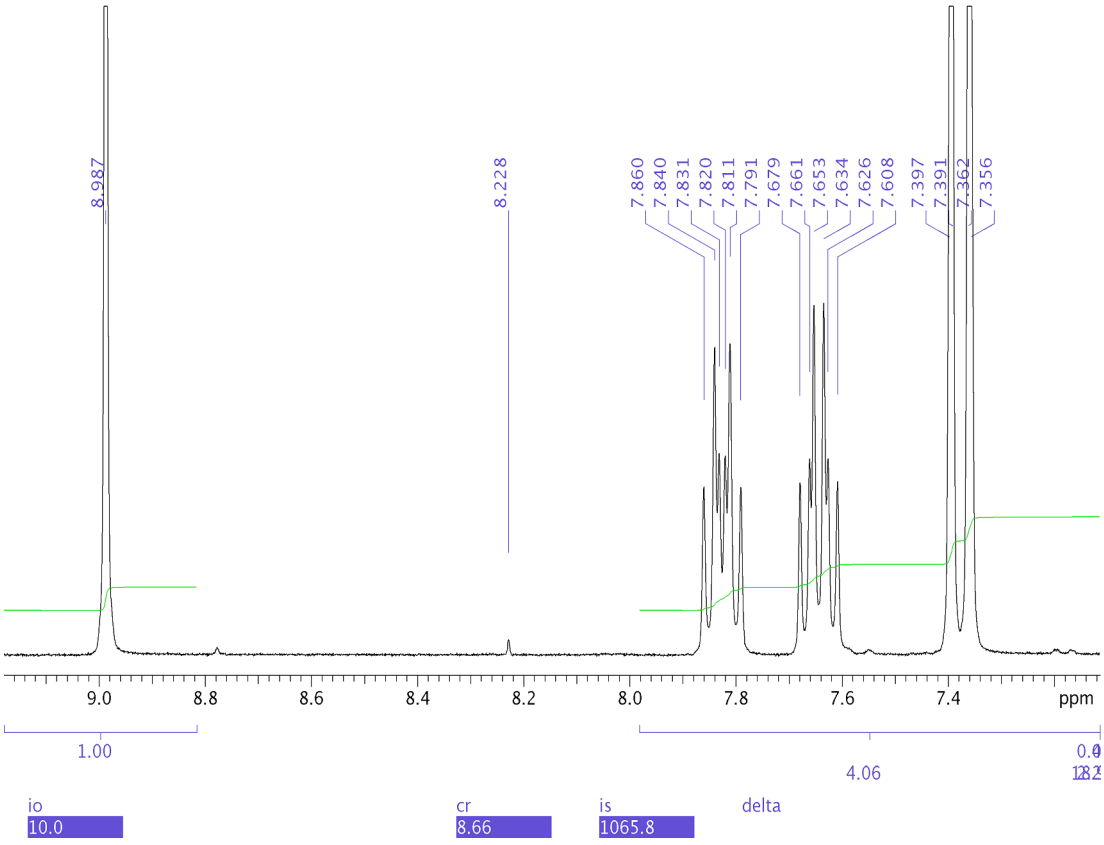
Ek ķekil 16 $Cu(L^3H)_2$ UV-VIŞS spektrumu



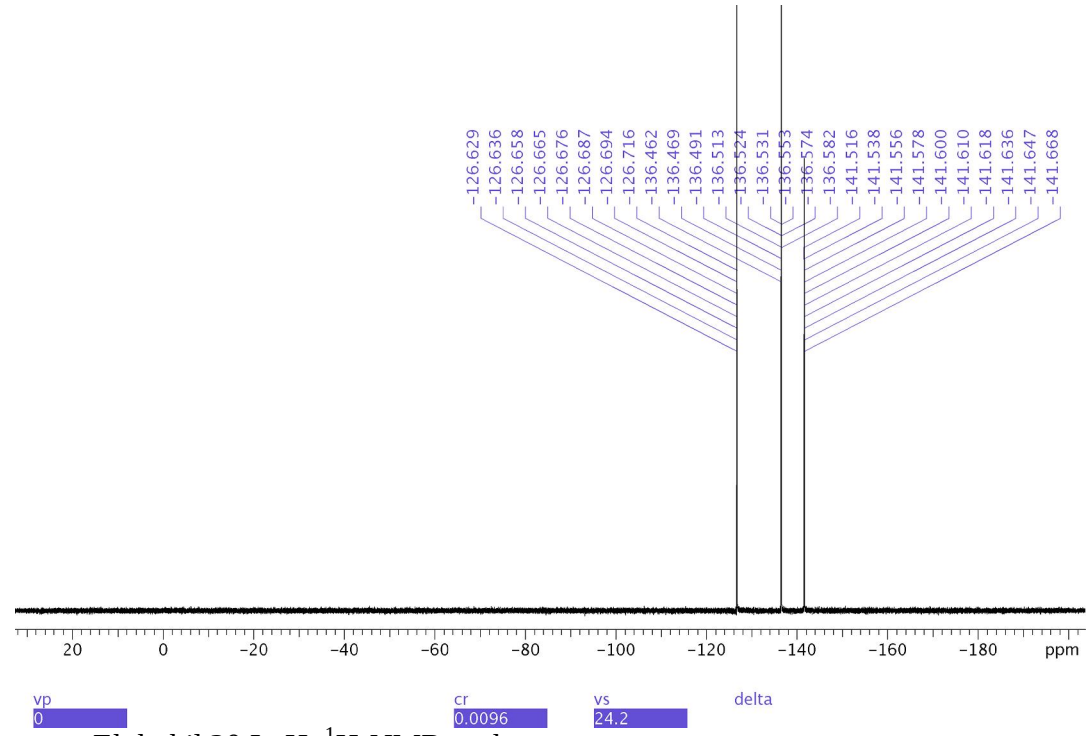
Ek ķekil 17 L_2H ^{1}H-NMR spektrum



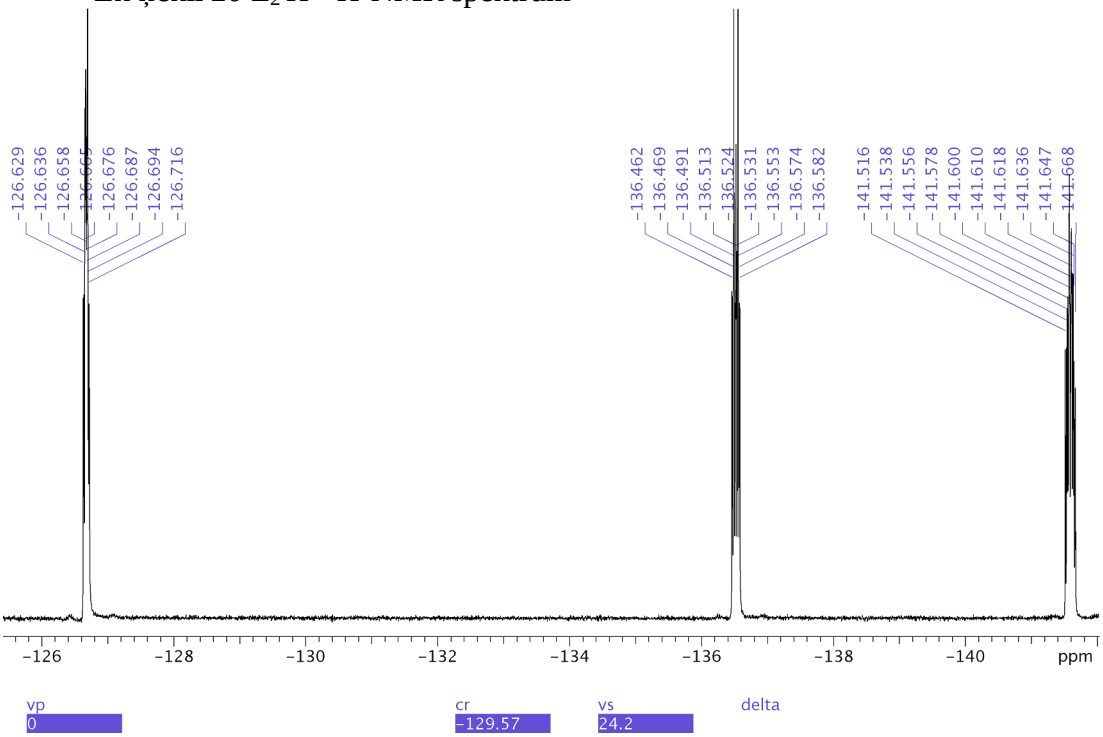
Ek ķekil 18 L_2H ^{1}H-NMR spektrum



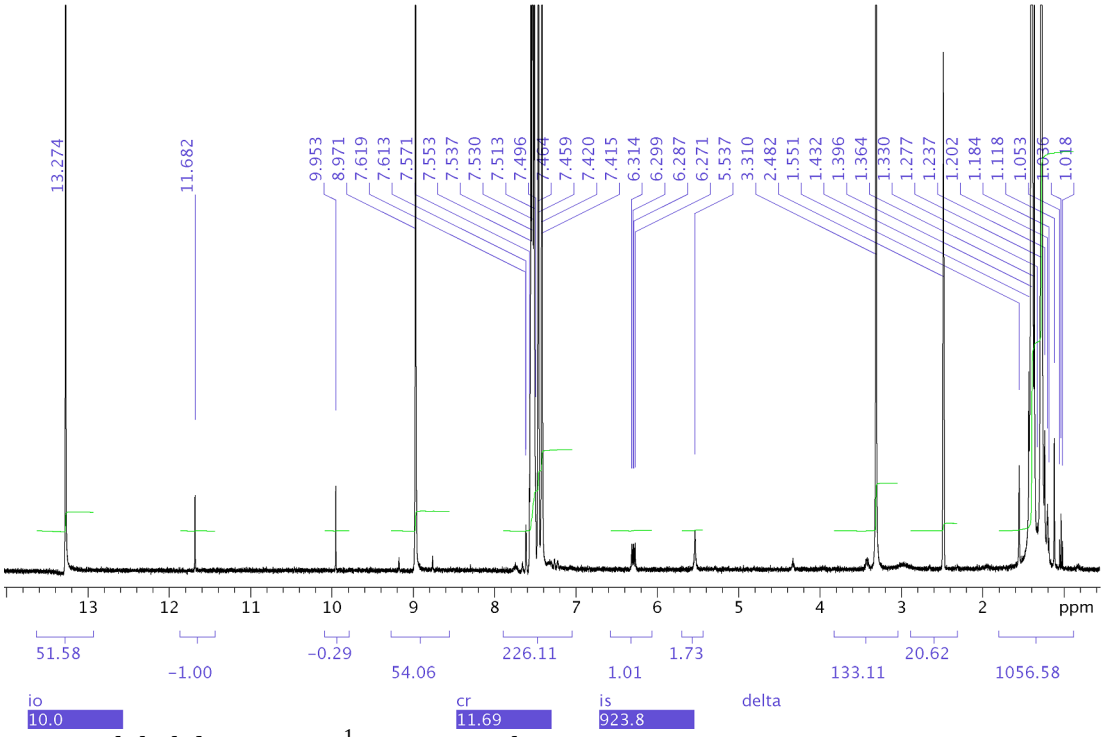
Ek ķekil 19. L_2H ^{1}H-NMR spektrum



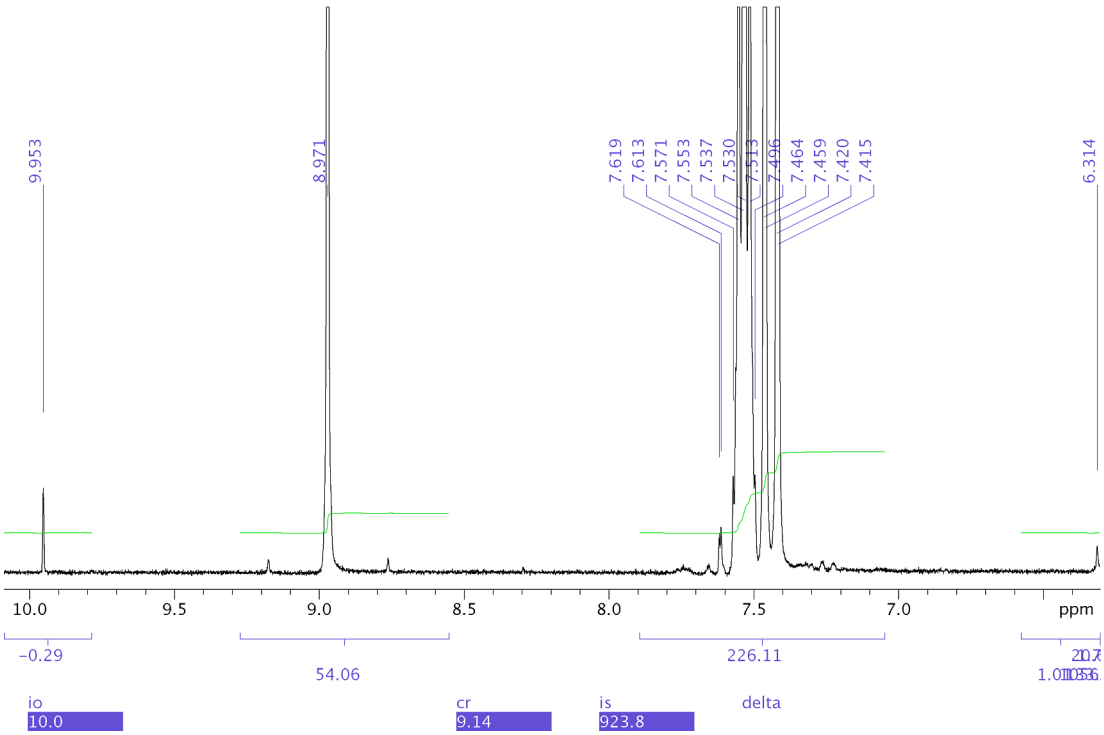
Ek ķekil 20 L_2H ^{1}H-NMR spektrum



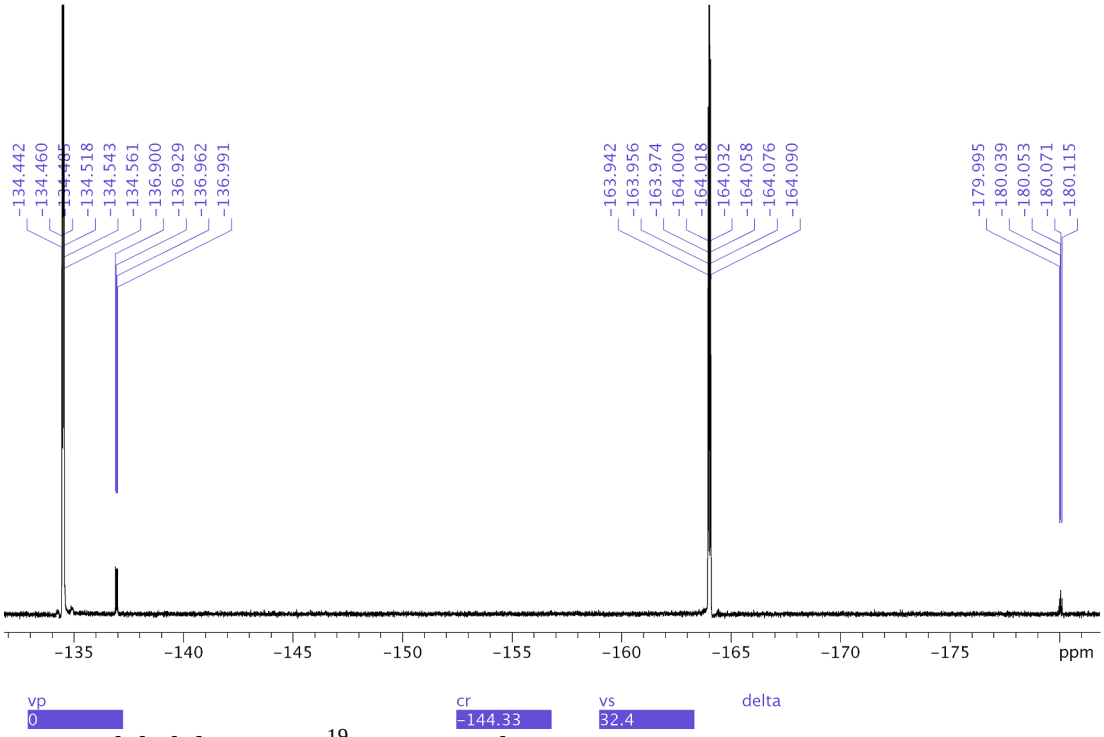
Ek ķekil 21 L_2H ^{19}F-NMR spektrum



Ek ķekil 22. L_4H ^{1}H-NMR spektrum



Ek ķekil 23. L_4H ^{1}H-NMR spektrum



Ek ķekil 24 L_4H ^{19}F-NMR spektrum