T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

N-FENİL-2(PİRİDİN-4-İLMETİLEN) HİDRAZİN-1-KARBOTİOAMİD TÜREVİ SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

AYBİKE TOKEL CELEPCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROF. DR. TEMEL KAN BAKIR

OCAK - 2026
KASTAMONU

TEZ ONAYI

Aybike TOKEL CELEPCİ tarafından hazırlanan "**N-FENİL-2(PİRİDİN-4-İLMETİLEN) HİDRAZİN-1-KARBOTİOAMİD TÜREVİ SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**" adlı tez çalışmasının savunma sınavı 23.01.2026 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Temel Kan BAKIR Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ali İhsan ÖZTÜRK Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Halit MUĞLU Kastamonu Üniversitesi	.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitü Müdürü Prof. Dr. Selahattin KAYMAKCI .....

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Aybike TOKEL CELEPCİ

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N-FENİL-2(PİRİDİN-4-İLMETİLEN) HİDRAZİN-1-KARBOTİOAMİD TÜREVİ SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

AYBİKE TOKEL CELEPCİ

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN: PROF. DR. TEMEL KAN BAKIR

Farmasötik kimya ve tarım kimyasalları alanında yaygın olarak kullanılan, yapısında bir azot atomu içeren altı üyeli bir halkadan oluşan piridin ve yapılarında hem azometin grubu (C=N) hem de tiyokarbonil grubu (C=S) içeren tiyosemikarbazon bileşikleri, biyolojik hedeflere bağlanmada aktif rol oynamaktadır. Son çalışmalar, tiyosemikarbazon bileşiklerinin ve komplekslerinin yapısındaki azot ve kükürt atomlarının verici ligandlar olarak işlev görmesi nedeniyle kanser proteinlerini inhibe etme ve metabolizmada oluşan radikalleri söndürme gibi olası reaksiyonlara odaklanmıştır. Bu çalışmanın temel amacı, aromatik yapılı yeni tiyosemikarbazon bileşiklerinin bu potansiyeller açısından değerlendirilmesidir. Bu çalışmada, piridin ve tiyosemikarbazon bazlı aromatik yapılı yeni katbotiyoamid türevleri sentezlendi ve bu bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ve toplam indirgeyici kapasiteleri araştırıldı. Bu bileşik türevlerinin sentezi birinci aşamada çeşitli izotiyosiyanat türevlerinin oluşumu ve ardından piridin-4-karboksaldehit ile Schiff bazlarının oluşumu olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi. Sentezden sonra, bileşikler ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleriyle karakterize edildi. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerini açıklamak için, DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) serbest radikali ile yapılan testler kullanıldı ve IC_{50} değerleri hesaplandı. Böylece, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan güçlerinin en büyükten en küçüğe doğru 6>7>4>2>1>8>9>3>5 sırasını izlediği bulundu. Bu çalışmada, yeni sentezlenen bileşiklerin indirgeyici güçleri de potasyum ferrosiyanür indirgeme yöntemiyle belirlendi. Bu çalışmadan elde edilen veriler, Schiff bazlarındaki aromatik halkaya bağlı sübstitüent gruplarına bağlı olarak antioksidan aktivitenin farklı mekanizmalar üzerinden yürüdüğünü ortaya koydu.

ANAHTAR KELİMELER: Piridin-4-karboksaldehit, ^{13}C-NMR, Potasyum ferrosiyanür indirgeme yöntemi, DPPH Yöntemi.

Ocak 2026, 58 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERISATION OF N-PHENYL-2(PYRIDINE-4-YLMETHYLENE) HYDRAZINE-1-CARBOTIOAMIDE DERIVATIVE SCHIFF BASES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES

AYBİKE TOKEL CELEPCİ

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
SUPERVISOR:PROF. DR. TEMEL KAN BAKIR

Pyridine, a six-membered ring containing a nitrogen atom, and thiosemicarbazone compounds, which contain both an azomethine group (C=N) and a thiocarbonyl group (C=S), are widely used in pharmaceutical chemistry and agricultural chemistry and play an active role in binding to biological targets. Recent studies have focused on potential reactions, including inhibition of cancer-related proteins and scavenging of radicals formed during metabolism, owing to the nitrogen and sulfur atoms in thiosemicarbazone compounds and complexes that function as donor ligands. The main objective of this study is to evaluate novel aromatic thiosemicarbazone compounds in terms of these potentials. In this study, novel pyridine- and thiosemicarbazone-based aromatic catbothiamide derivatives were synthesised, and their antioxidant activities and total reducing capacities were investigated. The synthesis of these derivatives was carried out in two stages: the first stage involved the formation of various isothiocyanate derivatives, followed by the formation of pyridine-4-carboxaldehyde and Schiff bases. After synthesis, the compounds were characterised by 1H-NMR, 13c-NMR, FT-IR spectroscopy, and elemental analysis. To determine the antioxidant activities of the compounds, tests with the DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) free radical were used, and IC_{50} values were calculated. Thus, it was found that the antioxidant powers of the compounds synthesised in this study followed the order 6>7>4>2>1>8>9>3>5 from greatest to least. In this study, the reducing powers of the newly synthesised compounds were also determined by the potassium ferrocyanide reduction method. The data obtained from this study revealed that antioxidant activity occurs via different mechanisms depending on the substituent groups attached to the aromatic ring in Schiff bases.

KEYWORDS: Pyridine-4-carboxaldehyde, ^{13}C-NMR, Potassium ferrocyanide reduction method, DPPH Method.

January 2026, 58 Page

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışmasına başlamadan önce değerli danışman hocamla tanışmama vesile olan mesai arkadaşım Hasan SEZER' e ve Dr. Öğretim üyesi Cihan ÖZORAK hocama, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan, her zaman iyi ki öğrencisi olmuşum diyeceğim değerli hocam Prof.Dr. Temel Kan BAKIR' a, çalışmamın her aşamasında yine bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Halit MUĞLU ve Prof. Dr. Nesrin ŞENER hocalarıma, ne zaman arasam yardımcı olan laboratuvar arkadaşım Amhimmid MISBAH' a, tez çalışmamın en başından beri her zaman yanımda olan ve süreci rahat yürütmeme maddi ve manevi destek olan değerli eşim Yasin CELEPCİ' ye, her zaman yanımda olan annem, babam ve ağabeyime ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

AYBİKE TOKEL CELEPCİ

Kastamonu, 2026

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI ..... **ii**
TAAHHÜTNAME ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **x**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Schiff Bazı Sentez Mekanizması 1
1.2 Schiff Bazlarının Ligand Olarak Kullanılması 3
1.3 Schiff Bazlarının Farmakolojik Çalışmalardaki Önemi 4
1.4 Schiff Bazlarının Sentez Reaksiyonları 8
1.5 Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri 11
1.6 Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri 12
1.7 Literatür Taraması 13
2. MATERYAL VE METOD **19**
2.1 Kullanılan Araçlar ve Madde Sentezleri: 19
2.1.1 Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi (1–9) 19
2.2 DPPH Radikali Giderme Metodu Uygulaması 22
2.2.1 Blank [Ethanol + DPPH) sistem çözeltisi hazırlanması: 22
2.2.2 Örnek[Bileşik çözeltisi+Ethanol+DPPH)sistem çözeltisi hazırlanması…….…. … 22
2.2.3 Antioksidan Aktivite Ölçümleri 22
2.3 Sentezlenen Bileşiklerin Toplam İndirgeme Kapasitesinin Belirlenmesi 23
3. BULGULAR VE TARTIŞMA **24**
3.1 Piridin Karbotiyoamid Schiff Bazlarının Karakterizasyonu 24
3.2 Antioksidan Aktivite Çalışmaları 46
3.2.1 DPPH Radikal Söndürme Yöntemi ile (%) inhibisyon ölçümleri 46
3.2.2 Potasyum ferrisiyanür toplam indirgeme yöntemi 48
4. SONUÇ **51**
KAYNAKLAR **53**
ÖZGEÇMİŞ **58**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Schiff bazlarının genel gösterimi 1
Şekil 1.2 Schiff bazı oluşum mekanizması (Demir, 2019) 1
Şekil 1.3 Abakavir kimyasal yapısı 5
Şekil 1.4 Bir aldehit veya ketonun hidrazin ile reaksiyonu sonucu hidrazon sentezi (Kılıçaslan, 2013) 8
Şekil 1.5 Bir aldehit veya ketonun fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu fenilhidrazon sentezi (Kılıçaslan, 2013) 8
Şekil 1.6 Bir aldehit veya ketonun hidrazonla reaksiyonu ile azin sentezi (Kılıçaslan, 2013) 9
Şekil 1.7 Bir imin bileşiğinin indirgenme reaksiyonu sonucu ikincil amin oluşumu (Bozkurt, 2022) 10
Şekil 1.8 Bir Schiff bazının asidik ortamda hidrolizi (Erdem, 2018) 10
Şekil 1.9 Kishner indirgenme reaksiyonu (Erdem, 2018) 11
Şekil 1.10 Heksametilentetramin (Ürotropin) yapısı 11
Şekil 1.11 Piridoksin (B6 vitamini) ve piridoksal fosfat 12

Şekil 2.1 Tiyosemikarbazid türevlerinin sentez reaksiyonu 20

Şekil 3.1 Sentezlenmiş tiyosemikarbazon ve Piridin Karbotiyoamid Shiff Bazı bileşiklerinin yapı gösterimi 24
Şekil 3.2 Sentezlenen bileşiklerin % inhibisyon grafiği 46
Şekil 3.3. Sentezlenen bileşiklerin ve gallik asidin potasyum ferrisiyanür için toplam indirgeme gücü 49

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3. 1 Sentezlenen Bileşiklerin deneysel ve teorik elemental analizleri 45
Tablo 3. 2 Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri 45
Tablo 3. 3 Troloks ve 1-9 numaralı bileşikler için DPPH yöntemiyle hesaplanan IC_{50} değerleri 47

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 3.1 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 25
Grafik 3.2 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 26
Grafik 3.3 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 26
Grafik 3.4 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 27
Grafik 3.5 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 28
Grafik 3.6 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 28
Grafik 3.7 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 29
Grafik 3.8 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 30
Grafik 3.9 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 30
Grafik 3.10 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 31
Grafik 3.11 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 32
Grafik 3.12 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 32
Grafik 3.13 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 33
Grafik 3.14 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 34
Grafik 3.15 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 34
Grafik 3.16 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 35
Grafik 3.17 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 36
Grafik 3.18 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 36
Grafik 3.19 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 37
Grafik 3.20 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 38
Grafik 3.21 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 38

Grafik 3.22 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 39
Grafik 3.23 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 40
Grafik 3.24 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 40
Grafik 3.25 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu 41
Grafik 3.26 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu 42
Grafik 3.27 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu 42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

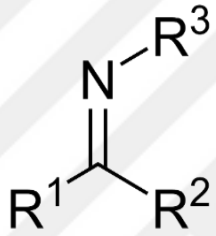
IR	: Kızılötesi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MP	: Erime Noktası
g	: Gram
mL	: Mililitre
DH_2O	: Distile Su
µL	: Mikrolitre
µg	: Mikrogram
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPPH	: 1,1'-Difenil-2-Picril
DMF	: Dimetilformamit3
ABTS	: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
DFT	: Yoğunluk Fonksiyon Teorisi

SİMGELER

h	**:** Planck sabiti
ΔE	**:** Enerji farkı
ν	**:** Elektromanyetik dalganın frekansı
c	**:** Işığın hızı
λ	**:** Dalga boyu

1. GİRİŞ

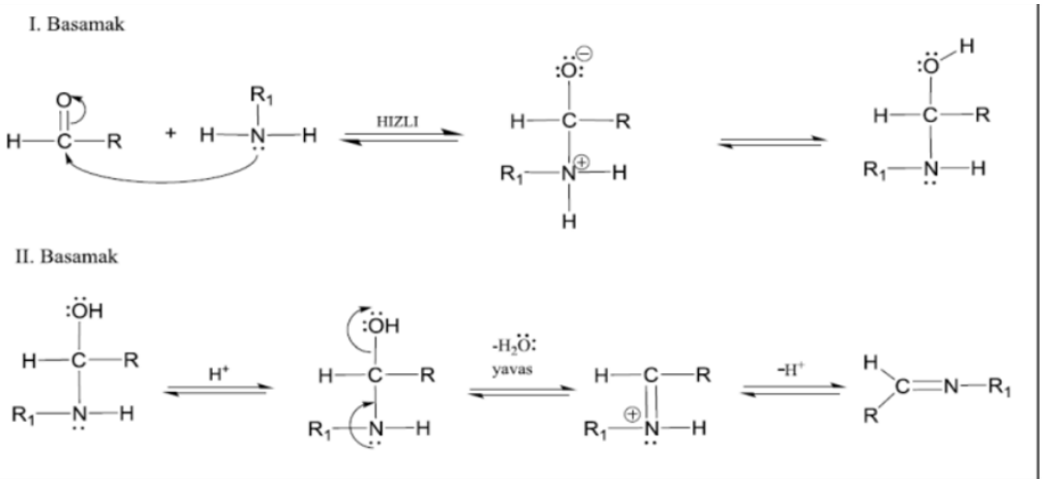
Schiff bazları (Şekil 1.1) ilk kez Alman kimyager Hugo Schiff tarafından 1864 yılında aldehit ve ketonların 1° aminlerle nükleofilik katılma tepkimesi sonucu sentezlenmişlerdir. Bu tepkime sonucu oluşan Schiff bazlarının yapısında [-HC=N-] karbon-azot çift bağı olup, bu fonksiyonel grup Schiff bazlarına bazlık özelliği kazandırır (Schiff, 1869). Genel formülleri R1R2C=NR3'tür. Karbonil bileşiği olarak aldehit kullanıldığında oluşan bağ azometin (ya da aldimin), keton kullanıldığında ise imin (ya da ketimin) bağı olarak adlandırılır (Karaca, 2018).



Şekil 1.1 Schiff bazlarının genel gösterimi

1.1 Schiff Bazı Sentez Mekanizması

Schiff bazlarının sentezi aşağıdaki mekanizmaya göre ilerler (Şekil 1.2):



Şekil 1.2 Schiff bazı oluşum mekanizması (Demir, 2019)

Tepkime, (şekil 1.2) de gösterildiği gibi bir denge reaksiyonu olup, asidik veya bazik ortamda endotermik bir tepkimedir. Schiff bazı sentezinde aldehit kullanılabildiği gibi

keton da kullanılabilmektedir ve reaksiyon katılma ve ayrılma tepkeleri olmak üzere iki basamakta gerçekleşmektedir.

Mekanizmanın gerçekleşmesi, bir nükleofil olan amino bileşiğinin azot atomuna ait ortaklaşmamış elektron çiftinin, bir karbonil bileşiğindeki (aldehit veya keton) karbon atomuna saldırmasıyla başlar. Bu nükleofilik katılma tepkimesinde (C=O) çift bağı açılır; amino grubu karbonil bileşiğine bu şekilde katılır. Oluşan karbinoamil bileşiği bir alkol olup kararsız, enerjisi yüksek bir üründür ve tepkimenin asidik ortamda gerçekleşmesi sebebiyle karbinoamildeki -OH- grubu protonlanarak kolayca ayrılan oksonium iyonunu (H_2O^+) oluşturur.

Mekanizmanın ayrılma tepkimesinde ise, bileşikteki azotun ortaklanmamış elektron çifti kendi üzerine katlanırken, yapıdan (^-H_2O) ayrılır ve iminyum iyonu oluşur. Son adımda, suyun iminyuma saldırmasıyla Schiff bazı dediğimiz imin bileşiği meydana gelir.

Reaksiyonun hızı için pH değeri çok önemlidir. Düşük pH'da, ortam çok asidik olduğundan amin nükleofili protonlanır ve bu nedenle tepkime yavaş ilerler. Bu basamak, tepkimenin hızını belirleyen basamaktır. Daha yüksek pH'da ise protonlanmamış amin derişimi artar ve tepkime daha hızlı gerçekleşir. Ancak çözelti çok bazik olursa, protonlanmış karbinolaminin derişimi düşük olur ve dolayısıyla suyun eliminasyonu yavaş gerçekleşir. Maksimum tepkime hızı, pH 4 ile 6 aralığında gözlemlenir.

C=O çift bağı, C=N çift bağından oldukça daha güçlü olduğundan, bu tür tepkimelerde denge genellikle imin yerine karbonil bileşiği yönünde olur. Bu gibi durumlarda dengeyi ürün yönüne kaydırmak için oluşan suyun tepkime sırasında uzaklaştırılması gerekmektedir (Hornback., 2006).

Azometin grubunun azot atomuna elektron veren bir alkil/aril grubunun bağlanması, azometin bileşiğinin kararlılığını artırmaktadır. Buna ek olarak, azometinin azot atomuna bağlanan oksimler, fenilhidrazon ve semikarbazonlar Schiff bazının hidrolize karşı dayanıklılığını daha da artırmaktadır. Buna karşılık olarak, N-alkil veya N-aril

sübstitüe Schiff bazlarının hidrolize dayanıklılığı zayıftır. Düşük pH değerlerinde kolayca hidrolize uğrarlar.

Bir Schiff bazının oluşum reaksiyonu denge reaksiyonuna örnektir. Buna ek olarak, reaksiyona katılan amin grubuna bağlı hidroksilamin, semikarbazid, hidrazin gibi gruplar olduğunda reaksiyon tek yönlü olmaktadır. Bu durum, hidrolizi zorlaştırdığı için oluşan ürün yüksek bir verimle ortamdan alınabilir.

Schiff bazları kolayca hidrolize olduklarından, reaksiyon verimi için susuz ortam tercih edilir. Reaksiyon boyunca meydana gelen su, ortama eklenen bir çözücü yardımıyla uzaklaştırılır. Bu durum, karbonil bileşiği olarak keton kullanıldığında ortamın susuz olması için eklenecek çözeltiye ek olarak uygun pH, uygun sıcaklık ve katalizör gibi parametrelerin de dikkat edilmesi gerektiği anlamına gelir. Kullanılan keton aromatik yapıda ise, reaksiyon yüksek sıcaklık ortamında uzun süre devam eder ve katalizör gerektirir. Bunun sebebi, aldehitlere göre ketonların daha zor Schiff bazları oluşturmalarıdır.

Schiff bazı sentez reaksiyonlarında karbonil bileşiği olarak bir aromatik aldehit kullanıldığında, düşük sıcaklıkta ve uygun çözücüde reaksiyon hızının, para-konumundaki elektrofilik grubun aldehite bağlı olduğunda arttığı; amin grubuna bağlı olduğunda ise azaldığı gözlemlenmiştir (Bilmann vd., 1958; Kurnaz, 2009; Patai, 1970; Pratt vd., 1961).

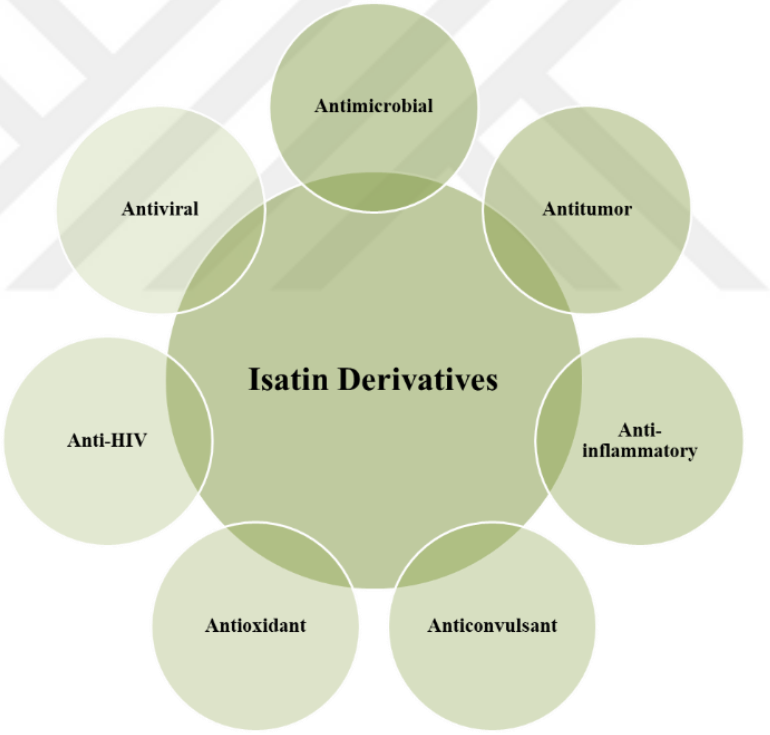
1.2 Schiff Bazlarının Ligand Olarak Kullanılması

Schiff bazları, ilk kez 1932'de Pfeiffer tarafından ligand olarak kullanıldı. (Pfeiffer, 1932).

Schiff bazları, sentezlerinde kullanılan aldehit ve aminlerin çeşitliliğine bağlı olarak çok çeşitli ve sayıda olmaları sebebiyle koordinasyon kimyasında da ligand olarak en çok çalışılan konular olmuşlardır; ancak her Schiff bazının da iyi bir ligand olacağı düşünülmemelidir (Feriçok ve Koç, 2019).

Schiff bazı sentezinde yaygın olarak kullanılan karbonil bileşikleri, salisilaldehit ve türevleri, β-diketonlar, fenonlar, pridoksal, o-hidroksi naftaldehit, piridin-2-aldehit, diasetil piridin, 4-propanoil pirazolen, diformil fenol ve piruvik asit gibi reaktif aldehit ve ketonlardır. Bu bileşiklerle reaksiyona giren aminler ise genellikle diaminler, aminopirinler, alkil aminler ve amino-asitlerdir (Tuna, 2010).

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, katalizör olarak, antikanser tedavilerde, antitümör tedavi çalışmalarında, biyolojik sistemlerde, polimer ve boya üretiminde, nitel ve nicel analizlerde, tarım uygulamalarında, kozmetik sektörlerinde, doğurganlık önleyici ve enzim etkili maddeler ile sıvı kristal teknolojisi olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.3) (Akdeniz, 2022; Kumar vd., 2009).

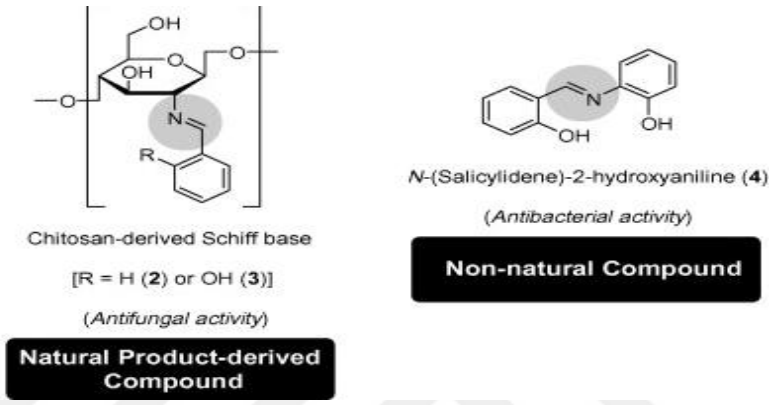


Şekil 1.3 Örnekler, bazı tıbbi çalışmalarda kullanılan Schiff tesiriyle alınmış bazı örnekler.

1.3 Schiff Bazlarının Farmakolojik Çalışmalardaki Önemi

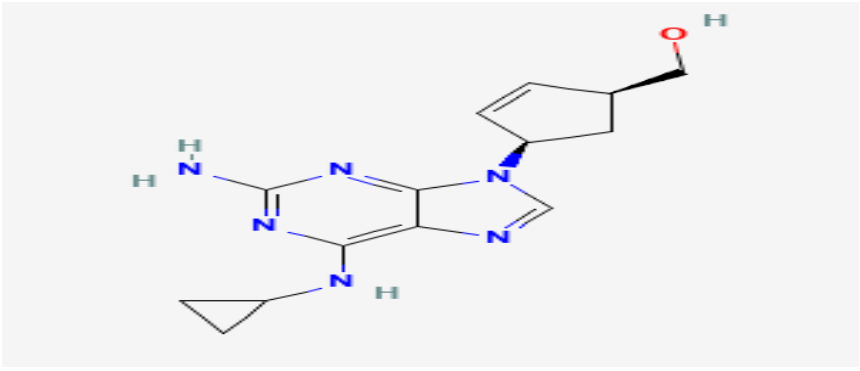
(Şekil 1.3)'te görüldüğü üzere Schiff bazları tıpta oldukça farklı alanlarda etkili çalışmaların konusu olmuşlardır.

Antibakteriyel alandaki bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli bakterilere karşı bir dizi Schiff bazı sentezlenmiş. Bu dizilerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve çoklu ilaç dirençli bakterilere karşı antibakteriyel potansiyelleri araştırılmıştır. Sentezlenen Schiff bazlarından bazılarının antibakteriyel özellik gösterdiği ve ileri enzimatik çalışmalar neticesinde bazı enzimlere karşı güçlü inhibe edici özellikler gösterdiklerinden, antimikrobiyal ajanlar üzerine yapılacak çalışmalarda güçlü etkileri olabileceği düşünülmektedir (Hassan vd., 2023).



Şekil 1.4 Antibakteriyel ve antifungal çalışmalarda kullanılan bazı Schiff bazları (da Silva vd., 2011)

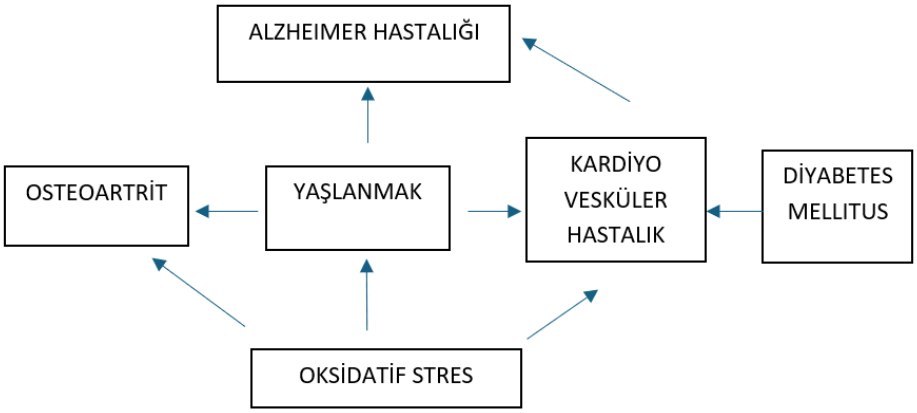
Antifungal çalışmalarında ise, mantar enfeksiyonlarının hayatımıza çok fazla alanda denk geldikleri ve sağlığımızla ilgili ciddi tehditler oluştukları için bu enfeksiyonları engelleyecek Schiff bazları üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bazı mantarlar, örneğin Alternaria brassicae ve Alternaria brassicicola, bitkisel patojenik mantarlardır ve bir Schiff baffi olan N-(salisiliden)-2-hidroksianilin (500 ppm), bu mantarların gelişimini önemli ölçüde engellemiştir (Şekil 1.5).



Şekil 1.3 Abakavir kimyasal yapısı

Antiviral tedavi alanındaki güncel araştırmalar kapsamında, HIV (Human Immunodeficiency Virus) kaynaklı Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastalığının tedavisinde kullanılan abakavir ilacının yapısından yola çıkarak yeni Schiff bazı türevleri sentezlenmiştir. Klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan abakavir, HIV virüsünün çoğalması için gerekli olan ters transkriptaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar, sentezlenen bazı Schiff bazı türevlerinin abakavire kıyasla daha yüksek etkinlik sergilediğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, söz konusu bileşiklerin anti-HIV ilaç tasarımlarında potansiyel adaylar olarak değerlendirilebileceğini ve çok hedefli antiviral tedaviler için yeni bir perspektif sunduğunu göstermektedir (da Silva vd., 2011).

Günümüzde, geçmişe göre çeşitlilik ve görünürlük açısından artmış hastalıklar ve bunların beraberinde getirdiği çok sayıda komplikasyon bulunmaktadır. Hastalıkları ve beraberindekileri tanımak, tanımlamak ve tedavi sürecini planlamak oldukça güçtür. Örneğin, şeker hastalığı olarak adlandırılan Diyabet Mellitus, kandaki glikoz seviyesinin normalin üzerinde artmasıyla oluşan bir hastalık olup, beraberinde kalp krizi ve felçlere sebep olan ateroskleroz hastalığına, gözdeki kan damarlarına ve sinirlerine zarar vererek sonunda körlüğe neden olan diyabete bağlı retinopatiye, diğer iç organlarda tahribata, kangren ve devamında kişinin amputasyonuna yol açmaktadır. Çağımızın zorlu hastalıklarından Alzheimer ise beyindeki bilişsel fonksiyonların gerilemesi ve kaybına neden olan nörolojik bir hastalıktır. Alzheimer ile beraber gelen diğer komplikasyonlar ise depresyon, diğer psikiyatrik hastalıklar ve uyku bozukluklarıdır. Bahsi geçen hastalıkların sebepleri arasında yaşlanma, oksidatif stres, genetik ve çevresel faktörler sayılabilir. Yapılan çalışmalarla örnek olarak gösterilen bu hastalıkların, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar ve oksidatif stres (vücutta serbest radikallerin artması veya antioksidanların azalması şeklinde ortaya çıkan dengesizlik) arasında birbirini besleyen bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, bu ilişki şekil 1.6 da gösterildiği şekilde özetlenebilir.



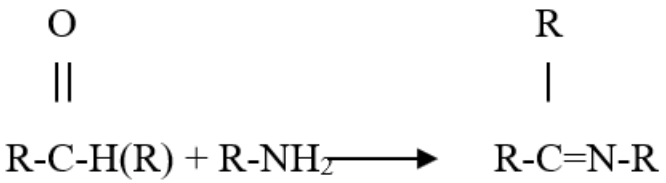
Şekil 1.6 Yaşlanmakla beraber oksidatif stresin sebep olduğu hastalıklar.

Yaşın ilerlemesiyle kişilerde görülen hastalıkların artması ve her bir hastalık için bir ilaç kullanılması durumunda, kişilerin çok fazla ilaç tüketimi ve bu ilaçların birbiriyle ters etki göstermesi sebebiyle farklı sağlık sorunlarının oluşması ya da tam etki gösterememeleri nedeniyle tedavideki beklenen verimin düşmesi, iyileşmenin gecikmesi veya gerçekleşmemesi, bilim insanlarını tek ilaç-çoklu hedef anlayışına sevk etmiştir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada isatin bazlı yeni Schiff bazları sentezlenmiş, bu maddelerin yapıları, fiziksel özellikleri ve spektrumları incelenmiş ve ayrıca bunların antioksidan, anti-diyabetik, anti-Alzheimer gibi biyolojik etkinlikleri araştırılmıştır (Hassan vd., 2023).

Diyabet tedavisinde kullanılan Metforminin kanser tedavisinde de kullanılabileceğine dair yapılan çalışmada anlıyoruz ki, Metformin, guaninin oksidatif parçalanmasıyla elde edilen guanidin adlı Schiff bazının bir türevidir. Metformin (N,N-dimetilbiguanid) yapısında 3 amino grubu olan kuvvetli bir Schiff bazıdır. Metformin'in diyabet tedavisindeki amacı, glukoneogenez reaksiyonlarını inhibe ederek glikojenolizi azaltmak ve hastanın insülin duyarlılığını arttırmaktır. Günümüz diyabet tedavisinde en çok reçete edilen ilaçlardandır. Ayrıca, Metforminin kanser tedavilerinde de kullanıldığı belirtilmiştir. Çalışmada, metforminin antikanser özelliği gösterebilmesi için yüksek konsantrasyonlar kullanmak yerine metal kompleksleri sentezlenerek meme kanserine karşı etkisi incelenmiştir (Durukan, 2020).

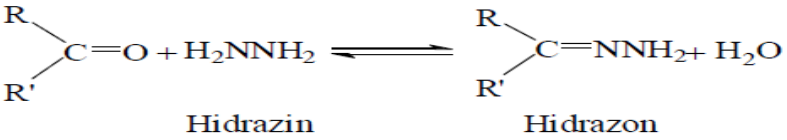
1.4 Schiff Bazlarının Sentez Reaksiyonları

1) Bir karbonil bileşiği olan aldehit veya ketonun bir primer aminle reaksiyonu ile (Şekil 1.7) deki denkleme göre sentezlenir (Şekil 1.7).

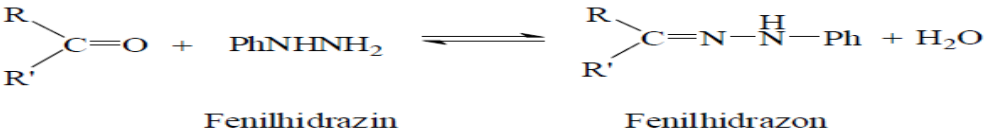


Şekil 1.7 Bir aldehit veya ketonun primer bir aminle reaksiyonu ile bir Schiff bazının sentezi

2)Karbonil bileşiği olan aldehit veya ketonun, bir amin türevi olan hidrazin ve fenilhidrazinle tepkimeleri sonucunda hidrazon ve fenilhidrazon denilen bileşikler (Şekil 1.8 ve Şekil 1.9) daki denklemlerle meydana gelirler (Şekil1.8 ve Şekil 1.9).

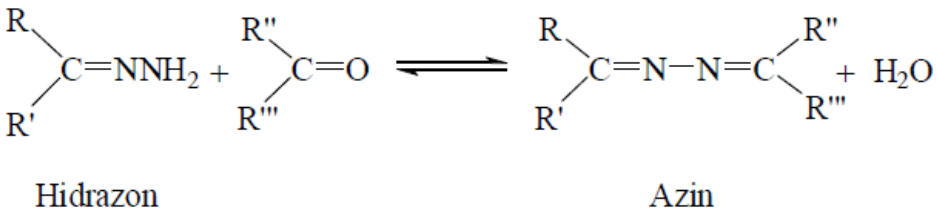


Şekil 1.4 Bir aldehit veya ketonun hidrazin ile reaksiyonu sonucu hidrazon sentezi (Kılıçaslan, 2013)



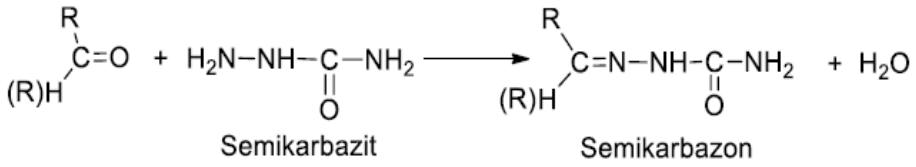
Şekil 1.5 Bir aldehit veya ketonun fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu fenilhidrazon sentezi (Kılıçaslan, 2013)

3)Karbonil bileşiği olan aldehit veya ketonun amin türevi olan hidrazonla tepkimeleri sonucunda şekil (1.10) da gösterildiği gibi azin denilen bileşik oluşur (Şekil 1.10).



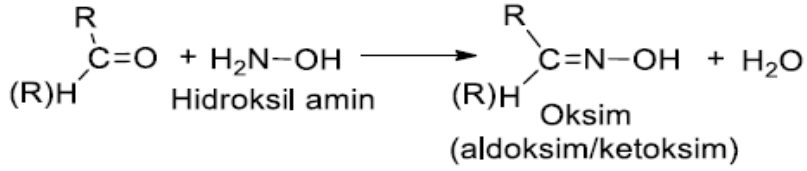
Şekil 1.6 Bir aldehit veya ketonun hidrazonla reaksiyonu ile azin sentezi (Kılıçaslan, 2013)

4)Karbonil bileşiği olan aldehit veya ketonun bir amin türevi olan semikarbazitle reaksiyonundan (şekil 1.11) de gösterildiği gibi semikarbazon meydana gelir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Bir aldehit veya ketonun semikarbazitle reaksiyonu sonucu semikarbazon sentezi

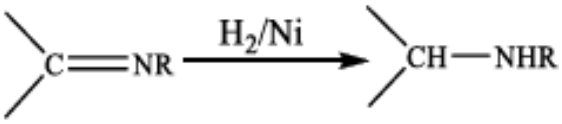
5)Karbonil bileşiği olan aldehit veya ketonun NaOH'li ortamda hidroksilamin ile reaksiyonundan (şekil 1.12) de gösterildiği gibi oksim meydana gelir. (Şekil 1.12)



Şekil 1.12 Bir aldehit veya ketonun hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu oksim sentezi

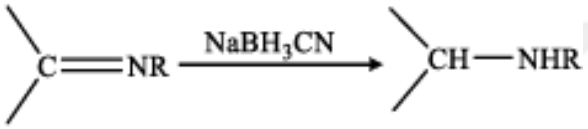
1.5 SCHIFF BAZLARININ REAKSİYONLARI

1)İmin bileşiğine Ni katalizör etkisinde hidrojen katılırsa (şekil1.13) te gösterildiği gibi ikincil amin elde edilir. (Şekil 1.13)



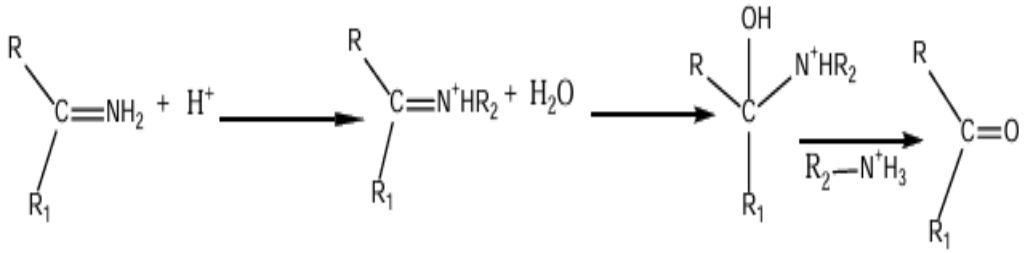
Şekil 1.13 Bir İmin bileşiğinin Ni katalizörü varlığında H_2 katılma tepkimesinden amin oluşumu (Bozkurt, 2022).

2) İmin bileşiği, sodyum siyanoborhidrit ($NaBH_3CN$) kullanılarak indirgendiğinde (şekil 1.14) te gösterildiği gibi ikincil amin oluşur. İndirgen olarak $LiAlH_4$, Na-EtOH, $NaBH_4$ bileşikleri kullanılabilir (Şekil 1.14).



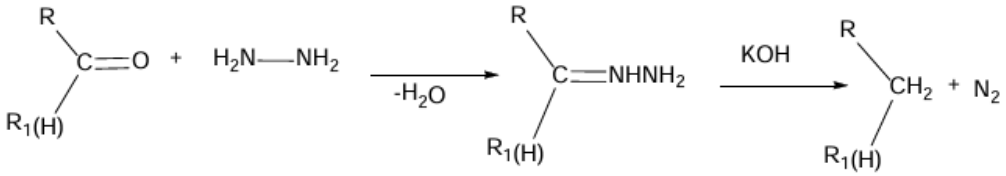
Şekil 1.7 Bir imin bileşiğinin indirgenme reaksiyonu sonucu ikincil amin oluşumu (Bozkurt, 2022)

3) Bir Schiff, bazı asidik ortamlarda hidroliz edildiğinde (şekil 1.15) te gösterildiği gibi karbonil grubu ve amonyum iyonu oluşur (Şekil 1.15).



Şekil 1.8 Bir Schiff bazının asidik ortamda hidrolizi (Erdem, 2018)

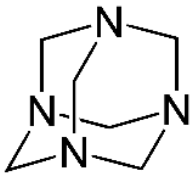
4) Kishner indirgenmesi reaksiyonunda ise bir aldehit veya ketonun bir bazla beraber hidrazinle (şekil 1.16) da belirtilen tepkimesinde bir Schiff bazı ve reaksiyon sonunda da azot gazı ve alkan meydana gelir. Ortam sıcaklığı 200°C'dir.



Şekil 1.9 Kishner indirgenme reaksiyonu (Erdem, 2018)

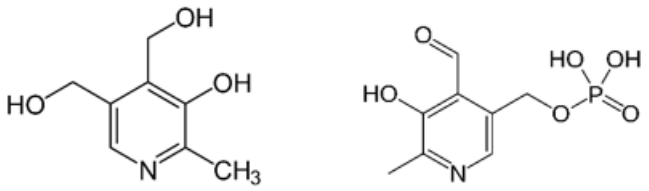
1.6 Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

Canlıların biyokimyasında proteinin ve dolayısıyla onun yapıtaşı olan aminoasitlerin önemi oldukça büyüktür. Bir aminoasit genel itibariyle vücudun yapısındaki proteinlerin temelini oluşturmakla beraber, yine bütünsel yapının düzgün işleyişi için önemli olan hormonların sentezine katılmakta ve sinir sistemindeki iletimin düzgün ilerlemesinde önemli rol oynayan nörotransmitter maddelerin sentezinde de yer almaktadırlar. Bunların yanı sıra, en büyük organımız olan cildimizin yapısında, kas oluşumunda, bağışıklık sisteminin korunmasında ve kalp-damar sağlığında önemli yere sahiptirler. Bu kadar önemli olan aminoasitlerin sentezinde de Schiff bazları yer almaktadır. Bu duruma örnek olarak, ürolojik sistem hastalıkları tedavisinde kullanılan ürotropin (diğer adıyla Heksametilentetramin), formaldehit ve amonyağın tepkimesinden meydana gelir (Şekil 1.17).



Şekil 1.10 Heksametilentetramin (Ürotropin) yapısı

Salisilaldehitin bazı aminlerle oluşturduğu salisilaldimler B6 vitamini (piridoksin) ve onun koenzimi olan piridoksal fosfat yapısında bulunmaktadırlar (Şekil 1.18). (Ekmekçioğlu, 2015).



Şekil 1.11 Piridoksin (B6 vitamini) ve piridoksal fosfat

1.7 Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri

Spektroskopi, maddenin enerji ile etkileşmesini inceler. Bir maddeye enerji uygulandığında, o enerji soğurulabilir, maddenin yapısında değişikliğe sebep olabilir veya hiçbir değişiklik olmayabilir. Elektromanyetik spektrumda IR, görünür bölge ile mikrodalga arasındaki alanı kapsar. IR, organik bileşiklerdeki atomlar ve sahip oldukları kovalent bağların titreşimlerine göre yapıdaki fonksiyonel grupların ne olduğuna dair bilgi verir. IR spektrumunda gönderilen IR ışınları, numuneden geçirilerek, numuneden çıkan ışımanın örnek ışıma ile karşılaştırılmasına dayanır. Bir IR spektrumunda, soğurma bandının yeri dalga sayısı $\bar{\upsilon}$ (cm^{-1}) ile gösterilir. Dalga sayısı, 1 cm'deki dalga boyudur. Dalga boyu, iki dalga tepesi arasındaki uzaklıktır.

$\bar{\upsilon} = 1/\lambda$ (λ, cm)

Kovalent bağlar, belirli frekanslarda titreşim hareketi yapmalarından ötürü kovalent bağlı bileşikler belirli titreşim enerji düzeylerine sahip olurlar. Bir enerji seviyesindeki molekülün başka bir enerji seviyesine geçmesi, belirli frekans veya dalga boyundaki IR ışımasını soğurarak uyarılmasıyla mümkündür.

Enerji (ΔE) = $h\upsilon$ ve $\upsilon = (c/\lambda)$ ise, $\Delta E = hc/\lambda$ olmaktadır (Solomons, 2016).

Schiff bazlarının IR spektrumlarına bakıldığında, C=N gerilme titreşimlerinin 1610-1640 cm-1'de keskin bir pik yaptığı görülür. Ayrıca, azometin (C=N) grubuna metilen bağlı bileşiklerde C=N titreşim frekansları 1625-1640 cm-1 aralığında iken, doğrudan aromatik halka bağlı Schiff bazlarında bu pikler 1600-1637 cm-1'de yer almaktadır (Karahan vd., 2013).

Schiff bazlarının H-NMR spektrumlarında ise azometin grubuna ait pik 8-9 ppm'de yer almaktadır. C-NMR spektrumlarında ise 156,5-161,5 ppm'de görülmektedirler (Karaca, 2018; Nelson vd., 1981).

1.8 Literatür Taraması

Durukan'ın yaptığı yeni metformin Schiff bazı kompleksleri: sentezi, karakterizasyonu ve anti-kanser özelliklerinin incelenmesi adlı çalışmasında, diyabet tedavisinde kullanılan Metformin adlı ilacın aynı zamanda anti-kanser özelliğinden yola çıkarak meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek metformin içerikli iki yeni Schiff bazı sentezlenmiş ve bu bileşiklerin meme kanseri hücreleri üzerinde etkisi araştırılmıştır. Bu bağlamda, çalışma sonucunda sentezlenen bu iki ligandın kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Durukan, 2020).

Zengin Kurt (2018) tarafından yapılan çalışmada, sinnamaldehitten türetilmiş dokuz yeni Schiff bazları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri üç farklı yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Uygulanan yöntemler arasında ABTS [2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal giderme testi] ve DPPH [2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal söndürme testi] ile yapılan analizlerde bileşiklerin orta düzeyde inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeme kapasitesi) yönteminde daha düşük konsantrasyonlarda bile güçlü antioksidan aktivite sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, sinnamaldehit türevli Schiff bazlarının özellikle CUPRAC yöntemi açısından umut verici antioksidan adaylar olabileceğini ortaya koymaktadır (Zengin Kurt, 2018).

Jawag'ın isatin ve tiyokarbohidrazon içeren Schiff bazlarının sentezi, karakterizasyonu ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi adlı yüksek lisans tez çalışmasında elde edilen 5 ürün ve 3 ara ürün Schiff bazlarının antioksidan özellik gösterdiği, bu antioksidan aktivitenin aromatik yapılara bağlı substitüent yapıların yanı sıra azometin grubuna bağlı donör yapılardan da sağlandığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, ürünler arasında yapısında elektron sağlayıcı metoksi ve etoksi grubu içeren bileşiklerin antioksidan seviyesini artırdığı tespit edilmiştir; bu da yapıların alternatif olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir (Jawag, 2019).

Yakan ve arkadaşları (2025), 5-iyodoizatin ve çeşitli tiyosemikarbazidlerden türetilmiş yeni tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Bu bileşiklerin yapısal karakterizasyonu FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz yöntemleriyle doğrulanmıştır. Antioksidan aktiviteleri DPPH radikal giderme yöntemiyle değerlendirilmiş ve IC_{50} değerleri 15.36–22.46 μM arasında bulunmuştur. En yüksek antioksidan aktiviteyi gösteren bileşik 7 numaralı yapı olmuştur.

Ayrıca, üreaz enzimine karşı inhibitör etkileri incelenmiş; bileşik 2, 1,62 μg/mL IC_{50} değeri ve -7,70 kcal/mol bağlanma enerjisi ile en güçlü inhibitör olarak belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme ve dinamik simülasyon çalışmaları, bileşiklerin enzim aktif bölgeleriyle etkileşimlerini ve kompleks stabilitelerini ortaya koymuştur (Yakan vd., 2025).

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları ile bileşiklerin elektronik özellikleri analiz edilmiş ve bu özelliklerin biyolojik aktivitelerle ilişkisi tartışılmıştır. Çalışma, tiyosemikarbazon türevlerinin hem antioksidan hem de enzim inhibitörü olarak farmasötik uygulamalarda potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Yılmaz Obalı, yeni substitüye polipiridinlerin ve metal komplekslerinin sentezi, spektroskopik özelliklerinin incelenmesi adlı doktora tezinde polipiridin türevi ligandlar ile Rutenyum (II) köprülü kompleksler sentezleyerek bu bileşiklerin spektroskopik ve fotokimyasal inceleme gibi yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır (Yılmaz Obalı, 2016).

Güllüoğlu, Schiff bazlarının 5 florlu türevlerinin bazı patojen bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerinin araştırılması adlı çalışmasında sentezledikleri Schiff bazlarının antibiyotiklere dirençli bazı organizmalar üzerindeki etkilerini incelemiş, Schiff bazlarına bağlı flor atomlarının varlığının, bu bileşiklerin antibakteriyel özelliğini daha da artırdığını belirtmiştir (Güllüoğlu, 2024).

Aytaç, Schiff bazlarını çevreci bir yöntemle yeniden sentezi adlı çalışmasında mikrodalga yöntemiyle daha önceden sentezlenen bazı Schiff bazlarını ara ürün oluşturmadan hızlı ve yüksek verimle yeniden sentezlemiştir. Çözücüsüz ve katalizörsüz ortamda gerçekleştirilen bu sentezler daha ekonomik ve daha az enerji

harcayarak yeşil kimya hedefi doğrultusunda özgün bir çalışma olmuştur (Aytaç, 2021).

Misbah İsatin-β-Karbohidrazon, tiyokarbohidrazon türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi adlı yüksek lisans tez çalışmasında, sentezlediği Schiff bazlarının antioksidan özellikleri ile fiziksel ve kimyasal özelliklerini de incelemiş ve ayrıca bu bileşiklerin antioksidan özelliğini DPPH yöntemi ile in vitro olarak tespit etmiştir (Misbah, 2020).

Sönmez, Schiff bazı-bor komplekslerinin elektrokimyasal yöntemle metal yüzeylerine bor kaplamada kullanılması adlı yüksek lisans tez çalışmasında, salisilaldehitin o-hidroksianilin ve etanolaminle olan reaksiyonlarından sentezlediği Schiff bazlarının bor komplekslerini, daha sonra DMF (dimetilformamit) ile çözelti haline getirerek tetrametilamonyum hekzaflorofosfat varlığında çelik, bakır ve nikel yüzeylere kronoamperometri yöntemi kullanarak kaplamıştır. Kaplama yapılan metallerin yüzeyleri ile kaplama yapılmayan metal yüzeylerini, açık devre potansiyeli, lineer taramalı voltametri ve tafel ekstrapolasyonu denilen yöntemlerle karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Kırılma potansiyellerinin pozitif kayma yapmasının sebebi olarak, bor ile kaplanan metal yüzeylerin daha geç aşınmaya uğradığını belirtmiştir. Tezde, sonuç olarak, metal yüzeylerin elektrokimyasal yöntemlerle kaplanabileceği anlaşılmış ve korozyona dayanıklı yüzeyler elde edilmiştir (Sönmez, 2009).

Güçtaş'ın Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Etki Profillerinin İncelenmesi adlı yüksek lisans tez çalışmasında sentezlemiş olduğu iki ayrı Schiff bazının (BBAPE ve MBAPE) yapılarını aydınlatmak amacıyla H-NMR, C-NMR analizlerinin yanı sıra Kütle Spektrumu, HPLC, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrumları (FTIR) kullanmıştır. Araştırmacı ayrıca sentezlemiş olduğu bu Schiff bazlarının mikrobiyal etkinliklerini incelerken, her iki bileşiğin de antibakteriyel açıdan literatür çalışmalarıyla paralel olduğunu, antifungal açıdan ise daha etkin olduğunu belirtmiş olup; bu iki Schiff bazının kendi içlerindeki kıyaslamada ise antibakteriyel özelliklerinin antifungal özelliklerinden daha baskın olduğunu anlamıştır. Hatta, baskın antibakteriyel etkinliğinden dolayı MBAPE adlı bileşiğin

farmasötik çalışmalarda potansiyel bileşik olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (Güçtaş, 2025).

Noma, yeni hidrazon türevlerinin sentezlenmesi, radikal giderme aktivitelerinin ve insan serumundan saflaştırılan paraoksonaz-1 enzimi üzerine in vitro inhibisyon etkilerinin araştırılması adlı yüksek lisans tez çalışmasında 4 farklı hidrazon sentezlemiş; bu bileşiklerin yapıları X ışını kırınımı, H-NMR, Fourier dönüşümlü kızılötesi Spektrumu (FTIR) ve UV-VIS yöntemleri ile aydınlatılmış, daha sonra antioksidan aktiviteleri DPPH yöntemi ile incelenmiştir. IC_{50} (Yarı maksimum İnhibitör konsantrasyonu), bir etkinin %50 engellenmesi için gerekli madde konsantrasyonu olup, sentezlenen maddelerin IC_{50} karşılaştırmaları incelendiğinde bu maddeler antioksidan olarak kullanılabilir sonucuna varılmıştır. Buna göre, hidrazonlar serbest radikallere karşı önemli ölçüde antioksidan özellik göstermektedir. En son aşamada ise insan serumu olarak paraoksonaz-1 enzimi saflaştırılmış ve enzimin Km ve V_{max} değerleri belirlenmiştir. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin bu enzimi inhibe edebildiği ve farmasötik çalışmalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (Ali Noma, 2016).

Al Zoubi ve arkadaşları, yaptıkları Piridin-2,6-dikarbohidrazid tabanlı makrosiklik Schiff bazlarının sentezi ve metal katyonlarının ekstraksiyonundaki kullanımı adlı çalışmada, makrosiklik Schiff bazlarını piridin-2,6-dikarbohidrazid ve piridin-2,6-tiyodikarbohidrazid bileşikleri kullanarak sentezlemişlerdir. Bu Schiff bazlarının yapısı, MS, IR, H-NMR, C-NMR spektrumları ile erime noktası ve elementel analizlerin tayinleri ile belirlenmiş olup; sentezlenen Schiff bazları, Cu^{2+} ve Cu^{3+} iyonlarının sıvı-sıvı ekstraksiyonunda organik faza geçişlerinde şelat olarak kullanılmışlardır. Bu Schiff bazı, özellikle Cu^{2+} için ayırıcı özellikte olup, bakırın geri kazanımında kullanılabilir (Al Zoubi vd., 2012).

Yıldırım, bazı Schiff bazları ve komplekslerinin DNA'ya bağlanma özellikleri ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi adlı doktora tezi çalışmasında sentezlenen Schiff bazlarından L1, L2 adlı ligandların Co, Cu, Fe, Mn, Ni komplekslerinin DNA ile etkileşimlerini UV-Vis absorpsiyon titrasyonu, agaroz jel elektroforezi ve PCR tekniklerini kullanarak incelemiştir. Daha sonra ligandların ve metal komplekslerinin

biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmıştır. L1 ve L2 ligandlarının metal komplekslerinin DNA'yı denatüre hale getirerek etkilediklerini gözlemlemiştir. Bu kapsamlı çalışmada Schiff bazları ve onların metal komplekslerinin anti-kanser ve anti-mikrobiyal özelliklere sahip olma potansiyellerinin oldukça yüksek olduğu anlaşılmış, Schiff bazları ve ligandlarının metal komplekslerinin farklı tekniklerle daha spesifik bağlanmalarla DNA etkileşimlerinin incelenebileceği ve anti-mikrobiyal açıdan da farklı mikroorganizmalar ve ortamlar üzerindeki etkilerle antimikrobiyal etki spektrumlarının araştırılabileceği önerilmiştir (Yıldırım, 2016).

Toraman'ın azo grubu içeren heteroaromatik schiff bazlarının ve cu (ıı) komplekslerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antikanser aktivitelerinin incelenmesi konulu yüksek lisans tez çalışmasında, Schiff bazlarının biyolojik aktivite açısından oldukça etkili olduğunu, metal komplekslerin de bu etkiyi artırdığını belirtmiş, sentezlediği Schiff bazlarının Cu komplekslerinin insanlarda görülen üç farklı kanser türü (meme kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri) üzerinde antikanser özelliklerini incelemiştir. Bu bağlamda yapılan çalışmada, bazı komplekslerin düşük dozlarda bile belirtilen kanser hücrelerinde anlamlı bir gerileme sağladığı ve bu dozun, kanser tedavilerinde kullanılan ilaçlardan daha az miktarda olması da düşük doz-güçlü etki açısından önem arz etmektedir (Toraman, 2016).

Özdemir, yeni yüksek amino asit Schiff bazlarının 6-aminopenisilanik asit (6-Apa) ve 7-aminosefalosporik asit (7-Aca) ile beta-laktam türevlerinin ve Pd (II) komplekslerinin sentezlenmesi, antimikrobiyal ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi adlı doktora tezinde aminoasitlerin amino grubu ile bir karbonil bileşiği olan aldehitle olan tepkimesinden oluşan aminoasit Schiff bazlarını temel alarak β-laktam türevleri sentezlemiştir. Çalışmada Pd (II)'ye ait 3 yeni kompleks de ayrıca sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve buna ek olarak antifungal özelliklerinin incelenmesi mikrodilüsyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin gram pozitif bakterilere karşı daha etkin olduğu, mayalara karşı ise bakterilerden daha da etkin olduğu gözlemlenmiştir. Tezde ayrıca sitotoksik özelliğin incelenmesi kapsamında ise bileşiklerin standart madde olarak kullanılan doksorubisine nazaran en az onun kadar etkili olduğu ve sentezlenen L3-Pd bileşiğinin HEK293 adı verilen insan embriyonik böbrek hücresi dizisi üzerinde yok edici etki gösterdiği belirtilmiştir (Özdemir, 2015).

İnan'ın dimetilamin, piridin temelli schiff bazı ve Cu (II), Co (II) ve Fe (II) Komplekslerinin Sentezi, Yapı Aydınlatılması: Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi adlı tez çalışmasında bir Schiff bazı ve onun Fe (II), Co (II) ve Cu (II) kompleksleri sentezlenerek yapıları aydınlatılmıştır (İnan, 2024).

2. MATERYAL VE METOD

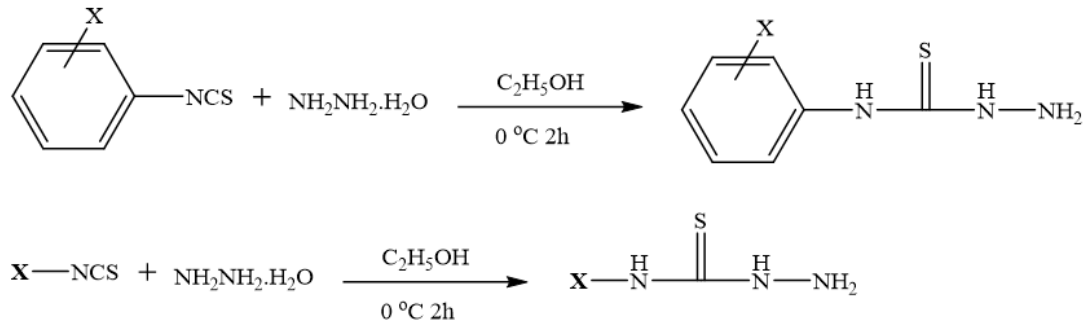
Bu çalışma iki ana aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada N-fenil-2-(piridin-4-ilmetilen)hidrazin-1-karbotioamid türevli Schiff bazlarının sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada ise elde edilen bileşiklerin DPPH radikal sönümleme yöntemi kullanılarak antioksidan kapasiteleri ve potasyum ferrisiyanür toplam indirgeme yöntemi ile indirgeme kapasiteleri tayin edilmiştir.

2.1 Kullanılan Araçlar ve Madde Sentezleri:

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler analitik saflıkta olup, kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich Co. LLC. firmalarından sağlanmıştır. Sentez işlemleri, antioksidan tayinleri, elementel analizler ve FT-IR spektrumları Kastamonu Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda elde edilmiştir. FT-IR analizleri, Bruker Alpha FT-IR cihazı ile gerçekleştirilmiştir. ^{1}H ve ^{13}C NMR analizleri, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan JEOL ECX-400 (400 MHz) cihazı ile DMSO-d_6 çözücüsünde gerçekleştirilmiştir.

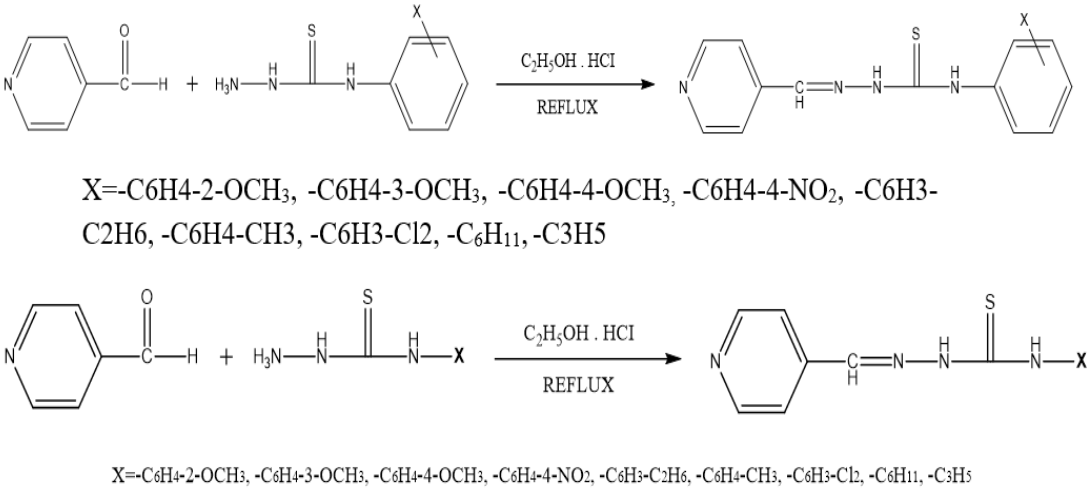
2.1.1 Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi (1–9)

Çeşitli izotiyosiyanat türevleri (10,00 mmol), 15 mL etanolde çözüldü, kuvvetle karıştırıldı ve buz banyosunda soğutulmuş 25 mL etanol içindeki hidrazin monohidrat (10,00 mmol) çözeltisine yavaşça damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı bir gece buzdolabında bekletildi. Ertesi gün oluşan çökelti süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen ürün, tiyosemikarbazit bileşikleri hazırlamak için etanol ile saflaştırıldı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Tiyosemikarbazid türevlerinin sentez reaksiyonu

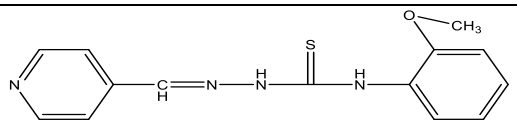
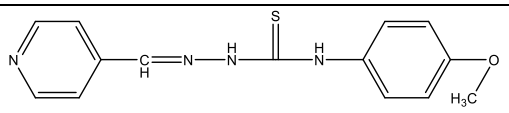
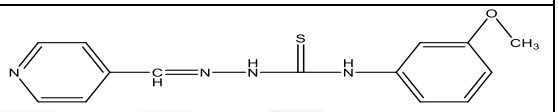
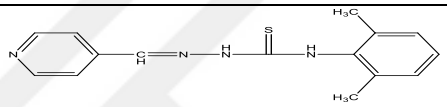
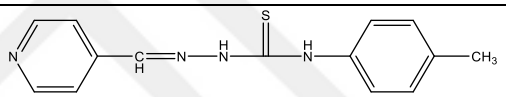
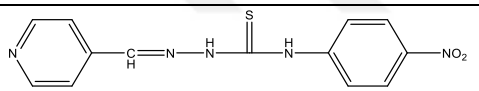
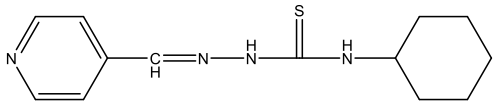
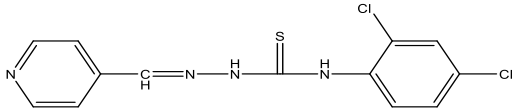
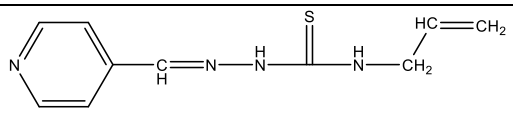
Daha sonra piridin-4-karboksaldehit (2,00 mmol) geri soğutucu takılmış 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 10 mL ethanol eklenerek magnetik karıştırıcı ve ısıtıcı üzerinde 70 °C'de çözüldü. Bu çözelti içerisine, N-fenil hidrazin karbotioamid türevleri (2,00 mmol) 20 mL ethanol ile çözülerek eklendi. Daha sonra bu çözeltiye bir damla HCl ilave edilerek 78 °C'de geri akış koşullarında 3-5 saat ısıtıldı. Elde edilen ham ürün katı Schiff bazları süzüldü, etanol ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (Benmohammed vd., 2014; Demir vd., 2023; Erdoğan vd., 2024; Jiang vd., 2009; Tong vd., 2006).



Şekil 2.2 Piridin Karbotiyoamid Türevlerinin Sentez Reaksiyonu

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin adları ve moleküler yapıları Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Çalışmada sentezlenen bileşiklerin adları ve yapıları

No	Compound name	Molecular structure
1	N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
2	N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
3	N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
4	N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
5	2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide	
6	N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
7	N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
8	N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	
9	N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	

2.2 DPPH Radikali Giderme Metodu Uygulaması

Antioksidan aktivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü yöntemi, DPPH'nin etanoldeki çözeltisinin 515-517 nm arasında en yüksek ışık absorpsiyonunu göstermesi esasına dayanmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitesini değerlendirmek amacıyla, her biri 5,8×10^-5 M konsantrasyonda çözeltiler, 25 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanmıştır. Daha sonra, bu çözeltilerden 25 µL ile 250 µL arasında farklı hacimlerde alınan örnekler, 1,5 mL DPPH çözeltisine eklenmiş ve son hacim 3 mL'ye tamamlanacak şekilde etanol eklenmiştir.

2.2.1 Blank [Ethanol + DPPH) sistem çözeltisi hazırlanması:

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 4 mL (stok $1{,}90\times10^{-4}$ M) DPPH + 1 mL etanol; toplam hacim = 5 mL reaksiyon karışımı.

2.2.2 Örnek [Bileşik çözeltisi + Ethanol + DPPH) sistem çözeltisi hazırlanması:

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 4 mL (stok $1{,}90\text{x}10^{-4}$ M) DPPH + X mL Bileşik çözeltisi + (1-X) mL ethanol; toplam hacim = 5 mL reaksiyon karışımı.

2.2.3 Antioksidan Aktivite Ölçümleri

Daha sonra, 517 nm dalga boyunda 30 dakika bekletilen karışımların absorbans (ışık absorpsiyonu) değerleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlarla radikal süpürücü etkiler yüzde olarak aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100 \quad (1)$$

Burada A_0, antioksidan içermeyen kontrol numunesinin absorbans değeridir; A_1 ise antioksidan eklenmiş numunenin absorbans değeridir (Huang vd., 2005). Ayrıca, bileşiklerin anti-radikal kapasitelerini daha net karşılaştırmak için IC_{50} (mg/mL) değerleri de hesaplanmıştır. Bu değer, DPPH radikalini %50 oranında azaltmak için

gereken antioksidan miktarını göstermektedir (Bakır vd., 2010; Brand-Williams vd., 1995; Frankel vd., 2000).

2.3 Sentezlenen Bileşiklerin Toplam İndirgeme Kapasitesinin Belirlenmesi

Bir bileşiğin potansiyel antioksidan aktivitesinin önemli bir göstergesi olan toplam indirgeyici kapasite yöntemi, $[Fe(CN)_6]^{3-}$'ün antioksidanlarla etkileşime girerek $[Fe(CN)_6]^{4-}$'e indirgenmesi ve ortama Fe(III) eklenmesiyle $[Fe(CN)_6]^{4-}$'ün oluşması esasına dayanmaktadır (Apak vd., 2007; Meir vd., 1995).

İndirgeme gücünün belirlenmesinde antioksidanların indirgenme reaksiyonları aşağıdaki Denklem 2'de, tepkime sonunda Prusya mavisi oluşturan Fe^{3+}/ferrisiyanür kompleks reaksiyonu ise Denklem 3'te gösterilmektedir (Afroze vd., 2015).

$$Fe(CN)_6^{3-} + AOx \rightarrow Fe(CN)_6^{4-} + AOx\ (oxidized\ state) \quad (2)$$

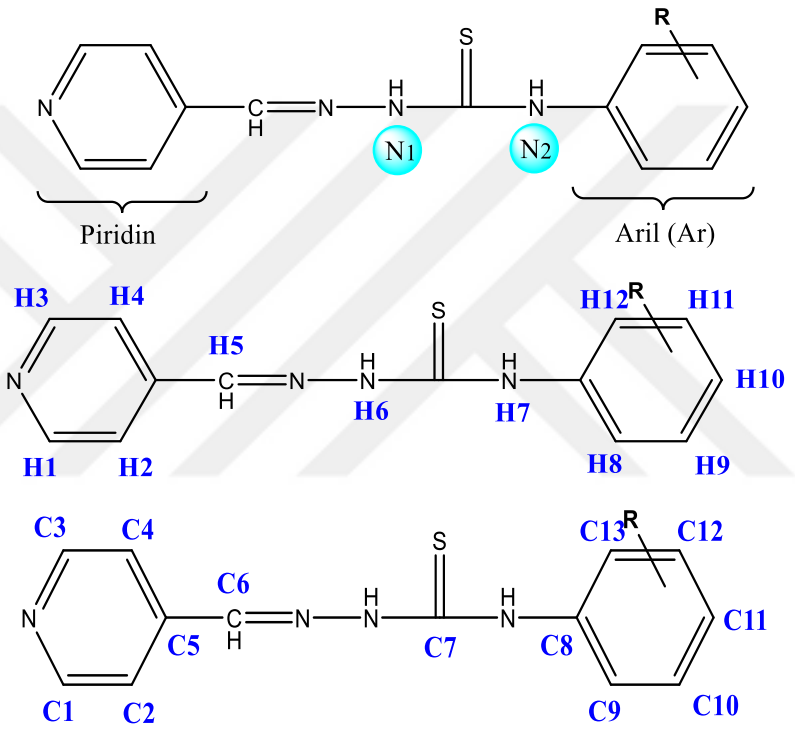
$$Fe(CN)_6^{4-} + Fe^{3+} \rightarrow Fe[Fe(CN)_6]^{-} \quad (3)$$

Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin dimetil sülfoksit (DMSO) içindeki çözeltilerinden ($5{,}8\times10^{-5}$ M) 0,05 ile 1,00 mL arasında değişen örnekler alınmış ve her biri 2,5 mL 0,2 M fosfat tamponu (pH = 6,5) ile karıştırılmıştır. Her bir örneğin hacimleri DMSO ile tamamlanmıştır. Daha sonra örnekler 2,5 mL potasyum ferrisiyanür (1 g/100 mL) ile karıştırılmış ve 50 °C'de 20 dakika inkübe edilmiştir. Karışımlara 2,5 mL trikloroasetik asit (%10) eklenmiş ve örnekler 25 °C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek üstteki sıvı alınmıştır. Daha sonra karışıma 2,5 mL H_2O ve 0,5 mL demir klorür (%1) eklendi ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi ve absorbanslar 700 nm'de ölçüldü (Arslantaş vd., 2012; Oyaizu, 1986).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 Piridin Karbotiyoamid Schiff Bazlarının Karakterizasyonu

Yeni sentezlenmiş piridin karbotiyoamid türevlerinin yapısal doğrulaması için spektroskopik analizler gerçekleştirildi. Spektroskopik analizlerde bileşiklerin karakterizasyonu için kullanılan genel yapılar,(Şekil 3.1)'de verildiği gibidir.

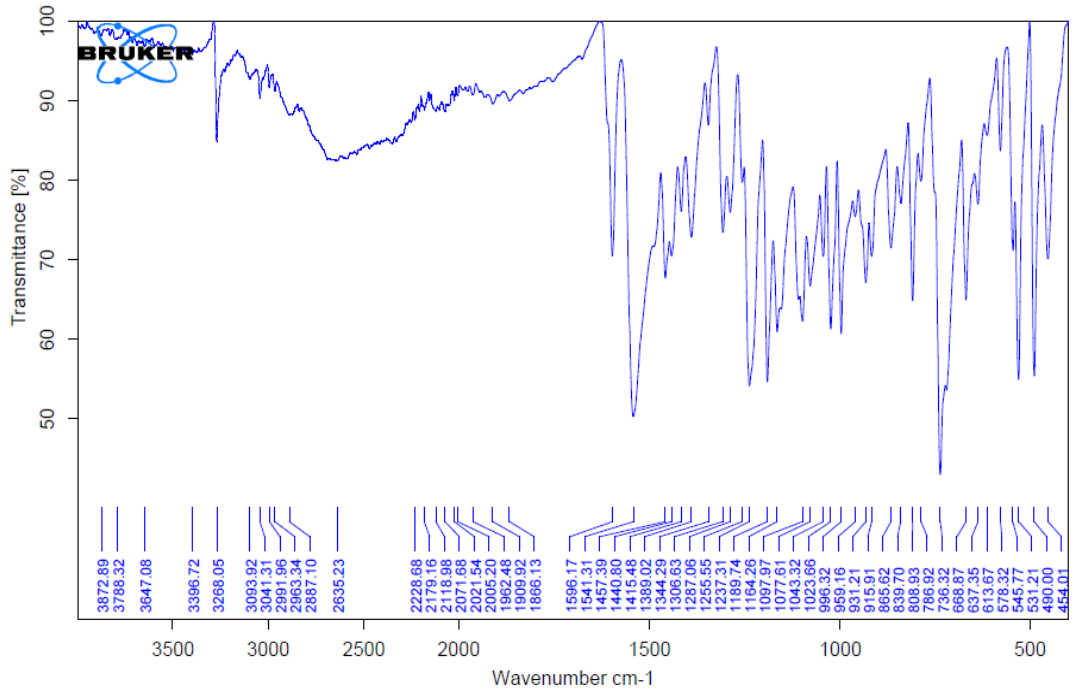


Şekil 3.1 Sentezlenmiş thiyosemikarbazon ve Piridin Karbotiyoamid Schiff Bazı bileşiklerinin yapı gösterimi

Yeni sentezlenmiş 9 adet piridin karbotiyoamid türevi bileşiklerinin FTIR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR analizinden elde edilen grafikler (Grafik 3.1- Grafik 3.27) ve spektroskopik veriler bileşik 1-9 için sırasıyla aşağıda gösterilmiştir. Bu analizlerden elde edilen veriler her bileşik için temel gruplar eşliğinde değerlendirilmiştir.

N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

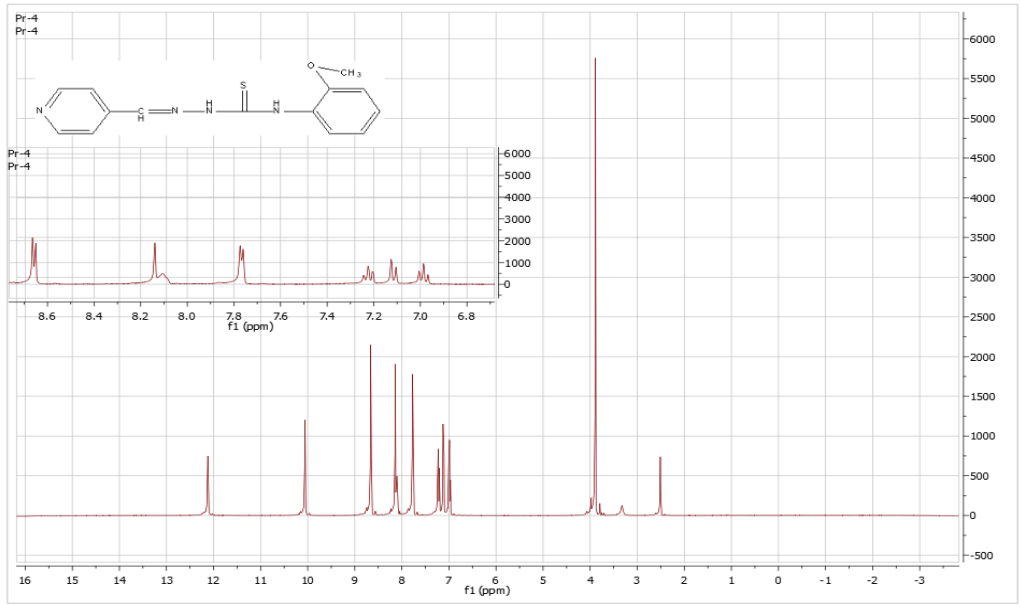
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3396 (ν N1-H), 3268 (ν N2-H), 3093-3041 (ν C-H (Ar.)), 2887 (ν-CH_3), 2635 (ν-OCH_3), 1596 (ν C=N), 1457 (ν C=S), 1164 (ν C-N), 1097 (ν C-O).



Grafik 3.1 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

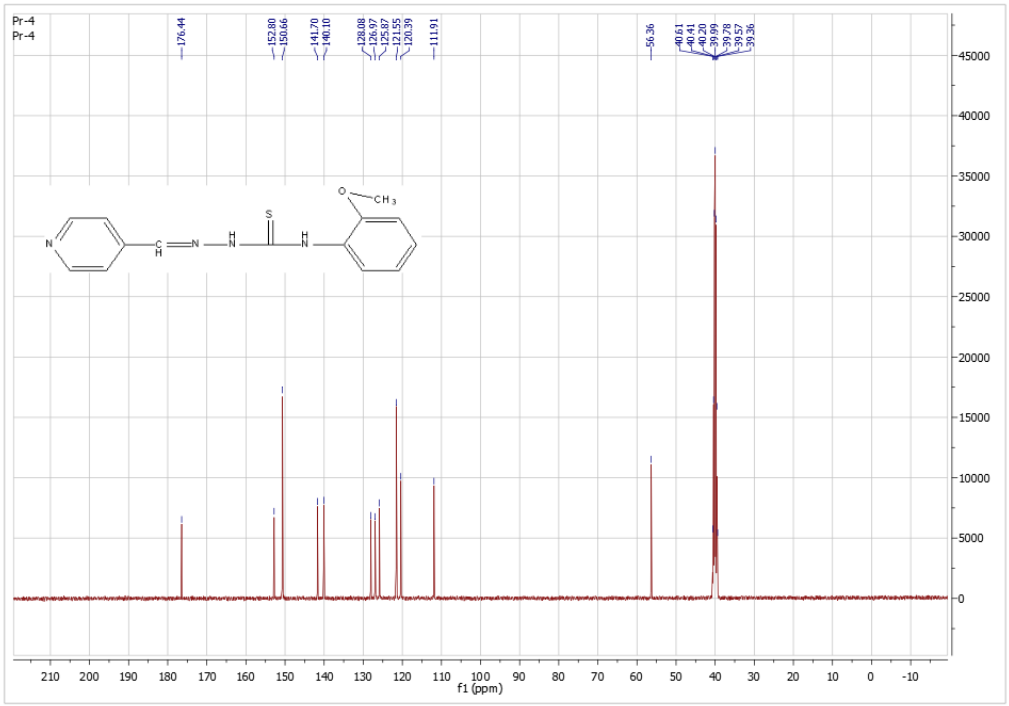
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,12 (s,1H) (H6, -NH-), 10,06 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,14 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,66-8,63 (d,2H) (H1,H3), 8,11-8,07 (d,2H) (H2, H4), 7,77-7,76 (d, 2H) (H11), 7,24-7,21 (t,3H) (H9), 7,13-7,11 (d,2H) (H8), 7,01-6,97 (t,3H) (H10), 3,89 (s,1H) (-OCH_3)



Grafik 3.2 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide 1H-NMR spektrumu

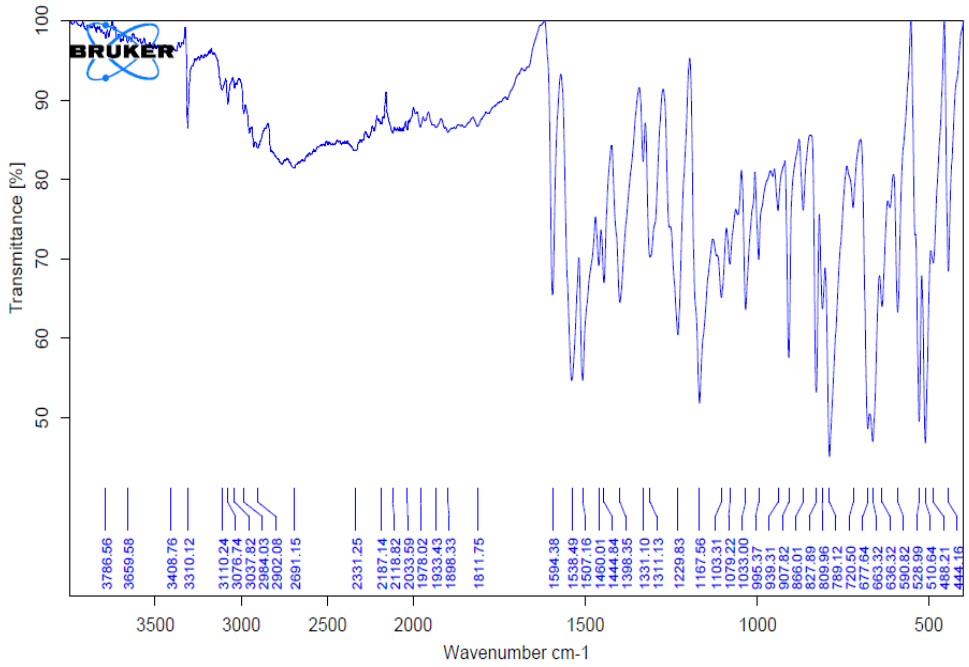
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 176.44 (C=S, C7), 150.66 (C=N, C6), 141.70 (C1-C3, Pridin), 140.10 (C5, Pridin), 121.55 (C2-C4, Pridin), 152.80 (C12), 128.08 (C13), 126.97 (C8), 125.87 (C9), 120.39 (C10), 111.91 (C11), 56.36 (-OCH$_3$).



Grafik 3.3 N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

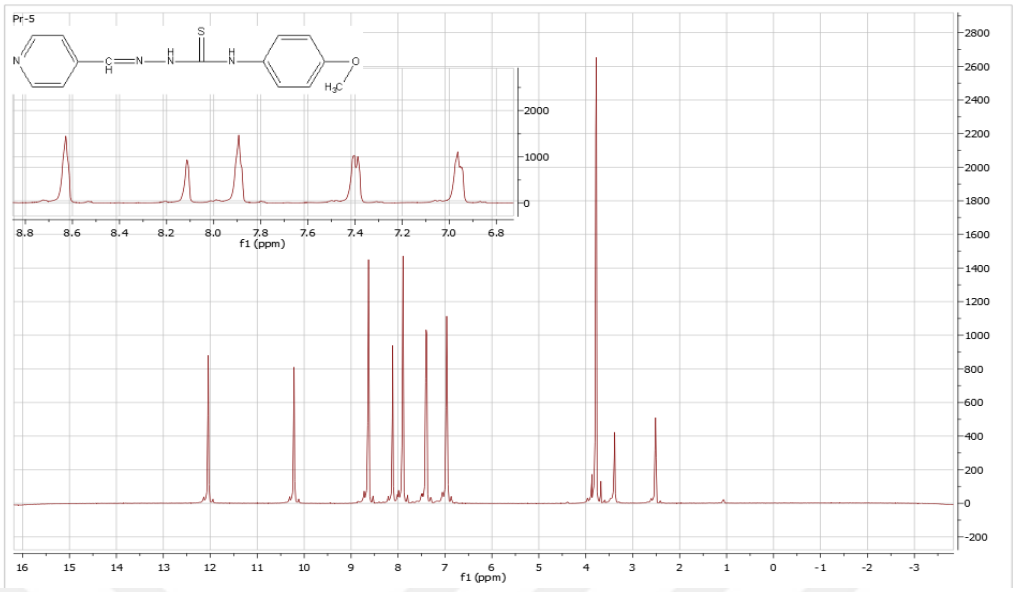
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3408 (ν N1-H), 3310 (ν N2-H), 3110-3037 (ν C-H (Ar.)), 2902 (ν-CH_3), 2691 (ν-OCH_3), 1594 (ν C=N), 1460 (ν C=S), 1167 (ν C-N), 1103 (ν C-O).



Grafik 3.4 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

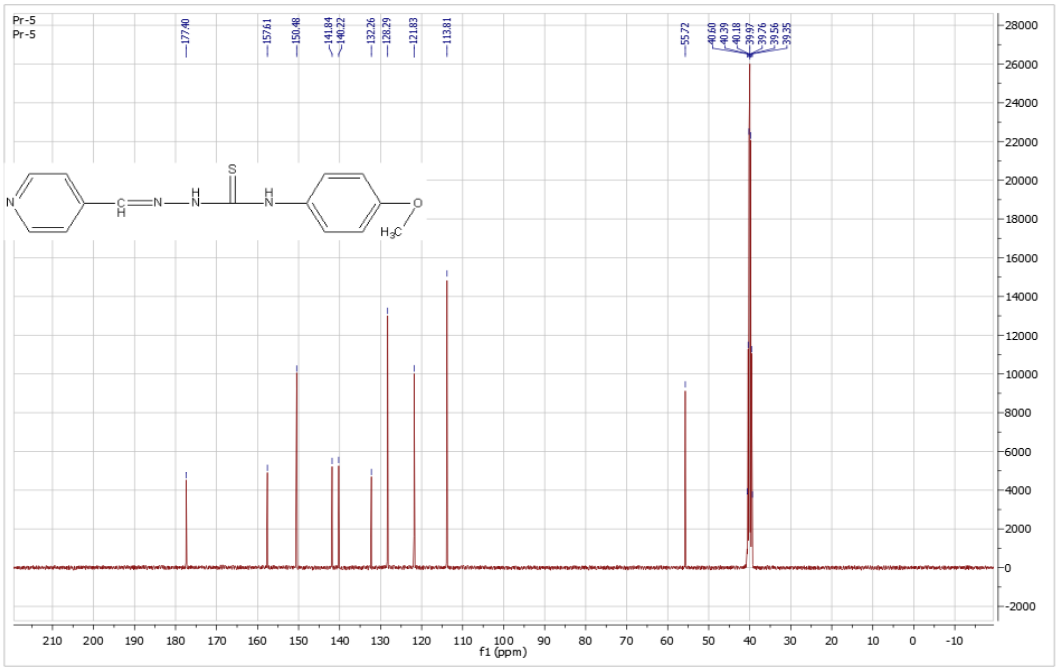
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,04 (s,1H) (H6, -NH-), 10,22 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,11 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,64-8,61 (d,2H) (H1,H3), 7,90-7,88 (d,2H) (H2, H4), 7,40-7,38 (d, 2H) (H11, H9), 6,96-6,94 (d,2H) (H12,H8), 3,77 (s,1H) (-OCH_3)



Grafik 3.5 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

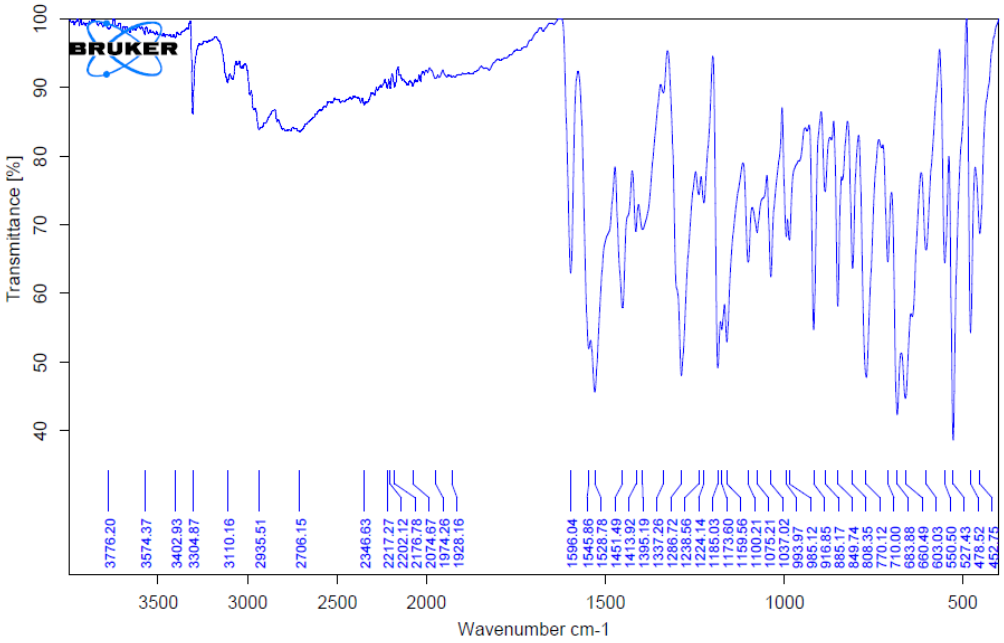
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 177.40 (C=S, C7), 150.48 (C=N, C6), 141.84 (C1-C3, Pridin), 140.22 (C5, Pridin), 121.83 (C2-C4, Pridin), 158.61 (C12,C10), 132.26 (C8), 128.29 (C13,C9), 113.81 (C11), 55.72 (-OCH3).



Grafik 3.6 N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

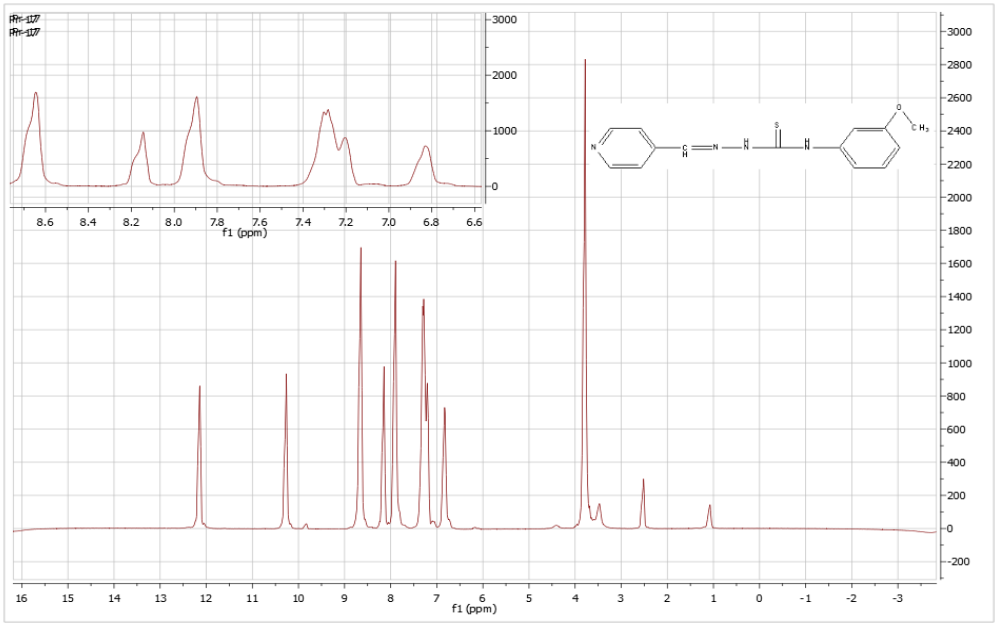
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3402 (ν N1-H), 3304 (ν N2-H), 3110 (ν C-H (Ar.)), 2935 (ν-CH_3), 2706 (ν-OCH_3), 1596 (ν C=N), 1528 (ν C=S), 1185 (ν C-N), 1100 (ν C-O).



Grafik 3.7 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

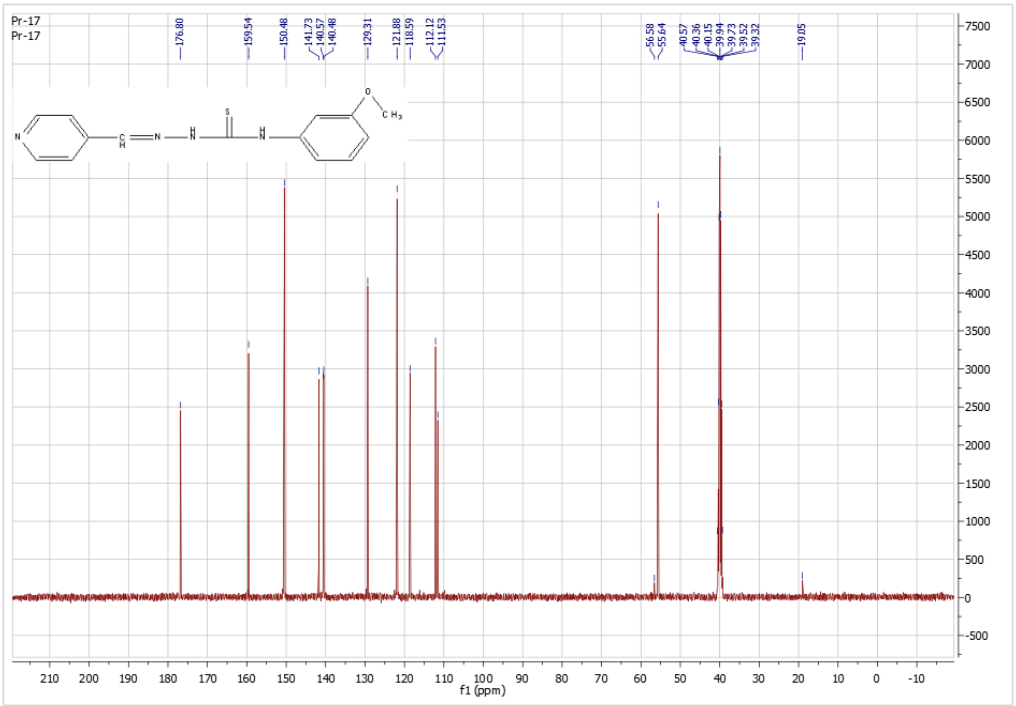
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,14 (s,1H) (H6, -NH-), 10,26 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,14 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,68-8,65 (d,2H) (H1,H3), 7,30-7,28 (d,2H) (H2, H4), 7,93-7,89 (d, 2H) (H12), 7,20-7,10 (d,2H) (H8), 7,29-6,83 (m,3H) (H10), 6,77-6,63 (m,8H) (H9), 3,78 (s,1H) (-OCH_3)



Grafik 3.8 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

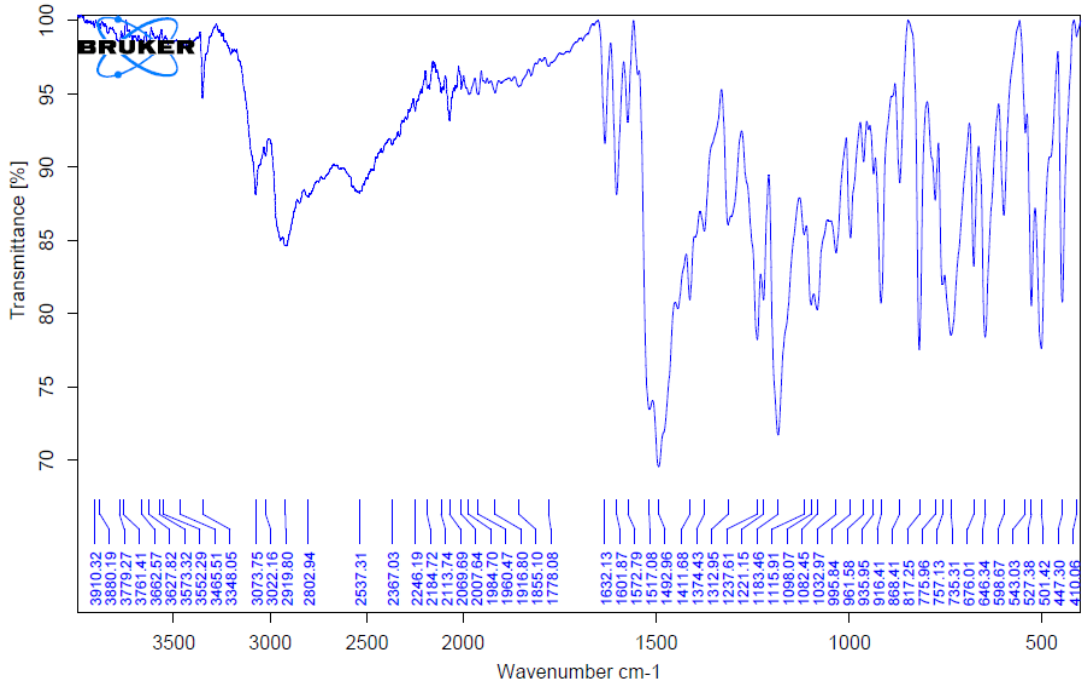
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 176.80 (C=S, C7), 150.48 (C=N, C6), 141.73 (C1-C3, Pridin), 140.48 (C5, Pridin), 121.88 (C2-C4, Pridin), 159.54 (C12), 140.57 (C13), 129.31 (C8), 118.59 (C9), 112.12 (C10), 111.53 (C11), 55.44 (-OCH3).



Grafik 3.9 N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

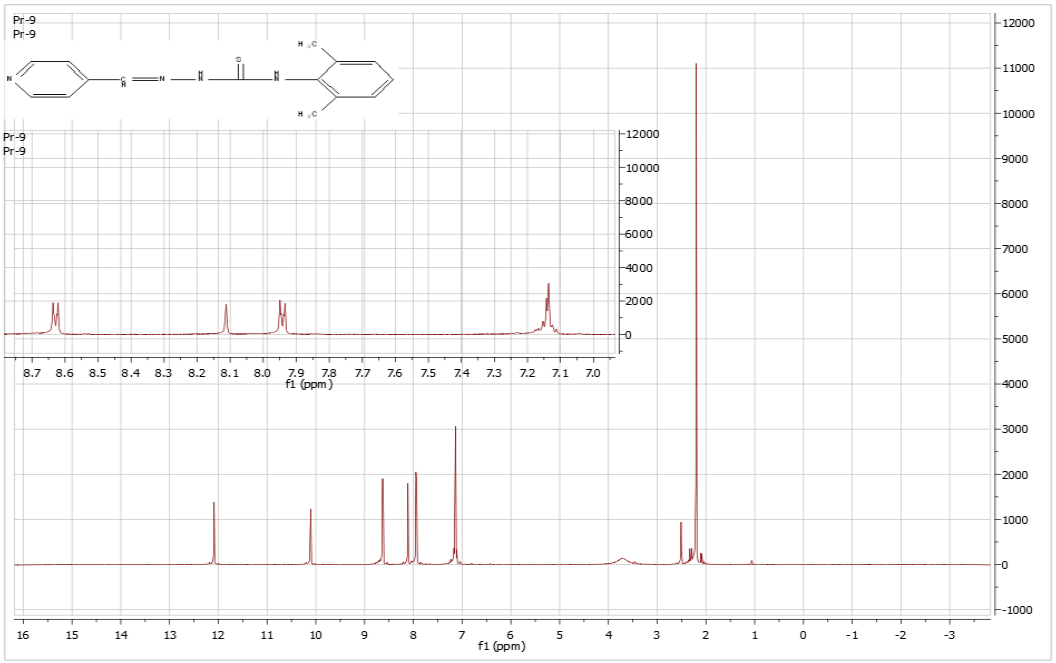
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3465 (ν N1-H), 3348 (ν N2-H), 3073-3022 (ν C-H (Ar.)), 2919 (ν-CH_3), 1601 (ν C=N), 1492 (ν C=S), 1183 (ν C-N).



Grafik 3.10 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

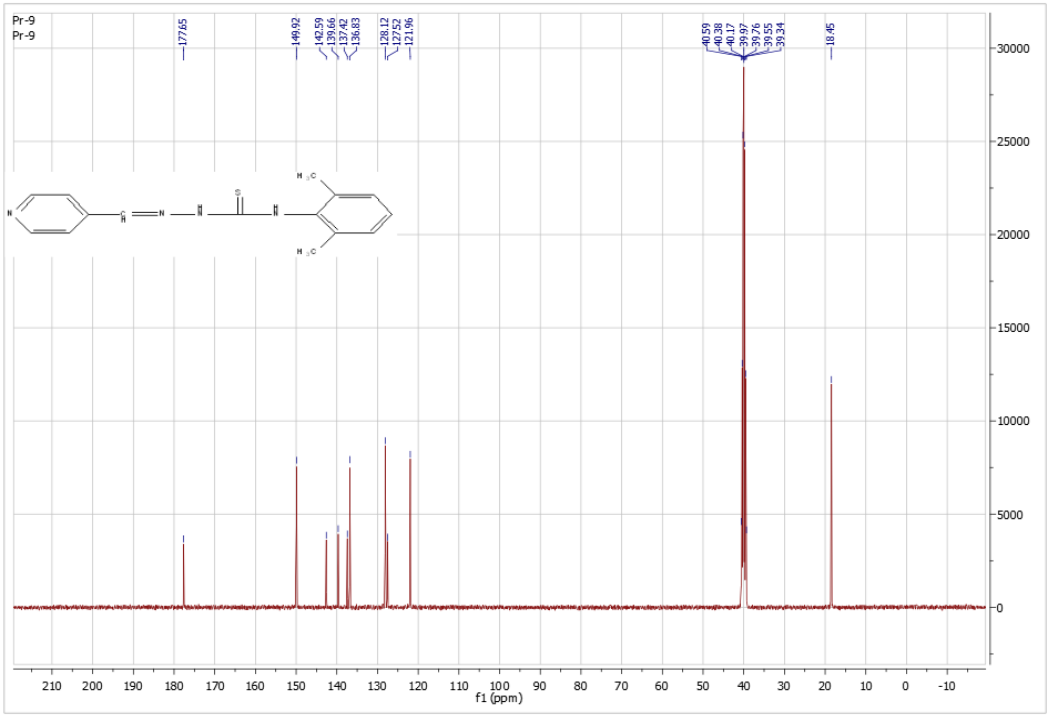
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,07 (s,1H) (H6, -NH-), 10,11 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,11 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,64-8,62 (d,2H) (H1,H3), 7,95-7,93 (d,2H) (H2, H4), 7,18-7,13 (m, 5H) (H10), 7,12-7,10 (d,2H) (H9,H11), 2,20 (s,1H) (-CH_3)



Grafik 3.11 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

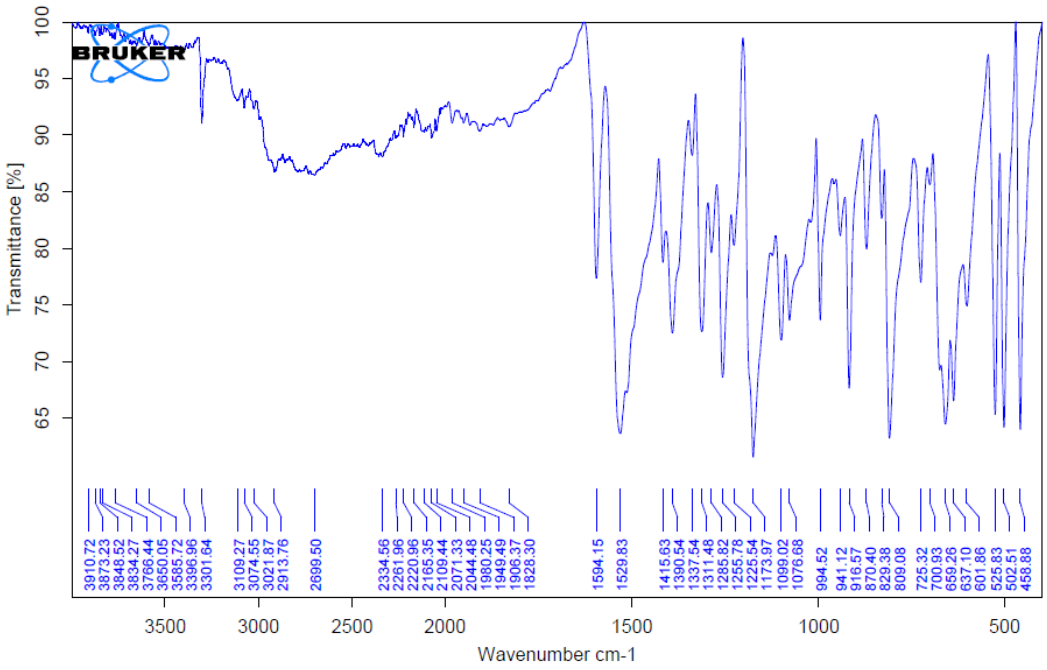
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 177.65 (C=S, C7), 149.92 (C=N, C6), 142.59 (C1-C3, Pridin), 139.66 (C5, Pridin), 121.96 (C2-C4, Pridin), 137.42 (C12,C10), 136.83 (C8), 128.12 (C13,C9), 127.52 (C11), 18.45 (-CH3).



Grafik 3.12 N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

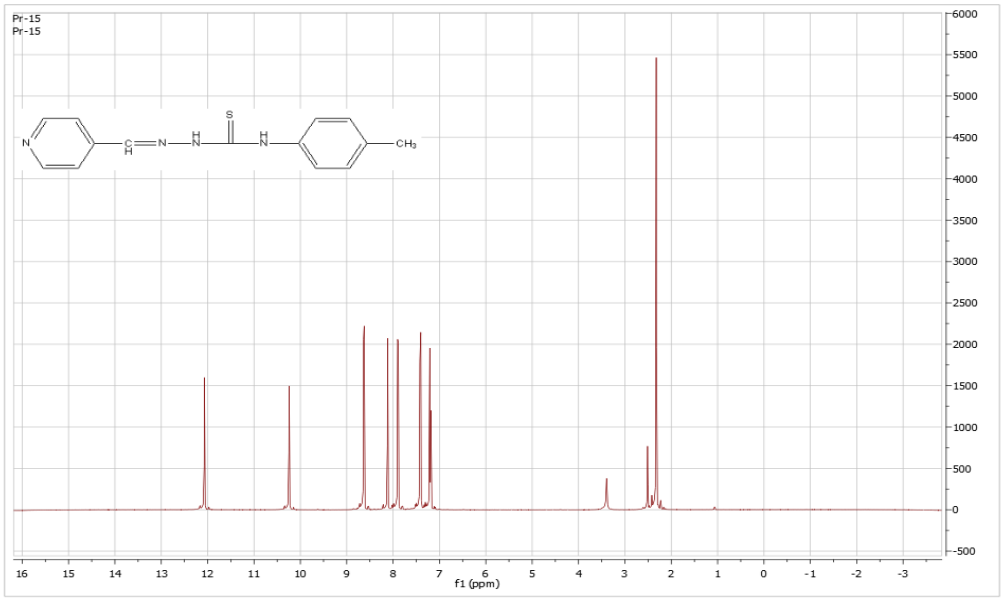
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3396 (ν N1-H), 3301 (ν N2-H), 3074-3021 (ν C-H (Ar.)), 2913-1390 (ν-CH_3), 1594 (ν C=N), 1529 (ν C=S), 1173 (ν C-N).



Grafik 3.13 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

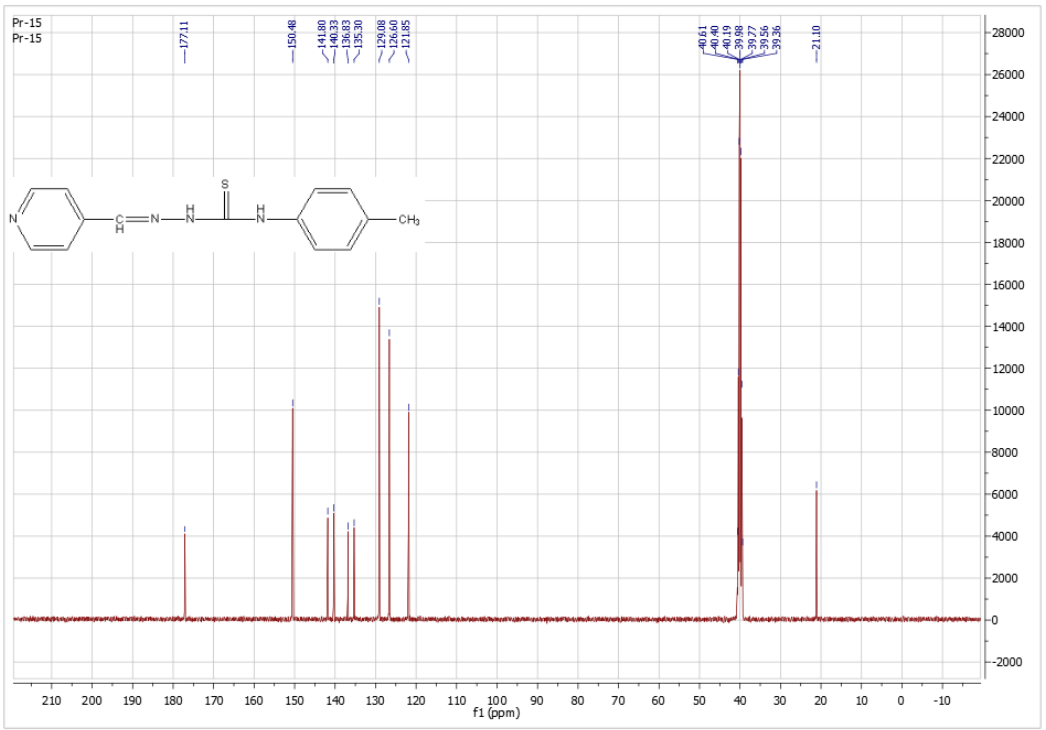
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,07 (s,1H) (H6, -NH-), 10,24 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,12 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,64-8,62 (d,2H) (H1,H3), 7,90-7,88 (d,2H) (H2, H4), 7,42-7,40 (d, 2H) (H10), 7,21-7,19 (d,2H) (H9,H11), 2,32 (s,1H) (-CH_3)



Grafik 3.14 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

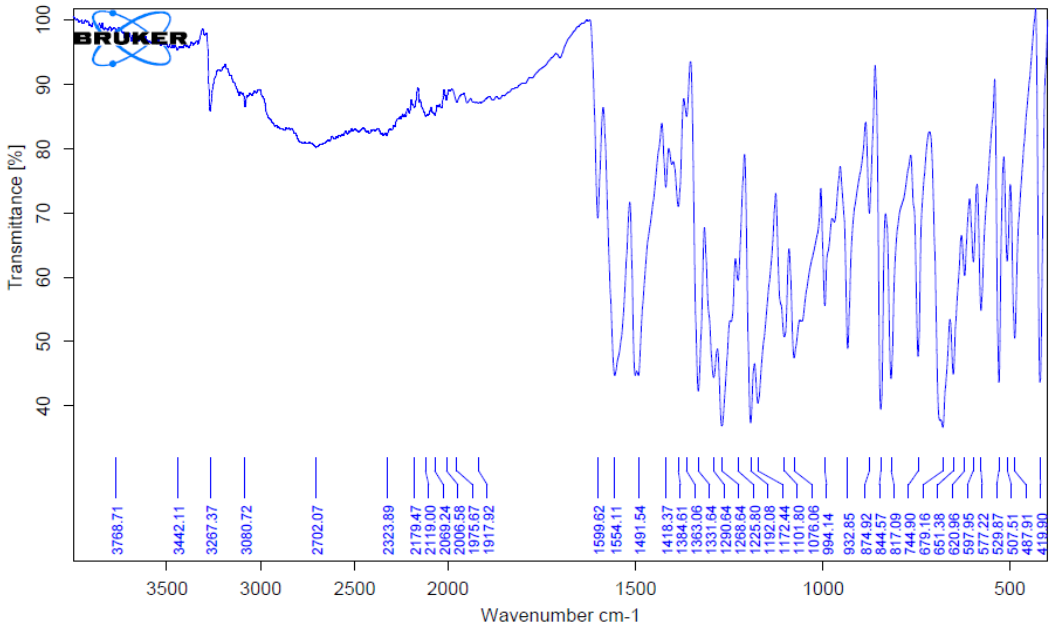
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 177.11 (C=S, C7), 150.48 (C=N, C6), 141.80 (C1-C3, Pridin), 140.33 (C5, Pridin), 121.85 (C2-C4, Pridin), 136.83 (C12,C10), 135.30 (C8), 129.08 (C13,C9), 126.60 (C11), 21.10 (-CH3).



Grafik 3.15 2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

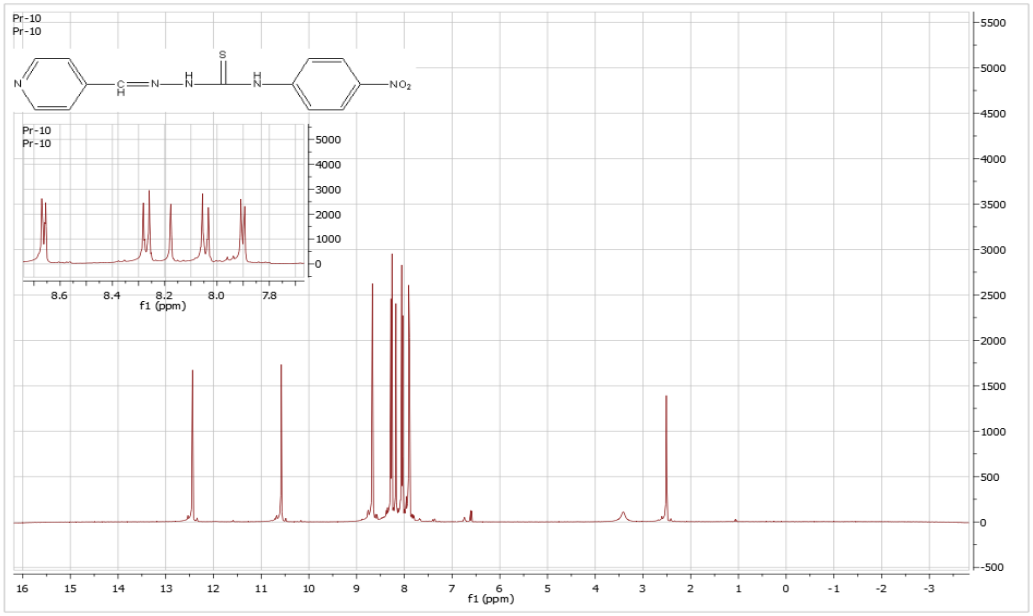
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3442 (ν N1-H), 3267 (ν N2-H), 3080 (ν C-H (Ar.)), 1599 (ν C=N), 1491 (ν C=S), 1192 (ν C-N), 1554-1331 (ν N-O).



Grafik 3.16 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

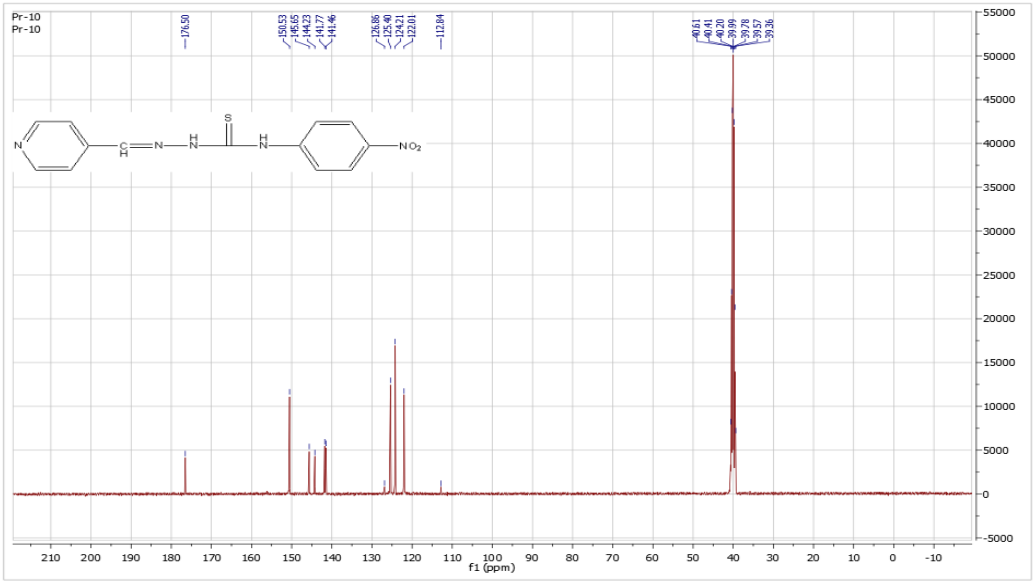
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,44 (s,1H) (H6, -NH-), 10,58 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,18 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,67-8,65 (d,2H) (H1,H3), 8,28-8,26 (d,2H) (H2, H4), 8,06-8,03 (d, 2H) (H10), 7,91-7,89 (d,2H) (H9,H11)



Grafik 3.17 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

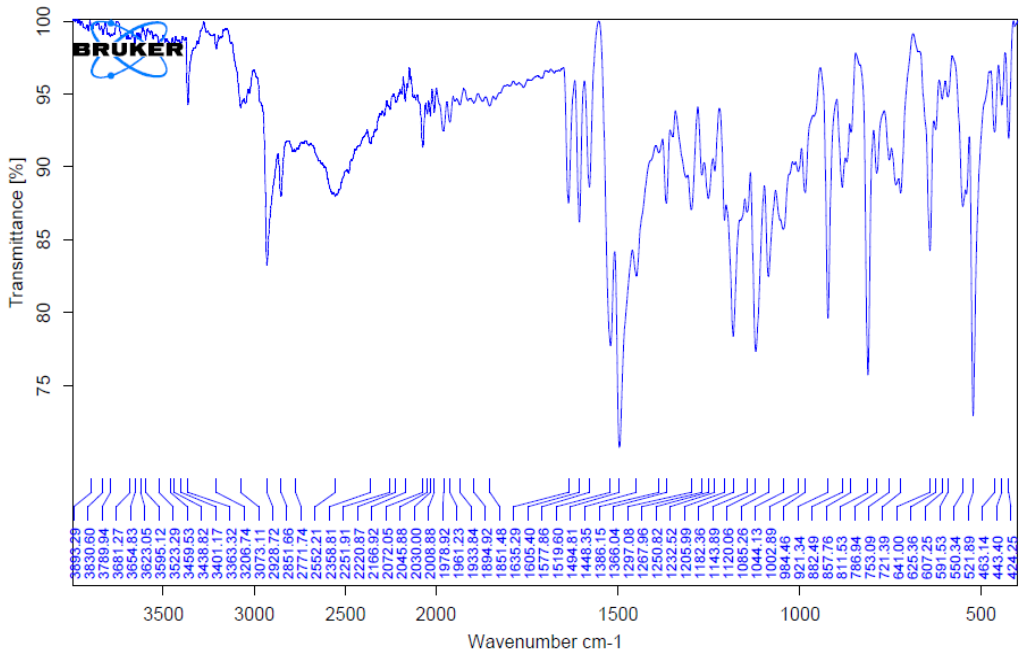
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 176.50 (C=S, C7), 150.53 (C=N, C6), 141.77 (C1-C3, Pridin), 141.46 (C5, Pridin), 122.01 (C2-C4, Pridin), 145.65 (C12,C10), 144.23 (C8), 125.40 (C13,C9), 124.21 (C11).



Grafik 3.18 N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamideyapı analizleri:

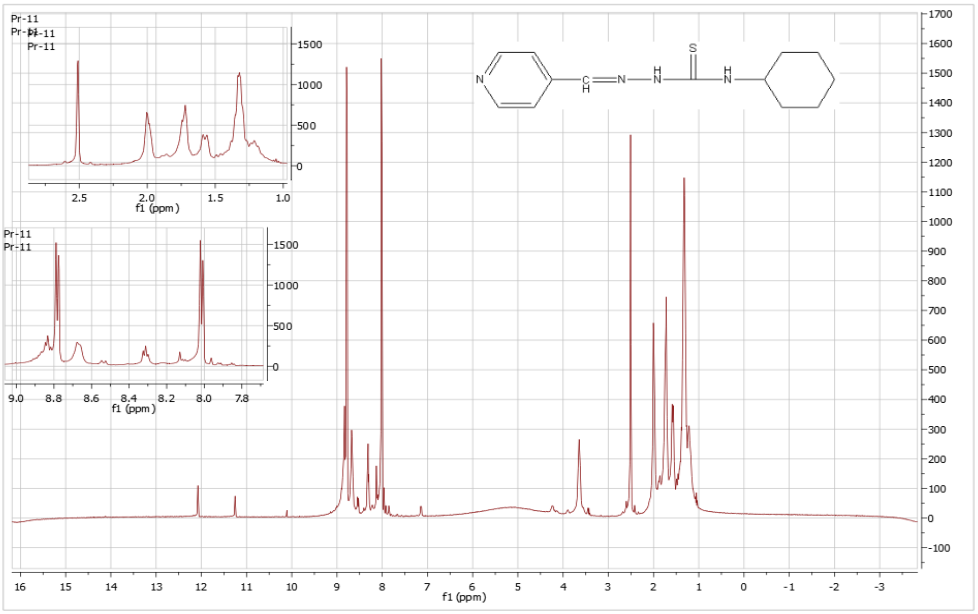
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3459 (ν N1-H), 3363 (ν N2-H), 3073 (ν C-H (Ar.)), 1605 (ν C=N), 1494 (ν C=S), 1182 (ν C-N).



Grafik 3.19 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

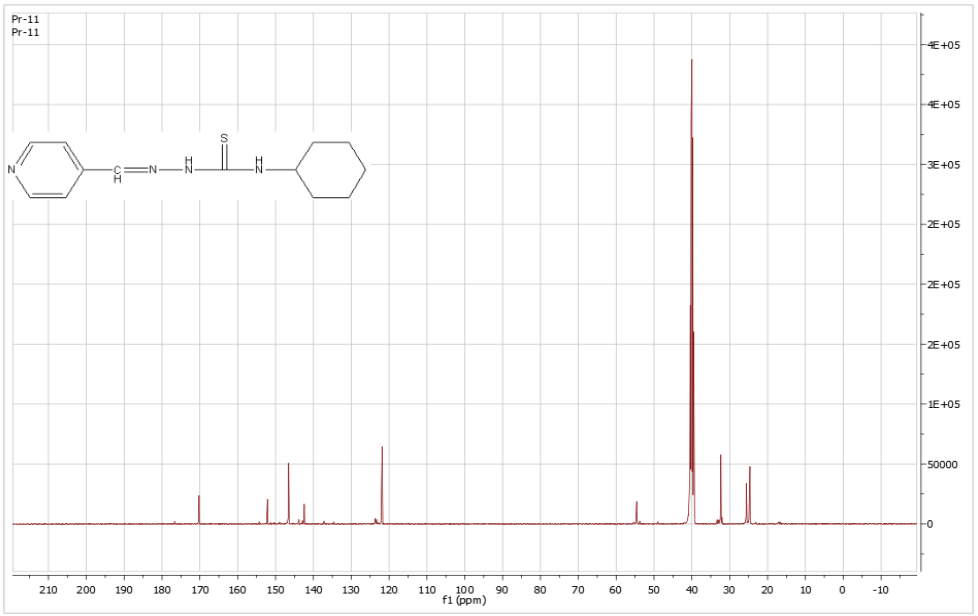
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,08 (s,1H) (H6, -NH-), 11,25 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,13 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,79-8,77 (d,2H) (H1,H3), 8,02-8,00 (d,2H) (H2, H4), 2,30-1,74 (m, 5H) (H12,H8), 1,58-1,49 (d, 4H) (H13, -CH siklo), 1,38-1,35 (m, 5H) (H10) 1,33-1,24 (m, 5H) (H11,H9)



Grafik 3.20 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

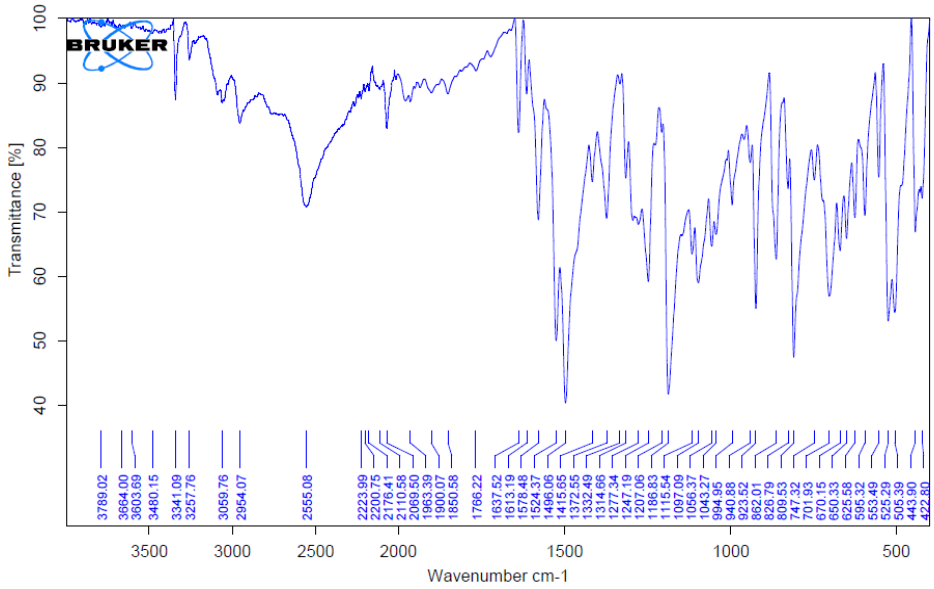
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 170.22 (C=S, C7), 152.12 (C=N, C6), 146.65 (C1-C3, Pridin), 142.35 (C5, Pridin), 121.86 (C2-C4, Pridin), 54.57 (C12,C10), 32.03 (C8), 25.60 (C13,C9), 24.65 (C11).



Grafik 3.21 N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

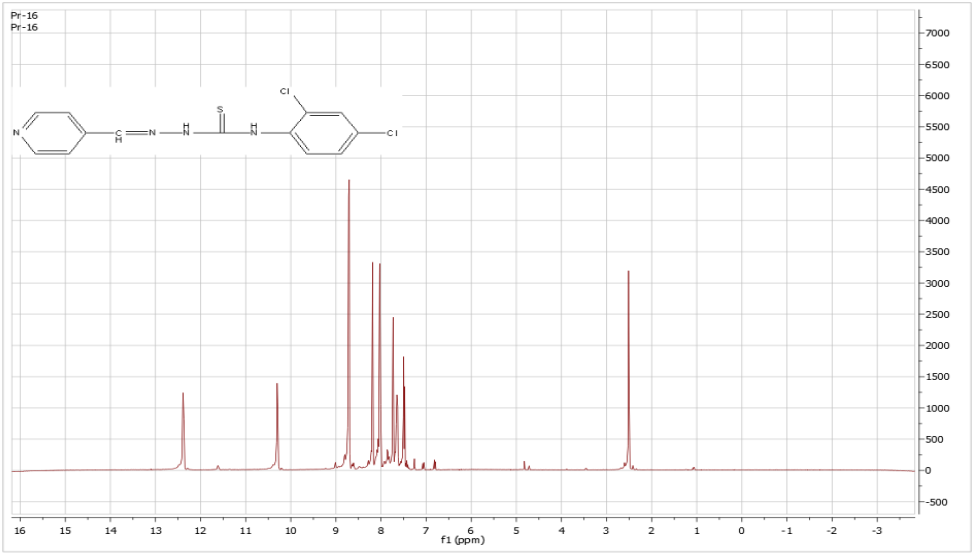
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3480 (ν N1-H), 3341 (ν N2-H), 3059-2954 (ν C-H (Ar.)), 1578 (ν C=N), 1524 (ν C=S), 1186 (ν C-N), 809 (ν C-Cl).



Grafik 3.22 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

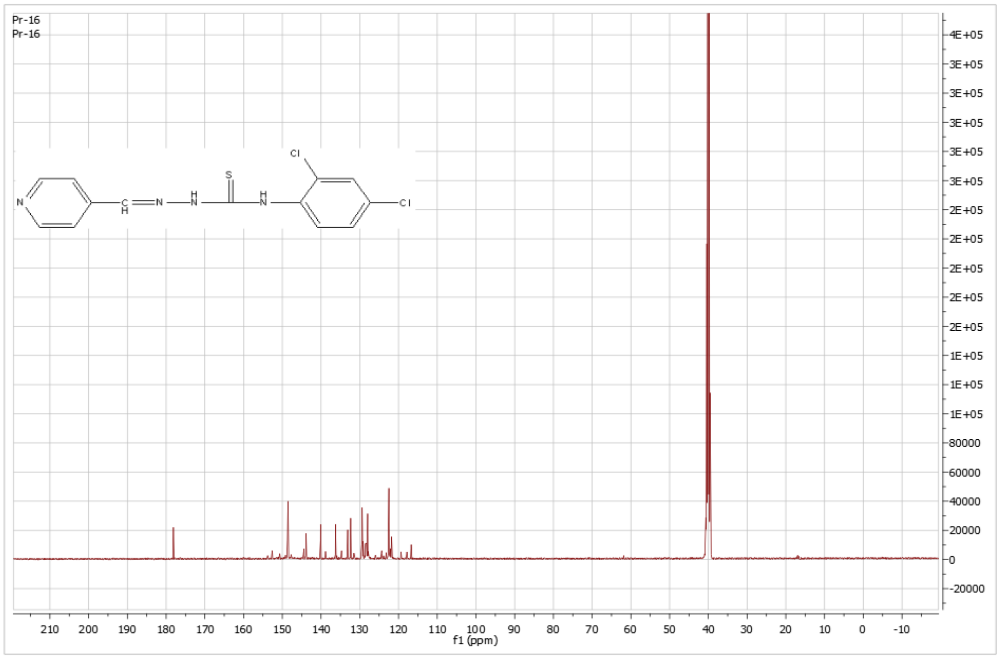
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

12,34 (s,1H) (H6, -NH-), 10,30 (s,1H) (H7, -NH-Ar), 8,19 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,72-8,70 (d,2H) (H1,H3), 8,03-8,01 (d,2H) (H2, H4), 7,73 (s,1H) (H11), 7,65-7,63 (d, 2H) (H8), 7,54-7,48 (m, 3H) (H9)



Grafik 3.23 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

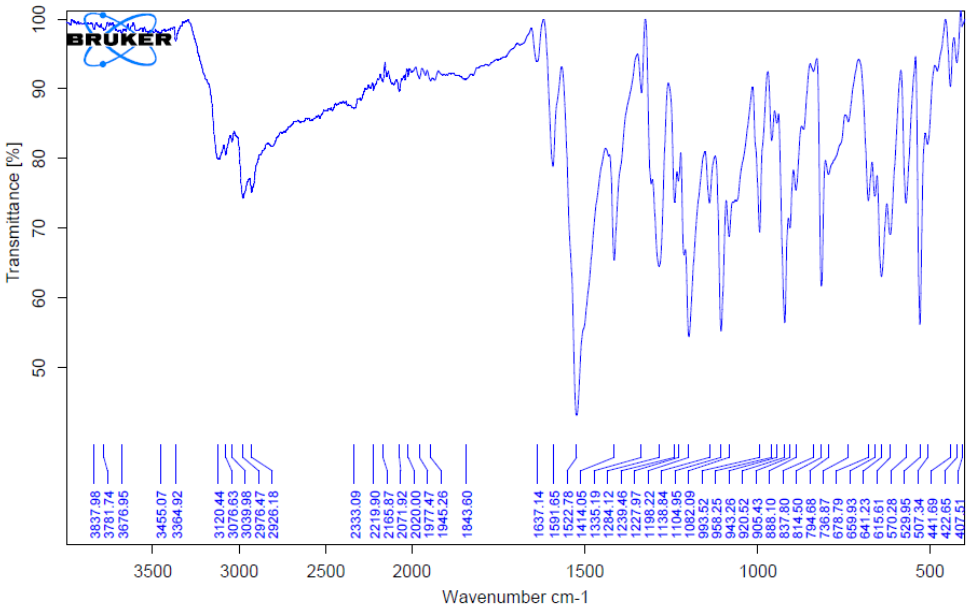
^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 178.32 (C=S, C7), 148.52 (C=N, C6), 143.90 (C1-C3, Pridin), 140.11 (C5, Pridin), 121.65 (C2-C4, Pridin), 136.28 (C10), 133.11 (C12), 132.28 (C9), 129.51 (C8), 128.08 (C13), 122.47 (C11).



Grafik 3.24 N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide 13C-NMR spektrumu

N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide yapı analizleri :

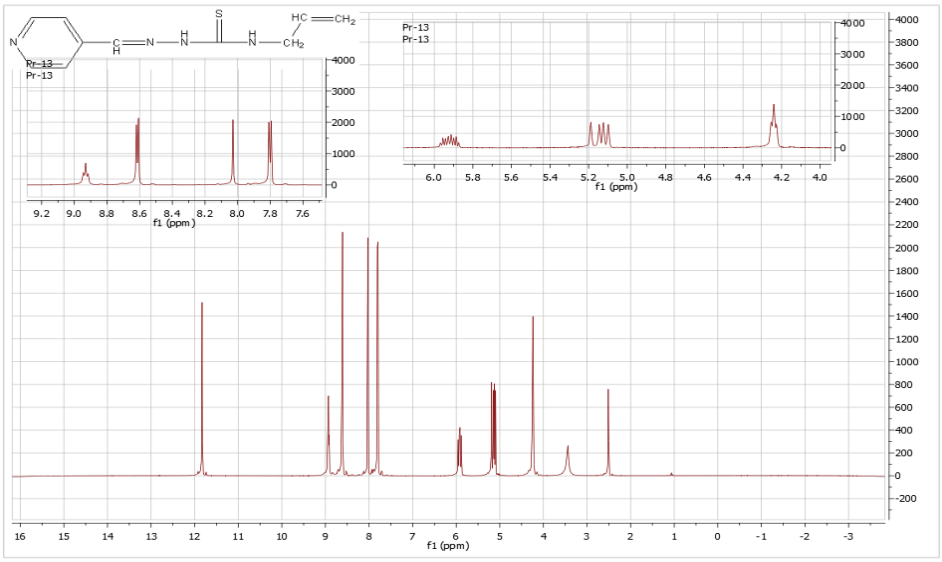
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3455 (ν N1-H), 3364 (ν N2-H), 3120-993-920 (ν C=CH_2), 3076-3039 (ν C-H (Ar.)), 1591 (ν C=N), 1522 (ν C=S), 1198 (ν C-N).



Grafik 3.25 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide FTIR spektrumu

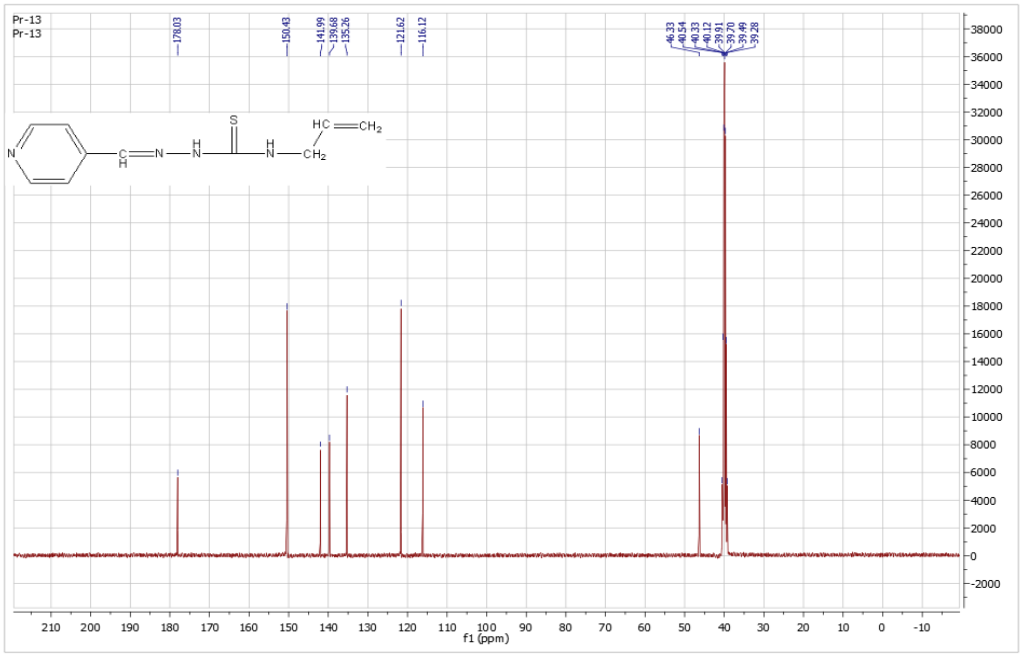
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

11,83 (s,1H) (H6, -NH-), 8,93 (s,1H) (H7, -NH-), 8,03 (s,1H) (H5, -CH=N-), 8,62-8,60 (d,2H) (H1,H3), 7,81-7,79 (d,2H) (H2, H4), 5,97-5,94 (m, 3H) (-CH=), 5,19-5,12 (d, 4H) (=CH2), 4,25-4,23 (t, 3H) (-CH2-).



Grafik 3.26 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm): 178.03 (C=S, C7), 150.43 (C=N, C6), 141.99 (C1-C3, Pridin), 139.68 (C5, Pridin), 121.62 (C2-C4, Pridin), 46.33 (-CH2-, C8), 135.26 (-CH=), 116.12 (=CH2).



Grafik 3.27 N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide ^{13}C-NMR spektrumu

Sentezlenen bileşiklerdeki tiyosemikarbazit grubu ve aromatik halkaya ait karakteristik fonksiyonel grupların FTIR verileri her bir molekül için ayrı ayrı değerlendirildi ve her bir molekül için grafikleri ile sunuldu. Tüm bileşikler için ortak olan karbotiyoamid yapısı üzerindeki (ν N1-H), (ν N2-H), (ν C=N), (ν C=S) ve pridin halkasındaki (ν C-N) frekans değerleri incelendi. Buna göre tüm bileşikler için sırasıyla (ν N1-H) bağının titreşimi 3480-3396 cm^{-1} aralığında; (ν N2-H) bağının titreşimi 3364-3267 cm^{-1} aralığında; (ν C=N) bağının titreşimi 1605-1578 cm^{-1} aralığında; (ν C=S) bağının titreşimi 1657-1460 cm^{-1} aralığında ve (ν C-N) bağının titreşimi 1198-1164 cm^{-1} aralığında bulundu. Bileşiklerin 1-9 için piridin grubuna ait aromatik C-H bağları (ν C-H (Ar.)) 3110-2954 cm^{-1} aralığında gözlendi. Bileşik 9 için alifatik C=CH_2 bağlarına ait (ν C=CH_2) 3120 cm^{-1} 'de orta şiddette, 995 cm^{-1} ve 920 cm^{-1}'de şiddetli 3 ayrı pik gözlendi. Bileşik 1,2 ve 3 için aril grubuna bağlı metoksi yapısına ait (ν-OCH_3) gerilme titreşimleri 2635, 2691 ve 2706 cm^{-1}' de tespit edildi. Ayrıca bu yapıya ait karakteristik C-O bağının titreşimleri (ν C-O) bileşik 1,2 ve 3 için 1097,1103 ve 1100 cm^{-1}' de tespit edildi. Bileşik 4 için karakteristik aril grubuna 2 ve 6 pozisyonunda bağlı -CH_3 gerilme titreşimleri (ν-CH_3) 2919 cm^{-1}'de gözlendi. Bileşik 8 için C-Cl gerilme titreşimi 1056 cm^{-1}'de tespit edildi. Bileşik 6'da –NO_2 fonksiyonel grubuna ait gerilme titreşimleri (ν-N-O) 1554-1331 cm^{-1}'de tespit edildi.

Sentezlenen bileşiklerin proton nükleer manyetik rezonans (^{1}H-NMR) spektrumları, çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO-d_6) kullanılarak Bruker marka 400 MHz yüksek çözünürlüklü NMR spektrometresi kullanılarak kaydedildi. İncelenen tüm bileşiklerde, yapısal olarak ortak olan karbotiyoamid yapısında bulunan NH gruplarının protonları (H6, -NH-) için 12,44-11,83 ppm aralığında değişmemiş singlet sinyalleri vermiştir. Diğer taraftan, aromatik halka doğrudan bağlı NH protonları (H7, -NH-Ar) için 11,25-8,93 ppm aralığında gözlenmiş ve singlet olarak belirlenmiştir. İmin grubuna ait protonlar (H5, -CH=N-), tüm bileşiklerde 8,19-8,03 ppm arasında yer almakta olup, bu sinyallerin singlet karakter de gösterdiği belirlenmiştir. Temsili bir örnek olarak, (Grafik 3.5)'te N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide bileşiğinin aromatik halkaya (H11-H9) ait protonlar 7,40-7,38 ppm aralığında dublet, yine aromatik halkaya (H12-H8) ait protonlar ise 6,96-6,94 ppm aralığında dublet vermiştir. Ayrıca, Bileşik 9'da aromatik

grup yerine alifatik yapıya ait olan protonlar; (-CH=) grubu için 5,97-5,94 ppm'de multiplet, (=CH_2) grubu için 5,19-5,12 ppm'de dublet, (-CH_2-) grubu için 4,25-4,23 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. Yapısında aromatik grup yerine siklo yapısı yer alan N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide (bileşik 7) için ise, (H12, H8) protonlarına ait 2,30-1,74 ppm'de multiplet, (H13, -CH siklo) protonuna ait 1,58-1,49 ppm'de dublet, (H10) protonuna ait 1,38-1,35 ppm'de multiplet (m, 5H), (H10) ve (H11, H9) protonları için 1,33-1,24 ppm'de multipletler gözlenmiştir. Bu veriler, sentezlenen bileşiklerin yapısal bütünlüğünü ve protonların uzaysal çevresini destekleyen önemli spektroskopik kanıtlar sunmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin (1-9) 13C-NMR spektrumları alındı ve sırasıyla (Grafik 3.3, 3.6, 3.9, 3.12, 3.15, 3.18, 3.21, 3.24 ve 3.27)'de verilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin karakteristik karbon sinyalleri ayrıntılı olarak incelendiğinde, tiyokarbonil (C=S, C7) grubuna karşılık gelen karbon atomlarının kimyasal kaymaları 178,32-170,22 ppm aralığında belirlenmiştir. Bütün bileşiklerde yapısal olarak ortak (C=N, C6) imin karbonuna ait pikler 152.12-148.52 ppm aralığında bulunmuştur. Yine tüm bileşiklerde ortak piridin halkasında bulunan (C1-C3), (C5) ve (C2-C4) karbonlarına ait sinyaller sırasıyla 146.65-141.70, 142.35-139.66 ve 122.01-121.55 ppm aralıklarında gözlenmiştir. Bileşik 1, 2 ve 3'te var olan metoksi (-OCH3) yapılarına ait karbon sinyalleri sırasıyla 56.36, 55.72 ve 55.44 ppm'de görülmüştür. Bileşikler 4 ve 5'te aromatik yapıya bağlı metil grupları (-CH3) 18.45 ve 21.10 ppm'de gözlenmiştir. Bileşikte 9'da alifatik (-CH2-, C8) karbonuna ait 46.33 ppm'de, (-CH=) yapısındaki karboa ait 135.26 ppm'de ve (=CH2) karbonuna ait 116.12 ppm'de sinyaller tespit edilmiştir. Ayrıca, tiyosemikarbazit iskeletine bağlı aromatik halkası bulunan bileşiklerdeki C8–C13 karbon atomları 159.54 - 111.53 ppm gibi geniş bir aralıkta sinyal vermiştir.

Sentezlediğimiz 5 piridin katkılı karbotiyoamid bileşiğinin deneysel ve teorik element analizleri ((N), (C) ve (H)%) (Tablo 3.1)'de gösterilmiştir. Ayrıca sentezlenen ürünlerin bazı fizikokimyasal özelliklerine ait parametreleri (Tablo 3.2)'de özetlenmiştir.

Tablo 3. 1 Sentezlenen Bileşiklerin deneysel ve teorik elemental analizleri

Compounds	**Theoric**			**Experimental**		
	C%	H%	N%	C%	H%	N%
1	58,72	4,93	19,57	56,99	4,22	18,95
2	58,72	4,93	19,57	57,1	4,26	19,11
3	58,72	4,93	19,57	57,24	4,59	19,31
4	63,35	5,67	19,7	63,11	5,27	19,35
5	62,2	5,22	20,72	61,85	5,04	20,15
6	51,82	3,68	23,24	51,14	3,38	22,97
7	59,51	6,92	21,35	59,24	6,15	21,08
8	48,01	3,1	17,23	47,73	3,05	17,15
9	54,52	5,49	25,43	54,27	5,29	25,12

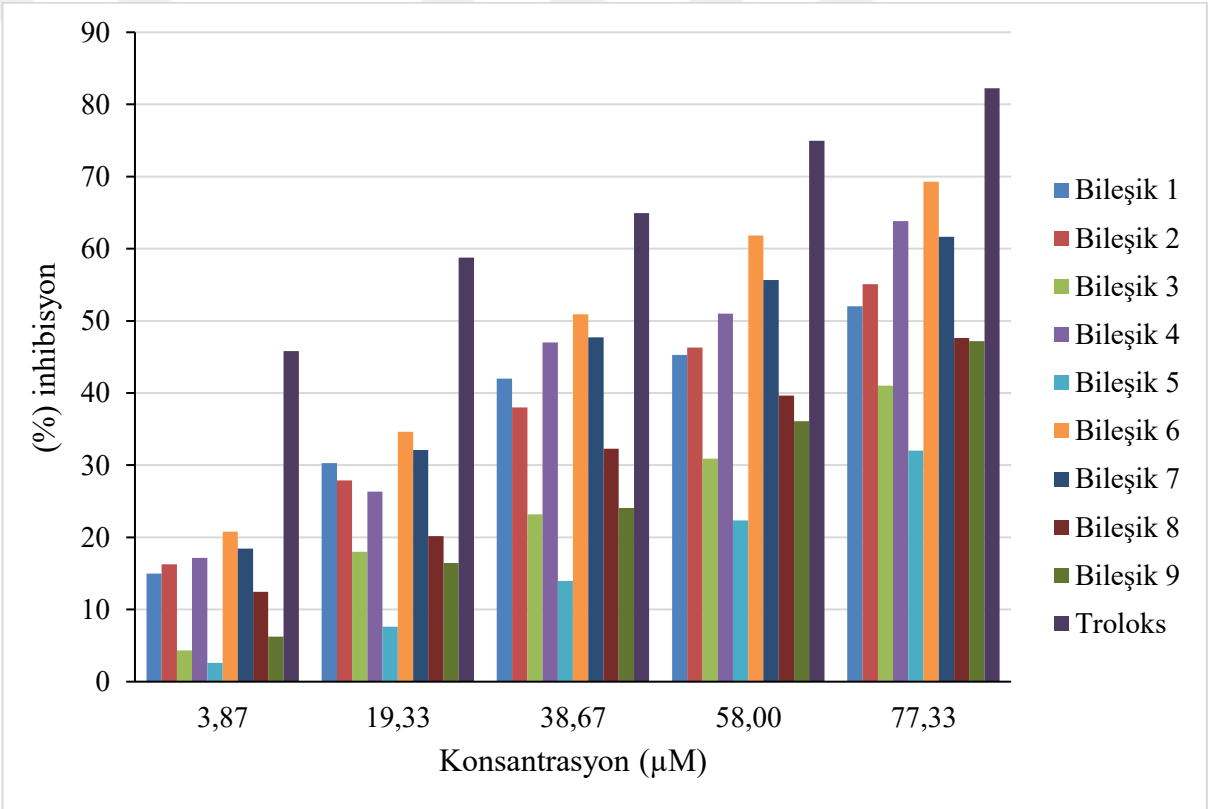
Tablo 3. 2 Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri

Compounds Name	**MW (g)**	**Melting Point (ºC)**	**Yields (%)**	**Solubility in DMSO**	**Colour**
N-(2-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	286,35	216-217	79	+	Beyaz
N-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	286,35	191-192	85	+	Sarı
N-(3-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	286,35	181-182	75	+	Beyaz
N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	284,38	202-203	77	+	Beyaz
2-(pyridin-4-ylmethylene)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide	270,35	200-201	75	+	Beyaz
N-(4-nitrophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	301,32	227-228	70	+	Sarı
N-cyclohexyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	262,37	217-218	70	+	Sarı
N-(2,4-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	325,22	214-215	72	+	Sarı
N-allyl-2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide	220,29	173-174	75	+	Sarı

3.2 Antioksidan Aktivite Çalışmaları

3.2.1 DPPH Radikal Söndürme Yöntemi ile (%) inhibisyon ölçümleri

Bu çalışmada, sentezlenen moleküllerin antioksidan aktivitelerini karşılaştırmak için standart antioksidan olarak Troloks kullanılmıştır. Konsantrasyona göre hesaplanan (%) inhibisyon verileri, her molekül için 3,87-77,33 µM konsantrasyon aralığında incelenmiş ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Elde edilen veriler, (%) inhibisyon değerlerinin konsantrasyonla doğrusal olarak arttığını ve sentezlenen moleküllerin standart antioksidana karşı daha düşük inhibisyon yüzdesi sergilediğini göstermiştir.



Şekil 3.2 Sentezlenen bileşiklerin % inhibisyon grafiği

Ayrıca bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ve Troloksun IC_{50} (mg/mL) değerlerinin hesaplanmasında kullanılan doğrusal regresyon denklemleri ve bu denklemlerin R^2 değerleri ve IC_{50} değerleri (Tablo 3.3)'te özetlenmiştir.

Tablo 3. 3 Troloks ve 1-9 numaralı bileşikler için DPPH yöntemiyle hesaplanan IC_{50} değerleri

Compounds	Linear Concentration equation (y=ax±b)	IC_{50} (µM)	R^2
1	y=0,47x+18,20	67,00±0,39	0,915
2	y=0,51x+16,40	65,24±0,38	0,988
3	y=0,46x+5,27	96,80±0,57	0,969
4	y=0,63x+16,04	53,54±0,25	0,964
5	y=0,40x+0,02	125,70±0,73	0,990
6	y=0,67x+21,23	43,22±0,21	0,974
7	y=0,59x+19,91	51,14±0,23	0,954
8	y=0,48x+11,40	79,94±0,48	0,991
9	y=0,55x+4,44	83,32±0,51	0,996
Troloks	y=0,48x+46,53	7,28±0,09	0,978

IC50 değerleri incelendiğinde, standart bir antioksidan olarak troloksun DPPH radikalini indirgeme kapasitesinin (7,28±0,09 µM) en fazla olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra yeni sentezlenmiş bileşiklerden bileşik 6 ve bileşik 7 için bulunan (43,22±0,21 ve 51,14±0,23) değerler de diğer moleküllere kıyasla daha yüksek antioksidan kapasite göstermiştir.

Bu durum, standart bir endüstriyel antioksidan olan troloksa benzer şekilde, düşük konsantrasyonlarda kullanılsa bile serbest radikalleri temizleyebilen maddeleri ifade etmektedir. Bu veriler, bileşik 6'nın en yüksek antioksidan aktiviteyi, bileşik 5'in ise en düşük antioksidan aktiviteyi gösterdiğini göstermektedir.

Tiyosemikarbazon türevleri (C=S taşıyan hidrazin-1-karbotiyoamidlerin doğrudan fonksiyonel grup analogları) antioksidan aktivite açısından birçok çalışmada incelenmiştir. Yeni tiyosemikarbazon analoğu bileşikler, DPPH radikal temizleme testleriyle değerlendirilmiş ve ölçülebilir antioksidan etkilere sahip oldukları doğrulanmıştır. Örneğin, Barbuceanu ve arkadaşları (2014) bazı hidrazin-1-carbothioamid türevleri sentezlemiş ve 250 µM konsantrasyonda DPPH radikalini

%97'ye kadar azaltmışlar ve IC_{50} değerleri yaklaşık 39–42 µM civarında bulmuşlardır. Bu sonuç, klasik antioksidan kontrolü olan askorbik asitten daha yüksek bulunmuştur (Barbuceanu vd., 2014).

18 yeni karbazol hidrazin-karbotiyoamid türevinin üretildiği başka bir çalışmada, karbazol hidrazin-karbotiyoamid iskeletlerine sahip dokuz bileşik radikal temizleme testlerinde, IC_{50} değerlerine göre güçlü antioksidan aktivite göstermiştir (Çapan vd., 2024).

Bu çalışmada, bileşik 1, bileşik 2 ve bileşik 3'te tiyosemikarbazon yapılarına bağlı halka üzerinde metoksi sübstitüe grubunun farklı yönlenmelerine göre antioksidan aktivitenin değiştiğini göstermektedir. Orto ve para bağlı metoksi grupları meta pozisyonunda bağlı gruba oranla daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

En yüksek antioksidan aktivite gösteren bileşikte ise para pozisyonunda bağlı nitro grubu vardır.

En düşük antioksidan aktivite ise yine para posizyonunda metil grubu bağlı olan bileşikte gözlenmiştir.

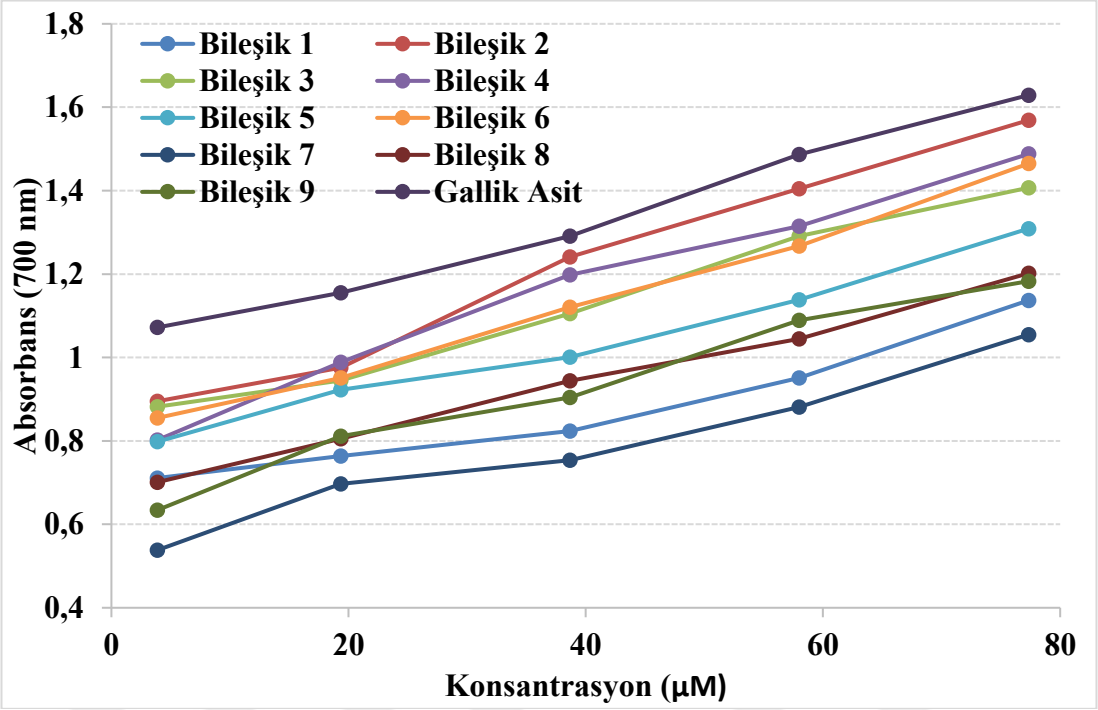
Bileşik 8' de N-(2,4-diklorofenil) hidrazin-1-karbotiyoamid yapısına, yani tiyosemikarbazon yapılarına bağlı halka üzerinde elektronegatif Cl atomlarına sahip olmaları, diğer bileşiklere kıyasla daha düşük antioksidan aktivite göstermişlerdir.

Gudipati ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi, 2011 yılında aromatik halkadaki karbotiyoamid grubuna bağlı elektronegatif flor atomu, gözlemlenen daha düşük antioksidan aktiviteye neden olmuş olabilir (Gudipati vd., 2011).

3.2.2 Potasyum ferrisiyanür toplam indirgeme yöntemi

Bu çalışmada, farklı konsantrasyonlarda (3,87-77,33 µM) hazırlanan bileşiklerin indirgeme güçlerine ait absorbans değerleri, potasyum ferrisiyanür indirgeme yöntemi kullanılarak ölçülmüştür (Şekil 3.3). Standart antioksidan olarak gallik asidin kullanıldığı bu yöntemde hem bileşiklerin hem de gallik asidin absorbanslarının artan

konsantrasyonla arttığı bulunmuştur. Buna göre, tüm bileşikler gallik asitten daha düşük indirgeme gücü göstermiştir. En yüksek artış, artan konsantrasyona bağlı olarak 2 numaralı bileşikte gözlenmiştir.



Şekil 3.3. Sentezlenen bileşiklerin ve gallik asidin potasyum ferrisiyanür için toplam indirgeme gücü

Bu çalışmada, bileşik 7 ve bileşik 1 diğer moleküllere göre daha düşük indirgeme gücü göstermiştir. Bu sonuç antioksidan aktivite sonuçlarından farklıdır.

Antioksidan bileşikler, hidrojen atomu transferi (HAT), tek elektron transferi (SET) ve geçiş metallerini şelatlama yeteneği gibi çeşitli kimyasal mekanizmalar yoluyla etki eder (Francenia Santos-Sanchez, 2019).

Bu durum, bu bileşiklerde antioksidan aktivitenin indirgeme mekanizması üzerinden değil, hidrojen atomu transferi (HAT) üzerinden gerçekleştiğini düşündürmüştür.

Bileşik 6, bileşik 5 ve bileşik 2'de görüldüğü üzere, aynı pozisyondaki farklı sübstitü gruplarının indirgeme gücünde çok yüksek farklılıklar göstermediği gözlenmiştir.

Daha önceleri aromatik halka elektron veren metoksi sübstitüentin bulunması, yapıda bulunan fenolik grupların antioksidan aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Rajan vd., 2001).

Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin indirgeme güçlerinin hem farklı ikame grupları içerenler hem de aynı grupla farklı pozisyonlarda ikame grupları içerenler için birbirine çok yakın olduğu bulunmuştur.

Bileşik 8, elektronegatif orta ve para pozisyonlarda Cl atomu barındırmasına rağmen, bileşik 7 gibi güçlü antioksidan aktivite gösteren bir bileşiğe benzer indirgeme gücü göstermesi, antioksidan aktivite mekanizmalarının tek bir mekanizma üzerinden yürümediğinin bir kanıtı olabilir.

Singhal ve arkadaşlarının kalkon semikarbazonlarla yaptığı çalışma, aldehit kısmındaki klor ikamesinin en yüksek indirgeme aktivitesini gösterdiğini göstermiştir (Singhal vd., 2011).

4. SONUÇ

Bu çalışmada, piridin halkası içeren ve tiyosemikarbazon iskeletine sahip dokuz yeni karbotiyoamid türevi başarıyla sentezlenmiş, yapıları FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve elementel analiz yöntemleriyle doğrulanmış ve antioksidan aktiviteleri ile toplam indirgeme kapasiteleri deneysel olarak değerlendirilmiştir. Spektroskopik veriler, sentezlenen tüm bileşiklerde karbotiyoamid yapısına özgü (C=N), (C=S) ve (NH) fonksiyonel grupların varlığını açık şekilde ortaya koymuş, elde edilen elementel analiz sonuçlarının teorik değerlerle uyumlu olması bileşiklerin yüksek saflıkta elde edildiğini göstermiştir.

Antioksidan aktivite çalışmaları kapsamında uygulanan DPPH radikal söndürme yöntemi sonuçları, sentezlenen bileşiklerin tamamının serbest radikal süpürme yeteneğine sahip olduğunu, ancak bu etkinliğin standart antioksidan olan troloksa kıyasla daha düşük düzeyde gerçekleştiğini ortaya koymuştur. IC_{50} değerleri incelendiğinde, bileşikler arasında belirgin aktivite farklarının bulunduğu ve bu farklılıkların büyük ölçüde aromatik halkaya bağlı sübstitüentlerin elektronik özellikleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Özellikle para konumunda nitro grubu taşıyan bileşik 6'nın en düşük IC_{50} değerine sahip olması, elektron çekici grupların antioksidan aktiviteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, para konumunda metil grubu içeren bileşiğin en düşük antioksidan aktiviteyi göstermesi, elektron verici alkil gruplarının bu seride radikal süpürme kapasitesini sınırlayabildiğini ortaya koymuştur.

Metoksi sübstitüentlerinin farklı konumlarda yer aldığı bileşikler incelendiğinde, orto ve para konumundaki metoksi gruplarının meta konumuna kıyasla daha yüksek antioksidan aktivite sağladığı belirlenmiştir. Bu durum, sübstitüentlerin konumsal etkilerinin molekülün elektron yoğunluğu dağılımını ve dolayısıyla serbest radikallerle etkileşimini doğrudan etkilediğini göstermektedir. Benzer şekilde, aromatik halkada klor gibi elektronegatif atomlar içeren bileşiklerde antioksidan aktivitenin azalması, literatürde bildirilen benzer tiyosemikarbazon türevleriyle uyumlu sonuçlar sunmaktadır.

Toplam indirgeme gücü tayininde kullanılan potasyum ferrisiyanür yöntemi sonuçları ise, bileşiklerin indirgeme kapasitelerinin gallik aside kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak, indirgeme gücü sonuçları ile DPPH antioksidan aktivite sonuçlarının birebir örtüşmemesi, bu bileşiklerde antioksidan etkinliğin tek bir mekanizma üzerinden gerçekleşmediğine işaret etmektedir. Özellikle bazı bileşiklerin yüksek antioksidan aktivite göstermesine rağmen düşük indirgeme gücüne sahip olması, bu yapıların serbest radikalleri daha çok hidrojen atomu transferi (HAT) mekanizması üzerinden etkisiz hale getirdiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, literatürde antioksidanların birden fazla etki mekanizmasına sahip olabileceğini belirten çalışmalarla da uyumludur.

Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında sentezlenen piridin katkılı karbotiyoamid türevlerinin, sübstitüent türü ve konumuna bağlı olarak değişen düzeylerde antioksidan aktivite sergilediği ortaya konmuştur. Elde edilen veriler, özellikle nitro grubu içeren ve bazı alifatik sübstitüentlere sahip bileşiklerin umut verici antioksidan adaylar olabileceğini göstermektedir. Bu bileşiklerin ileri biyolojik testler, hücresel antioksidan modeller ve farklı serbest radikal sistemleri kullanılarak daha kapsamlı şekilde incelenmesi, farmasötik ve biyomedikal uygulamalar açısından potansiyellerinin daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Afroze, F., Hossain, MT. (2015). Proximate analysis, phytochemical screening and antioxidant activity of Psidium guajava leaves growing in coastal area of Bangladesh. *World J Pharm Pharm Sci.*,*4*:140.

Akdeniz, A. (2022). Schiff Bazları ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Katalizör Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Muş.

Al Zoubi, W., Kandil, F. ve Chebani, M.K. (2012). Synthesis of Macrocyclic Schiff Bases Based on Pyridine-2,6- Dicarbohydrazide and Their Use in Metal Cations Extraction. *Organic Chem Current Res,*1:1. doi: 10.4172/2161-0401.1000104.

Apak, R., et al. (2007). Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules,12(7):*1496–547. doi:10.3390/12071496.

Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M. (2012). Study of antioxidant properties and DNA interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives. *Asian J Chem*., *24*(8):3327–33.

Aytaç, S. (2021). Schiff Bazı Bileşiklerinin Çevreci Bir Yöntemle Yeniden Sentezi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(4)*: 2979-2991.

Bakır, T., Lawag, J.B. (2010). Preparation, characterization, antioxidant properties of novel Schiff bases including 5-chloroisatin thiocarbohydrazone. *Res Chem Intermed*. 46:2541–57. doi:10.1007/s11164-020-04105-y.

Barbuceanu, S.-F., Ilies, D. C., Saramet, G., Uivarosi, V., Draghici, C., & Radulescu, V. (2014). Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of New Compounds from Hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-Triazole Class Containing Diarylsulfone and 2,4-Difluorophenyl Moieties. *International Journal of Molecular Sciences, 15*(6), 10908-10925. https://doi.org/10.3390/ijms150610908.

Benmohammed, A, Khoumeri, O, Djafri, A, Terme, T, Vanelle, P. (2014). Synthesis of novel highly functionalized 4-thiazolidinone derivatives from 4-phenyl-3-thiosemicarbazones. *Molecules*,19(3):3068–83. doi:10.3390/molecules19033068.

Bilmann, J.H. and Tai, K.M.J. (1958). Reduction of Schiff Bases. II. Benzhydrylamines and Structurally Related Compounds. *The Journal of Organic Chemistry, 23*, 535-539.

Bozkurt, S. (2022). Suda Çözünen Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Biyoaktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Konya.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT Food Sci Technol*., *28(1)*:25–30.

Çapan, İ., Hawash, M., Qaoud, M. T., Gulum, L., Tunoglu, E. N. Y., Cifci, K. U., ... Çevrimli, B. S. (2024). Synthesis of novel carbazole hydrazine-carbothioamide scaffold as potent antioxidant, anticancer and antimicrobial agents. *BMC CHEMISTRY* , vol.18, no.1.

Da Silva C. M., Silva D. L, Modolo L.V., Alves R.B., De Resende M.A., VB M.C., De Fátima Â. (2011). Schiff Bases: A Short Review Of Their Antimicrobial Activities. *Journal of Advanced Research 2:1,* (1-8). doi: 10.1016/j.jare.2010.05.004.

Demir, E. E. (2019). Tiyofenli Schiff Bazı Türevlerinin Dft Çalışması ve Antimikrobiyal Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.* Ankara.

Demir, Y., vd. (2023). Enzyme inhibition, molecular docking, and density functional theory studies of new thiosemicarbazones incorporating the 4-hydroxy-3,5-dimethoxy benzaldehyde motif. *Arch Pharm (Weinheim), 356(4*): e2200554. doi:10.1002/ardp.202200554.

Durukan, Z. S. (2020). Yeni Metformin Schiff Bazı Kompleksleri: Sentezi, Karakterizasyonu ve Anti-Kanser Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Sakarya.

Erdem, E. (2018). Metal İyonlarının Flourimetrik ve Kolorimetrik Olarak Tanınması İçin Gerekli Organik Sensörlerin Hazırlanması. Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Konya.

Erdoğan, M., Çavuş, M.S., Muğlu, H., Yakan, H., Türkeş, C., Demir, Y. (2024). Synthesis, theoretical, in silico and in vitro biological evaluation studies of new thiosemicarbazones as enzyme inhibitors. *Chem Biodivers*,*20(11)*: e202301063.

Ekmekçioğlu, P. (2015). Altı Dişli Yeni Schiff Bazları ile Cu(II), Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Trabzon.

Feriçok, G., Koç Z.E. (2019). Schiff Bazı Ligand Kompleks Bileşiğinin Sentezi ve Multinükleer Fe(III)/Fe(II)/Fe(III) Geçiş Metal Kompleksinin İncelenmesi. *S.Ü. Fen Fakültesi Fen Dergisi*,*45 (2)*,116-125

Francenia Santos-Sánchez, N., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C., & Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. *IntechOpen.* doi: 10.5772/intechopen.85270.

Frankel, E.N., Meyer, A.S. (2000). The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J Sci Food Agric*, *80*:19–25.

Gudipati R., Anreddy RNR., Manda S. (2011). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of some novel N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-2-(7-or5-substituted-2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazinecarboxamide derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.,26*(6):813–8. doi:10.3109/14756366.2011.556630.

Güçtaş, A. (2025). Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Etki Profillerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.

Güllüoğlu, A. (2024). Schiff Bazlarının 5 Florlu Türevlerinin Bazı Patojen Bakteriler Üzerinde Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, *Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Şanlıurfa.

Hassan, A.S., Askar A.A., Nossier E.S., Naglah A.M., Moustafa G.O., Al-Omar M.A., (2019) Antibacterial Evaluation, In Silico Characters and Molecular Docking Of Schiff Bases Derived from 5-aminopyrazoles. *Molecules;24(17)*:3130. doi:10.3390/molecules 24173130

Hassan, A.S., Morsy N.M.,Aboulthana W. M., Ragab A. (2023). Exploring Novel Derivatives Of İsatin-Based Schiff Bases As Multi-Target Agents: Design, Synthesis, İn Vitro Biological Evaluation, And İn Silico ADMET Analysis With Molecular Modeling Simulations. *RSC Advances, Issue 13,* 9281-9303. doi:10.1039/d3ra00297g

Hornback, J. M. (2005). *Organic Chemistry*, 2.Baskı, Connecticut: Cengage Learning Brooks/Cole, ss.766-767

Huang, D., Ou, B., Prior, L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem*,*53(6):*1841–56. doi:10.1021/jf030723c.

İnan, H. (2024). Dimetilamin, Piridin Temelli Schiff Bazı ve Cu(II), Co(II) Ve Fe(II) Komplekslerının Sentezi, Yapı Aydınlatılması: Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi,*Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,*Muş.

Jawag, J.B.M. (2019). İsatin ve Tiyokarbohidrazon İçeren Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antioksioksidan aktivitelerinin incelenmesi.” Yüksek Lisans Tezi, *Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Kastamonu.

Jiang J., Chu, Z.; Huang, W. (2009). One trinuclear copper(II) complex derived from a new Schiff base ligand based on the dianion of 4-chloro-6-(hydroxymethyl)-2-((3-aminopropylimino)methyl)- phenol: Synthesis, structure, spectroscopic and magnetic properties, *Inorganica Chimica Acta 362*: 2933–2936.

Karaca, E.Ö., (2018). Yeni Schiff bazı bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. *Politeknik dergisi,21(1):*245-249.

Karahan A., Yardan A., Yahsi Y., Kara H., Kurtaran R., (2013). N2O2 Tipi Schiff Bazı Ligandı ile Sentezlenen Cu(II) Kompleksinin X-Işını Yapısı ve Termal Özelliği. *SDU Journal of Science (E-Journal)*,*8 (2):* 163-174.

Kılıçaslan, H. (2013). Değişik Uçlu Schiff Bazlarının Sentezi Ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi*, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.

Kumar, S., Dhar D.N., Saxena P. (2009). Applications of Metal Complexes Of Schiff Bases-A Review. *Journal of Scientific and Industrial Research, 68,* 181-187.

Kurnaz, N. (2009). Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Niğde.

Meir, S., Kanner, J., Akiri, B., Philosoph-Hadas, S. (1995). Determination and involvement of aqueous reducing compounds in oxidative defense systems of various senescing leaves. *J Agric Food Chem*.,*43:1813*–9. doi:10.1021/jf00055a012.

Misbah, A. G. A. (2020).İsatin-**β**-Karbohidrazon, Tiyokarbohidrazon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Kastamonu.

Nelson, S.M., Knox C.V., McCan M., Drew M.G.B. (1981). Metal-İon-Controlled Transamination in The Synthesis of Macrocyclic Schiff-Base Ligands. Part 1. Reactions of 2,6-diacetylpyridine and Dicarbonyl Compounds with 3,6-dioxaoctane-1,8-diamine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*., *8*:1669-1677.

Noma, S.A.A. (2016). Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezlenmesi, Radikal Giderme Aktivitelerinin ve İnsan Serumundan Saflaştırılan Paraoksonaz-1 Enzimi Üzerine İn Vitro İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi,*Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Aksaray.

Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reactions: antioxidative activities of product of browning reaction prepared from glucosamine. *Jpn J Nutr., 44*:307–15. doi:10.5264/eiyogakuzashi.44.307.

Özdemir, Ö. (2015). Yeni Yüksek Amino Asit Schiff Bazlarının 6-Aminopenisilanik Asit (6-Apa) ve 7-Aminosefalosporik Asit (7-Aca) ile Beta-Laktam Türevlerinin ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezlenmesi, Antimikrobiyal Ve Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*,Ankara.

Patai, S. (1970). The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond. *Interscience Publisher*, *360*.

Pfeiffer. (1932). Trcyclische orthokondesierte Nebenvalenzringre. *Liebigs Annalen der Chemie*., *492,*81-127.

Pratt, E. F., Kamlet, M. J. (1961). Reaction Rates By Distillation. IX The Condensation Of Anilines With Benzaldehydes. The *Journel Of Organic Chemistry,* 26 (10), 4029-4031 doi: 10.1021/jo01068a093.

Rajan, P., Vendrnikova, I., Cos, P, Berghe vd., Augustunsa, K., Haemersa, A. (2001) Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., *11*,215-217.

Schiff H. (1869). Untersuchungen Uber Salicinderivate. *Eur. J.Org. Chem.,150*; 193-200.

Singhal, M., Paul, A., Singh, HP., Dubey, SK., Gaur, K. (2011). Evaluation of reducing power assay of chalcone semicarbazones. *J Chem Pharm Res*.,*3*(3):639–45.

Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., & Snyder, S. A. (2016). (Çev. Ed. C. Uyanık). (t.y.). Organik Kimya (11. baskı çevirisi).

Sönmez, M. (2009). Schiff Bazı-Bor Komplekslerinin Elektrokimyasal Yöntemle Metal Yüzeylerine Bor Kaplamada Kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.

Tong, J. H., Zhang, Y., Li, Z., & Xia, C. G. (2006). Highly effective catalysts of natural polymer supported Salophen Mn(III) complexes for aerobic oxidation of cyclohexene. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 249(1–2), 47–52. https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.12.043 Eugene Garfi...

Toraman, Ö. (2016). Azo Grubu İçeren Heteroaromatik Schıff Bazlarının ve Cu (II) Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.

Tuna, S. (2010). Aromatik Amin İçeren Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Elazığ.

Yakan, H., Muğlu, H., Kan Bakır, T., Yenigun, S., Misbah, A. G. A., Çavuş, M. S., & Özen, T. (2025). New 5-iodoisatin-thiosemicarbazones: preparation, spectroscopic characterization, antioxidant, urease inhibition activities, DFT studies, molecular docking, and molecular dynamic simulations. *Research on Chemical Intermediates.* https://doi.org/10.1007/s11164-025-05761-8

Yıldırım, N. (2016). Bazı Schiff Bazları ve Komplekslerinin DNA'ya Bağlanma Özellikleri Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, *Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Çanakkale.

Yılmaz Obalı, A. (2016). Yeni Substitue Polipiridinlerin ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.

Zengin Kurt, B. (2018). Sinnamaldehitin Yeni Schiff Bazlarının Sentezi ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. *Sakarya Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *22(3),*1024-1032.