

**T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİTOSAN TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ VE
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**Tezi Hazırlayan
Nurhan BİLEN**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma KARİPCİN**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2018
NEVŞEHİR**

**T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİTOSAN TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ VE
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**Tezi Hazırlayan
Nurhan BİLEN**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma KARİPCİN**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2018
NEVŞEHİR**

Prof. Dr. Fatma KARİPCİN danışmanlığında Nurhan BİLEN tarafından hazırlanan “**Kitosan Tiyosemikarbazon Türevleri ve Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

03/09/2018

JÜRİ

Başkan : Prof. Dr. Fatma KARİPCİN

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKIR

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hilal İNCEBAY

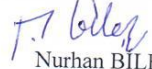
ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 04/09/2018..tarih ve 35-286... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

5/9/2018
Prof. Dr. Sahlan ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.


Nurhan BİLEN

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma, NEÜLÜP 15F13 numaralı BAP Yüksek Lisans Projesi olarak desteklenmiŐtir. Proje için gerekli maddi desteği sağlayan Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teŐekkürlerimi sunarım.

Bu alıŐma süresince, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, ilgisiyle ve samimi desteğiyle beni hep yüreklendiren değerli hocam Prof. Dr. Fatma Karipcin' e çok teşekkür ederim.

Beni yetiŐtiren, amaçlarımın doğrultusunda ilerlemem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve maddi manevi destekleri ile her zaman yanımda olan tüm aileme sonsuz teŐekkürü bir borç bilirim.

KİTOSAN TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ VE KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

Nurhan BİLEN

NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2018

ÖZET

Tiyosemikarbazon kitosan türevleri tiyosemikarbazit kitosanın sırasıyla fenilaldehit ve o-hidroksifenilaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Bu ligandlar yeni Mn(II), Co(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerini sentezlemek için kullanılmıştır. Ligandların ve sentezlenen komplekslerin yapısal özellikleri elemental analiz, manyetik susseptibilite, molar iletkenlik ölçümü ve FT-IR ile tespit edilmiştir. Komplekslerin termal ve yüzey özellikleri sırasıyla TG/DTA eğrileri ve SEM görüntüleri yardımıyla incelenmiştir. Ligandların ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *S. monoctogenes*, *Salmonella typhi* bakterileri *Candida albicans* mayasının standart suşlarında (patojen) yapılmıştır. Bileşikler test edilen gram-pozitif bakterilerin büyümesinde belirgin bir inhibisyon göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kitosan, Schiff bazı, Tiyosemikarbazon, Metal kompleksi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma KARİPCİN

Sayfa Adeti: 65

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CHITOSAN THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES AND THEIR COMPLEXES

(M. Sc. Thesis)

Nurhan BİLEN

NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

September 2018

ABSTRACT

Thiosemicarbazone chitosan derivatives have been prepared by condensation reaction of thiosemicarbazide chitosan with phenylaldehyde and o-hydroxyphenylaldehyde, respectively. These ligands have been used to synthesize the new metal complexes of Mn(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II). The structural properties of the ligands and the synthesized complexes have been investigated by elemental analysis, magnetic susceptibility, molar conductance measurement and FT-IR. Thermal and surface properties of the complexes have been also discussed from the investigation of their TG/DTA curves and SEM images, respectively. Antimicrobial activity studies of ligands and their metal complexes have been carried out on standard strains (human pathogenic) of bacteria *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *S. monoctogenes*, *Salmonella typhi* and the yeast *Candida albicans*. The compounds showed a significant inhibition of the growth of the gram-positive bacteria tested.

KeyWords : *Chitosan, Schiff base, Thiosemicarbazone, Metal complex*

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Fatma KARİPCİN

Page Number: 65

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİM SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2	2
KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI.....	2
2.1. Kitin ve Kitosan	2
2.1.1 Kitinin ve Kitosanın Yapısı.....	2
2.1.2 Kitosanın Özellikleri	4
2.1.3. Kitin ve Kitosan Polimerlerin Uygulama Alanları.....	5
2.1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite	5
2.1.3.2. Kitosanın Diyet Uygulamalarında Kullanılması	7
2.1.3.3. Kitosanın Kolesterol Düşürücü Etkisi.....	7
2.2. Schiff Bazları.....	7

2.2.1.	Schiff bazlarının oluşum mekanizması	7
2.2.2	Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri.....	9
2.2.3.	Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri	10
2.2.4.	Schiff Bazlarının Biyolojik Aktivitesi.....	10
2.2.5.	Schiff Bazı Metal Kompleksleri.....	11
2.2.6.	Schiff Bazları ve Komplekslerinin Kullanım Alanları.....	11
2.3.	Tiyosemikarbazonlar	12
2.3.1.	Tiyosemikarbazonların Sentezi	13
2.3.2.	Tiyosemikarbazon ve Metal Kompleksleri.....	14
2.3.3.	Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri	15
2.4.	Literatür Araştırması	16
BÖLÜM 3		20
MATERYAL – YÖNTEM VE BULGULAR		20
3.1.	Kullanılan Maddeler.....	20
3.2.	Kullanılan Aletler	20
3.3.	Çalışma Metodu	21
3.4.	Deneysel Bölüm	21
3.4.1.	Kitosan	21
3.4.2.	Tiyosemikarbazit Kitosanın Sentezi.....	23
3.4.3.	Fenilaldehit Tiyosemikarbazon Kitosan (FK) Sentezi.....	25
3.4.4.	<i>o</i> -Hidroksifenilaldehit Tiyosemikarbazon Kitosan (HK) Sentezi.....	26

3.4.5.	Komplekslerin Sentezi	28
3.4.5.1.	[Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O Sentezi	28
3.4.5.2.	[Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O Sentezi	29
3.4.5.3.	[Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O Sentezi	31
3.4.5.4.	[Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O Sentezi	32
3.4.5.5.	[Mn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O Sentezi	34
3.4.5.6.	[Co(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O Sentezi	36
3.4.5.7.	[Cu(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O Sentezi	37
3.4.5.8.	[Zn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O Sentezi	39
3.5.	Antimikrobiyal Ölçümler	41
BÖLÜM 4.	42
SONUÇLAR VE TARTIŞMA	42
4.1.	FT-IR Spektrumları	42
4.2.	Termogravimetrik (TG/DTA) Analiz.....	43
4.3.	Manyetik Susseptibilite	52
4.4.	SEM Ölçümleri	53
4.5.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	53
4.6.	Sonuç ve Öneriler.....	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kitosanın bazı fiziksel özellikleri.....	5
Tablo 4.1. Komplekslerin termal analiz (TG/DTA) sonuçları	46
Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkileri.....	55



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. a) Kitin yapısı b) Selülozun yapısı c) Kitosanın yapısı.....	3
Şekil 2.2. Schiff bazı oluşumunun birinci basamağı.....	8
Şekil 2.3. Schiff bazı oluşumunun ikinci basamağı.....	8
Şekil 2.4. a) <i>Cis</i> isomer yapısı b) <i>Trans</i> isomer yapısı.....	9
Şekil.2.5. Transaminazenzimireaksiyonu.....	11
Şekil 2.6. Tiyosemikarbazonun genel yapısı.....	12
Şekil 2.7. Tiyosemikarbazonların genel eldesi.....	13
Şekil 2.8. Tiyosemikarbazonun metale iki dişli bağlanması.....	14
Şekil 3.1. Kitosanın yapısı.....	21
Şekil 3.2. Kitosan'ın FT-IR spektrumu.....	22
Şekil 3.3. Kitosan'ın SEM görüntüsü.....	22
Şekil.3.5. Tiyosemikarbazit kitosanın sentezi.....	24
Şekil 3.6. Tiyosemikarbazit kitosanın FT-IR Spektrumu.....	24
Şekil 3.7. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın yapısı.....	25
Şekil 3.8. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın FT-IR Spektrumu.....	26
Şekil 3.9. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın SEM görüntüsü.....	26
Şekil 3.10. <i>o</i> -Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın yapısı.....	27
Şekil.3.11. <i>o</i> -Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın FT-IR Spektrumu.....	27
Şekil 3.12. <i>o</i> -Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın SEM görüntüsü.....	28
Şekil 3.13. $[Mn(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ kompleksinin yapısı.....	28

Şekil 3.14. [Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O FT-IR Spektrumu	29
Şekil 3.15. [Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O SEM görüntüsü.....	29
Şekil 3.16. [Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O kompleksinin yapısı	30
Şekil 3.17. [Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O FT-IR Spektrumu	30
Şekil 3.18. [Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O SEM görüntüsü	31
Şekil 3.19. [Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı	31
Şekil 3.20. [Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	32
Şekil 3.21. [Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O SEM görüntüsü.....	32
Şekil 3.22. [Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı.....	33
Şekil 3.23. [Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	33
Şekil 3.24. [Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O SEM görüntüsü.....	34
Şekil 3.25. [Mn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı	34
Şekil 3.26. [Mn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	35
Şekil 3.27. [Mn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O SEM görüntüsü.....	35
Şekil 3.28. [Co(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı	36
Şekil 3.29. [Co(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	37
Şekil 3.30. [Co(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O SEM görüntüsü	37
Şekil 3.31. [Cu(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı	38
Şekil 3.32. [Cu(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	38
Şekil 3.33. [Cu(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O SEM görüntüsü	39
Şekil 3.34. [Zn(HK)(OAc) H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin yapısı	39

Şekil 3.35. [Zn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O FT-IR Spektrumu	40
Şekil 3.36. [Zn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O SEM görüntüsü.....	40
Şekil 4.1. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diyagramı.....	46
Şekil 4.2. [Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı	47
Şekil 4.3. [Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı	47
Şekil 4.4. [Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı	48
Şekil 4.5. [Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı	49
Şekil 4.6. <i>o</i> -Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diagramı	49
Şekil 4.7. [Mn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı.....	50
Şekil 4.8. [Co(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı.....	51
Şekil 4.9. [Cu(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı.....	51
Şekil 4.10. [Zn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O kompleksinin termal analiz diyagramı.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

kDa	kiloDalton
DD	Deasetilasyon derecesi
y (IR)	Yayvan
ş (IR)	Şiddetli
o (IR)	Orta
z (IR)	Zayıf
FT-IR	Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometresi
TG/DTA	Termal gravimetri/Diferansiyel termal analiz
BM	Bohr manyetonu
K	Kitosan
FK	Fenilaldehittiyosemikarbazonkitosan
HK	<i>o</i> -Hidroksifenilaldehittiyosemikarbazonkitosan

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Kitosan kitinin başlıca türevi olan ve kitinin deasetilasyon yöntemi ile elde edilen, doğal kaynaklı bir polimerdir. Kitosanın en büyük avantajı yenilenebilir bir kaynak olması ve çevre dostu doğal bir biyopolimer olmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla kitosanın antioksidan, antimikrobiyal, kolesterolü düşürücü ve antikanserojen etkisi belirlenmiştir.

Kimyasal olarak elde edilen kitosan türevleri, zehirli olmadıkları ve biyolojik olarak parçalanabildikleri için gıda ve ilaç endüstrisi, kimyasal reaksiyonlarda kataliz ve ağır metallerin atık sularından uzaklaştırılması gibi araştırma ve teknolojik uygulamalarda geniş bir şekilde kullanılmaktadır.

Koordinasyon kimyasının son yıllarda üzerinde birçok çalışma yapıldığı konular arasında Schiff bazı türevi ligandlar ve metal kompleksleri bulunmaktadır. Schiff bazlarının bu kadar ilgi görmesinin sebebi geçiş metalleriyle kolay ve kararlı kompleksler oluşturması ve ayrıca birçok farklı Schiff bazı molekülünün benzer yöntemlerle ve yüksek verimle sentezlenebilmesidir. Schiff bazlarının geçiş metalleri ile oluşturdukları koordinasyon bileşikler de birçok alanda kullanılmaktadır. Schiff bazlarının yapısında yapılan bir değişiklik hem bileşiğin bazı özelliklerini değiştirir, hem de bu ligand ile sentezlenen metal komplekslerinin yeni özelliklere sahip olmasını sağlar. Bu sebeple Schiff bazlarının önemi gün geçtikçe artmakta ve yeni Schiff bazı metal kompleksleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada kitosanın semikarbazit grubu içeren bileşikler ile kimyasal modifikasyonu sonucu yeni polimerik semikarbazon kitosan türevi ligandlar ve bunların metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR, manyetik susseptibilite, TG/DTA, SEM gibi çeşitli fizikokimyasal ve spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2

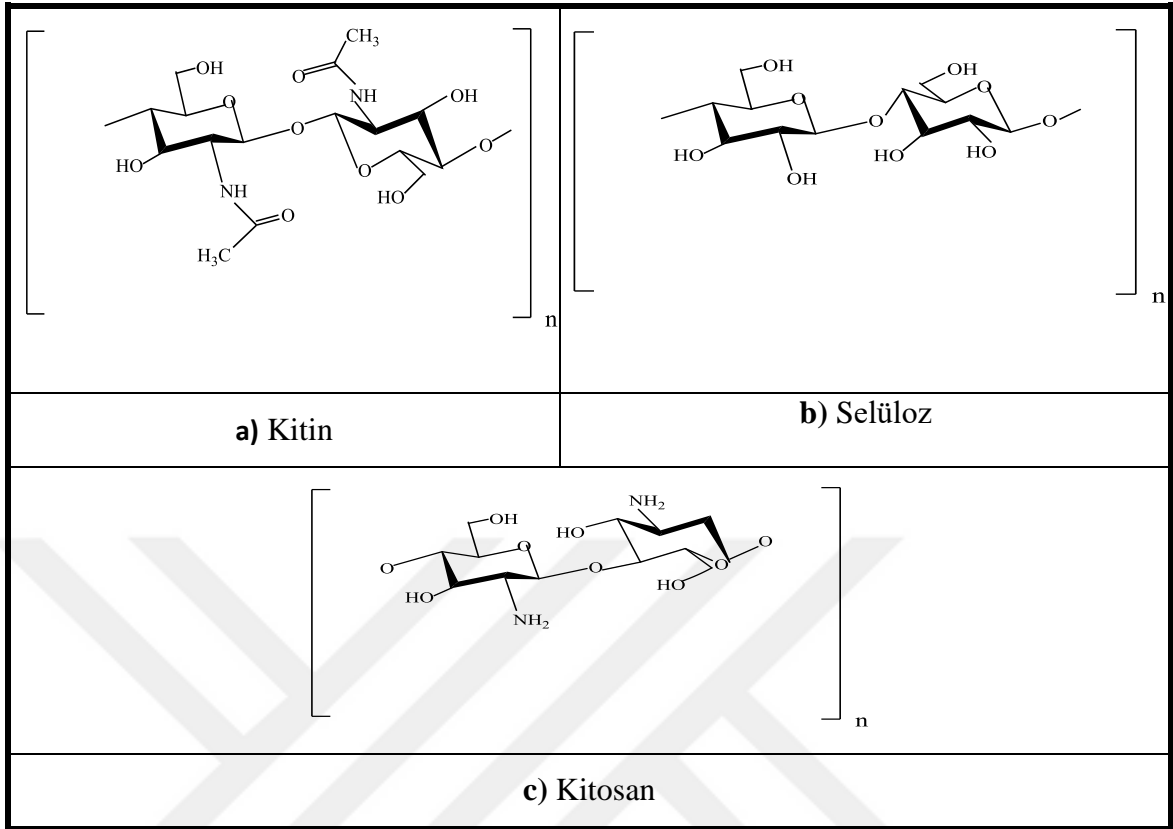
KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Kitin ve Kitosan

Kitin, Yununcadan türeyen bir kelime olup zar, kılıf, zarf anlamlarına gelmektedir [1]. 1843 yılında Lassaigne'nin kitinin yapısındaki azotun varlığını göstermesi ile kitinin yapısı daha da anlaşılır hale gelmiştir. Kitosan ise ilk kez Rouget tarafından, 1859 yılında derişik potasyum hidroksit çözeltisinde kitinin ısıtılması ile bulunmuştur. Ledderhose, 1878 yılında kitinin glikozamin birimlerinden meydana geldiğini tespit etmiştir. Hoppe-Seyler 1894 yılında kitosan terimini kitinden uyarlamıştır. 1960'ların başında kitosanın alyuvarları bağlama yeteneği üzerinde incelemeler yapılmıştır. Günümüzde kitosan birçok endüstriyel uygulamaya sahiptir ve ortaya konan yararlarından dolayı kitosana duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır [2,5].

2.1.1 Kitin ve kitosanın yapısı

Kitin, [poli-(1-4)-N-asetil-D-glukozamin], selüloza benzeyen ve selülozdan sonra doğada en çok bulunan ikinci biyopolimerdir [3]. Kitin ve kitosanın ticari açıdan ilgi görmesinin başlıca sebebi yüksek azot oranıdır (% 6,98). Bu oran kitinin şelatlaşma özelliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Kitin oldukça yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve bazik ortamda deasetillenerek kitosana dönüşür [4]. Deasetilasyon derecesine (DD) bağlı olarak kitosan içerisindeki azot içeriği % 5-8 arasındadır. Kitosan çoğunlukla birincil alifatik amino gruplarına sahiptir. Bu amino gruplarının bulunması, kitosanı kimyasal modifikasyon için uygun hale getirir. Şekil 2.1'de kitin, kitosan ve selülozun kimyasal yapıları verilmiştir ki bu şekildedeki görüleceği gibi kitosan ve selüloz arasındaki tek fark C-2 pozisyonundaki hidroksil grubu (-OH) yerine amin grubunun (-NH₂) yer almasıdır. Kitin ile selüloz arasındaki tek fark ise; C-2 pozisyonundaki hidroksil grubu yerine asetamido (NHCH₃CO) grubunun yer almasıdır [5].



Şekil 2.1. a) Kitin yapısı b) Selülozun yapısı c) Kitosanın yapısı [5]

Deniz kabukluları ve böceklerin gövdelerindeki destek maddesi olan kitin, beyaz, sert, elastik olmayan, azotlu bir polisakkarittir ve sahil kesimlerinde yüzey kirliliğinin başlıca nedenidir. Genelde yengeç, istakoz ve karides gibi deniz hayvanlarının kabuk kısmı % 30-40 protein, % 30-50 kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat ile % 20-30 kitinden oluşmaktadır [6]. Kabuk artıklarından kitin eldesi için, kabuk artıkları asit ve baz ile muamele edilerek, bu artıklardan protein ve mineral maddelerin uzaklaştırılması sağlanır. Sonuçta uygun metotlar uygulanarak yüksek kalitede kitin elde edilebilmektedir. Bu ürünlerin özellikleri, asitlendirme derecesi ve işleme koşulları ile değişmektedir [7].

Selüloz, dekstran, pektin, aljinik asit, ağar, ağaroz gibi doğadaki polisakkaritlerin çoğu nötr ya da asidiktir, ancak kitin ve kitosan baziktir. Kitinin ve kitosanın polioksituz oluşturma, film oluşturabilme, metal iyonlarını şelatlama ve optik yapısal karakteristikleri gibi kendine has özellikleri vardır. Kitin oldukça hidrofobiktir, suda ve organik çözücülerin çoğunda çözünmez. Kitinaz ve kitosanaz gibi bazı enzimler kitin ve kitosanın bozunmasına sebep olur. Kitin ve kitosan, deniz ürünleri ve meyveler gibi

yiyeceklerin korunmasında, asitliğin ayarlanmasında ve antibakteriyal ve antifungal madde olarak da kullanılır [3].

Kitosandaki azot çoğunlukla primer alifatik amino grupları şeklindedir. Bu nedenle kitosan, amin reaksiyonlarını verir. Bunların en önemlileri N-açılasyon ve Schiff bazı reaksiyonudur. Oda sıcaklığında kitosan, aldehitler ile aldimin, ketonlarla ketimin oluşturur. Az ya da çok hacimli süstitüent varlığı kitosanın hidrojen bağlarını zayıflatır, bu nedenle alkil zincirlerinin hidrofobikliğine rağmen N-alkil kitosanlar suda şişerler, ancak kitosanın film oluşturma özelliğini muhafaza ederler [8].

2.1.2 Kitosanın özellikleri

Kitosanın molekül ağırlığı 50-2000 kDa arasında değişebilmektedir. Molekül ağırlığına göre düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan diye sınıflandırılır. Kitosan suda çözünmez, ancak asidik ortamda (pH<6,5) daha iyi çözünür. Fosforik, sülfürik, sitrik asit gibi asidik çözeltiler kitosan için iyi çözücüler değil iken sitrik, formik ve asetik asidin seyreltik çözeltileri uygun çözücülerdir. Standart çözücü olarak çoğunlukla asetik asit çözeltisi kullanılır. Çözünürlük DD'ye, derişime, asidin cinsine ve pH'ye bağlıdır. Asit derişiminin azalması ile çözünürlük azalmaktadır [5,6]

Kitosanın kitin ve selülozdan farklı olarak sahip olduğu amin gurubu, çözünme sırasında protonlanır ve pozitif yüklenmiş olur [9]. Bu özellik, kitosanın katyonik ve hidrofilik bir polisakkarit olmasını [10] ve negatif yüklü polimerler, makromoleküller, polianyonlarla vs. daha kolay etkileşmesini sağlar.

Kitosan;

- Yağlar, proteinler ve birçok biyoaktif madde ile bağlanabilir,
- Negatif yüklü polimerlerle ag veya matris oluşumu gerçekleştirebilir,
- Vücuttaki önemli fonksiyonel karbohidratlarla (hyalüronik asit, mukopolisakkaritler) uyumludur [5,11].

Bu özelliklerinin yanında su ve yağ bağlama kapasitesi oldukça fazla olup çok iyi film oluşturma özelliklerine sahiptir. Tablo 2.1'de kitosanın bazı fiziksel özellikleri verilmiştir. Genel bakıldığında kitosan aşağıda sıralanan özelliklerden dolayı birçok endüstriyel uygulamada kullanıma sahiptir;

- Yenilenebilir özelliktedir, çok miktarda bulunmaktadır,
- Çözünmesi için zararlı organik çözücülere gerek yoktur,
- Katyonik polimer olup negatif yüklü yüzeyler ile kolayca etkileşir,
- Zehirli değildir, biyouyumludur ve biyobozunurdur,
- Asit giderici, antiülser, antitümör, antimikrobiyal, antioksidan, antibakteriyel ve antifungal etki gibi birçok biyoetkileri vardır,
- Kitosan mikro ve nanoparçacıklarını hazırlamak oldukça kolaydır [5].

Tablo 2.1. Kitosanın bazı fiziksel özellikleri [5]

Özellik	Değer
Molekül ağırlığı	50-2000 kDa
DD	%40-100
Viskozite	< 2000 mPaS
Su bağlama kapasitesi	%450-1150
Yağ bağlama kapasitesi	%314-535
Yığın yoğunluğu	0,06-0,39 g/cm ³
Renk	Donuk sarı-beyaz
Çözünürlük (suda)	pH<6,5

2.1.3. Kitin ve kitosan polimerlerinin uygulama alanları

2.1.3.1. Antimikrobiyal aktivite

Gıda maddelerinin korunması ve raf ömrünün uzatılmasında kitosandan yararlanılabilmektedir. Buradaki en önemli etki kitosanın antimikrobiyal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte pozitif yüklü kitosan moleküllerinin negatif yüklü hücre membranına bağlanarak fonksiyonunu bozması; hücre içi maddelerin dışarı sızmasını teşvik etmesi ve aynı zamanda besin elementlerinin hücreye geçişini yavaşlatması; şelat yapıcı bir ligand olarak rol oynayarak eser elementlere bağlanması ve bu suretle mikrobiyal gelişme ile zehir üretiminin inhibe edilmesi; suyu bağlayarak enzimleri inhibe etmesi; DNA ile bağlanması ve mRNA sentezini engelleyerek üremenin durdurulması gibi çeşitli teoriler ileri sürülmüştür [3,12-14,15]. Helander ve ark. da elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemede kitosanın hücrenin dış membranını ağ gibi sardığını ve hücrenin dış yüzeyinde hasarlar oluşturduğunu gözlem yapmışlardır [15,16]. Kitosanın

antimikrobiyal etkinliği molekül ağırlığı, sıcaklık, asetilasyon derecesi, pH gibi faktörlerden az ya da çok etkilenmektedir [12,14,15,16-25].

Kitosanın patojen mikroorganizmalar üzerindeki etkisi farklı araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Wang yaptığı *in vitro* alışmada kitosanın % 1-1,5 gibi daha yüksek konsantrasyonlarda *Staphylococcus aureus*, % 0,5-1 arası konsantrasyonlarda *Escherichia coli* üzerinde tam inhibisyon oluşturduğunu tespit etmiştir [15,25]. Jeon ve ark. da kitosanın molekül ağırlığının bakterilerin inhibisyonunda çok önemli bir faktör olduğunu, etkili bir inhibisyon için molekül ağırlığının 10.000 Da ve üzerinde olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir [15,18]. Gerasimenko ve ark. düşük molekül ağırlığına sahip % 85 deasetilasyon dereceli, düşük molekül ağırlıklı kitosanın *S. aureus* ve *E. coli* gibi gram pozitif ve gram negatif bakterilerin üremelerini baskıladıklarını saptamışlardır [15,17].

Azalan pH ile kitosanın antimikrobiyal aktivitesinin artmasının pH 6,0 ve altında kitosanın amino gruplarının iyonize olması ve pozitif yük taşımasıyla ilişkisi vardır [15,20]. Pranoto ve ark. ise farklı koruyucu maddelerle kombine ederek hazırladıkları kitosan filmlerinin antimikrobiyal etkinliğini *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *L. monocytogenes* ve *B. cereus* üzerinde araştırmışlar ve 100 mg/g seviyesinde sarımsak yağı, 100 mg/g seviyesinde potasyum sorbat ve 51,000 IU/g seviyesinde nisin ile karıştırılarak hazırlanan kitosan filmlerinin antimikrobiyal etkinliğinin filmlerin fiziksel özelliğinde bir değişiklik yaratmaksızın arttığını bildirmişlerdir [15,26].

Bakteriler kadar küf ve mayalar da kitosandan etkilenmektedir. Birçok küf türlerinin % 1,0'in altındaki kitosana hassas oldukları, buna karşılıklı *Aspergillus flavus* gibi türlerin ise % 1'in üstünde konsantrasyonlarda bile kitosana karşı dirençli oldukları tespit edilmiştir [12,15]. Fang ve ark. ise ortama (pH 5,4) 0,1-5 mg/mL kitosan ilavesinin *A. niger*'in üremesini durdurduğu, fakat 2 mg/mL'den daha düşük konsantrasyonlarda *A. flavus*'un üremesini ve aflatoksin üretimini inhibe etmede etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır [15,27].

2.1.3.2. Kitosanın diyet uygulamalarında kullanılması

Kitosan insan vücut ağırlığını azaltmak için diyet destekleyici olarak kullanılmaktadır. Bunun için endüstriyel olarak kitosan tabletleri [28] ve kitosan diet lifleri [29] üretilmiştir. Hızlı bir şekilde çözünebilen kitosan kilo vermeye sebep olur ve vücut ağırlığını azaltır. Kitosan aşırı yağı absorplayarak obez bireylerdeki fazla yağı tüketir. Kitosan şeker emilimini yavaşlatarak ve yağı absorplayarak kilo kontrolünde kullanılmaktadır [4].

2.1.3.3. Kitosanın kolesterol düşürücü etkisi

Kitosanın farklı hayvanlar üzerindeki kolesterol düşürücü etkileri incelenmiştir. Mide içerisinde asidik şartlardan dolayı kitosanın amin grubu ($-NH_2$) bir proton alarak pozitif yüklü amino grubunu ($-NH_3^+$) oluşturur. Sonuç olarak kitosan hidroklorik asitte çözünebilen tuz haline gelir. Katı yağlar, yağ asitleri (oleik, linoleik, palmitik, stearik ve linoleik asit) ve lipitler bunun yanı sıra safra asitleri negatif yüklerinden dolayı ($X-COO^-$) kitosanın pozitif yüklü amino gruplarına ($-NH_3^+$) güçlü bir şekilde bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda karaciğer hücrelerindeki kolesterol bileşimi azalır [30].

2.2. Schiff Bazları

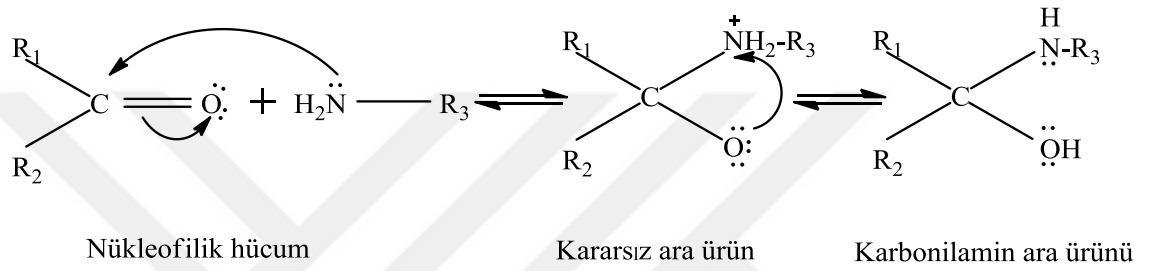
İlk defa 1864 yılında H. Schiff tarafından primer aminlerle ($R-NH_2$) aldehit ve ketonların reaksiyonundan elde edilen ve o zamandan beri Schiff bazları (imin) ($RCH=NR$) adı ile bilinen azometin bileşiklerinin oluşum mekanizmaları ve bu ligandların kompleks oluşturma özellikleri çokça incelenmiştir [31,32]. Yapısında bulunan $C=N$ grubundan dolayı ligand olarak davranabilen bu bileşikler, 1831 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından ilk kez ligand olarak kompleks sentezinde kullanılmıştır. Yine bu yıllarda çeşitli Schiff bazı ligandlarını sentezleyerek bu ligandların bakır komplekslerini elde etmeyi başarmışlardır [33].

2.2.1. Schiff bazlarının oluşum mekanizması

Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklı bir işlemdir. İlk basamak, nükleofilik aminin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır.

1. Basamak: Katılma

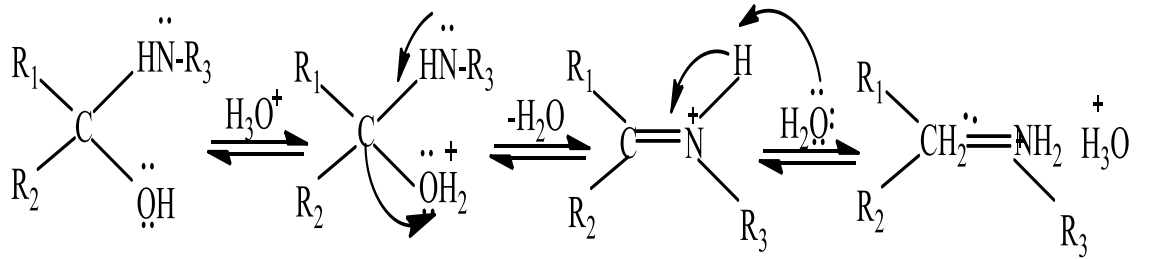
Primer amin, azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle bir nükleofil olarak davranır. Tepkimenin birinci basamağı, karbon-oksijen π bağının açılmasıyla karbonil karbonuna nükleofilik bir hücumdur. Bunun sonucu olarak asidik bir amonyum grubuyla bazik alkoksit anyonu içeren kararsız bir ara ürün oluşturur. Bu ara üründe azottan oksijene hızlı bir elektron geçişi olur. Oluşan karbonil amin orta derecede kararlı bir ara üründür [34].



Şekil 2.2. Schiff bazı oluşumunun birinci basamağı [34]

2. Basamak: Ayrılma

İkinci basamakta -OH grubu protonlanır ve sonra su olarak ayrılır. Karbonilamin ara ürününün azot ve oksijen atomu hafifçe baziktir. Oksijenin protonlandırılması ile bir konjuge asit oluşturulur. Protonlandırılmış karbonilamin iyi bir ayrılan grup olan suyu içerir. Bu nedenle molekülden su ayrılır ve aynı anda azottaki ortaklanmamış elektronlar kullanılarak bir karbon-azot π bağı oluşur. Oluşan protonlandırılmış Schiff bazının hızlı bir proton kaybetmesi sonucu tepkime ürünü olarak Schiff bazı meydana gelir [34].

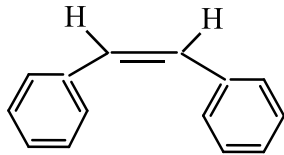


Schiff bazının asit katalizörlüğünde oluşumu pH'ye bağımlı bir tepkimedir. Mekanizmanın birinci basamağında (Şekil 2.2.) protonlanmamış serbest amin karbonil grubuna katılır. Çözelti çok asidik olursa amin derişimi ihmal edilecek kadar çok azalır. Bu durumda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyici basamak haline gelir [34,35].

İkinci basamakta (Şekil 2.3) protonlanmış -OH grubu H₂O olarak ayrılır. İlk basamağın (amin katılmasının) aksine, asit derişiminin artması ikinci basamağın hızını artırır. Çünkü -OH₂⁺ zayıf bir baz ve kolay ayrılabilen bir grup olup, ana yapıdan H₂O şeklinde kolayca ayrılabilir [34,35].

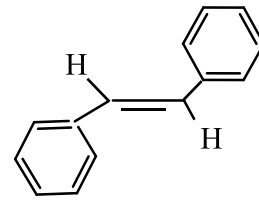
Asitliğin yüksek olması 2. basamağın daha hızlı, ancak 1. basamağın daha yavaş yürümesine neden olur. Buna karşılık asitliğin azalmasıyla 1. basamak daha hızlı, 2. basamak ise daha yavaş yürür. En uygun pH bu iki aşırı ucun arasındaki pH'dir (pH 3-5 arası). Uygun pH'de tepkimenin toplam hızı en yüksek olur. Bu pH'de aminin bir kısmı protonlanmıştır ama nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin vardır ve yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşebilmesi için de yeterli asit vardır [34,35]. Schiff bazları oluşumunun ultraviyole ışık altında hızlandığı görülmüştür. Bu olayda aldehidin az bir kısmı ışık yardımıyla otooksidasyona uğramakta ve oluşan asit, kondensasyon reaksiyonunda katalizör görevi görmektedir [36].

2.2.2. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri



(a)

Şekil 2.4. a) *Cis* isomer yapı



(b)

b) *Trans* isomer yapı

Karbon-azot çift bağı etrafındaki dönmenin karbon-karbon çift bağındakine göre kolay olması stereoizomerlerin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise, daha elektronegatif olan azotun azometin bağında polarizasyona neden olmasıdır. Fakat

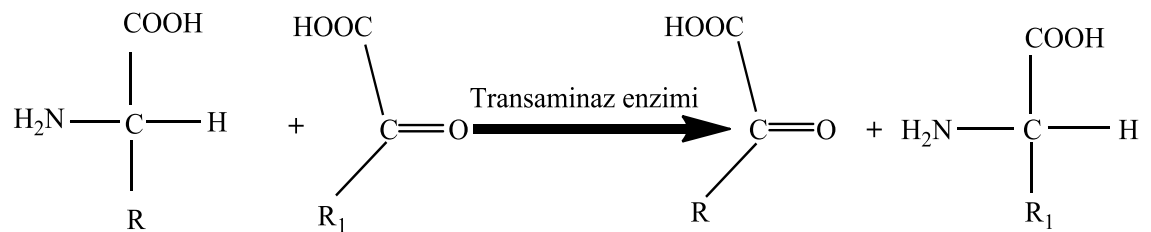
Schiff bazlarının stereoizomerlerinin aralarında çok az enerji farkı olması nedeniyle birkaç istisna dışında izole edebilmek mümkün değildir. Eğer azometin grubundaki azot atomunda elektronegatif bir grup var ise (oksimler ve hidrazonlardaki gibi) elektronegatif grubun azot atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi, polarizasyonun azalmasına, dolayısıyla kovalent çift bağ karakterinin artmasına neden olur. Azot atomunda elektronegatif bir grubun bulunması durumunda azometin bağı etrafındaki dönme kolaylığını azaltır ve böylece stereoizomerler izole edilebilirler [37].

2.2.3. Schiff bazlarının kimyasal özellikleri

Azot atomunda elektronegatif bir substitüent bulunduğu takdirde azometin bileşiğinin kararlılığı artmaktadır. Örnek olarak; azot atomunda hidroksil grubu taşıyan oksimler ile -NH grubu taşıyan fenilhidrazon ve semikarbazonlar, azot atomunda alkil yada arilsübstitüent taşıyan Schiff bazlarına göre hidrolize çok daha dayanıklıdırlar. Schiff bazları mutlak olarak alkalilere karşı kararlı oldukları halde özellikle düşük pH aralıklarında hidrolize olurlar ve kendisini oluşturan karbonil ve amin bileşiğine ayrılırlar. Bu reaksiyon iki yönlüdür. Eğer azot atomunda en az bir tane çiftleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminler kullanılırsa reaksiyon tümüyle tamamlanır ve hidroliz gerçekleşmeyeceği için yüksek verimle izole edilebilirler [37].

2.2.4. Schiff bazlarının biyolojik aktivitesi

Schiff bazlarının en önemli biyolojik aktivitesi aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür. Schiff bazları, α -aminoasitlerin biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. α -Aminoasitler organizmada proteinlerin sentezinde kullanılır. Yiyeceklerin yeterli miktarda alınması zorunlu aminoasit içermemesi halinde organizma bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasiti transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür (Şekil.2.5) [38].



Şekil.2.5.Transaminaz enzimi reaksiyonu [40]

Schiff bazlarından tiyazol ve benzotiyazol türevleri çoğunlukla antifungal aktivite göstermektedir. Schiff bazlarının yapısında halojen, metoksi ve naftil gruplarının bulunmasının antifungal etkinliğin artmasına neden olduğunu tespit edilmiştir [39]. Böceklerle karşı zehir etkisi gösteren sülfan tiyazol, salisilaldehit, tiyofen, 2-aldehitlerin kondenzasyonu ile oluşan Schiff bazları kompleksleridir [39]. Salisiliden ve antranilik asit Cu(II) komplekslerinin antiülser aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir. Ve salisil aldehit, glisin, L-alanin ve 2,4-dihidroksi benzaldehitten hazırlanan Schiff bazlarının Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Co(II) metal komplekslerinin antitümör etkiye sahip olduğunu belirtilmektedir. Oluşan bu metal komplekslerin aktiflik sırası $Ni > Cu > Zn > Co$ şeklindedir [39].

2.2.5. Schiff bazı metal kompleksleri

Ligandlar, merkez atoma elektron çifti verebilen Lewis bazlarıdır. İmin bağındaki azot atomu çiftleşmemiş elektron bulundurduğu için elektron verici olup bazik karakterdedir. Azometin azotu olarak da tanımlanabilen bu atom bir Schiff bazı için öncelikli koordinasyon noktasıdır [40].

Azot atomunun bir çift bağ ile bağlanmış olduğu azometin sistemi de π -orbitalleri sayesinde geri bağlanmaya uygun d-metal iyonları için koordinasyon bölgesi olabilir. Sonuç olarak, azot atomunun da bulunduğu bu grup hem σ -donör hem de π donör akseptör fonksiyonu gösterebilmektedir. Bu durum Schiff bazlarının oluşturduğu metal komplekslerinin yüksek kararlılıklarının nedenlerindedir [40,41,42].

Azometin grubunun ligand olarak kararlı kompleksler oluşturabilmesinde ikinci önemli faktör, molekülde hidrojen atomunun kolay uzaklaştırılabildiği azometin bağına yakın bir fonksiyonel grup (tercihen fenolik -OH grubu) bulunmasıdır. Böylece meydana gelen beşli veya altılı şelat halkaları kararlı komplekslerin oluşmasını sağlar [40,42].

2.2.6. Schiff bazları ve komplekslerinin kullanım alanları

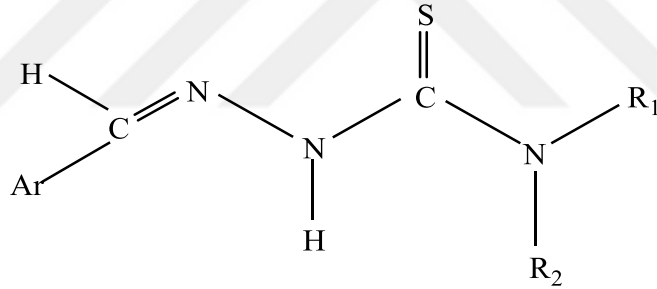
Schiff bazı ligandları ve kompleksleri genellikle renkli ve katı yapıdadır. Bu yüzden ligand olarak kullanılan renkli Schiff bazları ve renkli Schiff bazı geçiş metal kompleksleri boya endüstrisinde, özellikle de tekstil boyacılığında pigment olarak kullanılmaktadır [43,44].

Schiff bazlarının ve eser elementlerle yaptıkları şelatların geniş farmakolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Schiff bazları ve bazı metal kompleksleri antitümör, antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel özelliklere sahiptir [45].

Schiff bazı platin komplekslerinin anti tümör aktivite göstermesi, Schiff bazı kobalt komplekslerinin oksijen ayrılma-taşıma reaksiyonlarında oksijen taşıyıcı olarak kullanılması, Schiff bazı Mn ve Ru komplekslerinin suyun fotolizini katalizlemesi, Schiff bazı Fe komplekslerinin oksijen indirgenmesinde katalizör olarak kullanılması Schiff bazı metal komplekslerin kullanım alanını genişletmiş ve bu bileşiklerin önemini artırmıştır [46].

2.3. Tiyosemikarbazonlar

Tiyosemikarbazonlar, yapılarında karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, kapalı formülleri $H_2C=NNHC(=S)NH_2$ şeklinde gösterilebilen organik bileşiklerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6.Tiyosemikarbazonun genel yapısı [47]

Tiyosemikarbazonlar için iki türlü adlandırma sistemi söz konusudur. IUPAC adlandırma sistemine göre yapı, sübtitüe hidrazinkarbotiyoamit şeklinde adlandırılmaktadır. Karbotiyoamit azotuna bağlı sübtitüent (*N*-sübtitüe) ya da hidrazin grubuna bağlı sübtitüent alfabetik sıraya göre belirtilerek hidrazinkarbotiyoamit ekiyle adlandırma tamamlanır [47].

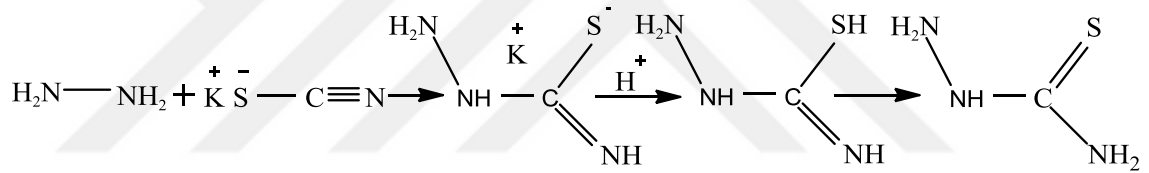
Plumitallo ve arkadaşları, tiyosemikarbazonların, izotiyosemikarbazon formlarını göstererek, yapıdaki kükürt atomuna, karbon sayısı dörtten büyük olmamak kaydıyla bir alkil zincirinin bağlanmasının biyolojik aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığını belirtmişler [48].

Tiyosemikarbazonların kullanım alanları oldukça geniştir, böcek öldürücü, inhibitör ve sahip oldukları antimikrobiyal, antiviral ve antitümör aktivite sayesinde ilaç sanayinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca üretim boyası, fotoğraf materyalleri, plastikler ve kumaşlarda da kullanımları söz konusudur. Bunun yanında mezojenik ester grupları içeren tiyosemikarbazonların sıvı kristal özellikleri sergiledikleri tespit edilmiştir [49].

2.3.1. Tiyosemikarbazonların sentezi

Birçok tiyosemikarbazon ligandı, aldehitlerle veya ketonlarla tiyosemikarbazid bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu meydana gelir [50].

Tiyosemikarbazonlar, karbonil bileşiği ve tiyosemikarbazidin etanol/su karışımında geri soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmektedir. Reaksiyon kondenzasyon reaksiyonudur ve su çıkışı gerçekleşir [51].



Şekil 2.7. Tiyosemikarbazonların genel eldesi [48]

Tiyosemikarbazonların oluşum mekanizması şöyle açıklanabilir (Şekil 2.7.). Reaksiyon, karbonil bileşiğinin bir kısmının tuz halinde olduğu ve H^+ iyonu konsantrasyonunun yüksek olduğu ortamda daha kolay gerçekleşir. Karbonil bileşiğindeki oksijen atomunun elektronegativitesi karbon atomundan çok daha yüksektir ve bundan dolayı $\text{C}=\text{O}$ bağı polardır. Bu polarlık $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$, elektronca zayıf bir merkez olan karbonil karbonunu nükleofilik saldırılara karşı açık bir pozitif merkez haline getirir. Düzlemsel yapıları nedeni ile nükleofiller karbon atomuna altından ve üstünden rahatlıkla saldırır. Katılma reaksiyonu başında trigonal yapıda olan bileşik, geçiş aşamasında tetragonal olmaya başlar ve oksijen atomu negatifleşir. Geçiş halinin ve ürünün oluşmasına negatif oksijen atomu neden olur. Ancak bu reaksiyona indüktif ve elektronik etkilerinde katkısı vardır [52].

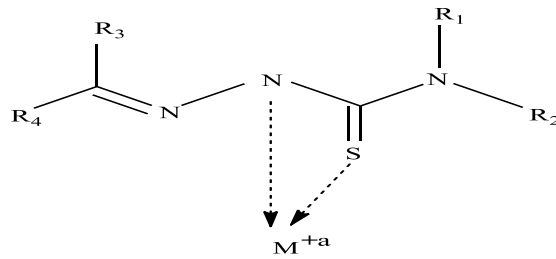
2.3.2. Tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri

Genelde tiyosemikarbazonlardan daha çok metal kompleksinin in vivo aktivitesinin yüksek olduğu belirtilmektedir.

Bu tür bileşiklerle ilgili olarak yapılan bazı yapı-aktivite çalışmalarında bulgular şöyle sıralanmıştır. Sülfür atomuna bağlanmış zincirin uzunluk ve doğası; aromatik halkaya farklı sübstitüentlerin girişi; bir alkil grubu ile ariliden hidrojeninin sübstitüsüyonu; sekonder amin ile primer amin grubunun sübstitüsüyonu ve diğer aromatik sistemler ile sübstitüsüyonu aktiviteyi etkileyen faktörlerdir [53].

Heterosiklik tiyosemikarbazonlar ve bunların metal komplekslerinin antitümör, antiviral, antibakteriyel, antimalarial ve antifungal gibi geniş spektrumlu biyolojik etkileri vardır. İsatın (1H-indol-2,3-dion) ve 1-metilisatinin-3-tiyosemikarbazon türevlerinin 40 yıl önce çiçek hastalığının tedavisinde etkili olduğunun bulunmasından beri, bu bileşikler araştırmacıların ilgi alanı olmuştur [54].

Tiyosemikarbazonlar, geçiş metallerinin iyonları ile yaptıkları komplekslerin pek çoğunda, metale kükürt atomu ve azot (hidrazinik) atomu üzerinden bağlandığından iki dişli (Şekil 2.7), az bir kısmında ise yalnız kükürt ya da oksijen atomu üzerinden bağlandığından tek dişli davranış gösterirler [55].



Şekil 2.8. Tiyosemikarbazonun metale iki dişli bağlanması [55]

Şekil 2.8’de görüldüğü gibi tiyosemikarbazonlar metal iyonlarına kükürt ve azot atomu üzerinden bağlanarak şelatlaştırıcı olarak davranmaktadırlar [56]. Tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri redoks reaksiyonu verebilecek aktiviteye sahip olduklarından dolayı bu maddelerle ilgili elektrokimyasal çalışmalar mevcuttur [57,58].

2.3.3. Tiyosemikarbazonların biyolojik aktiviteleri

Tiyosemikarbazonlar biyolojik aktivitelerinden dolayı özel ilgi çekmektedirler. Bu bileşikler antitümör, antifungal, antibakterial ve antiviral gibi geniş bir biyolojik aktivite çeşitliliğine sahiptirler. Bazı ilaçların metal komplekslerinin oluşturulduğunda etkinliklerinin arttığı ve birçok metal şelatının tümörlerin büyümesine mani olduğu bilinmektedir. Antikanser bir tür tiyosemikarbazon değil, onun metal şelatlarıdır. Bununla birlikte, kimyasal olarak heterosiklik tiyosemikarbazonlar oldukça ilgi çekicidirler. Çünkü birkaç olası donör atoma sahip olmaları, esnek olmaları ve hem nötral hem de deprotonlanmış formda koordine olma yeteneklerinden dolayı çok yönlü ligandlardır [59]. Heterosiklik tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri, antitümör, fungisidal, bakterisidal ya da antiviral etkinlik gibi potansiyel tedavi edici kullanımlarından dolayı çok geniş olarak çalışılmış bileşikler arasındadırlar [60].

Bazı kanser türlerinde antineoplastik kemoterapiye yeterli cevabın alınamaması ya da beklenenden daha fazla toksisite gözlenmesi, bugün pek çok araştırma grubunu, antineoplastik ajanların sentezi üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu amaçla yola çıkan Finch vd., sentezledikleri 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), *in vitro*, *in vivo* ve enzimatik yöntemlerle antikanser aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), bir antineoplastik ajan olarak klinik potansiyelinin bulunduğu öne sürmüşlerdir [61].

Ratlarda tiyosemikarbazon türevi Schiff bazı olan 4-(1-fenil-1-metil siklobütül-3-il)-2-(2-hidroksibenziliden hidrazino) tiyazol ile çinko ve bakır komplekslerinin oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmış ve ligandın oksidatif stres oluşturmadığı, bakır kompleksinin oksidatif stres oluşturduğu, çinko kompleksinin ise bir antioksidan gibi davrandığı gösterilmiştir [62].

Frederic vd., 3-hidroksipiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun *in vivo* koşullarda antilösemik (beyaz kan hücresi kanseri) aktivitesini incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda, 3-hidroksipiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun L1210 lösemi parametresine karşı aktivitesinin olduğu ve tedavi amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir [63].

2.4. Literatür Araştırması

Kitosanın kimyasal modifikasyonu ile özelliklerini iyileştirmek, biyolojik olarak ya da katalitik olarak daha etkin ve kullanışlı biyobozunur polimerler ve komplekslerini elde etmek amaçlı çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Chen ve arkadaşları (2005), tiyoüre kitosanı, kitosanın etanol içindeki amonyum tiyosiyanat ile tepkimesiyle hazırlamışlardır. Tiyöüre kitosanı FT-IR, ¹³C NMR ve elemental analiz ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca kitosan tiyoüre türevinin gümüş kompleksini hazırlayıp karakterizasyonunu yapmışlar ve çeşitli bakteri ve küflere karşı antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir [64].

Tong ve çalışma arkadaşları (2005), üç yeni kitosan-Schiff bazı ve bunların Co(II) ve Pd(II) kompleksleri hazırlayıp, FT-IR, XPS ve TG yöntemleri ile bileşiklerin yapılarını aydınlatmışlardır. Bu bileşiklerin, sikloheksanın oksidasyonuna karşı katalitik etkisini incelemişlerdir [65].

Zhong ve çalışma arkadaşları (2010), iki farklı molekül ağırlığına sahip kitosandan tiyosemikarbazon kitosan türevleri hazırlayıp, bileşiklerin yapılarını FT-IR ve elementel analiz yardımıyla aydınlatmışlardır. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir [66].

Makhubela ve çalışma arkadaşları (2011) kitosan ve 6-deoksi-6-amino kitosan üzerindeki amino gruplarının 2-piridinkarboksialdehit yada 2-(difenilfosfino)benzaldehit ile kondenzasyonundan kitosan Schiff bazı ligandlarını hazırlamışlardır. Bu ligandların [PdCl₂(COD)] ile reaksiyonundan kitosan türevi Pd(II) katalizörleri elde etmişlerdir. Tüm katalizörler elementel analiz, ICP-MS, UV-vis, FT-IR, TG, NMR ve TEM kullanılarak karakterize edilmiş. Suzuki-Miyaura ve Heck reaksiyonlarında sentezlenen komplekslerin katalitik etkinlikleri incelenmiştir [67].

Wang ve Wang (2011), ilk olarak kitosan ve benzaldehydin reaksiyonuyla kitosanın Schiff bazı türevini elde etmişlerdir. Daha sonra bir dizi reaksiyon sonucu çözünebilir p-aminobenzoil kitosan ester türevlerini hazırlamışlardır. Türevlerin yapılarını FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca

termal analiz ile bileşiklerin kararlılıklarını kıyaslamışlar ve türevlerin termal kararlılıklarının kitosandan daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir [68].

Qin ve çalışma arkadaşları (2012), tiyosemikarbazid kitosan ile fenilaldehit, o-hidroksifenilaldehit ve p-metoksifenilaldehitin kondenzasyon reaksiyonu sonucu üç yeni tiyosemikarbazon kitosan türevini elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin *Stemphylium solani weber*, *Rhizoctonia solani Kühn*, *Alternaria solani* ve *Phomopsis asparagi* patojen mantarlarına karşı in vitro aktivitelerini test etmişlerdir ve türevlerin kitosana göre çok daha fazla antifungal aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir [69].

Antony ve çalışma arkadaşları (2013), kitosan ve 1,2-difeniletandiondan 1:1 mol oranında yeni bir ikidışli (N, O) Schiff bazı ligandı elde etmişlerdir. Bu ligand ile Cu(II), Co(II) ve Ni(II) metal kompleksleri sentezlenmiştir. Ligand ve sentezlenen dört koordinasyonlu komplekslerin yapısal özelliklerini elemental analiz, manyetik çalışmalar, molar iletkenlik ölçümü ve spektroskopik yöntemlerle incelemişlerdir. Spektral veriler komplekslerin kare düzlem yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca bileşiklerin termal özellikleri DTA/TG ve yüzey morfolojik özellikleri SEM analizleri ile incelenmiştir [70].

Mohamed ve arkadaşları (2014), tiyosemikarbazid O-karboksimetil kitosanın sırasıyla o-hidroksibenzaldehit, p-metoksibenzaldehit ve p-klorobenzaldehit ile kondenzasyon reaksiyonundan üç yeni tiyosemikarbazon O-karboksimetil kitosan türevi elde etmişlerdir. Kitosan türevlerinin yapılarını, elementel analiz, FTIR, ¹³C NMR ve X-ışını kırınımı ile karakterize etmişlerdir. Hazırlanan türevlerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilise* bakterilerine ve *E. fumigatus*, *Geotrichum candidum* ve *Candida albicans* patojenik mantarlarına karşı antimikrobiyal davranışlarını araştırmışlardır. Tiyosemikarbazon O-karboksimetil kitosan türevlerinin ana bileşikten daha etkin olduğu tespit edilmiştir [71].

Baran ve çalışma arkadaşları (2015), çalışmalarında ilk olarak 4-pentadion ve aminobenzoik asidin (meta veya para) kondenzasyon reaksiyonu ile mono-iminleri sentezlemişlerdir. İkinci imin, mono-iminlerin serbest okso gruplarının, kitosan üzerindeki amino gruplarıyla (CS) reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Bunların yapılarını FTIR ve ¹³C CP-MAS ile karakterize edilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin suda çözünür formları, kitosan üzerindeki hidroksit gruplarının monoklorasetik asit

kullanılarak, karboksimetil gruplarına oksidasyonu yoluyla elde edilmiştir. Suda çözünür hale getirilen kitosan türevlerinin Cu(II) kompleksleri sentezlenmiş ve O-karboksimetil kitosan Schiff bazlı türevlerinin ve bunların metal komplekslerinin karakterizasyonu, FTIR, UV-Vis, TG/DTA, XRD, SEM, elemental analiz, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile yapılmıştır [72].

Tamer ve arkadaşları (2016), çalışmalarında kitosanın antimikrobiyal özelliğini geliştirmek amacıyla 4-kloro benzaldehit ve benzofenon ile kitosanın reaksiyonu sonucunda iki aromatik kitosan Schiff bazı türevi hazırlamışlardır. Sentezlenen kitosan Schiff bazı türevlerinin kimyasal yapılarını FT-IR, TG ve DSC ile doğrulamışlardır. Ayrıca bileşiklerin çeşitli Gram-pozitif ve negatif bakterilere karşı aktivitelerini incelemişler ve türevlerde aktivitenin bakterilerin çoğuna karşı daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [73].

Araujo ve çalışma arkadaşları (2017), kitosan ile salisilaldehit, 5-metoksisalisilaldehit ve 5-nitrosalisilaldehitten Schiff bazları hazırlamışlardır. Bu ligandların, 1: 1 mol oranında Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin karakterizasyonu çeşitli spektroskopik yöntemler yardımı ile yapılmıştır. Elektronik spektrumları hem Cu(II) hem de Ni(II) komplekslerinin kare düzlem geometriye sahip olduğunu göstermiştir. Tüm bileşiklerin termal davranışı TG/DTA yöntemi ve yüzey morfolojileri SEM-EDX yöntemi ile incelenmiştir [74].

Liu ve çalışma arkadaşları (2017), kondenzasyon reaksiyonu ile yeni bir O-karboksimetil kitosan Schiff bazı ve Cu(II) kompleksini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin yapılarını FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, element analizi, DSC ve XRD ile teyit etmişlerdir. Bileşiklerin antifungal özelliklerini kıyaslamışlar ve bakır kompleksinin daha etkin olduğunu gözlemişlerdir [75].

Sun ve çalışma arkadaşları (2017), 1,3-propan sülfon kullanarak sülfolanmış kitosan (SCS) hazırlamışlardır. Oluşan kitosan türevini, FT-IR, NMR spektroskopisi, jel geçirgenlik kromatografisi, elementel analiz ve termal gravimetrik analiz ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca bu bileşiğin bazı bakterilere karşı antibakteriyal özelliği incelenmiş ve sülfolanmış kitosanın daha aktif olduğu görülmüştür [76].

Gritsch ve çalışma arkadaşları (2018), kitosana seyreltik asetik asit ortamında bakır(II) klorür ekleyerek polisakkaritlerin şelatlaşma özelliği sayesinde kitosana bakır bağlamışlardır. Komplekslerin morfolojisi, yapısı ve hidrofobikliğini SEM, X-ışınları spektroskopisi ATR FTIR ve statik kontak açısı ölçümleri ile tespit etmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin antibakteriyal özellikleri de incelenmiştir [77].

Liu ve çalışma arkadaşları (2018), yine kondenzasyon reaksiyonu ile yeni O-karboksimetil kitosan Schiff bazları ve bu bileşiklerin bakır, çinko ve nikel komplekslerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin önerilen yapıları FTIR, ¹H ve ¹³C NMR, CP-MAS, elementel analiz, DSC ve XRD yöntemleri ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin antifungal özellikleri incelenmiş ve komplekslerle ile aktivitenin orjinal kitosana kıyasla dikkate değer şekilde arttığı tespit edilmiştir [78].

Yukarıda verilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi kimyasal modifikasyon genelde kitosanın biyolojik ve katalitik aktivitesini artırıcı yönde etki etmektedir. Ayrıca kompleks oluşumu da etkinliği artırmaktadır. Çalışmalarda kitosan Schiff bazı türevleri ve tiyosemikarbazon türevleri bulunmakla birlikte komplekslerle ilgili çalışmalar daha azdır. Bu çalışmada kompleksler orijinal olarak hazırlanmış, karakterizasyonları yapılmış ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

BÖLÜM 3

MATERYAL – YÖNTEM VE BULGULAR

3.1. Kullanılan Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir. Deneylede kitosan, amonyak, etil alkol, metil alkol, CS₂, kloroasetik asit, NH₂NH₂, asetik asit, benzaldehit, salisilaldehit, Cu(CH₃COO)₂.H₂O, Co(C₂H₃O₂)₂.4H₂O, Mn(CH₃COO)₂.4H₂O, Zn(CH₃COO)₂.2H₂O kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

IR Spektrofotometresi: Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi

Nevşehir Hacıbekaş Veli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-NEVŞEHİR

Termal Analiz: Shimadzu TG DTA 60 Termal Analiz Cihazı

Nevşehir Hacıbekaş Veli Üniversitesi Bilim Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi – NEVŞEHİR

Elementel Analiz: LECO CHNS-932 Elementel Analiz Cihazı

Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Araştırma ve Uygulama Merkezi- ISPARTA

Manyetik Susseptibilite: Alfa Manyetik Susseptibilite Cihazı

Nevşehir Hacıbekaş Veli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-NEVŞEHİR

Erime Noktası Tayini: EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus

Nevşehir Hacıbekaş Veli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-NEVŞEHİR

SEM: LEO 440 COMPUTER CONTROLLED DIGITAL

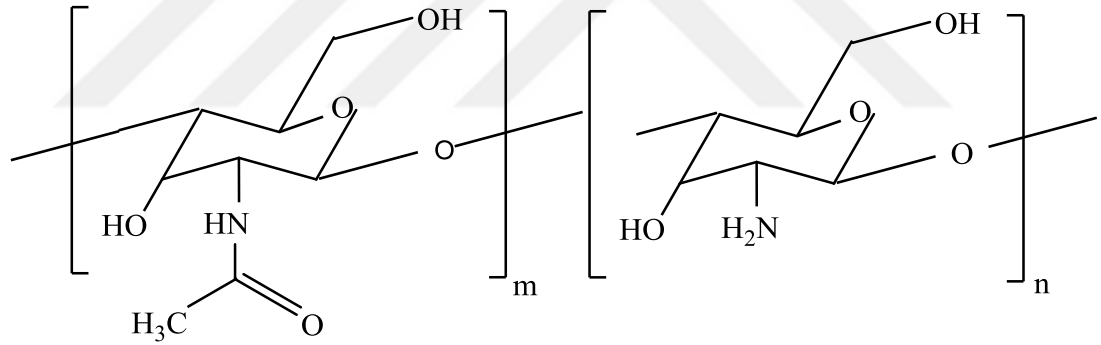
Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi- KAYSERİ

3.3. Çalışma Metodu

Bu çalışmada kitosan başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve kitosan türevleri de fenilaldehit ve o-hidroksifenilaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır. Bu ligandlar, Mn(II), Co(II), Cu(II) ve Zn(II) tuzlarıyla reaksiyon sonucu kitosan türevi metal komplekslerini sentezlemek için kullanılmıştır. Elde edilen tüm maddelerin yapıları FT-IR, element analizi, DTA/TG, manyetik susseptibilite, SEM gibi çeşitli fizikokimyasal ve spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen yeni polimerik ligandların ve komplekslerinin biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir.

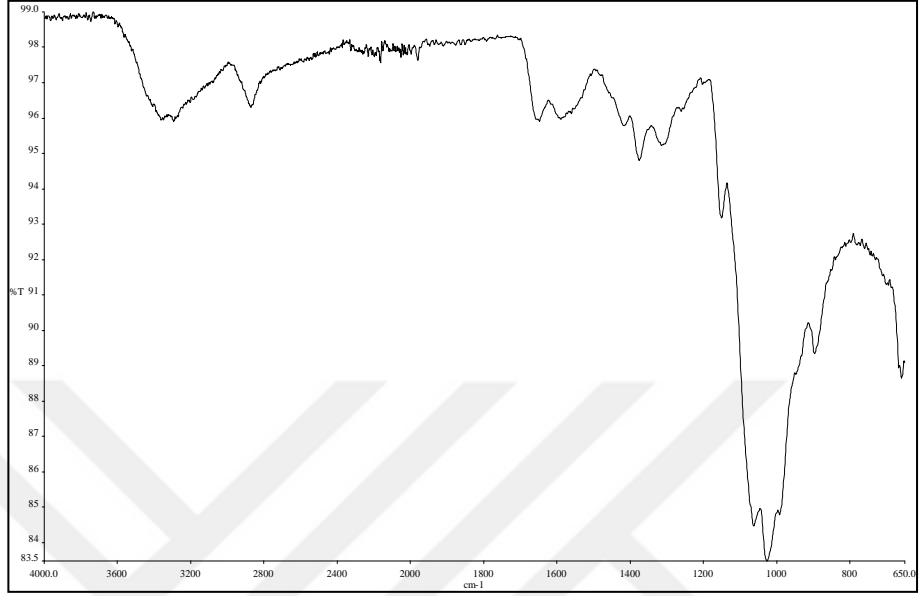
3.4. Deneysel Bölüm

3.4.1. Kitosan

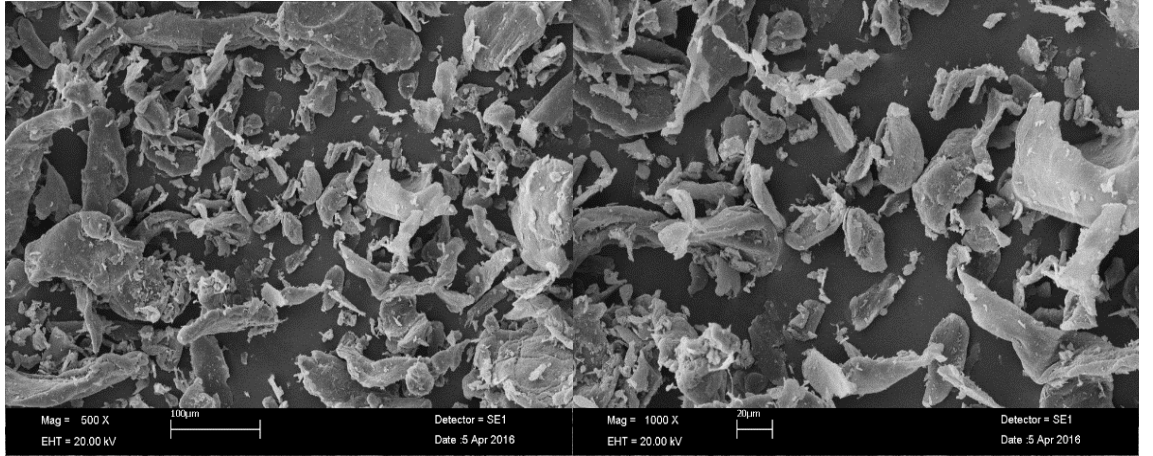


Şekil 3.1. Kitosanın yapısı

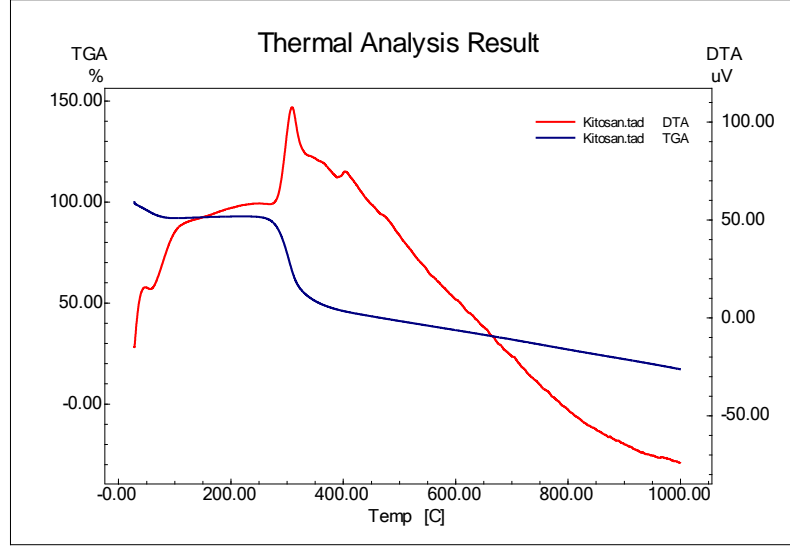
FT IR (cm^{-1}) (Şekil 3.2), O-H 3356 ν ; C-H 2867 ν ; NH₂ 1589 ν ; C-O 1151 ν , 892 ν ; C-O-C 1025 ν . Bozunma noktası = 291 °C



3.2. Kitosan'ın FT-IR spektrumu



Şekil 3.3. Kitosan'ın SEM görüntüsü

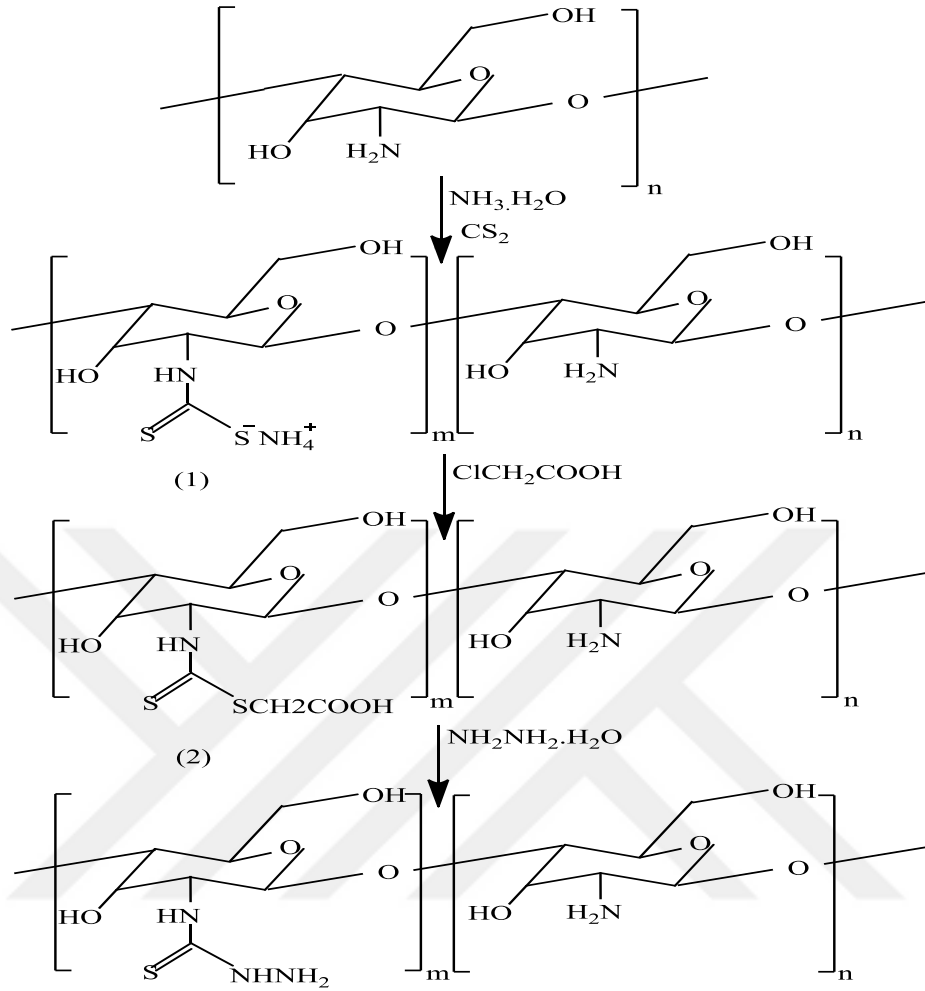


Şekil 3.4.Kitosan'ın TG/DTA Diyagramı

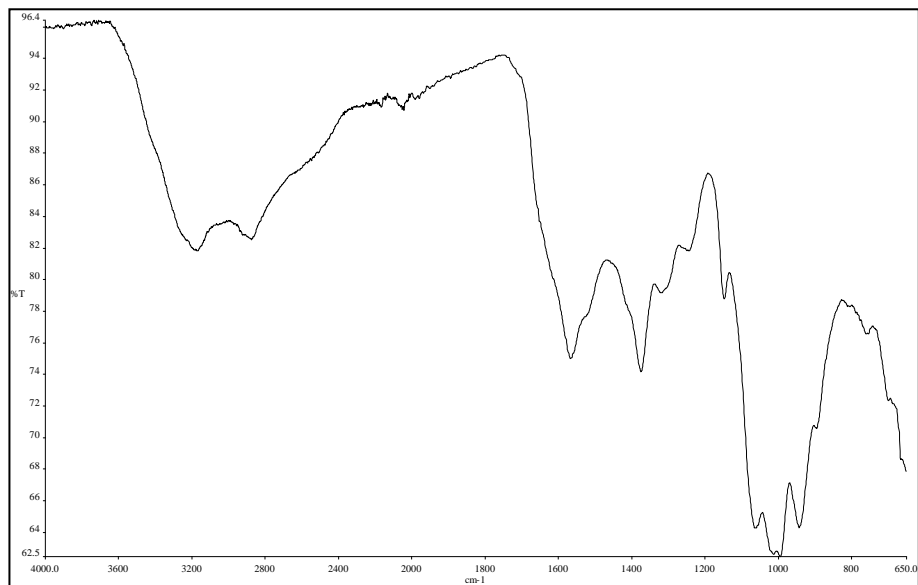
3.4.2. Tiyosemikarbazit kitosanın sentezi

Tiyosemikarbazit kitosan literatürde verilen yöntemde bazı küçük değişiklikler yapılarak sentezlendi [69]. Kitosan (0,024 mol; 4,00 g) ve 5 mL amonyak çözeltisinin 35 mL etil alkoldeki karışımı oda sıcaklığında 1,5 saat karıştırıldı. Sonra karışıma 0,025 mol (2 mL) CS₂ damla damla eklendi, 2 saat karıştırma sonucu turuncu renkli amonyum ditiyokarbomat kitosan (1) elde edildi. Daha sonra amonyum ditiyokarbomat kitosan (1) üzerine 0,024 mol (2,26 g) kloroasetik asit azar azar ilave edildi, yarım saat karıştırma sonucu sarı renkli karboksi ditiyokarbomat kitosan (2) oluştu. Son olarak 3 mL % 50-60 NH₂NH₂ damla damla eklenip 2 saat daha karıştırılan madde süzüldü, etil alkol ile yıkandı ve P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

Renk = Krem rengi, verim = % 54, bozunma noktası = 244 °C, molekül ağırlığı = 234,24 g/mol, molekül formülü=C₇H₁₂O₄SN₃, FT-IR (cm⁻¹) (Şekil 3.6) N-H 3170y; C-H 2877y; N-H 1566ş; CH₃ 1373ş; C-N 1317z; C-O-C 1145-1062-1011o; C=O 1062o; fenil 758ş, elemental analiz teorik (deneysel) %C: 35,89 (35,58); %H: 5,16 (5,65); %N: 17,94 (18,10); %S: 13,69 (13,31).



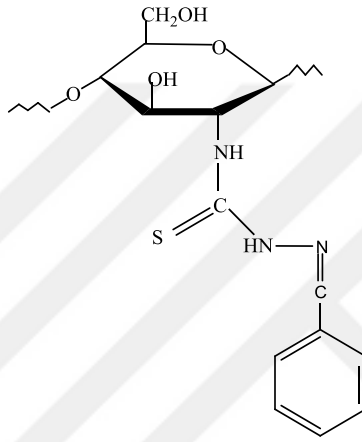
Şekil.3.5. Tiyosemikarbazit kitosanının sentezi



Şekil 3.6. Tiyosemikarbazit kitosanının FT-IR Spektrumu

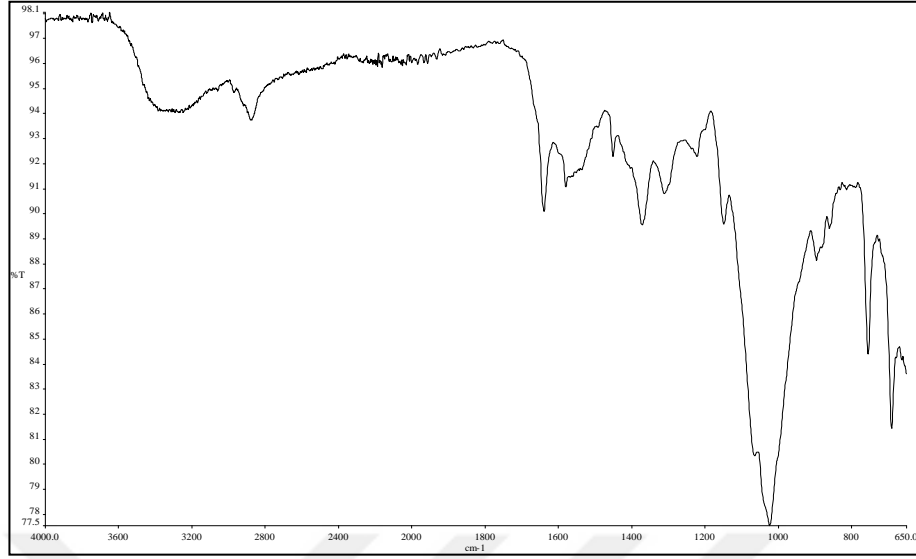
3.4.3. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (FK) sentezi

Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan literatürde verilen yöntemde bazı küçük değişiklikler yapılarak sentezlendi [69]. Tiyosemikarbazit kitosan (10 mmol; 2,16 g) ve fenilaldehit (10 mmol; 1,5 mL) 100 mL metanolde karıştırılıp üzerine 2 mL asetik asit damla damla eklendi. Karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Elde edilen sarı renkli madde süzülüp metanol ile yıkandı ve P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

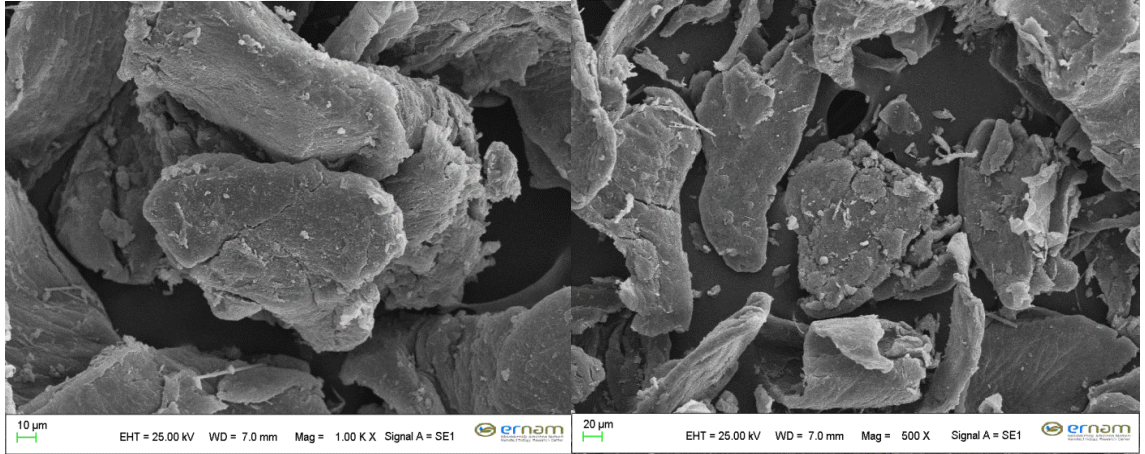


Şekil 3.7. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın yapısı

Renk = Açık sarı, verim = % 52,01, bozunma noktası = 270 °C, molekül ağırlığı = 323,35 g/mol, molekül formülü = C₁₄H₁₇N₃SO₄, FT-IR (cm⁻¹) (Şekil 3.8) C-H 2879y; C=O 1638o; N-H 3156y, 1577o; CH₃ 1371o; C=N 1638o; C-O-C 1023o; fenil 690ş elemental analiz teorik (deneysel) %C: 52,00 (49,56); %H: 5,29 (5,16); %N: 13,00 (13,28); %S: 9,92 (9,69).



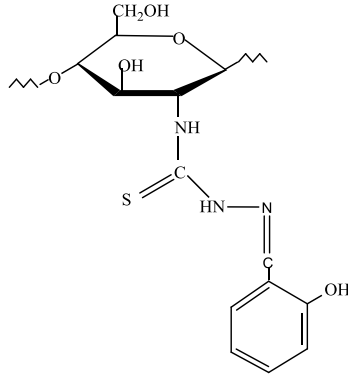
Şekil 3.8. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın FT-IR Spektrumu



Şekil 3.9. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın SEM görüntüsü

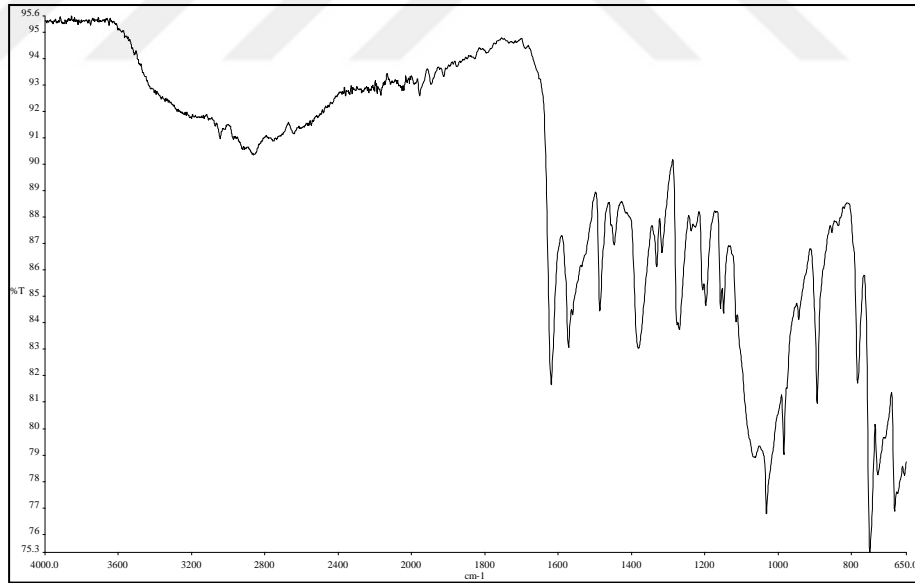
3.4.4. *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (HK) sentezi

o-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan literatürde verilen yöntemde bazı küçük değişiklikler yapılarak sentezlendi [69]. Tiyosemikarbazit kitosan (10 mmol; 2,16 g) ve *o*-hidroksifenilaldehit (10 mmol; 1,1 mL) 100 mL metanolde karıştırılıp üzerine 2 mL asetik asit damla damla eklendi. Karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Elde edilen sarı renkli madde süzülüp metanol ile yıkandı ve P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

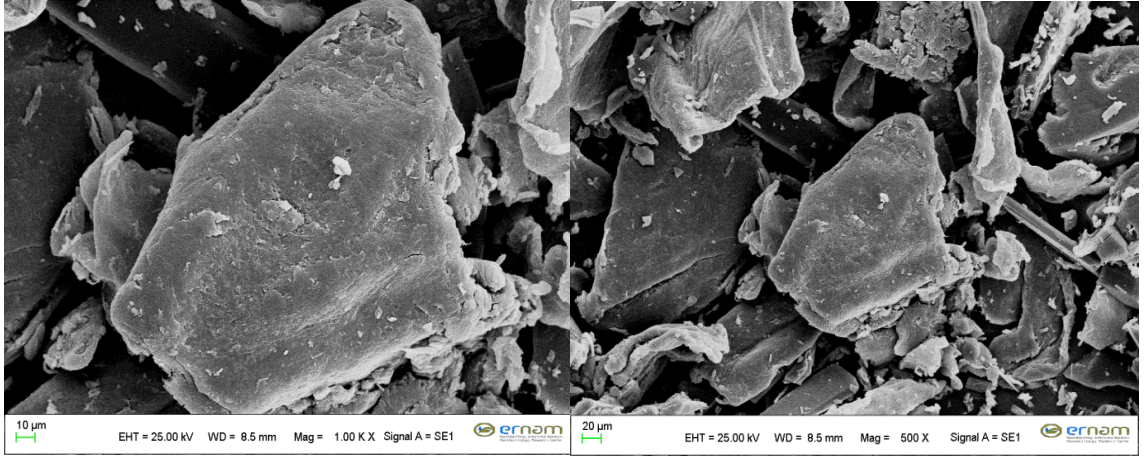


Şekil 3.10. *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın yapısı

Renk = Sarı, verim = %71,68, bozunma noktası = 253 °C, molekül ağırlığı = 339,350 g/mol, molekül formülü = $C_{14}H_{17}N_3SO_5$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.11) C-H 2861z; C=N 1618ş; NH_2 3045z, 1571ş; CH_3 1380ş; C-O-C 1031o; fenil 679o elemental analiz teorik (deneysel) %C: 49,55 (50,24); %H: 5,04 (5,72); %N: 12,38 (12,19); %S: 9,45 (9,52).



Şekil.3.11. *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın FT-IR Spektrumu

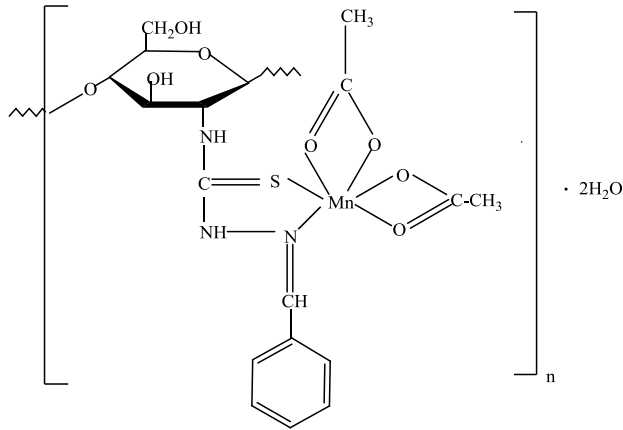


Şekil 3.12. *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanının SEM görüntüsü

3.4.5. Komplekslerin sentezi

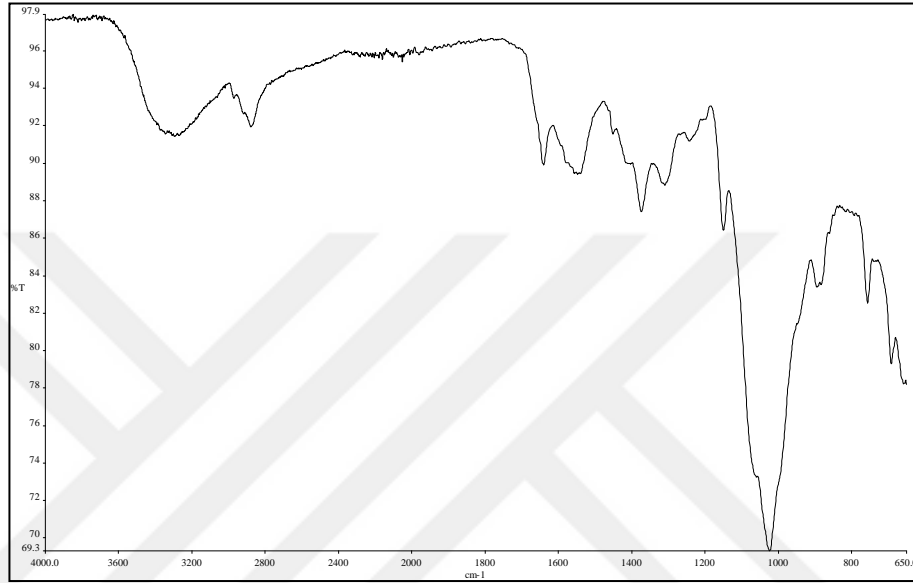
3.4.5.1. $[Mn(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ sentezi

Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve mangan(II) asetat (2 mmol; 0,49 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

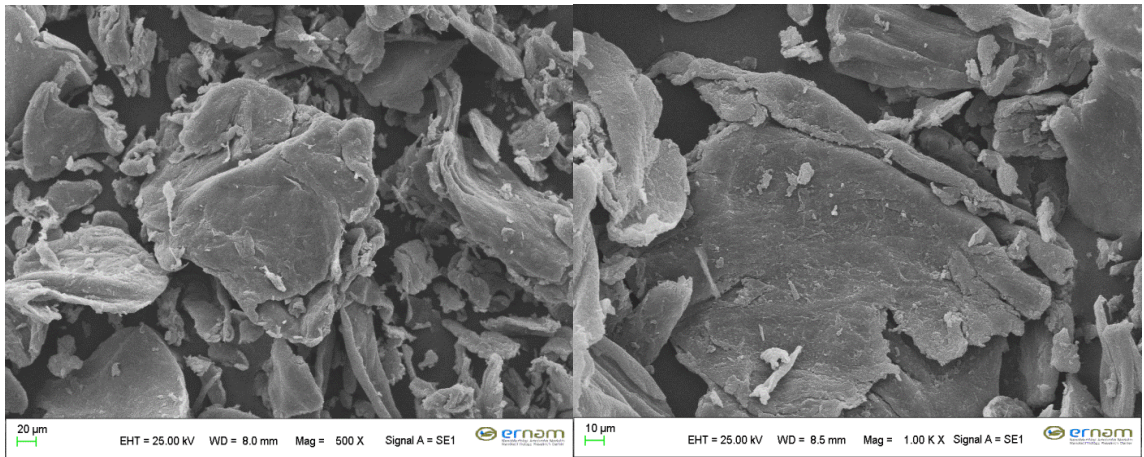


Şekil 3.13. $[Mn(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ kompleksinin yapısı

Renk = Açık hardal, verim = % 55,88, bozunma noktası = 268 °C, molekül ağırlığı = 532,39 g/mol, molekül formülü = $C_{18}H_{27}N_3SO_{10}Mn$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.14) C-H 2878y; C=N 1640o; N-H 3292y, 1546o; C-O-C 1021ş; fenil 756o elemental analiz teorik (deneysel) %C: 40,60 (40,06); %H: 5,07 (5,25); %N: 7,89 (7,95); %S: 6,01 (5,90).



Şekil 3.14. $[Mn(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ FT-IR Spektrumu

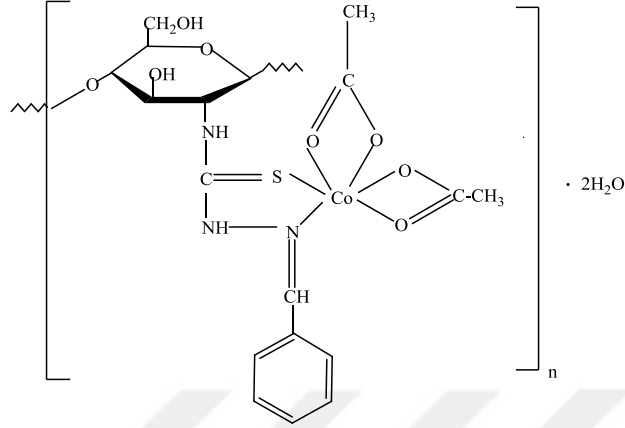


Şekil 3.15. $[Mn(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ SEM görüntüsü

3.4.5.2. $[Co(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ sentezi

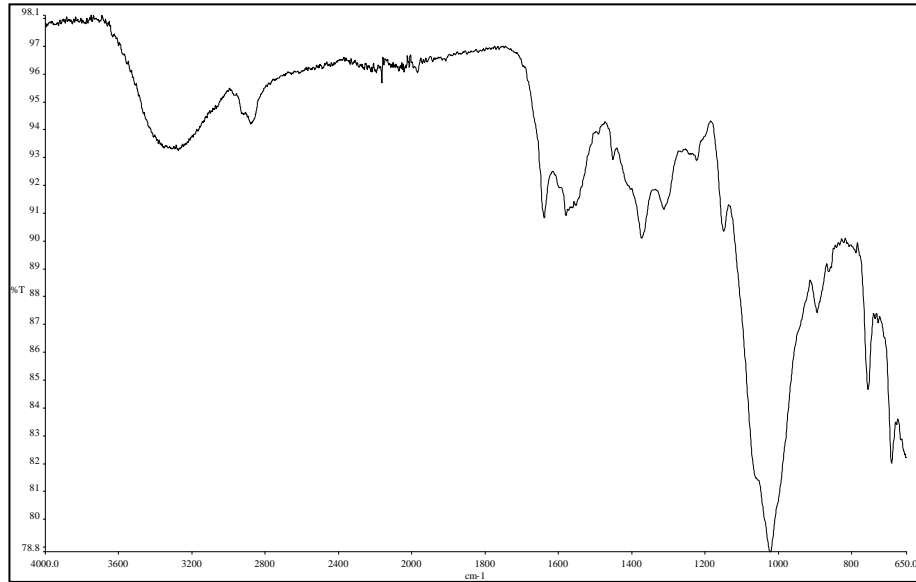
Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve kobalt(II) asetat (2 mmol; 0,498 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım

24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkayıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

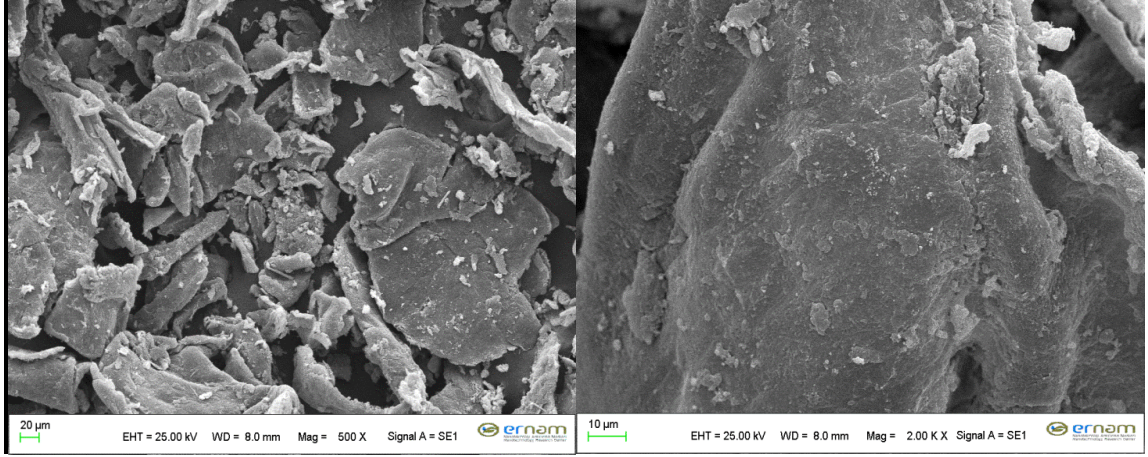


Şekil 3.16. $[Co(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ kompleksinin yapısı

Renk = Kahverengi, verim = % 58,25, bozunma noktası = 280 °C, molekül ağırlığı = 536,3937 g/mol, molekül formülü = $C_{18}H_{27}N_3SO_{10}Co$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.17) C-H 2874y; C=N 1638o; N-H 3272y, 1577o; C-O 1219z; C-O-C 1020ş elemental analiz teorik (deneysel) %C: 40,30 (40,99); %H: 5,07 (5,14); %N: 7,83 (7,13); %S: 5,98 (5,74)



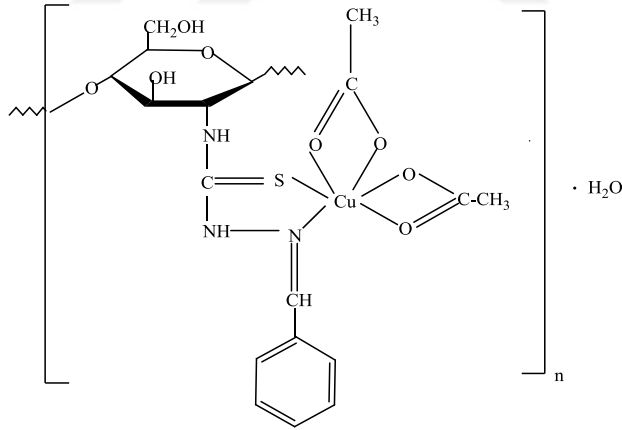
Şekil 3.17. $[Co(FK)(OAc)_2]_n \cdot 2H_2O$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.18. [Co(FK)(OAc)₂]_n.2H₂O SEM görüntüsü

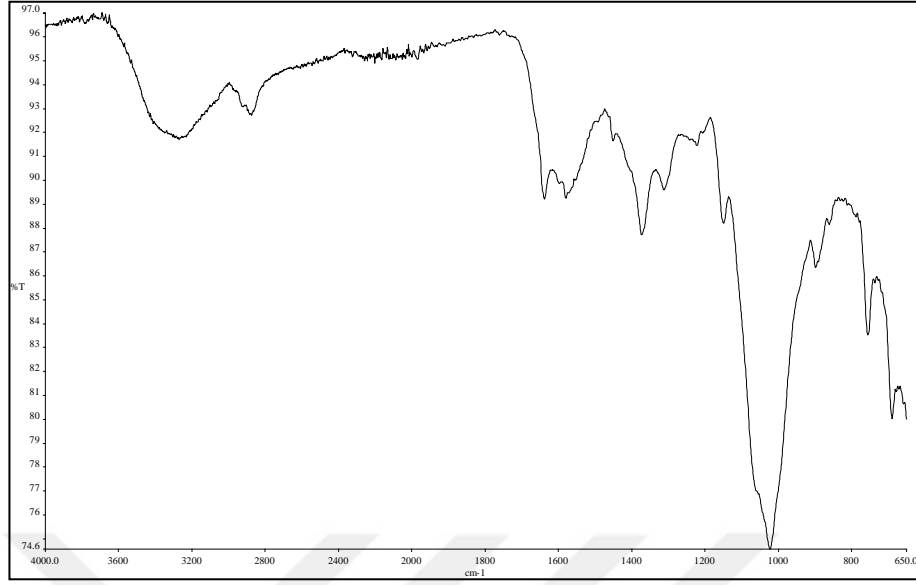
3.4.5.3. [Cu(FK)(OAc)₂]_n.H₂O sentezi

Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve bakır(II) asetat (2 mmol; 0,398 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

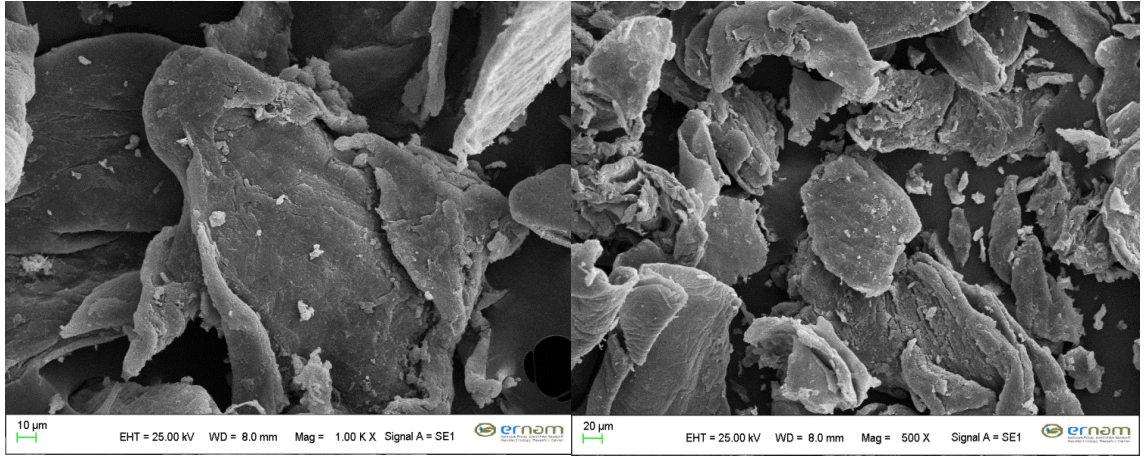


Şekil 3.19. [Cu(FK)(OAc)₂]_n.H₂O kompleksinin yapısı

Renk = koyu yeşil, verim = % 58,65, bozunma noktası = 240 °C, molekül ağırlığı = 522,993 g/mol, molekül formülü=C₁₈H₂₅N₃SO₉Cu, FT-IR (cm⁻¹) (Şekil 3.20) C-H 2874z; C=N 1637o; N-H 3268o, 1577z; CH₃ 1372o; C-O 1219z; C-O-C 1021ş; fenil 690o elemental analiz teorik (deneysel) %C: 41,34 (41,91); %H: 4,81 (5,14); %N: 8,03 (8,20); %S :6,13 (6,54)



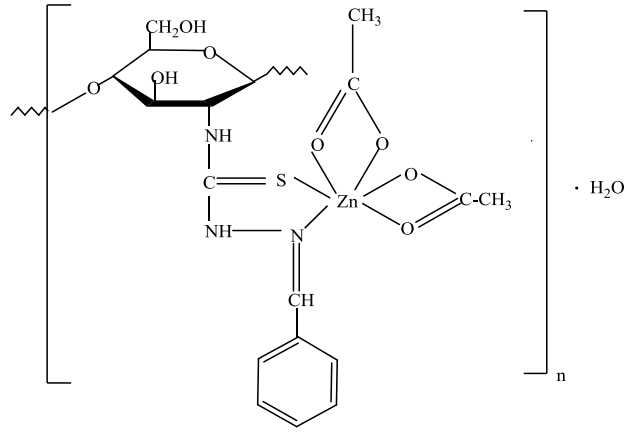
Şekil 3.20. $[\text{Cu}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.21. $[\text{Cu}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ SEM görüntüsü

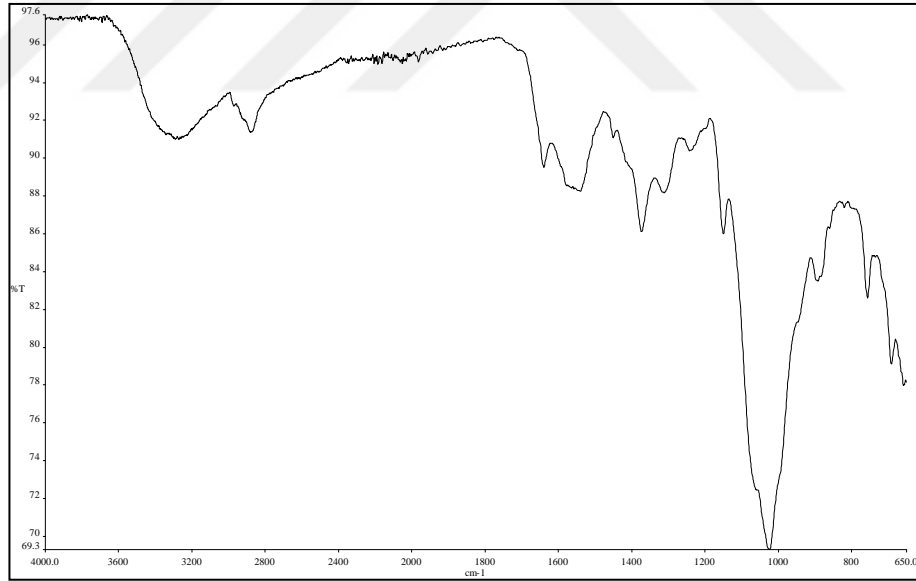
3.4.5.4. $[\text{Zn}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ sentezi

Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve çinko(II) asetat (2 mmol; 0,438 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkayıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

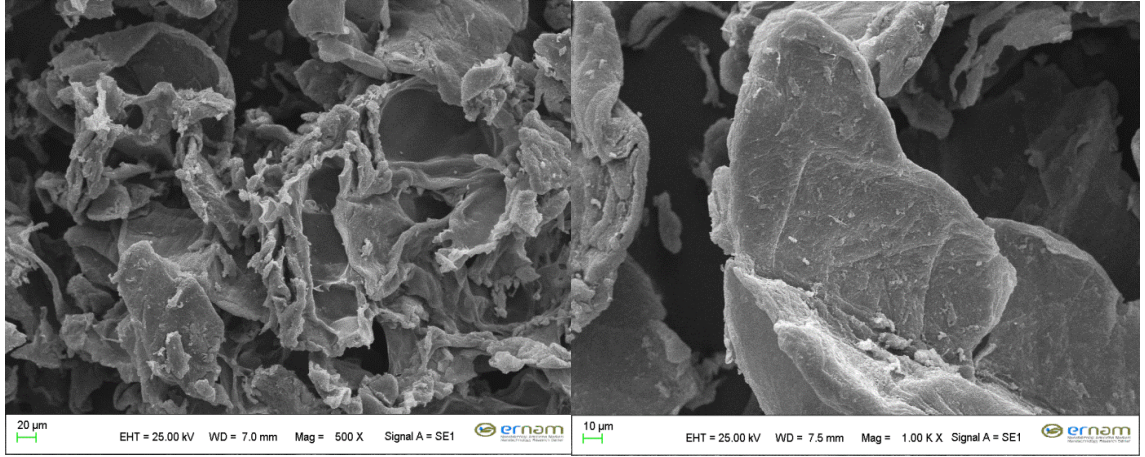


Şekil 3.22. $[Zn(FK)(OAc)_2]_n \cdot H_2O$ kompleksinin yapısı

Renk = Sarı, verim = % 54,80, bozunma noktası = 258 °C , molekül ağırlığı = 524,83 g/mol, molekül formülü = $C_{18}H_{25}N_3SO_9Zn$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.23) C=N 1640o; N-H 3270o, 1540o; CH_3 1372o; fenil 756o elemental analiz teorik (deneysel) %C: 41,19 (41,65); %H: 4,80 (4,40); %N: 8,01 (7,94); %S: 6,11 (6,30)



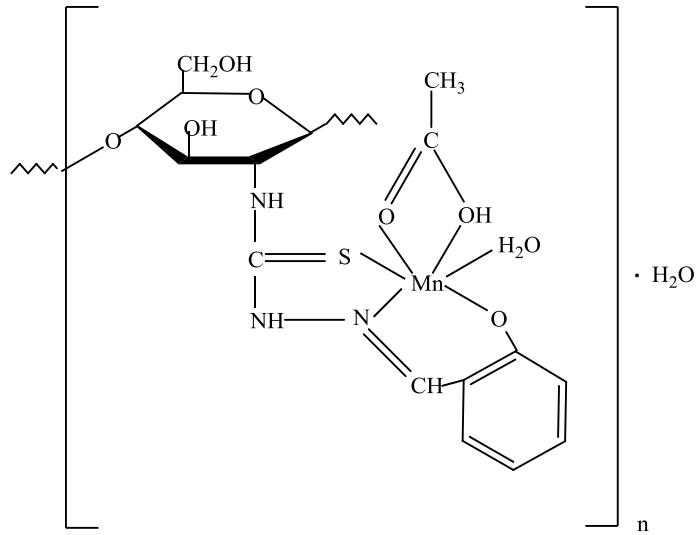
Şekil 3.23. $[Zn(FK)(OAc)_2]_n \cdot H_2O$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.24. $[Zn(FK)(OAc)_2]_n \cdot H_2O$ SEM görüntüsü

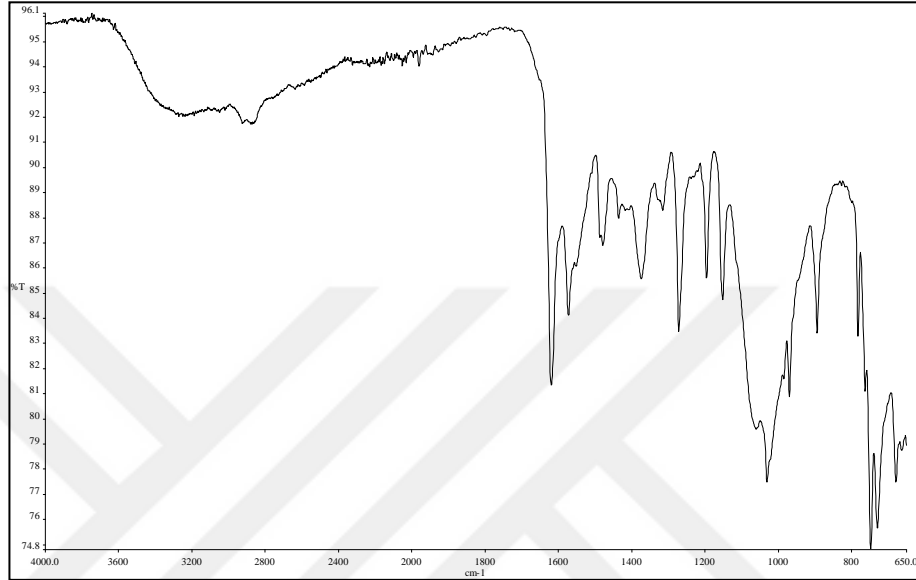
3.4.5.5. $[Mn(HK)(OAc)H_2O]_n \cdot H_2O$ sentezi

o-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve mangan(II) asetat (2 mmol; 0,49 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

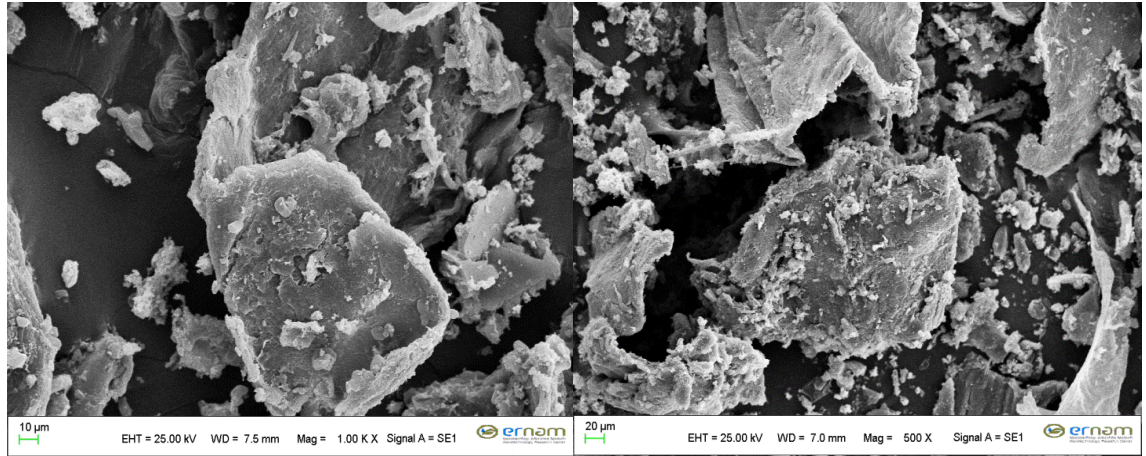


Şekil 3.25. $[Mn(HK)(OAc)H_2O]_n \cdot H_2O$ kompleksinin yapısı

Renk = Hardal, verim = % 45,74, bozunma noktası = 259 °C, molekül ağırlığı = 488,34 g/mol, molekül formülü= $C_{16}H_{23}O_9N_3SMn$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.26) C-H 2879z; C=N 1619ş; N-H 3054z, 1571o; C-N 1313y; C-O-C 1030o; fenil 746ş elemental analiz teorik (deneysel) %C: 39,34 (39,80); %H: 4,71 (4,88); %N: 8,60 (8,28); %S: 6,55 (6,81)



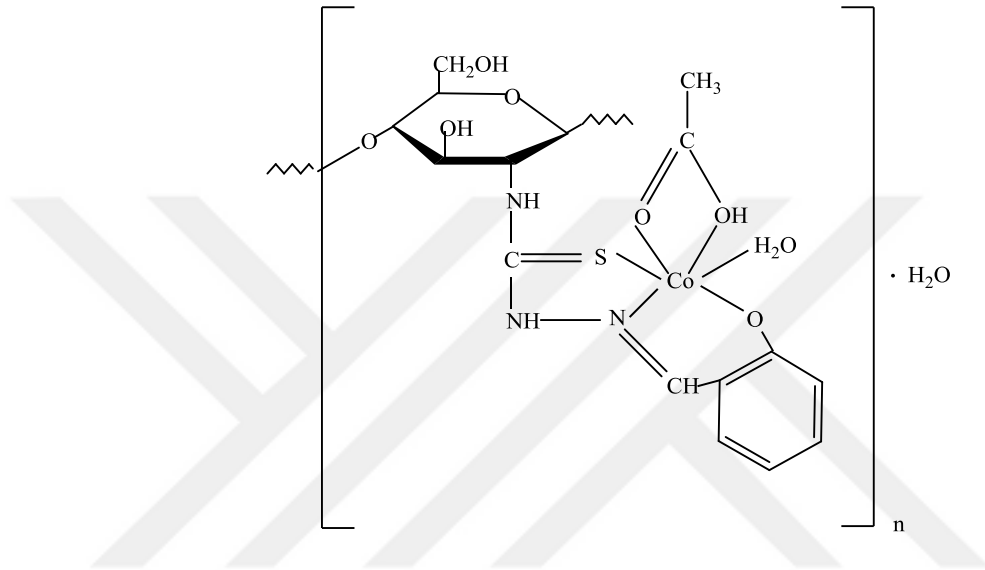
Şekil 3.26. $[Mn(HK)(OAc)H_2O]_n.H_2O$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.27. $[Mn(HK)(OAc)H_2O]_n.H_2O$ SEM görüntüsü

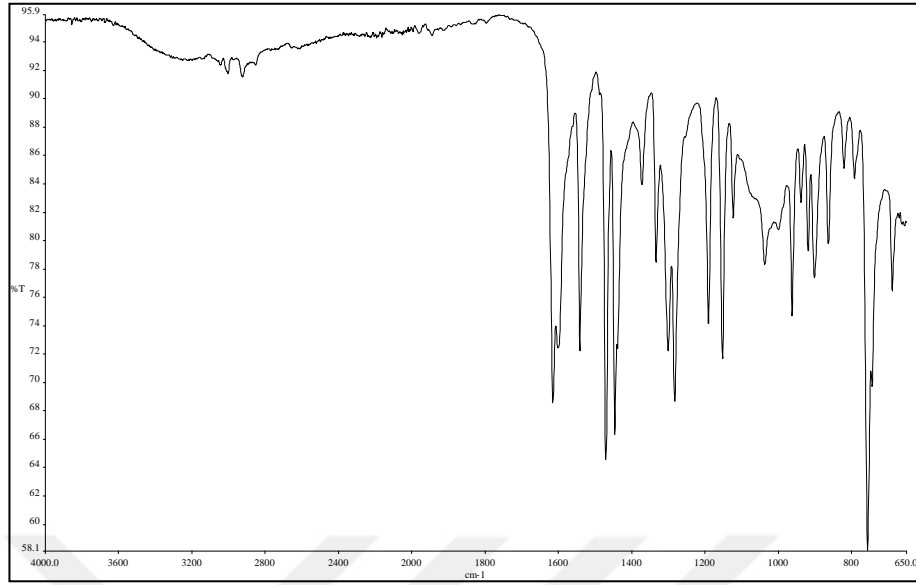
3.4.5.6. [Co(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O sentezi

o-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve kobalt(II) asetat (2 mmol; 0,498 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

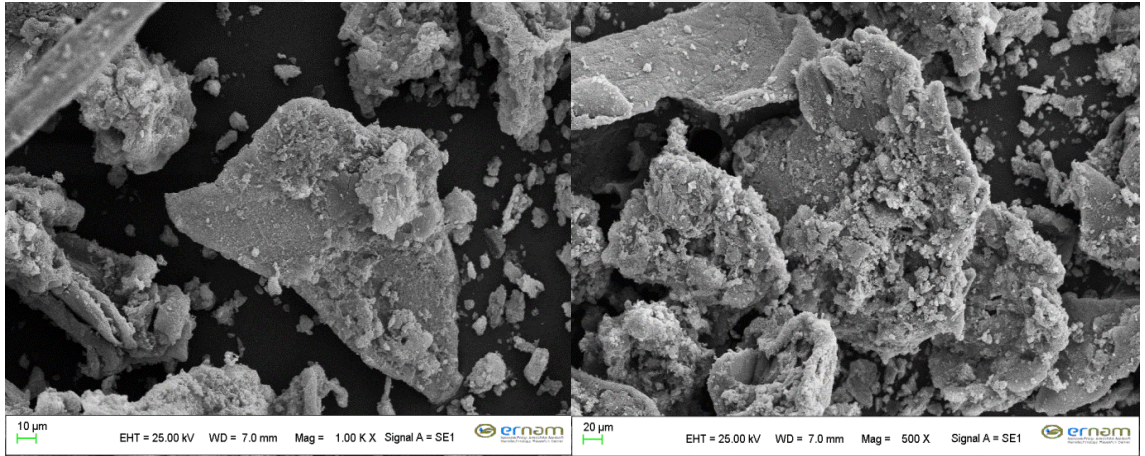


Şekil 3.28. [Co(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin yapısı

Renk = Kahverengi, verim = % 72,78, erime noktası = 350 °C, molekül ağırlığı = 492,34 g/mol, molekül formülü= C₁₆H₂₃O₉N₃SCo, FT-IR (cm⁻¹) (Şekil 3.29) C=N 1615ş; C-N 3045z, 1541ş; Co 1541ş; CH₃ 1371o; C-N 1300ş; C-O-C 1036o; fenil 756ş ,elemental analiz teorik (deneysel) %C: 39,03 (39,31); %H: 4,70 (5,13); %N: 8,53 (8,02); %S: 6,51 (6,68)



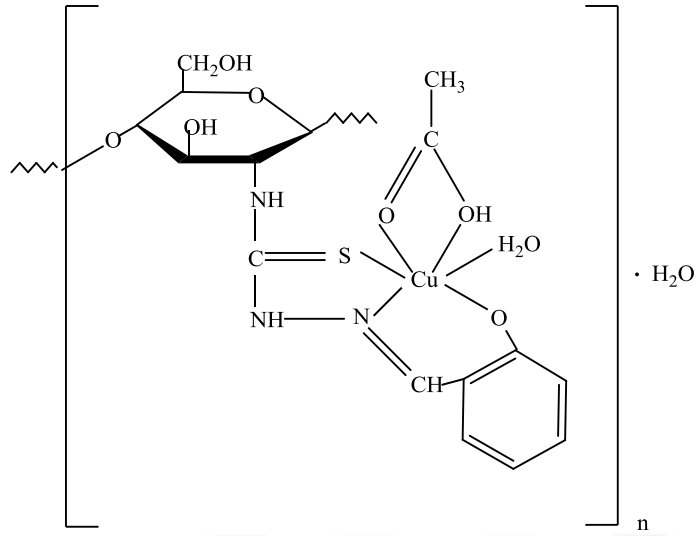
Şekil 3.29. $[\text{Co}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.30. $[\text{Co}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ SEM görüntüsü

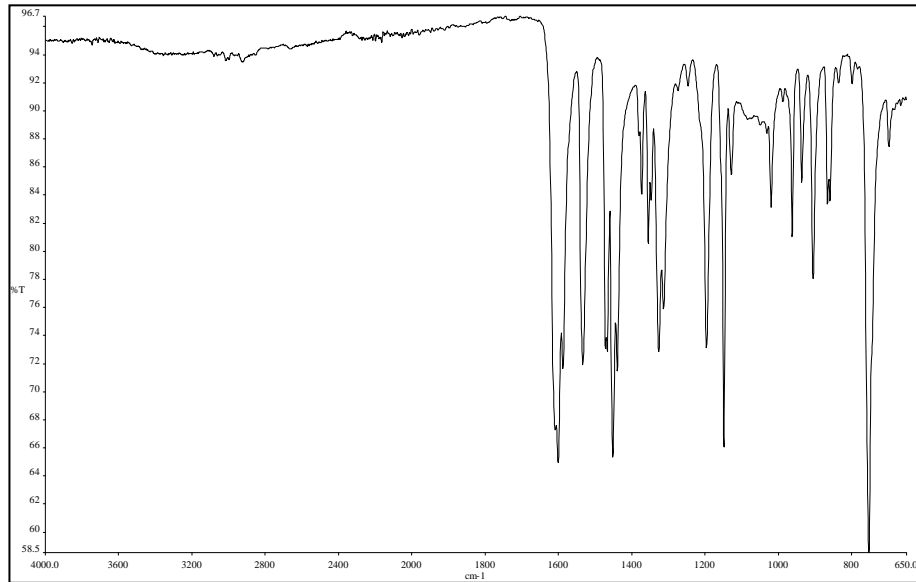
3.4.5.7. $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ sentezi

o-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve bakır(II) asetat (2 mmol; 0,398 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

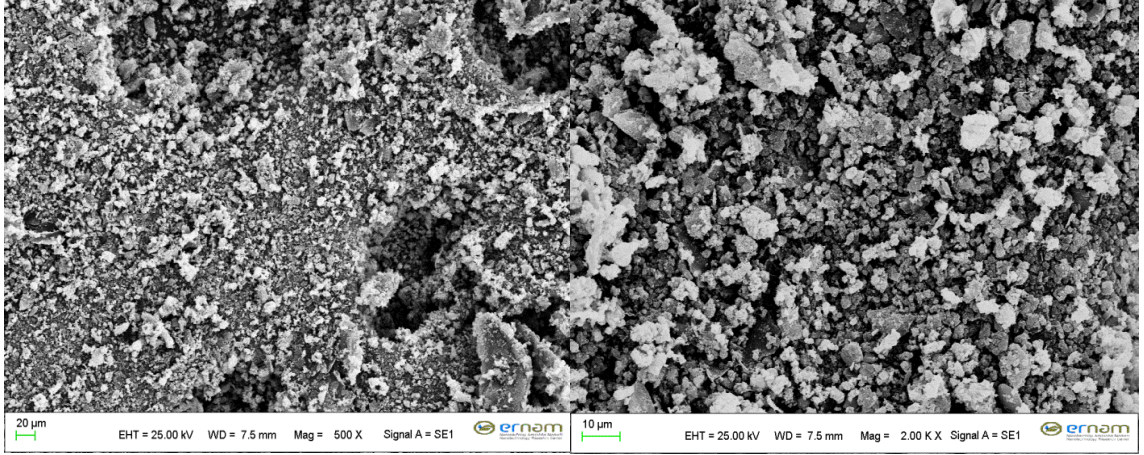


Şekil 3.31. $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin yapısı

Renk = Açık kahverengi, verim = % 72,10, bozunma noktası = 293 °C, molekül ağırlığı = 496,95 g/mol, molekül formülü= $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_3\text{SCu}$, FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.32) N-H 3013z, 1533ş; C-C 1600ş; Cu-N 1587o; NH-CS-NH 1533ş ; CH_3 1372ş; C=N 1600ş; C-O-C 1019ş, elemental analiz teorik (deneysel) %C: 38,67 (38,20); %H: 4,66 (4,67); %N: 8,46 (7,81); %S: 6,45 (6,72).



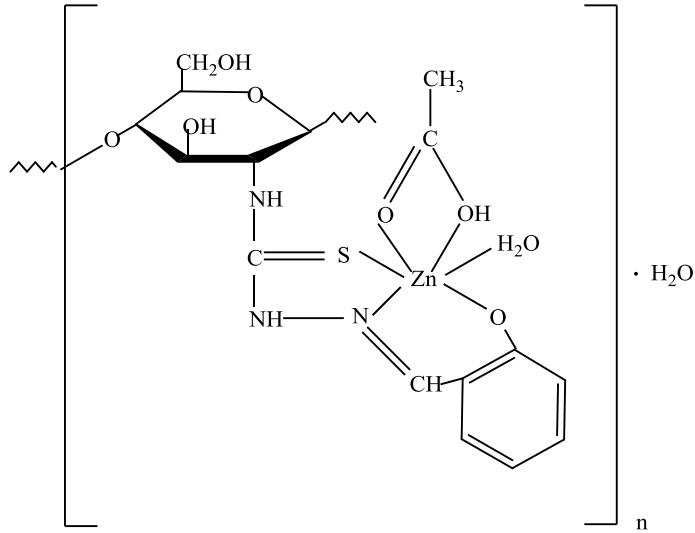
Şekil 3.32. $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.33. $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ SEM görüntüsü

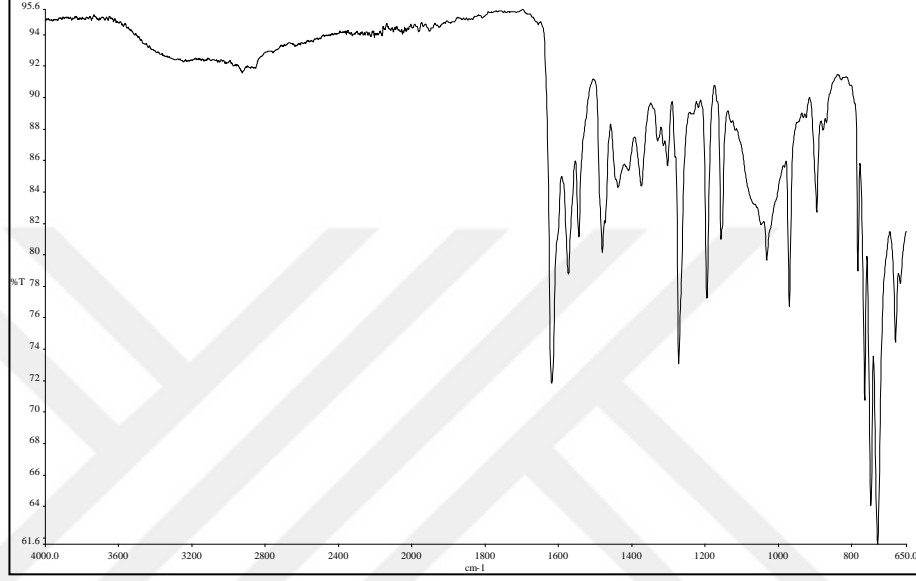
3.4.5.8. $[\text{Zn}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ sentezi

o-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosan (2 mmol; 0,65 g) 20 mL ve çinko(II) asetat (2 mmol; 0,438 g) 35 mL etil alkol içerisinde ayrı ayrı çözüldü. Sonra birleştirilen karışım 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra sıcak olarak süzülen ürün etil alkol ve saf suyla yıkanıp P_2O_5 üzerinde kurutuldu.

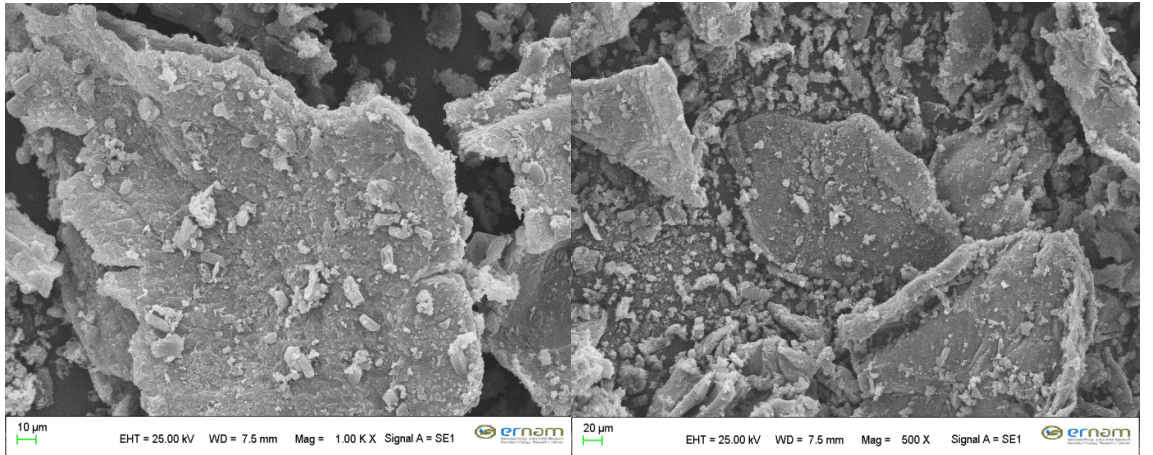


Şekil 3.34. $[\text{Zn}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin yapısı

Renk = Sarı, verim = % 44,74, bozunma noktası = 280 °C, molekül ağırlığı = 498,80 g/mol, molekül formülü= $C_{16}H_{23}O_9N_3SZn$ FT-IR (cm^{-1}) (Şekil 3.35) C=N 1619s; N-H 3156z, 1572o; NH-CS-NH 1543o; CH_3 1373o; C-O-C 1031o; fenil 680o, elemental analiz teorik (deneysel) %C: 38,53 (38,13); %H: 4,64 (4,41); %N: 8,42 (8,90); %S: 6,43 (6,98)



Şekil 3.35. $[Zn(HK)(OAc)H_2O]_n.H_2O$ FT-IR Spektrumu



Şekil 3.36. $[Zn(HK)(OAc)H_2O]_n.H_2O$ SEM görüntüsü

3.5. Antimikrobiyal Ölçümler

Sentezlenen kitosan türevi ligandlar ve komplekslerinin *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* MRSA (ATCC 43300), *Bacillus cereus* (ATCC 7064), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 19114), *Escherichia coli* (ATCC 25922) and *Salmonella typhi* (CCM 5445) bakterilerine ve *Candida albicans* (ATCC 10231) mayasına karşı antimikrobiyal aktivitesi *in vitro* olarak mikro dilusyon yöntemi ile incelendi.

Bileşikler asetik asit-su karışımında çözüldü. Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri mikro dilusyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) tespit edilerek belirlendi. Bütün bileşiklerin antibakteriyel aktivite testleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) protokollerine göre gerçekleştirildi [79]. Besiyeri olarak Mueller-Hinton Agar çözeltilisi hazırlanarak otoklavda 1200 °C de 2 saat bekletme ile steril edilerek mikropalakalardaki kuyucuklara yerleştirildi. Standart suşların konsantrasyonları 0,5 McFarland yapılarak besi yerlerine ekimleri gerçekleştirildi ve 37 °C de 24 saat bekletilerek MIC değerleri okundu.

Maddelerin antifungal aktivitesi NCCLS 2002'a göre [80] yapılip, RPMI-1640 besiyeri hazırlandıktan sonra 0,22 µm lik süzgeçlerden süzülerek steril hale getirildi ve mikropalakalardaki kuyucuklara yerleştirildi. Konsantrasyonları 0,5 McFarlanda ayarlanan standart suşların besiyerine ekimleri gerçekleştirilip ve 35 °C de 48 saat inkübatörde bekletilerek MIC değerleri hesaplandı.

Ayrıca, Amphotericin B, Ciproflaxacin ve Vancomycine gibi standart antibiyotikler kullanılarak, elde edilen sonuçların doğrulama ve karşılaştırma çalışmaları yapıldı.

Tüm tayinler üçlü olarak gerçekleştirildi ve üç ayrı deneyle teyit edildi. Bulunan MIC (µg/mL) değerlerinin en yükseği o maddenin çalışılan mikroorganizma üzerine olan MIC (µg/mL) değeri olarak belirlendi.

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk olarak tiyosemikarbazit kitosan sentezlenmiş, bu bileşiğin fenilaldehit ve *o*-hidroksifenilaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu fenilaldehit tiyosemikarbazon ve *o*-hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon elde edilmiştir. Bu ligandların mangan(II), kobalt(II), bakır(II) ve çinko(II) asetat tuzları ile reaksiyonundan polimerik kitosan türevi kompleksler elde edilmiştir.

Kitosan türevi ligand ve komplekslerin yapısal özellikleri elemental analiz, FT-IR manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik ölçümleri ile tespit edilmiştir. Bileşiklerin termal özellikleri TG/DTA diyagramları, yüzey özellikleri ise SEM görüntüleri yardımıyla incelenmiştir. Ayrıca ligandların ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *S. monoctogenes*, *Salmonella typhi* bakterileri *Candida albicans* mayasının standart suşlarında (patojen) yapılmıştır.

4.1. FT-IR Spektrumları

Sentezlenen tüm bileşiklerin FT-IR spektrumları ATR tekniği kullanılarak alınmıştır, FT-IR spektrumları ve bileşiklerin önemli titreşimleri Bölüm 3 de verilmiştir. Kitosan tiyosemikarbazon türevi ligandlar ve bunların metal komplekslerinin FT-IR spektrumları literatürde bulunan benzer bileşiklerin spektrumlarıyla karşılaştırılıp yapıları açıklanmıştır.

Kitosanın FT-IR spektrumunda (Şekil 3.2) 3299 ve 3450 cm^{-1} de gözlenen titreşimler geniş O-H ve N-H gerilme bantlarına karşılık gelmektedir. C-H gruplarının gerilme titreşimleri ise 2867 cm^{-1} de ortaya çıkmıştır. 1587 cm^{-1} deki absorpsiyon piki $-\text{NH}_2$ grubuna ait eğilme titreşimlerine aittir. Kitosan yapısındaki asimetrik C-O-C köprüsünün açığa çıkardığı C-O gerilme pikleri 1025 cm^{-1} de ve kitosan sakkarit yapısının özelliği olan $\beta(1-4)$ glikozit köprü pikleri 1149 ve 892 cm^{-1} de açığa çıkmıştır [69,81]. Kitosan iskeletindeki bu önemli karakteristik pikler bu çalışmada sentezlenen kitosan türevi ligandlar ve komplekslerde de gözlenmiştir.

Kitosan ve TK karşılaştırıldığında 1545 cm^{-1} gözlenen yeni pik $-\text{NH-CS-NH}-$ grubuna karşılık gelmektedir. Ayrıca 1587 cm^{-1} deki $-\text{NH}_2$ grubuna ait eğilme titreşimleri 1577

cm^{-1} e kayarak, substitue amino gruplarındaki primer amin grubuna ait NH eğilme titreşimlerine dönüşmüştür [66,69]. 1618 cm^{-1} de $-\text{NH}-\text{NH}_2$ grubuna karşılık gelen yeni bir pik gözlenmiştir. TK ile karşılaştırıldığında 1638 cm^{-1} de gözlenen $\text{C}=\text{N}$ ve $754, 690 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenen fenil grubuna ait pikler FK nın oluştuğunu göstermektedir. Aynı şekilde 1618 cm^{-1} de ortaya çıkan $\text{C}=\text{N}$ ve 893 cm^{-1} de gözlenen fenil grubuna ait pikler de HK nın oluşumunu desteklemektedir [69].

Sentezlenen polimerik komplekslerde $3200-3400 \text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pike ek olarak $756-820$ ve $657-679 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında koordine suya ait eğilme titreşimlerinin çıkması yapıda metal atomuna koordine olmuş su moleküllerinin varlığına işaret etmektedir [82-84]. Bu çalışmada sentezlenen polimerik komplekslerde koordine su moleküllerine ait gerilme titreşimleri kitosana ait güçlü O-H gerilme titreşimleri ile aynı bölgede çıktığı için yeni bir pik olarak gözlenememekte, fakat $756-820$ ve $657-679 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında eğilme titreşimlerinin gözlenmesi ve termal analiz ve elementel analiz sonuçları gibi diğer bulgular yapıda koordine su moleküllerinin bulunduğunu desteklemektedir.

Yukarıda belirtilen titreşimlere ek olarak, polimerik komplekslerde koordine olmuş anyonlara karşılık gelen piklerde gözlenmiştir. Polimerik metal komplekslerinin FT-IR spektrumlarında ise metal iyonuna çift dişli olarak koordine olmuş asetat grubuna karşılık gelen pikler ortaya çıkmıştır. Bu komplekslerde $1437-1544 \text{ cm}^{-1}$ ve $1354-1373 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında iki pik gözlenmesi ve bu iki pik arasındaki farkın 200 cm^{-1} den az olması metal iyonuna çift dişli olarak bağlı asetat grubunun bulunduğunu göstermektedir. Benzer literatürler de bu bilgileri desteklemektedir [84-86].

Tiyosemikarbazon türevi kitosan ligandları ve bunların metal komplekslerinin FT-IR spektrumları değerlendirildiğinde, bantların kaybolması, yeni bantların ortaya çıkması ve bantların yüksek veya düşük alana kayması, bileşiklerin oluşumunu desteklemektedir ve bileşiklerin FT-IR verilerinin literatürdeki benzer bileşiklerin değerleriyle uyumlu olduğu görülmüştür [66,69,84,86].

4.2.Termogravimetrik (TG/DTA) Analiz

Sentezlenen komplekslerin termal bozunmaları TG/DTA yöntemi ile, oda sıcaklığı ile $1000 \text{ }^\circ\text{C}$ arasında azot atmosferi altında incelenmiştir. Hemen hemen tüm bileşiklerde $80-160 \text{ }^\circ\text{C}$ aralığında endotermik bir pik gözlenmiştir. Bu bileşiklerde bulunan suyun

ayrılmasına karşılık gelmektedir [69,87]. Polisakkarit benzeri polimerler normalde yüksek hidrofilik kapasiteye sahiptirler. Hidratasyon özelliği bileşiğin molekül yapısına, kristal ve amorf fazlara ve kimyasal modifikasyonla yapıda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak değişir [69,88]. Bu yüzden endotermik pikin hacmi ve ortaya çıktığı sıcaklık bileşiklerde azda olsa değişim göstermektedir.

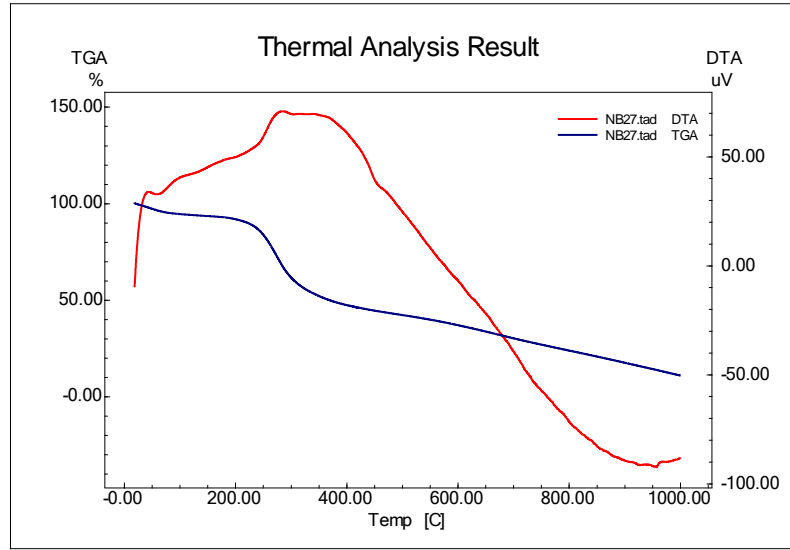
Genelde kitosanın fonksiyonel gruplarının kimyasal modifikasyonu ve metal iyonlarının koordinasyonu kitosanın termal kararlılığını değiştirmekte buna bağlı olarak termal bozunma basamaklarında da değişimler olmaktadır [89]. Bu çalışmada da tiyosemikarbazon türevi ligandların ve bunların metal komplekslerinin oluşumu kitosanın kararlılığını dolayısıyla termal davranışını değiştirmiştir. Bileşiklerin TG/DTA diyagramları Bölüm 4.2 de verilmiştir. İncelenen termal analiz diyagramlarından bulunan bozunma basamakları Tablo 4.1 de verilmiştir. Kitosanın TG diyagramında üç farklı kütle kaybı basamağı görülmektedir. İlk kütle kaybı oda sıcaklığında 100 °C'ye kadar fiziksel olarak adsorplanmış su moleküllerine karşılık gelmektedir. İkinci basamak (%54) 236–550 °C aralığında ve 309 °C bozunma sıcaklığında (DTA_{max}) gerçekleşmekte ve sakkarit halkarındaki fonksiyonel grupların ayrılmasına, depolimerizasyon ve polimerin bozunmasına karşılık gelmektedir. Üçüncü basamak ise 550–949 °C (%19) kitosan birimlerinin bozunmasına karşılık gelmektedir [81].

Termal analiz sonuçlarına göre kitosan türevi komplekslerde genelde 1000°C de maddelerin parçalanmaları tamamlanmamaktadır. Komplekslerin TG/DTA eğrilerinde de bozunmanın üç basamakta gerçekleştiği görülmektedir. İlk basamak 100°C ye kadar olan kütle kaybı olup yine yüzeye adsorplanmış su moleküllerine karşılık gelmektedir. İkinci basamak koordine H₂O ve uç grupların ayrılmasına ve serbest kitosanın bozunmasına karşılık gelmektedir. Son bozunma basamağında ise yapının tamamen bozunup metal oksit, metal sülfür yada metalik kalıntının kaldığı anlaşılmaktadır.

Tablo 4.1.Komplekslerin termal analiz (TG/DTA) sonuçları

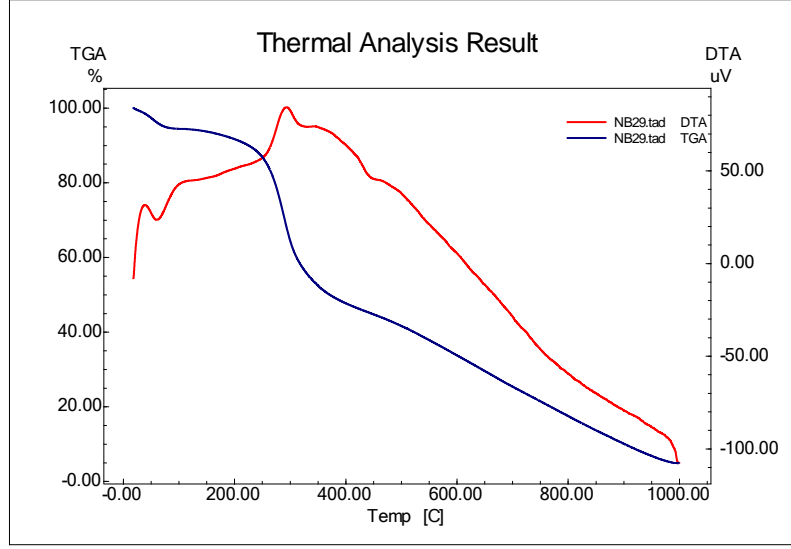
Kompleks	TG aralığı (°C)	DTA max (°C)	Tahmin edilen (hesaplanan, %)		Değişim	Metalik kalıntı
			Kütle kaybı	Toplam Kütle kaybı		
FK	25-230	40	6 (5,57)	90 (90,3)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	230-1000	290	10 (9,7)		Organik grupların parçalanması	
[Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O	25-190	40	6 (7)	90 (89,4)	2 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	190-1000	298	10 (10,7)		Organik grupların ayrılması	Mn
[Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O	25-224	48	7 (6,94)	91 (89,7)	2 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	224-1000	300	9 (11,38)		Organik grupların ayrılması	Co
[Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O	0-25	46	3 (3,44)	88 (86,8)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	25-1000	274	18,00 (18,39)		Organik grupların ayrılması	CuS
[Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O	25-28	46	3 (3,4)	90 (88,7)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	30-1000	241	10 (12,4)		Organik grupların ayrılması	Zn
HK	25-180	47	6 (5,3)	93 (94,4)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	180-1000	270	7 (6,7)		Organik grupların parçalanması	
[Mn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	25-80	36	7 (7,36)	91 (90,3)	2 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	80-1000	300	9 (11,27)		Organik grupların ayrılması	Mn
[Co(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	25-76	57	4 (3,65)	87 (88,1)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	76-1000	290	13 (11,99)		Organik grupların ayrılması	Co
[Cu(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	25-74	59	5 (3,62)	85 (84,2)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	74-1000	280	15 (15,92)		Organik grupların ayrılması	CuO
[Zn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	25-61	50	2 (3,61)	87 (86,7)	1 H ₂ O molekülünün yapıdan ayrılması	
	61-1000	310	13 (13,05)		Organik grupların ayrılması	Zn

[C₁₄H₁₇N₃SO₄] genel formülüne sahip fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diyagramında (Şekil 4.1) ilk basamakta 25-230 °C sıcaklık aralığında tahmini % 6'lık kütle kaybı ile 2 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını görülmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %5,57). İkinci basamakta ise 230-1000 °C sıcaklık arasındaki %10'luk kütle kaybı organik grupların parçalanmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %9,7).



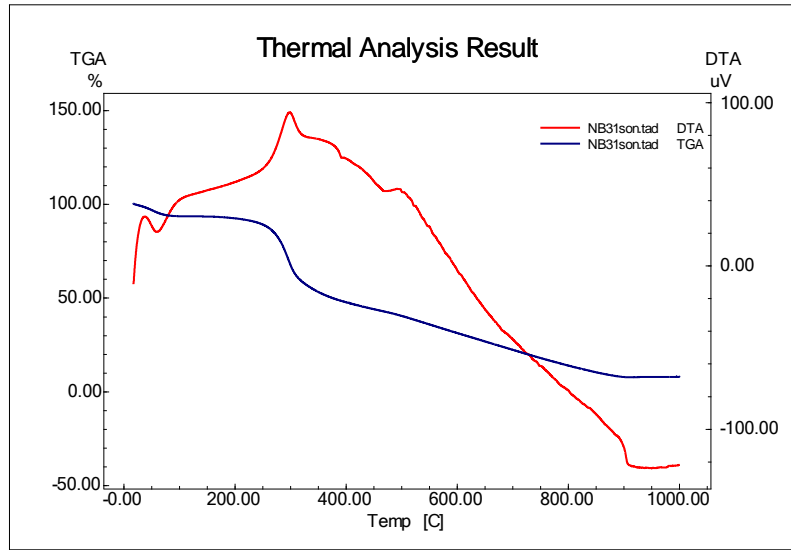
Şekil 4.1. Fenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diyagramı

[C₁₈H₂₇N₃SO₁₀Mn] genel formülüne sahip [Mn(FK)(OAc)₂]_n.2H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.2) ilk basamakta 25-190 °C sıcaklık aralığında tahmini % 6'lık kütle kaybı ile 2 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı = %7). İkinci basamakta ki 190-1000 °C sıcaklık aralığında gerçekleşen % 10' luk kütle kaybı ise organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %12,4). Son bozunma ürünü metalik mangana karşılık gelmektedir.



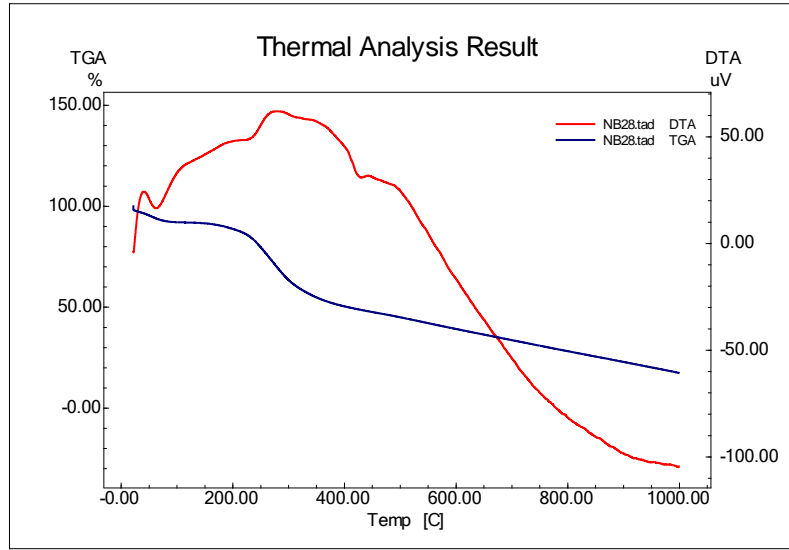
Şekil 4.2. $[\text{Mn}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramı

$[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{SO}_{10}\text{Co}]$ genel formülüne sahip $[\text{Co}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.3) ilk basamakta 25-224 °C sıcaklık aralığında tahmini % 7'lik kütle kaybı ile 2 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı = %6,94). İkinci basamakta ise 224-1000 °C sıcaklık arasında % 9' luk kütle kaybı, organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %11,38). Son bozunma ürünü olarak metalik Co kalmıştır.



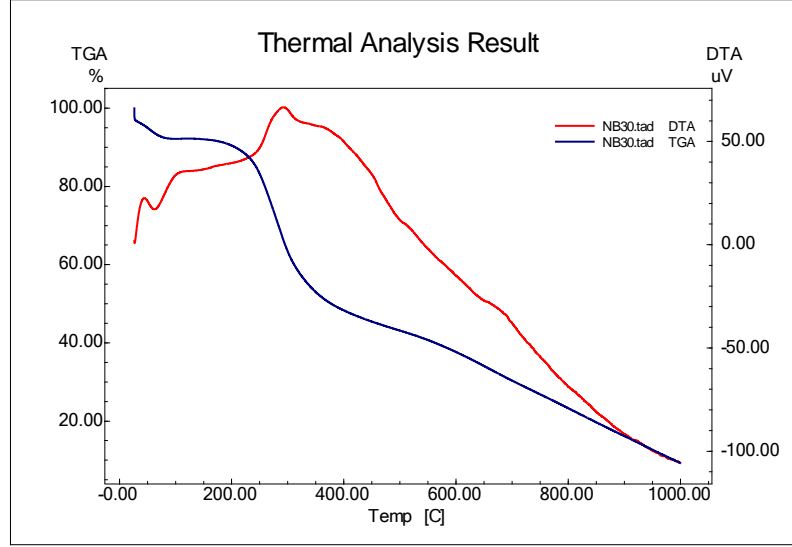
Şekil 4.3. $[\text{Co}(\text{FK})(\text{OAc})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramı

[C₁₈H₂₅N₃SO₉Cu] genel formülüne sahip [Cu(FK)(OAc)₂]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.4) ilk basamakta 25-28 °C sıcaklık aralığında tahmini % 3'lük kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı = %3,44). İkinci basamakta ise 25-1000 °C sıcaklık arasında % 18' lik kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %18,39). Son bozunma ürünü olarak CuS kalmıştır.



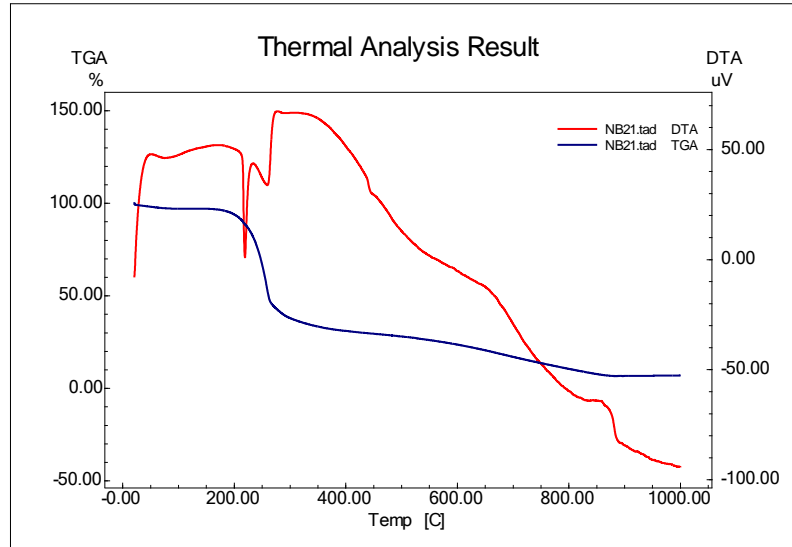
Şekil 4.4. [Cu(FK)(OAc)₂]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramı

[C₁₈H₂₅N₃SO₉Zn] genel formülüne sahip [Zn(FK)(OAc)₂]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.5) ilk basamakta 25-30 °C sıcaklık aralığında tahmini % 3'lük kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı= %3,4). İkinci basamakta ise 30-1000 °C sıcaklık arasında % 10' luk kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = %12,4). Son bozunma ürünü olarak metalik Zn kalmıştır.



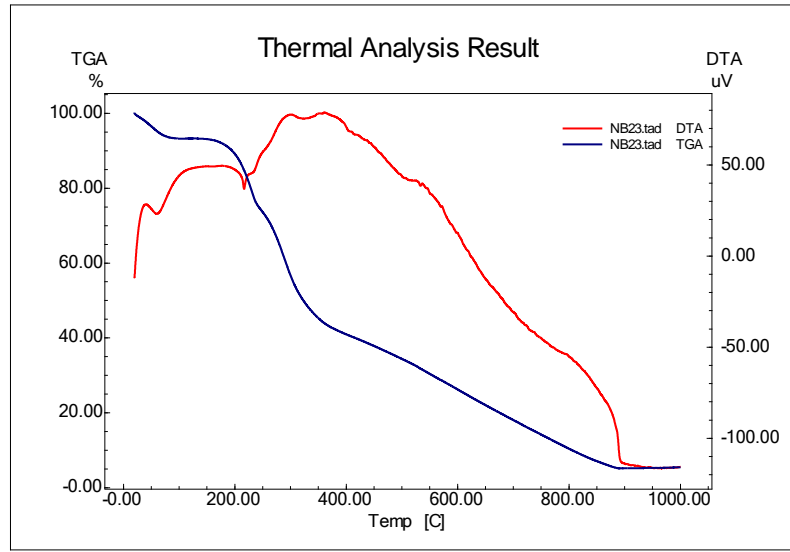
Şekil 4.5. $[Zn(FK)(OAc)_2]_n \cdot H_2O$ kompleksinin termal analiz diyagramı

$[C_{14}H_{17}N_3SO_5]$ genel formülüne sahip *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.6) ilk basamakta 25-180 °C sıcaklık aralığında tahmini % 6'lık kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı= %5,3). İkinci basamakta ise 180-1000 °C sıcaklık arasında % 7' lik kütle kaybı ile organik grupların parçalanmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı= %6,7).



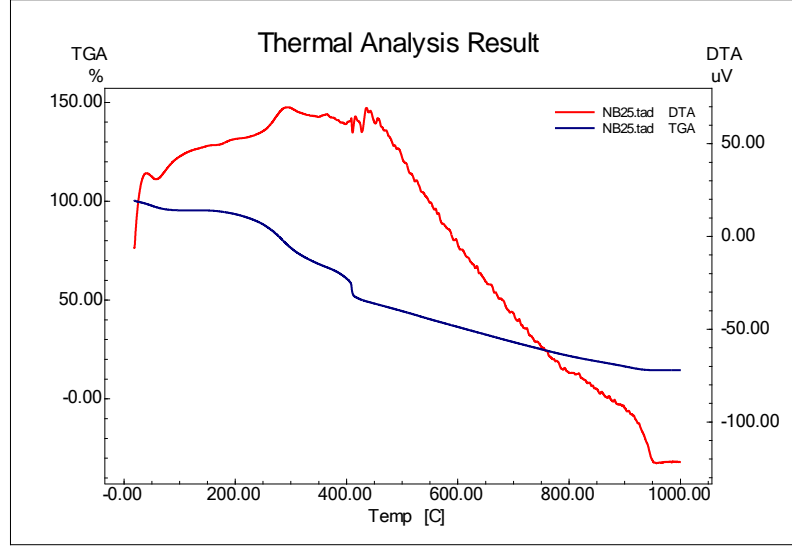
Şekil 4.6. *o*-Hidroksifenilaldehit tiyosemikarbazon kitosanın termal analiz diyagramı

[C₁₆H₂₃N₃SO₉Mn] genel formülüne sahip [Mn(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.7) ilk basamakta 25-80 °C sıcaklık aralığında tahmini % 7'lik kütle kaybı ile 2 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı= % 7,36). İkinci basamakta ise 80-1000 °C sıcaklık arasında % 9' luk kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı= % 11,27). Son bozunma ürünü olarak ise metalik Mn kalmıştır.



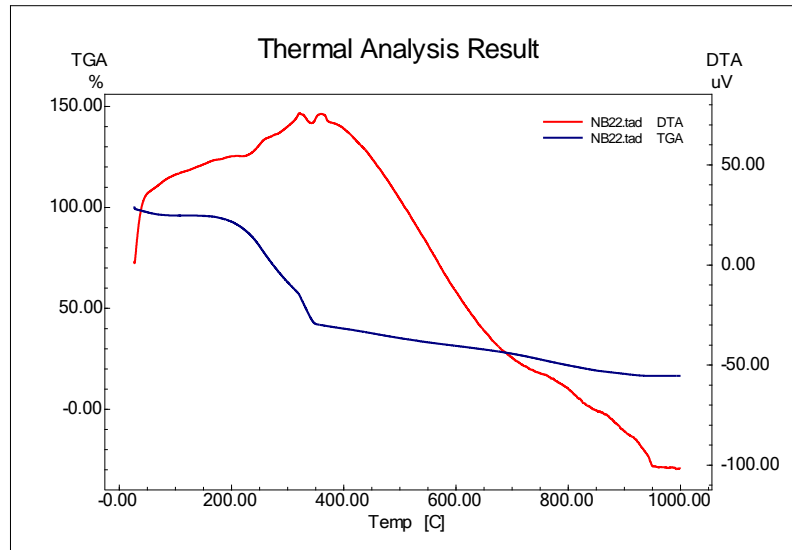
Şekil 4.7. [Mn(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramı

[C₁₆H₂₃N₃SO₉Co] genel formülüne sahip [Co(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.8) ilk basamakta 25-76 °C sıcaklık aralığında tahmini % 4'lük kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı= % 3,65). İkinci basamakta ise 76-1000 °C sıcaklık arasında % 13' lük kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı= % 11,99). Son bozunma ürünü olarak metalik Co kalmıştır.



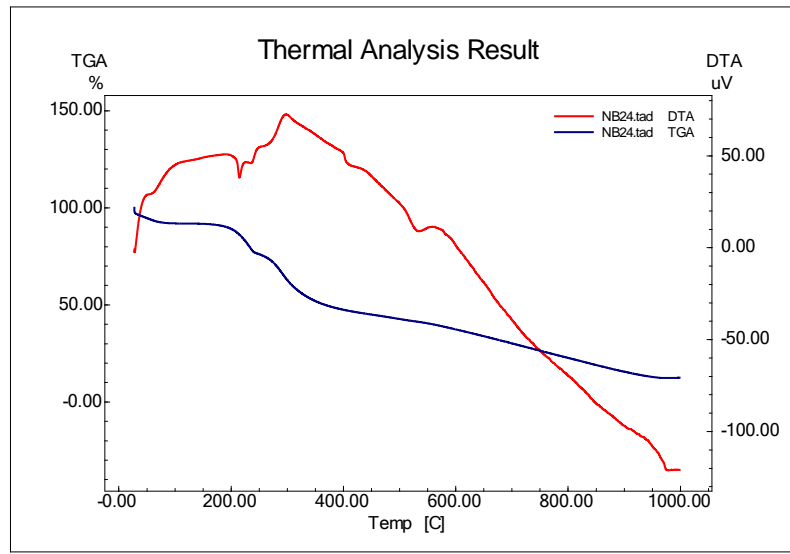
Şekil 4.8. $[\text{Co}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramı

$[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_9\text{Cu}]$ genel formülüne sahip $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.9) ilk basamakta 25-74 °C sıcaklık aralığında tahmini % 5'lik kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı= %3,62). İkinci basamakta ise 74-1000 °C sıcaklık arasında % 15' lik kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı= %15,92). Son bozunma ürünü olarak CuO kalmıştır.



Şekil 4.9. $[\text{Cu}(\text{HK})(\text{OAc})\text{H}_2\text{O}]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal analiz diyagramı

[C₁₆H₂₃N₃SO₉Zn] genel formülüne sahip [Zn(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramındaki (Şekil 4.10) ilk basamakta 25-61 °C sıcaklık aralığında tahmini % 2'lik kütle kaybı ile 1 mol su molekülünün yapıdan ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı = % 3,61). İkinci basamakta ise 61-1000 °C sıcaklık arasında % 13' lük kütle kaybı ile organik grupların yapıdan uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı = % 13,05). Son bozunma ürünü olarak metalik Zn kalmıştır.



Şekil 4.10. [Zn(HK)(OAc)H₂O]_n.H₂O kompleksinin termal analiz diyagramı

4.3. Manyetik Susseptibilite

Manyetik susseptibilite ölçümleri, komplekslerin geometrik yapısını ve metal iyonunun yapıda bulunduğunu desteklemektedir. Sentezlenen komplekslerin manyetik momentleri oda sıcaklığında ölçülmüş ve Zn(II) komplekslerinin diamanyetik, diğer komplekslerin ise paramanyetik özellik gösterdikleri tespit edilmiştir.

Cu(II) komplekslerinin manyetik susseptibilite değerleri 0,41-1,34 BM arasında değişmektedir. Cu(II) komplekslerinin BM değeri teorik olarak tek elektrona karşılık gelen 1,73 BM değerinden düşük çıkmıştır, bunun sebebi komplekslerin polimerik olmasından ve bakır iyonlarının tek elektronlarının bir kısmının birbiri ile eşleşmesinden kaynaklanabilir [90,91]. Co(II) komplekslerinin manyetik susseptibilite değerleri 1,62 ve 3,72 BM olarak ölçülmüştür. Bu değerler düşük spin ve yüksek spin d⁷

elektron dizilişine uymaktadır. Mn(II) komplekslerinin manyetik susseptibilite değerleri ise 0,95 ve 2,12 BM olarak hesaplanmıştır. Bu değerle Mn(II) komplekslerinin düşük spin d^5 elektron dizilişine sahip olduğunu göstermektedir [92,93]. Zn(II) kompleksleri ise diamanyetik özellik göstermektedir

4.4. SEM Ölçümleri

SEM ölçümleri için LEO 440 Computer Controlled Digital cihazı kullanılıp yüzey morfolojisi ölçümleri gerçekleştirilmiştir. SEM görüntüleri 5x-300.000x büyütme aralığında alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının SEM kaynağından elde edilen görüntüleri, Bölüm 3.4.'te verilmiştir. Bileşiklerin 10 μm ve 20 μm boyutunda büyütülen görüntüleri verilmiştir. Görüntülerden kitosanın daha küçük boyutlu tanecik yapısında olduğu, kitosan Schiff bazı türevlerinde tanecik boyutunun daha büyük ve gözeneklerin daha fazla olduğu görülmektedir. Bakır komplekslerinde boşlukların daha az ve yüzeyin daha homojen olduğu, diğer komplekslerde gözeneklerin biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Genel olarak yüzeyde taneciklerin şekli çok düzgün olmayıp, kaya görünümündedir. Fakat yüzeylerin kitosan, Schiff bazı türevleri ve komplekslerinde birbirinden farklı olduğu görülmektedir.

4.5. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal özellikleri Tablo 4.2. de verilmiştir. Bileşikler test edilen türlere karşı farklı derecelerde antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Kitosan tiyosemikarbazon türevi ligandların komplekslerine göre antibakteriyal özelliklerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle *S. aureusa* karşı HK'nın aktivitesi oldukça yüksek (MIC, 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) olup kullanılmakta olan antibiyotikler düzeyindedir. HK ligandının Gram negatif bakteri *S. typhi* dışındaki bakterilere karşı aktivitesi oldukça iyidir. *L. monoctyogenes* bakterisine karşı hem ligand hemde Co ve Zn dışındaki komplekslerin aktiviteleri oldukça yüksektir (MIC, 0,5-16 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).

Sentezlenen ligand ve komplekslerinin *C. albicansa* karşı antifungal aktivitesi oldukça düşük bulunmuştur (MIC, 128-256 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Bunun sebebi mantarların hücre yapısının bakterilerden daha farklı olmasından kaynaklanabilir [94]. Vancomycine, Ciprofloxcacin ve Amphotericine B referans antibiyotikleri ile elde edilen değerler

doğrulanmıştır. Çözücü olarak kullanılan asetik asit/su karışımının antimikrobiyal aktivitesinin olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkileri

Bileşikler	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
	MRSA	S. <i>aureus</i>	E. <i>faecalis</i>	B. <i>cereus</i>	E. <i>coli</i>	S. <i>typhi</i>	L. <i>monocytogenes</i>	C. <i>albicans</i>
Tiyosemikarbazit kitosan	16	4	8	32	64	128	0,5	256
FK	128	32	32	256	256	256	8	128
[Cu(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O	128	128	64	256	256	256	16	128
[Mn(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O	256	64	128	256	256	256	8	256
[Zn(FK)(OAc) ₂] _n .H ₂ O	256	256	256	256	256	256	256	256
[Co(FK)(OAc) ₂] _n .2H ₂ O	256	128	256	256	256	256	256	256
HK	32	8	16	64	64	256	1	256
[Cu(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	256	64	128	256	256	256	4	256
[Mn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	256	128	128	256	256	256	16	256
[Zn(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	256	32	256	256	256	256	8	256
[Co(HK)(OAc)H ₂ O] _n .H ₂ O	256	256	256	256	256	256	256	256
Vanko	8	8	8	8	8	8	0,25	-
Cipro	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	<0,0625	-
Amp-B	-	-	-	-	-	-	-	<0,5
A.a./Su (1/4)	256	256	256	256	256	256	256	256

4.6. Sonuç ve Öneriler

- Bu çalışmada, kitosan semikarbazon türevi iki ligand ve bu ligandların Mn(II), Co(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlendi. Stokiyometrilere elementel analiz, spektroskopik özellikleri IR spektroskopisi, manyetik özellikleri manyetik susseptibilite ölçümleri, termal özellikleri TG/DTA tekniği, yüzey morfolojisi SEM görüntüleri ile belirlendi.
- Komplekslerin hesaplanan manyetik momentlerinin, teorik değerlerle uyum içinde olduğu görüldü.
- Komplekslerin spektroskopik özellikleri incelendiğinde, bantların kaybolması, yeni bantların oluşması, bantların yüksek veya düşük alana kayması metal iyonlarının ligand ile koordinasyona girdiğini göstermektedir.

- Komplekslerin termogravimetrik analiz diyagramlarında gözlenen kütle kayıplarının önerilen yapıyla uyumlu olduğu ve genellikle 1000°C’de komplekslerin metal oksit, metal sülfür veya metalik kalıntı bırakarak parçalandığı görüldü.
- Bileşiklerden antimikrobiyal aktiviteleri yüksek olanların daha ileri biyolojik özellikleri incelenebilir.
- Komplekslerin DNA ile etkileşimleri incelenerek, ilerde bazı hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacakları tespit edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bheaulieu, C. 2005. Chitin and Chitosan, <http://www.plasticstrends.net>. Erişim Tarihi:11/11/2006.
2. Newton, T. 2006. The History of Chitosan, <http://ezinearticles.com/?The-History-Of-Chitosan&id=208039>. Erisim Tarihi: 26/10/2006.
3. Shahidi, F., Arachchi, J.K.V. Jeon, Y.J., “Food Application of Chitin and Chitosan” *Treds in Food Sci. &Technology*, 10, 37-51, 1999.
4. Şahin, M., “Kitosanın Schiff Baz Türevlerinin Sentez ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Konya, 2007.
5. Gökçe, Y., “Kitosan Nano Parçacıklarının Sentezi”, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 2008.
6. Bıyık, N., “Süstitüe Edilmiş Kitosanların Metal Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi”, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Konya, 2013.
7. Cho, YW., Cho, Y. N., Chung, S.H., Yoo, G. Ko, S.W., “Water Soluble Chitin as a Wound Healing Accelerator”, *Biomaterials*, 20, 2139-2145,1999.
8. Fernandez-Kim, S.O., “Physicochemical and Functional Properties of Crawfish Chitosan as affected by Different Processing Protocols” *Seoul National University*, A Thesis, 2004.
9. Lee, D.W., Powers, K., Baney, R., “Physicochemical properties and blood compatibility of acylated chitosan nanoparticles”, *Carbohydr. Polym.*, 58, 371-377, 2004.
10. Lopez-Leon, T., Carvalho, E.L.S., Seijo, B., Ortega-Vinuesa, J.L. and Bastos-Gonzalez, D., “Physicochemical Characterization of Chitosan Nanoparticles: Electrokinetic and Stability Behavior”, *J. Colloid Interface Sci.*, 283, 344-351, 2005.
11. Janes, K.A., Calvo, P., Alonso, M.J., “Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromoleculs”, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 47, 83-97, 2001.
12. Roller S., “Chitosan: New food preservative or laboratory curiosity”, *Cambridge:Woodhead Publishing Ltd. Press.*, 2003.

13. Chen, C., Liao, W., Tsai, G., “Antibacterial effects of N-sulfonated and N-sulfo benzoyl chitosan and application to oyster preservation”, *J. Food Prot.*, 61, 1124-1128, 1998.
14. Sudharshan, N.R., Hoover, D.G., Knorr, D., “Antibacterial action of chitosan”, *Food Biotech.*, 6, 257-272, 1992.
15. Belli, A., “Biyopolimerik Kitosan ve Kullanım Alanları”, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, 2012.
16. Helander, I.M., Nurmiäho-Lassila, E-L., Ahvenainen, R., Rhoades, J., Roller, S., “Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram-negative bacteria”, *Int J Food Microbiol.*, 71, 235-244, 2001.
17. Gerasimenko, D.V., Avdienko, I.D., Bannikova, G.E., Zueva, OYu, Varlamov, VP., “Antibacterial effects of water-soluble low-molecular-weight chitosans on different microorganisms”, *Appl Biochem Microb.*, 40, 253-257, 2004.
18. Jeon, Y-J., Park, P-J., Kim, S-K., “Antimicrobial effect of chitooligosaccharides produced by bioreactor”, *Carbohydr. Polym.*, 44(11), 71-76, 2001.
19. Jumaa, M., Furkert, FH., Muller, BW., “A new lipid emulsion formulation with high antimicrobial efficacy using chitosan”, *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 53, 115-123, 2002.
20. Liu, XF., Guan, YL., Yang, DZ., Li, Z., Yao, KD., “Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan”, *J. Appl. Polym. Sci.*, 79, 1324-1335, 2001.
21. No, HK., Park, NY., Lee, SH., Meyers, SP., “Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights”, *Int J Food Microbiol.*, 74, 65-72, 2002.
22. Roller, S., Covill, N., “The antimicrobial properties of chitosan in mayonnaise and mayonnaise-based shrimp salads”, *J. Food Prot.*, 63, 202-209, 2000.
23. Taha, SMA., Swailam, HMH., “Antibacterial activity of chitosan against *Aeromonas hydrophila*”, *Nahrung*, 46, 337-340, 2002.
24. Tsai, GJ., Su, WH., Chen, HC., Pan, CL., “Antimicrobial activity of shrimp chitin and chitosan from different treatments and applications of fish preservation”, *Fisheries Sci*, 68, 170-177, 2002.
25. Wang, GH., “Inhibition and inactivation of five species of foodborne pathogens by chitosan”, *J. Food Prot.*, 55, 916-919, 1992.

26. Pranoto, Y., Rakshit, SK., Salokhe, VM., “Enhancing antimicrobial activity of chitosan films by incorporating garlic oil, potassium sorbate and nisin”, *LWT-Food Sci Technol.*, 38, 859-865, 2005.
27. Fang, SW., Li, CF., Shih, DYC., “Antifungal activity of chitosan and its preservative effect on low sugar candied kumquat”, *J. Food Prot* , 56, 136-140, 1994.
28. Muzzarelli, R.A.A., Frega, N., Miliani, M., Muzzarelli, C., Cartolari, M., “Interactions of Chitin, Chitosan, N-Lauryl Chitosan and Dimethylaminopropyl Chitosan with olive Oil” *Carbohyd. Polym.*, 43, 263-268, 2000.
29. Hughes, K., “Chitosan and Dietary Fibers” *Prepared Foods*, NS11-NS14, 2002.
30. Ylitalo, R., Lehtinen, S., Wuolijoki, E., Ylitalo, P., Lehtimäki, T., “Cholesterol-Lowering Properties and Safety of Chitosan” *Drug Dev. Res.*, 1, 1-7, 2002.
31. Özkar, S., Tunalı, N.K., Koordinasyon Bileşikleri, *Anorganik Kimya, Gazi Kitabevi Yayınları*, 263-286, 1999.
32. Morley, J., “Mechanism of action of aspirin in inflammation”, *Proc.R.Soc.Med.*, 70, 32-36, 1977.
33. Öneş, T., “Aromatik Amin İçeren Yeni Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Erzincan, 2014.
34. Selçuk, S., “Bazı Schiff Bazı Türevleri ve Metal Komplekslerinin Antioksidan ve Antitümör Özelliklerinin İncelenmesi”, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Elazığ, 2010.
35. Fessender, Ralph, J., Fessender, Joan., “*Organik Kimya*”. 6. Baskı, 2001.
36. Aydoğan, F., “Metil-Substitue kinolinkarboksaldehitten Schiff bazlarının sentezi”, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 1993.
37. Ertürk, A., “Salisilaldehitten Türeyen Bazı Schiff Bazı Ligandları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının İncelenmesi”, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Konya, 2015.
38. Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., *Organik Kimya, Güneş Kitabevi* (Çeviri Editörü: Uyar, T.), Dördüncü Baskı, Ankara, 1992.
39. Kumar, S., Dhar, D.N., Saxena, P.N., “Applications of metal complexes of Schiff bases-A review”, *J. Sci. Ind. Res.* , 68, 181-187, 2009.

40. Ceylan, H., “Bazı Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2012.
41. Canpolat, E., “İmin ve Oksim İçeren Ligandların Sentezi, Karakterizasyonu ve Bu Ligandların Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, *Fırat Üniversitesi, Doktora Tezi*, 1-23, 2003.
42. Dede, B., “Çok Dişli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, *Süleyman Demirel Üniversitesi, Doktora Tezi*, Isparta 18-36, 2007.
43. Serin S., “1,3-Difenil-2-To-5-Bis(Hidroksimino)-1, 2, 4, 5- Tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri ve Geçiş Metalleri ile Kompleks Formasyonlar”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Doktora Tezi*, Trabzon, 1980.
44. Terzi, G., “Tiyofen/ Pirel Grupları İçeren Yeni Bir Schiff Bazı ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Çanakkale, 2015.
45. Yazıcı A., Karabağ E.T., “Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması”, *İstanbul Üniversitesi*, İstanbul, 1988.
46. Gaber M., Issa R.M., “Studies of Ti(IV) and Zr(IV) Chelates with N₂O₂; Schiff Bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde with Aromatic Diamines”, *Thermochim. Acta*, 155, 309-316, 1989.
47. Aydınöz, B., “Aromatik Aldehitlerden Türeyen Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Karakterizasyonu”, *Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Gaziantep, 2010.
48. Plumitallo, A., Cardia, M.C., Distinto, S., DeLogu, A., Maccioni, E., “Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoylisothiosemicarbazides”, *IL Farmaco*, 59, 945-952, 2004.
49. Dikuser, E.A., Potkin, V.I., Kozlov, N.G., Ogorodnikova, M.M., “Thiosemicarbazones derived from vanillin and vanillal esters”, *Russ. J. of Gen. Chem.*, 76, 9, 1423-1424, 2006.
50. Aguirre, M.C., Borrás, J., Castineiras, A., Monteagudo, J.M.G., Santos, I.G., Niclos, J., West, D.X., “Synthesis, Characterization and Properties of Some Copper(II) Complexes of 2-Pyridineformamide Thiosemicarbazone (Ham4DH)”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1231-1244, 2006.

51. Bellito, C., Gastaldi, L., Tomlinson, A.A.G., "Crystal structure of tetraphenylarsonium tetranitratozincate(2-), and optical spectrum of tetranitratocobaltate(2-)" *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 989–992, 1976.
52. Kurt, Y.D., "2-Amino-5-Klorobenzofenon tiyosemikarbazon türevlerinin geçiş metal komplekslerinin incelenmesi", *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, İstanbul, 2003.
53. Cardia, M.C., Begala, M., Delogu, A., Maccioni, E., Plumitallo, A., "Synthesis and antimicrobial activity of novel arylideneisothiosemicarbazones", *II Farmaco*, 55 (2), 93-98, 2000.
54. Sağdıç S., Köksoy B., Kandemirli F., Haman B. S., "Theoretical and spectroscopic studies of 5-fluoro-isatin-3-(N-benzylthiosemicarbazone) and its zinc(II) complex", *J. Mol. Struct.*, 917, 63–70, 2009.
55. Padhye S., Kauffman G.B., "Transition metal complexes of emicarbazones and thiosemicarbazones", *Coord.Chem.Rev.* 63, 127-160, 1985.
56. Rodriguez, J., Torres, A.G., Cano-Pavon, J. M., "Analytical properties of the bis(4-Phenyl-3-Thiosemicarbazone) of 1,3-Cyclohexanedione and its 2-Methyl and 5,5'-Dimethyl derivatives", *Talanta*, 28, 131-133, 1981.
57. Akgemci, E. G., Bingöl, H., Atalay, T., Ersöz, M., "Effect of N(4)-substituent groups on transfer of 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone derivatives at the water/1,2-dichloroethane interface", *Electrochimica Acta.*, 53, s.673-679, 2007.
58. Canadas, M., Lopez, T. E., Martinez, A.A., Mendiola, M.A., Sevilla, M.T., "Spectroscopic and electrochemical properties of nickel, iron and cobalt complexes with Benzilbisthiosemicarbazone importance of working conditions and the metal salt used in the final complex", *Polyhedron*, 19, 2059-2068, 2000.
59. Zidan, A.S.A., El-Said, A.I., "Studies of mixed ligand complexes from dialkyldithiophosphate and thiosemicarbazide or thiosemicarbazones with nickel(II)", *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, 179, 1293-1305, 2004.
60. Jouad, E.M., Larcher, G., Allain, M., Riou, A., Bouet, G.M., Khan, M.A., Thanh, X.D., "Synthesis, structural and biological activity of nickel(II) complexes of 5-methyl 2- furfural thiosemicarbazone", *J. Inorg. Biochem.*, 86, 565-571, 2001.

61. Finch, R.A., Liu M.C., Cory, A.H., Cory, J.G., Sartorelli, A.C., “Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone; 3-AP): An Inhibitor of Ribonucleotide Reductase with Antineoplastic Activity”, *Advan. Enzyme Regul.*, 39, 3-12, 1999.
62. Karatepe, M., Karatas, F., “Antioxidant, pro-oxidant effect of the thiosemicarbazone de-rivative Schiff base (4-(1-phenylmethylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxybenzylidene- hydrazino) thiazole) and its metal complexes on rats”, *Cell Biochem. Funct.*, 6(24) ,547-554, 2006.
63. Frederic, A., French, Erwin J.B., “The Carcinostatic Activity of α -(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones”, *Cancer Res.*, 26(1), 1638-1640, 1966.
64. Chen, S., Wua, G., Zeng, H., “Preparation of high antimicrobial activity thiourea chitosan–AgC complex ”, *Carbohydr. Polym.*, 60(1) , 33–38, 2005.
65. Tong, J. H., Zhen, L., Xia, C. G. , “Highly efficient catalysts of chitosan-Schiff base Co(II) and Pd(II) complexes for aerobic oxidation of cyclohexane in the absence of reductants and solvents”, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 231(1-2), 197-203, 2005.
66. Zhong, Z., Zhong,Z., Xing, R.,, Li , P., Mo, G., 2010. “The preparation and antioxidant activity of 2-[phenylhydrazine(or hydrazine)-thiosemicarbazone]-chitosan”, *Int. J. Biol. Macromol*, 47(2), 93-97, 2010.
67. Makhubela, B. C. E., Jardine, A., Smith, G. S., “Pd nanosized particles supported on chitosan and 6-deoxy-6-amino chitosan as recyclable catalysts for Suzuki–Miyaura and Heck cross-coupling reactions”, *Appl. Catal., A: General*, 393(1-2), 231–241, 2011.
68. Wang, J., Wang, H., “Preparation of soluble p-aminobenzoyl chitosan ester by Schiff’s base and antibacterial activity of the derivatives”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 48(3), 523–529, 2011.
69. Qin, Y., Xing, R., Liu, S., Li, K., Meng, X. T., Li, R. F., Cui, J. H., Li, B., Li, P. C., “Novel thiosemicarbazone chitosan derivatives: Preparation, characterization, and antifungal activity”, *Carbohydr. Polym.*, 87(4), 2664–2670, 2012.
70. Antony, R., Theodore, S. D., Saravanan, K., Karuppasamy, S., Balakumar, S., “Synthesis, spectroscopic and catalytic studies of Cu(II), Co(II) and Ni(II)

- complexes immobilized on Schiff base modified chitosan”, *J. Mol. Struct.*, 1050, 53–60, 2013.
71. Mohamed, N. A., Mohamed, R. R., Seoudi, R. S., “Synthesis and characterization of some novel antimicrobial thiosemicarbazone O-carboxymethyl chitosan derivatives”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 63, 163-169, 2014.
 72. Baran, T., Mentés, A., Arslan, H., “Synthesis and characterization of water soluble O-carboxymethylchitosan Schiff bases and Cu(II) complexes”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 72, 94–103, 2015.
 73. Tamer, T., M., Hassan, M., A., Omera, A., M., Baset, W., M., A., Hassan, M., E., El-Shafeey, M., E., A., Mohy Eldin, M., S., “Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of two aromatic chitosan Schiff base derivatives” *Process Biochem.*, 51(10), 1721-1730, 2016.
 74. Araújo, E., L., Barbosa, H., F., G., Dockal, E., R., Cavalheiro, E., T., G., “Synthesis, characterization and biological activity of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of biopolymeric Schiff bases of salicylaldehydes and chitosan”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 95, 168–176, 2017.
 75. Liu, W., Yukun Qin, Y., Liu, S., Xing, R., Yu, H., Chen, X., Li, K., Li, P., “Synthesis, characterization and antifungal efficacy of C-coordinated O-carboxymethyl chitosan Cu(II) complexes”, *Carbohydr. Polym.*, 160, 97–105, 2017.
 76. Sun, Z., Shi, C., Wang, X., Fang, Q., Huang, J., “Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of sulfonated chitosan”, *Carbohydr. Polym.*, 155, 321–328, 2017.
 77. Gritsch, L., Lovell, C., Goldmann, Boccaccini, A.R., “Fabrication and characterization of copper(II)-chitosan complexes as antibiotic-free antibacterial biomaterial”, *Carbohydr. Polym.*, 179, 370–378, 2018.
 78. Liu, W., Qin, Y., Liu, S., Xing, R., Yu, H., Chen, X., Li, K., Li, P., “C-coordinated O-carboxymethyl chitosan metal complexes: Synthesis, characterization and antifungal efficacy”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 106, 68–77, 2018.

79. Methods of dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 7th edn. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, 2006, M7-A7.
80. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard, 2nd edn. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Wayne, 2002, M27-A2.
81. Antony, R., Theodore, S. D., Saravanan, K., Karuppasamy, S., “Balakumar Synthesis, spectrochemical characterisation and catalytic activity of transition metal complexes derived from Schiff base modified chitosan”, *Spectrochimica Acta Part A: Mol. and Biomol. Spectrosc.*, 103, 423–430, 2013.
82. Eldissouky, A., Fahmy, A., Amer, A., “Complexing ability of some gamma-lactone derivatives - thermal, magnetic and spectral studies on cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes and their base adducts”, *Inorg. Chim. Acta*, 133(2), 311-316, 1987.
83. Ismail, K.Z., ElDissouky, A., Shehada, A.Z., “Spectroscopic and magnetic studies on some copper(II) complexes of antipyrine Schiff base derivatives”, *Polyhedron*, 16(17), 2909-2916, 1997.
84. Diab M.A., El-Sonbati A.Z., El-Shehawy M.S., Moqbal M., “Polymer complexes: XLX. Novel supramolecular coordination modes of structure and bonding in polymeric hydrazone sulphadruugs uranyl complexes” *Spectrochim. Acta Part A*, 75(1), 394-405, 2010.
85. Curtis, N.F., Y.M. Curtis, Y.M., “Some nitrate amine nickel(II) compounds with monodentate and bidentate nitrate ions”, *Inorg. Chem.*, 4(6), 804-809, 1965.
86. Shauib N.M., Elassar A.Z., El-Dissouky A., “Synthesis and spectroscopic characterization of copper(II) complexes with the polydentate chelating ligand 4,4'-[1,4-phenylenedi(nitrilo)dipente-2-one” *Spectrochim. Acta Part A*, 63(3), 714-722, 2006.
87. Kittur, F.S., Prashanth, K.V.H., Sankar, K. U., Tharanathan, R. N., “Characterization of chitin, chitosan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry”, *Carbohydr. Polym.*, 49(2), 185–193, 2002.
88. Phillips, G. O., Takigami, S., Takigami, M., “ Hydration characteristics of the gum exudate from Acacia Senegal”, *Food Hydrocolloids*, 10(1), 11–19, 1996.

89. Trimukhe, K.D., Varma, A.J., “Metal complexes of crosslinked chitosans: Correlations between metal ion complexation values and thermal properties”, *Carbohydr. Polym.*, 75(1), 63-70, 2009.
90. El-Tabl, A.S., “Novel N,N-diacetyloximo-1,3-phenylenediamine copper(II) complexes”, *Transit. Metal Chem.*, 22, 400-405, 1997.
91. Karipcin, F., Karataş, I., Uçan, H. İ., “Some Polyamidoxime Derivatives and Their Metal Complexes”, *Turkish J. of Chem.*, 27(4), 453-460, 2003.
92. Mandal, S., Karmakar, T.K., Ghosh, A., Fleck, M., Bandyopadhyay, D., “Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of a group of mononuclear manganese(II) Schiff base complexes”, *Polyhedron*, 30 (5), 790–795, 2011.
93. Paris, S. I. M., Laskay, Ü. A., Liang, S., Pavlyuk, O., Tschirschwitz, S., Lönnecke, P., McMills, M. C., Jackson, G.P., Petersen, J.L., Hey-Hawkins, E., Jensen, M.P., “Manganese(II) complexes of di-2-pyridinylmethylene-1,2-diimine di-Schiff base ligands: Structures and reactivity”, *Inorg. Chim. Acta*, 363 (13), 3390–3398, 2010.
94. Eweis, M., Elkholy, S.S., Elsabee, M.Z., “Antifungal efficacy of chitosan and its thiourea derivatives upon the growth of some sugar beet pathogens”, *Int. J. Biol. Macromol.*, 38, 1-8, 2006.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Nevşehir’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Nevşehir’de tamamladı. 2004 yılında başladığı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Amasya Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümünü 2008 yılında bitirdi. 2009 yılında Milli Eğitim Bakanlığı’nda başladığı öğretmenlik görevini halen sürdürmektedir.

Yayımlar;

1. Bilen, N., Karipcin, F., Sarıboğa, B., “Kitosan Schiff Bazı Türevleri ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları” V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, P-022, s.103, Mersin, 22-25 Nisan 2015.
2. Bilen, N., Karipcin, F., “Tiyosemikarbazon Kitosan Türev ve Metal Bileşikleri: Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Etkileri” 2. International Material Science and Technology in Cappadocia, Nevşehir, 2017.
3. Bilen, N., Karipcin, F., “New Thiosemicarbazone Chitosan Complexes: Preparation, Characterization, and Antimicrobial Activity”, Egypt, July, 2018.

Adres: 15 temmuz mah. 158.sokak no:6/4 Merkez/NEVŞEHİR
Telefon: 0543 357 53 80
e-posta : nurhanbilen@gmail.com