

	<b>SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ</b> SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE		
	e-ISSN: 2147-835X Dergi sayfası: <a href="http://www.saujs.sakarya.edu.tr">http://www.saujs.sakarya.edu.tr</a>		
	<u>Gelis/Received</u> 02.11.2017 <u>Kabul/Accepted</u> 18.04.2018	<u>Doi</u> 10.16984/saufenbilder.356603	

## Sinnamaldehytin yeni schiff bazlarının sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi

Belma Zengin Kurt\*

### ÖZ

Bu çalışmada, sinnamaldehytin 9 yeni schiff bazı sentezlenmiş ve bu bileşiklerin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal söndürücü kapasitesi (DPPH), Troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi (ABTS) ve bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC) olmak üzere üç farklı yöntemle antioksidan aktivite özellikleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin içinde (2,3-dihidroksibenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (**4c**) bileşiği her üç yönteme göre oldukça etkin bir şekilde antioksidan özellik göstermiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin yapı aktivite ilişkisi incelenerek bileşiklerin sahip oldukları grupların antioksidan aktiviteyi hangi yönde etkilediği ortaya konulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Sinnamaldehit, Schiff bazı, Antioksidan aktivite

## Synthesis and antioxidant activities of new schiff bases of Cinnamaldehyde

### ABSTRACT

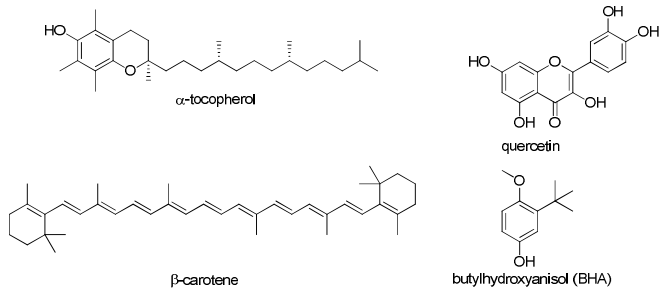
In this study, 9 new schiff bases of cinnamaldehyde were synthesized and their antioxidant activities were examined by DPPH, ABTS and CUPRAC. Among the synthesized compounds, (2,3-dihydroxybenzylidene)amino)phenyl)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-one (**4c**) showed high effective antioxidant activity for all three methods. In addition, the structure activity relationship of the synthesized compounds was examined, and it was revealed how the groups possessed by the compounds had an effect on antioxidant activity.

**Keywords:** Cinnamaldehyde, Schiff base, Antioxidant activity

\* Corresponding Author [bzengin@bezmialem.edu.tr](mailto:bzengin@bezmialem.edu.tr)

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

İnsan vücudundaki serbest radikaller, kanser, otoimmün, enflamatuar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok kronik dejeneratif hastalığın oluşumunda patojenik bir rol oynamaktadır [1]. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron tutan moleküllerdir ve kısa yarı ömre, düşük kararlılığa ve yüksek kimyasal reaktiviteye sahiptir [2]. Bu radikaller, doğal olarak veya fagositoz, hücre çoğalmasının düzenlenmesi, maddelerin sentezi ve hücreler arası sinyal verme ile ilgili bazı biyolojik işlevler nedeniyle ortaya çıkmaktadır [3]. Radikaller lipitlere, proteinlere veya DNA'ya zarar verirler. Reaktif oksijen türleri (ROS) kanser, kalp hastalıkları, şeker hastalığı, damar sertliği, katarakt gibi çeşitli ciddi hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır [4, 5]. Potansiyel biyolojik hasara neden olan serbest radikallerin zararlı etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Dokuları bu hasarlardan koruyabilmek için serbest radikallerin etkisiz duruma getirilmesi önemlidir [6]. Bu nedenle, antioksidanların birçok ölümcül hastalığa karşı insanları korumada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [7]. Antioksidanlar (Şekil 1), gıdalarda veya vücutta düşük derişimlerde bulunduğu bir hedef molekülün oksidatif hasarını geciktiren, engelleyen veya ortadan kaldıran maddeler olarak tanımlanmaktadır [8, 9].



Şekil 1. Bazı bilinen antioksidan bileşiklerin yapıları (The structures of some known antioxidant compounds)

Sinnaaldehit, tarçın ağaçlarının kabuğundan (*Cinnamomum osmophloeum*) elde edilen [10], tarçın uçucu yağının önemli bir bileşenidir. Ayrıca, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından genel olarak güvenilir olarak sınıflandırılan doğal bir antimikrobiyal maddedir. Sinnaaldehitin tıpta [11, 12], gıda maddelerinde ve ahşabın korunması gibi birçok alanda antimikrobiyal olarak kullanılan alanı vardır. Bununla birlikte, güçlü kokusu ve yüksek uçucu özelliği bazı dezavantajlar doğurarak uygulamada sınırlamalara neden olmaktadır. Pek çok araştırmacı, bu sorunu sinnaaldehit üzerinde

farklı kimyasal değişiklikler yaparak çözmeye çalışmışlardır [13]. Son zamanlarda sinnaaldehitin özellikle anti diabetik özelliği üzerine yoğunlaşan pek çok çalışma mevcuttur [14-16]. Ayrıca sinnaaldehitin hücre içi farklı mekanizmalar üzerinden etkili olarak antioksidan özellik gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır [17, 18].

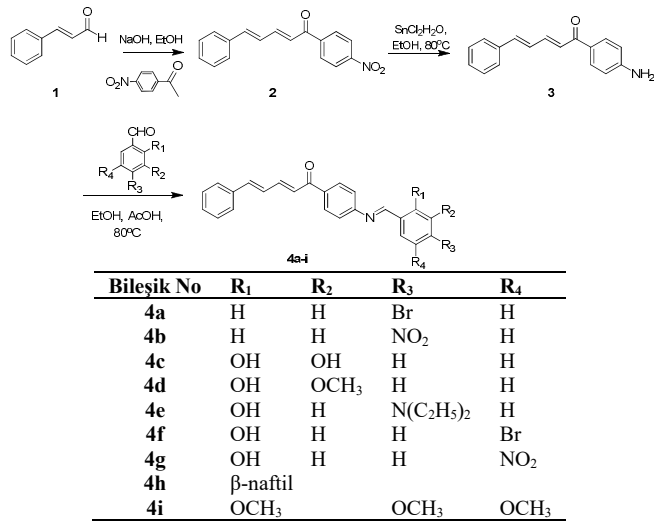
Schiff bazları, 1864 yılında Hugo Schiff [19] tarafından ilk kez bildirilen ve birincil bir aminin bir aktif karbonil bileşiği ile reaksiyonu sonucu oluşan ve genellikle asit, baz katalizi veya ısı ile gerçekleştirilen azometin grubunu (-HC=N-) içeren bileşiklerdir [20, 21]. Schiff bazları, hazırlanma kolaylığı, yapısal çeşitleri, sterik ve elektronik kontrol mekanizmaları nedeniyle yararlı şelatlardır [22]. Bunlar "ayrıcıklı ligand" olarak kabul edilirler ve çok yönlü sentezi ve iyi çözünürlüğü gibi avantajları sayesinde oldukça çok kullanılırlar [23]. Azometin türevlerinde, C=N bağı biyolojik aktivite için gereklidir. Azometinin azot atomu, normal hücre işlemlerinde bileşenlerin oluşumunda rol oynar ve etkileşime girer [24]. Bir azol halka sistemi ve fenol türevi içeren heterosiklik yapıların, antifungal, antioksidan, antibakteriyel, antitümör, anti-inflamatuar ve antipiretik uygulamalar gibi geniş bir biyolojik uygulama yelpazesine sahip oldukları bilinmektedir [25, 26]. Özellikle Schiff bazlarının mükemmel şelatlama ajanları olması nedeniyle iyi antioksidan bileşik olduklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur [27, 28]. Schiff bazları ayrıca katalizör, organik sentezdeki ara maddeler, boya, pigment, polimer stabilizatörü ve korozyon inhibitörleri olarak kullanılırlar [29]. Schiff bazlarının farklı heterosiklik yapılarla birlikte antikanser özellik gösterdiği de yapılan araştırmalar arasında bulunmaktadır [30].

Bu çalışmada doğal bir bileşik olan sinnaaldehitin yeni Schiff bazlarının sentezi amaçlanmıştır. Bu yapıların özellikle metal şelati yapabilme özelliğinden faydalanarak antioksidan özellik göstereceği düşünülmüştür. Bu özelliği belirlemek için DPPH, ABTS ve CUPRAC yöntemleri kullanılarak bu bileşiklerin antioksidan kapasiteleri bulunmuştur.

## 2. SONUÇLAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

### 2.1. Sentez (Synthesis)

Sinnaaldehytin schiff bazlarının sentez yöntemi Şekil 2’de gösterilmiştir. Sinnaaldehyt ve 4-nitroasetofenon bileşiği etanol içerisinde ve NaOH varlığında reaksiyona sokulmuş ve sinnaaldehyt bileşiğinin 4-nitrokalkon türevi (**2**) elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin nitro grubu kalay klorür varlığında amin grubuna (**3**) indirgenerek schiff bazını oluşturacak amin grubu elde edilmiştir. Amin grubuna sahip (**3**) bileşiğinin asit katalizöründe farklı aldehyt bileşikleriyle reaksiyona girmesi sonucu sinnaaldehyt bileşiğinin yeni schiff bazlarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Bütün yeni moleküllerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve IR spektrumları ile doğrulanmıştır.



Şekil 2. Sinnaaldehyt schiff bazlarının sentezi (Synthesis of Cinnamaldehyde schiff bases)

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumunda, (**3**) bileşiğinde amin grubuna ait 3330 cm<sup>-1</sup> civarında NH gerilmesi görülmektedir. Son ürünlerin spektrumlarında ise bu gerilme bandı gözlenmemektedir. 1640-1675 cm<sup>-1</sup>’de C=O gerilmesine ait pikler görülmüştür. <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında; 6.09 ve 8.72 ppm arasında aromatik halkadaki hidrojen pikleri, yaklaşık 8.69-9.33 ppm civarında imin grubunun CH piki ve yaklaşık 11-13 ppm civarında fenolik OH protonları tespit edilmiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında da; 188-192 ppm civarında kalkon grubunun karbonil karbonuna ait sinyal, 105-155 ppm arasında aromatik halkadaki karbon atomlarına ait sinyaller, 160-165 ppm arasında ise imin grubuna ait karbon atomlarının sinyalleri gözlemlenmiştir.

## 2.2. Antioksidan aktivite (Antioxidant activity)

Bu çalışmada sentezlenen moleküllerin DPPH, ABTS ve CUPRAC aktivitesinde %50 azalmaya neden olan inhibitör konsantrasyonları (IC<sub>50</sub> değerleri) Tablo 1’de verilmiştir. Genel olarak sentezlenen moleküllerin IC<sub>50</sub> değerleri 7.58->200 µM arasında değişmektedir.

Sentezlenen yeni schiff bazları genel olarak başlangıç bileşiği olan sinnaaldehyt bileşiğine göre daha iyi antioksidan etki göstermiştir. Özellikle **4c** bileşiği her üç yöntemle göre de kullanılan standart madde olan Bütillenmiş Hidroksi Anisol (BHA)’dan daha iyi antioksidan özellik göstermiştir. DPPH için **4c** bileşiğinin IC<sub>50</sub> değeri 7.58 µM iken, kullanılan standart madde 93.33 µM değerinde aktivite göstermiştir. Buna göre **4c** bileşiği yaklaşık 12 kat BHA’dan daha iyi antioksidan özellik göstermektedir. ABTS için **4c** bileşiği 42.42 µM değerinde aktivite gösterirken, CUPRAC için 20.76 µM değerinde aktivite göstermiştir. Bu değerlerle standart maddeye göre sırasıyla 1.3 ve 1.9 kat daha iyi antioksidan özellik sergilediği görülmektedir. Her üç yöntemle göre de başlangıç maddesi olan sinnaaldehytten çok daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları için IC<sub>50</sub> değerleri (µM) (The IC<sub>50</sub> values (µM) of synthesized compounds for DPPH, ABTS, CUPRAC)

Bileşik No	ABTS (IC <sub>50</sub> , µM)	DPPH (IC <sub>50</sub> , µM)	CUPRAC (A <sub>0.5</sub> , µM)
4a	>200	>200	120.97
4b	>200	>200	152.8
4c	42.42	7.58	20.76
4d	76.13	>200	40.36
4e	182.25	>200	42.8
4f	>200	>200	103.53
4g	>200	>200	187.45
4h	>200	>200	56.3
4i	>200	>200	92.39
Sinnaaldehyt	>200	>200	>200
BHA	55.69	93.33	39.57

## 2.3. Yapı-aktivite ilişkisi (Structure-activity relationship)

Genel olarak schiff bazlarının şelat yapıcı özelliklerinden dolayı CUPRAC yöntemine göre iyi antioksidan özellik sergileyeceği düşünülmektedir. Bu çalışmada sentezlenen yeni

sinnamaldehit schiff bazları da bu yöntemle göre oldukça iyi antioksidan özellik göstermiştir. Bileşiklerin yapıları ve gösterdikleri aktivite karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Genel olarak imin yapısının şelat yapıcı özelliğini artıran fenil halkasının 2 pozisyonundaki hidroksil grupları aktiviteyi önemli derecede artırmaktadır (**4a**, IC<sub>50</sub>= 120.97 µM; **4f**, IC<sub>50</sub>= 103.53 µM).
- Fenil halkasının 2 pozisyonunda hidroksil bulunan bileşiklerde, şelat yapısına katkı sağlayacak 3 pozisyonundaki gruplar aktiviteyi artırmaktadır (**4c**, IC<sub>50</sub>= 20.76 µM; **4d**, IC<sub>50</sub>= 40.36 µM,).
- Genel olarak fenil halkasında bulunan elektron verici gruplar, elektron çekici gruplara göre daha iyi antioksidan özellik göstermiştir (**4a**, IC<sub>50</sub>= 120.97 µM; **4b**, IC<sub>50</sub>= 152.8 µM; **4f**, IC<sub>50</sub>= 103.53 µM; **4g**, IC<sub>50</sub>= 187.45 µM).
- Fenil halkası yerine naftalen halkasının bulunması konjugasyonu artırarak aktivitenin artmasını sağlamıştır (**4h**, IC<sub>50</sub>= 56.3 µM).
- ABTS elektron transfer bazlı bir antioksidan yöntemdir. Bu yöntem ABTS bileşiğinden radikal kationu oluşturularak, bu kationun antioksidanlar tarafından giderilmesine dayanmaktadır. Sentezlenen bileşikler içinde **4c**, **4d** ve **4e** bileşikleri düşük konsantrasyonlarda iyi antioksidan aktivite gösterirken diğer bileşikler 200 µM'dan daha yüksek konsantrasyonlarda göstermiştir. Bu bileşiklerden **4c** maddesi başlangıç maddesi olan sinmalaldehitin ve standart madde olan BHA'dan daha iyi aktivite göstermiştir. **4d** ve **4e** bileşikleri sinmalaldehitin göre iyi aktivite gösterirken standart maddeden düşük antioksidan özellik sergilemiştir. Bu bileşiklerin yapıları göz önüne alındığında 2 ve 3 pozisyonlarında bulunan elektron verici gruplarının aktiviteyi daha çok artırdığı gözlenmiştir (**4c**, IC<sub>50</sub>= 42.42 µM, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OH; **4d**, IC<sub>50</sub>= 76.13 µM, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>; **4e**, IC<sub>50</sub>= 182.25 µM, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>3</sub>=N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>).
- DPPH yöntemi; antioksidanların serbest radikalleri süpürme kabiliyetlerini ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Bu spektrofotometrik yöntemde kararlı bir

serbest radikal olan DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) reaktifi kullanılır. Antioksidanların DPPH radikalini indirgeme yeteneklerinin ölçümüne dayanır ve bu radikal hidrojen donörlerle etkileştiğinde hidrazine indirgenir. Bu yöntemle göre bileşiklerin iyi antioksidan özellik gösterebilmesi için kuvvetli hidrojen verici grupların olması gerekmektedir. Sentezlenen bileşiklerin arasında **4c** bileşiği bu özelliğe sahip bir bileşik olup iki tane hidroksil grubu bulundurmaktadır. Yapılan test sonucu da göstermiştir ki **4c** bileşiği standart olarak kullanılan BHA bileşiğinden yaklaşık 12 kat daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir. Diğer bileşiklerde ise tek hidroksil grubu iyi aktivite için yeterli olamamış standart maddeye göre daha düşük aktivite göstermişlerdir.

### 3. SONUÇ (CONCLUSION)

Sonuç olarak, sinmalaldehitin 9 yeni schiff bazı başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve bunların antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler ABTS ve DPPH yönteminde orta seviyede inhibitör özelliği göstermesine rağmen, CUPRAC yönteminde daha düşük konsantrasyonlarda iyi antioksidan aktivite göstermiştir. (2,3-dihidroksibenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (**4c**) bileşiği her üç yöntemle göre de standart olarak kullanılan BHA maddesinden daha iyi aktivite sergilemiştir. **4c** bileşiği DPPH yöntemine göre 12, CUPRAC yöntemine göre 1.9 kat, ABTS yöntemine göre ise 1.2 kat BHA'dan daha etkin antioksidan özellik göstermiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiş ve elektron verici ve elektron çekici grupların aktiviteyi nasıl etkilediği açıklanmıştır. Bu özelliklerin yanında şelat yapısına katkı sağlayan grupların aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir.

Sentezlenen bu bileşiklerin farklı modifikasyonlarla daha düşük konsantrasyonlarda daha etkin antioksidan özellik gösterebilme potansiyeli bulunmaktadır.

### 4. MATERYAL VE METOT (MATERIAL AND METHOD)

#### 4.1. Materyaller (Materials)

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler, reaktifler ve başlangıç maddeleri ticari kaynaklardan elde edilmiştir. Erime noktaları Barnstead Electrothermal 9200 marka cihazda belirlenmiştir. IR spektrumları STUART SMP40 Spectrometer cihazı ile alınmıştır. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla 300 ve 75 MHz'de Varian Infinity Plus marka NMR cihazında CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücülerini kullanılarak alınmıştır. Diğer kimyasal ve çözücüler Fluka Chemie, Merck, Alfa Easer ve Sigma-Aldrich firmalarından satın alınmıştır.

## 4.2. Sentez yöntemi ve spektral veri (Synthesis method and spectral data)

### 1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (2)

**Bileşiğinin Sentezi:** Sinnamaldehit (0.1 mol) ve 4-nitrobenzaldehit (0.1 mol) bileşikleri etanol içinde NaOH (0.1 mol) koyularak oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde % 10'luk HCl ile pH 2-3 arasına getirilerek çöken madde vakumda süzülürdü. Katı madde vakum etüvde kurutularak diğer basamak için kullanıldı [31]. Sarı renkli katı, EN;172-174 °C, IR; 3028, 1743, 1652, 1567, 1516, 1336, 1211, 1151, 998, 856 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 7.02-7.07 (3H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 8.08-8.11 (2H, m), 8.32-8.35 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 123.9, 124.0, 126.6, 127.7, 129.1, 129.5, 129.9, 135.9, 143.3, 143.8, 146.9, 150.1, 189.1.

### 1-(4-aminofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (3)

**Bileşiğinin Sentezi:** 0.1 mol 1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (2) bileşiği etanolde çözülerek üzerine 0.5 mol kalay klorür bileşiği eklendi. 2 saat süresince reflüks edildi. Reaksiyon bitiminde fazla etanol evaporatörde uçuruldu. Kalan madde NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edilerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutularak çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen (3) bileşiği vakum etüvde kurutuldu [32]. Kırmızı renkli katı, EN;230 °C, IR; 3338, 3121, 3026, 1640, 1587, 1516, 1347, 1253, 1172, 999, 824 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 6.65-6.69 (2H, m), 6.69-7.0 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.46-7.58 (3H, m), 7.86-7.90 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 114.4, 125.7, 127.4, 127.5, 128.5, 129.0, 129.2, 131.2, 136.5, 141.0, 143.4, 151.5, 188.3.

**Sinamaldehit imin türevlerinin genel sentezi (4a-i):** 1-(4-aminofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (3) bileşiği ile 1:1 oranında aldehit bileşiği etanol içinde asetik asit katalizöründe

reaksiyona sokuldu. 80°C'de 18 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon bitiminde fazla etanol evaporatörde uçularak katı madde elde edildi. Elde edilen maddeler kristallendirme yöntemi kullanılarak saflaştırılmıştır.

(4-bromobenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4a): Kırmızı renkli katı, EN;220 °C, IR; 3026, 1641, 1584, 1407, 1346, 1247, 1171, 1004, 819 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 6.62 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.28-7.46 (9H, m), 7.56-7.59 (3H, m), 7.78-7.84 (3H, m), 8.69 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 113.2, 119.7, 122.1, 122.6, 125.0, 127.6, 129.6, 130.3, 130.6, 131.3, 135.0, 131.8, 136.3, 140.5, 144.8, 152.5, 161.5, 189.1.

(4-nitrobenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4b): Turuncu renkli katı, EN;168 °C, IR; 3025, 1643, 1583, 1519, 1346, 1285, 1163, 1002, 849 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 6.65-6.69 (2H, m), 6.69-7.0 (2H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.36-7.49 (6H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 8.13 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.23 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 8.40 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 8.8 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 113.4, 119.8, 122.2, 122.7, 124.9, 127.9, 129.6, 130.3, 130.6, 131.3, 135.0, 131.7, 136.3, 140.5, 144.8, 151.5, 161.6, 193.0.

(2,3-dihidroksibeniliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4c): Kırmızı renkli katı, EN;214 °C, IR; 3025, 1641, 1570, 1456, 1355, 1265, 1165, 996 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 6.61(1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.82 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 6.98-7.30 (4H, m), 7.31-7.49 (4H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 7.80 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 8.12 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 9.01 (1H, s), 9.34 (1H, s, OH), 12.8 (1H, s, OH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 113.4, 119.6, 120.2, 121.8, 122.4, 123.6, 127.5, 127.9, 129.5, 129.6, 130.4, 131.4, 136.6, 142.4, 145.0, 146.3, 150.1, 152.6, 166.0, 188.7.

(2-hidroksi-3-metoksibeniliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4d): Turuncu renkli katı, EN;156 °C, IR; 3022, 1645, 1582, 1456, 1352, 1248, 1166, 997, 822 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 3.84 (3H, s), 6.95 (1H, t, *J*=7.9 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.19-7.31 (4H, m), 7.32-7.43 (3H, m), 7.46-7.63 (4H, m), 8.13 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 9.04 (1H, s), 12.8 (1H, s, OH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz); 56.5, 116.6, 119.4, 119.9, 122.4, 124.5, 126.0, 127.9, 129.6, 129.9, 130.4, 136.3, 136.6, 142.4, 145.0, 148.6, 151.2, 152.6, 165.6, 188.6.

4-(dietilamino)-2-hidroksibeniliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4e): Kırmızı renkli katı, EN;159 °C, IR; 3027, 1645, 1575, 1515, 1421, 1344, 1247, 1171,

1131, 998  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz); 1.12 (6H, s, br), 3.335 (4H, s, br), 6.09 (1H, s), 6.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.12-7.88 (12H, m), 8.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.80 (1H, s), 13.4 (1H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz); 20.1, 52.3, 105.7, 118.5, 119.9, 122.6, 124.5, 126.6, 127.5, 129.6, 130.2, 130.6, 136.3, 136.6, 142.4, 145.0, 148.6, 151.2, 152.5, 154.2, 165.6, 188.8.

5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4f): Kırmızı renkli katı, EN;209 °C, IR; 3024, 1646, 1569, 1466, 1350, 1276, 1161, 996  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz); 6.65(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14-7.73 (7H, m), 7.56-7.82 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.99 (1H, s), 11.01 (1H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz); 116.7, 118.4, 119.9, 122.6, 124.5, 126.2, 127.9, 129.6, 130.1, 130.6, 136.3, 136.6, 142.4, 145.0, 148.6, 151.2, 152.6, 155.2, 165.6, 188.8.

2-hidroksi-5-nitrobenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4g): Turuncu renkli katı, EN;224 °C, IR; 3025, 1645, 1565, 1481, 1339, 1283, 1158, 995, 821  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz); 7.13-7.27 (3H, m), 7.33-7.47 (6H, m), 7.55-7.62 (4H, m), 8.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 9.19 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz); 115.9, 119.4, 120.7, 122.4, 124.5, 126.0, 127.8, 129.5, 129.7, 130.4, 131.5, 136.3, 136.5, 142.1, 145.0, 148.6, 151.3, 152.9, 163.6, 192.6.

2-hidroksinaftalen-1-il)metilen)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (4h): Turuncu renkli katı, EN;219 °C, IR; 3022, 1642, 1581, 1546, 1395, 1287, 1246, 1136, 994, 816  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), 7.02-7.07 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.33-7.44 (6H, m), 7.49-7.64 (3H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 9.33 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz); 109.3, 116.6, 119.1, 120.3, 122.6, 124.1, 125.1, 127.1, 127.5, 127.6, 128.6, 129.1, 129.5, 129.7, 130.4, 133.3, 136.2, 137.9, 142.4, 145.2, 148.8, 154.7, 171.7, 189.1.

5-fenil-1-(4-((E)-(2,4,5-trimetoksibenziliden)amino)fenil)penta-2,4-dien-1-on (4i): Kırmızı renkli katı, EN;173 °C, IR; 3023, 1645, 1589, 1508, 1274, 1209, 1022, 812  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz); 3.74 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (6H, s,  $2\text{XOCH}_3$ ), 6.16 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.11-7.82 (12H, m), 8.78 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz); 56.5, 58.4, 106.5, 116.6, 118.9, 119.9, 122.4, 124.3, 126.0, 127.5, 129.6, 128.9, 131.4, 136.3, 136.6, 142.4, 145.0, 148.6, 151.2, 152.8, 165.5, 187.9.

### 4.3. Antioksidan aktivite analizleri (Antioxidant activity assays)

#### DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikal Giderim Yöntemi

Serbest radikal giderim aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikali kullanılarak belirlendi [33]. Maddelerin 1000  $\mu\text{M}$ 'lık stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20  $\mu\text{L}$  alınarak etanol ile hacimleri 40  $\mu\text{L}$ 'ye tamamlandı ve üzerlerine 0,1 mM DPPH çözeltisinden 160  $\mu\text{L}$  ilave edildi. Oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyondan sonra 517 nm'de absorpsanları ölçüldü. Elde edilen bu absorpsan değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplandı. Örneklerin absorpsan değerleri kontrole karşı değerlendirilerek, serbest radikal giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{İnhibisyon} = (\text{A}_{\text{kontrol}} - \text{A}_{\text{örnek}}) / \text{A}_{\text{kontrol}} \times 100$$

A: Absorbans

#### ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi

Maddelerin ABTS katyon radikal giderim aktiviteleri 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) kullanılarak belirlendi [34]. Maddelerin 1000  $\mu\text{M}$ 'lık stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20  $\mu\text{L}$  alınarak etanol ile hacimleri 40  $\mu\text{L}$ 'ye tamamlandı ve üzerlerine 7 mM ABTS katyon radikali çözeltisinden 160  $\mu\text{L}$  ilave edildi. Reaksiyon karanlıkta 15 dakika bekletildikten sonra 734 nm'de absorpsanları ölçüldü. Örneklerin absorpsan değerleri kontrole karşı değerlendirildi. ABTS katyon radikal giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{İnhibisyon} = (\text{A}_{\text{kontrol}} - \text{A}_{\text{örnek}}) / \text{A}_{\text{kontrol}} \times 100$$

**CUPRAC Yöntemi** CUPRAC yönteminde, örneklerdeki antioksidan bileşikler varlığında  $\text{Cu(II)}$ - Neokuproin (Nc) kompleksi, renkli  $\text{Cu(I)}$ -Nc kelatına indirgenir ve bu kelatın 450 nm'de absorpsansı ölçülür. Hazırlanan örnekler ve standartların üzerine, son konsantrasyonları 10, 25, 50, 100  $\mu\text{g/mL}$  olacak şekilde  $\text{Cu(II)}$ , neokuproin ve  $\text{NH}_4\text{OAc}$  tamponu ilave edildi ve 1 saat sonra 450 nm'de absorpsan ölçüldü [35]. Örneklerin absorpsan değerleri standartlara karşı değerlendirildi. Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır. Standart olarak BHA kullanıldı.

## ACKNOWLEDGMENTS

NMR spektrum ölçümleri için Sakarya Üniversitesi'nden Yrd. Doç. Dr. Fatih Sönmez'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] M. Ikram, S. Rehman, A. Khan, R. J. Baker, T. S. Hofer, F. Subhan, M. Qayum, Faridoo, and C. Schulzke, "Synthesis, characterization, antioxidant and selective xanthine oxidase inhibitory studies of transition metal complexes of novel amino acid bearing Schiff base ligand (vol 428, pg 117, 2015)," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 453, pp. 779-779, Nov 1, 2016.
- [2] G. Y. Wang, S. M. Jia, X. L. Niu, H. Q. Tian, Y. R. Liu, X. F. Chen, L. Li, Y. H. Zhang, and G. F. Shi, "Total free radical species and oxidation equivalent in polluted air," *Sci. Total Environ.*, vol. 609, pp. 1103-1113, Dec 31, 2017.
- [3] A. Martinez, and M. Reina, "Copper or free radical scavenger?," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1104, pp. 1-11, Mar 15, 2017.
- [4] V. K. Bajpai, K. H. Baek, and S. C. Kang, "Antioxidant and free radical scavenging activities of taxoquinone, a diterpenoid isolated from *Metasequoia glyptostroboides*," *S. Afr. J. Bot.*, vol. 111, pp. 93-98, Jul, 2017.
- [5] M. Dryden, "Reactive oxygen species: a novel antimicrobial," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 51, no. 3, pp. 299-303, Mar, 2018.
- [6] B. Bekdeser, M. Ozyurek, K. Guclu, F. U. Alkan, and R. Apak, "Development of a new catalase activity assay for biological samples using optical CUPRAC sensor," *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 132, pp. 485-490, Nov 11, 2014.
- [7] M. S. Alam, J. H. Choi, and D. U. Lee, "Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 20, no. 13, pp. 4103-4108, Jul 1, 2012.
- [8] B. Halliwell, and J. M. C. Gutteridge, "Oxygen Free-Radicals and Iron in Relation to Biology and Medicine - Some Problems and Concepts," *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 246, no. 2, pp. 501-514, May 1, 1986.
- [9] O. I. Aruoma, M. Grootveld, and T. Bahorun, "Free radicals in biology and medicine: From inflammation to biotechnology," *Biofactors*, vol. 27, no. 1-4, pp. 1-3, 2006.
- [10] L. Y. Chuang, J. Y. Guh, L. K. Chao, Y. C. Lu, J. Y. Hwang, Y. L. Yang, T. H. Cheng, W. Y. Yang, Y. J. Chien, and J. S. Huang, "Anti-proliferative effects of cinnamaldehyde on human hepatoma cell lines," *Food Chem.*, vol. 133, no. 4, pp. 1603-1610, Aug 15, 2012.
- [11] S. Shreaz, W. A. Wani, J. M. Behbehani, V. Raja, M. Irshad, M. Karched, I. Ali, W. A. Siddiqi, and L. T. Hun, "Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents," *Fitoterapia*, vol. 112, pp. 116-131, Jul, 2016.
- [12] C. Lv, X. Yuan, H. W. Zeng, R. H. Liu, and W. D. Zhang, "Protective effect of cinnamaldehyde against glutamate-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 815, pp. 487-494, Nov 15, 2017.
- [13] H. Wang, H. J. Yuan, S. J. Li, Z. Li, and M. Y. Jiang, "Synthesis, antimicrobial activity of Schiff base compounds of cinnamaldehyde and amino acids," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 3, pp. 809-813, Feb 1, 2016.
- [14] H. M. El-Bassossy, A. Fahmy, and D. Badawy, "Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 49, no. 11, pp. 3007-3012, Nov, 2011.
- [15] R. Y. Zhu, H. X. Liu, C. Y. Liu, L. L. Wang, R. F. Ma, B. B. Chen, L. Li, J. Z. Niu, M. Fu, D. W. Zhang, and S. H. Gao, "Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety," *Pharmacol. Res.*, vol. 122, pp. 78-89, Aug, 2017.
- [16] A. A. Hosni, A. A. Abdel-Moneim, E. S. Abdel-Reheim, S. M. Mohamed, and H. Helmy, "Cinnamaldehyde potentially attenuates gestational hyperglycemia in rats through modulation of PPAR gamma, proinflammatory cytokines and oxidative stress," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 88, pp. 52-60, Apr, 2017.

- [17] H. Zhao, M. Zhang, F. X. Zhou, W. Cao, L. L. Bi, Y. H. Xie, Q. Yang, and S. W. Wang, "Cinnamaldehyde ameliorates LPS-induced cardiac dysfunction via TLR4-NOX4 pathway: The regulation of autophagy and ROS production," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 101, pp. 11-24, Dec, 2016.
- [18] N. Y. Kim, S. G. Ahn, and S. A. Kim, "Cinnamaldehyde protects human dental pulp cells against oxidative stress through the Nrf(2)/HO-1-dependent antioxidant response," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 815, pp. 73-79, Nov 15, 2017.
- [19] T. T. Tidwell, "Hugo (ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of beta-lactam synthesis," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47, no. 6, pp. 1016-1020, 2008.
- [20] B. Iftikhar, K. Javed, M. S. U. Khan, Z. Akhter, B. Mirza, and V. Mckee, "Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors," *J. Mol. Struct.*, vol. 1155, pp. 337-348, Mar 5, 2018.
- [21] Y. T. Liu, J. Sheng, D. W. Yin, H. Xin, X. M. Yang, Q. Y. Qiao, and Z. J. Yang, "Ferrocenyl chalcone-based Schiff bases and their metal complexes: Highly efficient, solvent-free synthesis, characterization, biological research," *J. Organometal. Chem.*, vol. 856, pp. 27-33, Feb 1, 2018.
- [22] B. J. Gao, D. D. Zhang, and Y. B. Li, "Synthesis and photoluminescence properties of novel Schiff base type polymer-rare earth complexes containing furfural-based bidentate Schiff base ligands," *Optic. Mater.*, vol. 77, pp. 77-86, Mar, 2018.
- [23] S. Sangeeta, K. Ahmad, N. Noorussabah, S. Bharti, M. K. Mishra, S. R. Sharma, and M. Choudhary, "Synthesis, crystal structures, molecular docking and urease inhibition studies of Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1156, pp. 1-11, Mar 15, 2018.
- [24] Y. X. Tan, Z. J. Zhang, Y. Liu, J. X. Yu, X. M. Zhu, D. Z. Kuang, and W. J. Jiang, "Synthesis, crystal structure and biological activity of the Schiff base organotin(IV) complexes based on salicylaldehyde-o-aminophenol," *J. Mol. Struct.*, vol. 1149, pp. 874-881, Dec 5, 2017.
- [25] K. P. Rakesh, H. M. Manukumar, and D. C. Gowda, "Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 25, no. 5, pp. 1072-1077, Mar 1, 2015.
- [26] H. A. Rudbari, M. R. Irvani, V. Moazam, B. Askari, M. Khorshidifard, N. Habibi, and G. Bruno, "Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antibacterial activities of Schiff base ligands derived from allylamine and their vanadium(IV), cobalt(III), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1125, pp. 113-120, Dec 5, 2016.
- [27] Y. Zhang, Y. L. Fang, H. Liang, H. S. Wang, K. Hu, X. X. Liu, X. H. Yi, and Y. Peng, "Synthesis and antioxidant activities of 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-base derivatives," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 23, no. 1, pp. 107-111, Jan 1, 2013.
- [28] M. Galini, M. Salehi, M. Kubicki, A. Amiri, and A. Khaleghian, "Structural characterization and electrochemical studies of Co(II), Zn(II), Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes derived from 2-((E)-(2-methoxyphenylimino)methyl)-4-bromophenol; Evaluation of antioxidant and antibacterial properties," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 461, pp. 167-173, May 1, 2017.
- [29] A. A. Shanty, J. E. Philip, E. J. Sneha, M. R. P. Kurup, S. Balachandran, and P. V. Mohanan, "Synthesis, characterization and biological studies of Schiff bases derived from heterocyclic moiety," *Bioorg. Chem.*, vol. 70, pp. 67-73, Feb, 2017.
- [30] N. M. Parekh, B. M. Mistry, M. Pandurangan, S. K. Shinde, and R. V. Patel, "Investigation of anticancer potencies of newly generated Schiff base imidazolylphenylheterocyclic-2-ylmethylenethiazole-2-amines," *Chinese Chem. Lett.*, vol. 28, no. 3, pp. 602-606, Mar, 2017.
- [31] D. J. Weldon, M. D. Saulsbury, J. Goh, L. Rowland, P. Campbell, L. Robinson, C. Miller, J. Christian, L. Amis, N. Taylor, C. Dill, W. Davis, S. L. Evans, and E. Brantley, "One-pot synthesis of cinnamylideneacetophenones and their in



- vitro cytotoxicity in breast cancer cells,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 15, pp. 3381-3384, Aug 1, 2014.
- [32] F. Sonmez, S. Sevmeyler, A. Atahan, M. Ceylan, D. Demir, N. Gencer, O. Arslan, and M. Kucukislamoglu, “Evaluation of new chalcone derivatives as polyphenol oxidase inhibitors,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 21, no. 24, pp. 7479-7482, Dec 15, 2011.
- [33] S. B. Kedare, and R. P. Singh, “Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay,” *J. Food Sci. Tech.Mys.*, vol. 48, no. 4, pp. 412-422, Aug, 2011.
- [34] B. Z. Kurt, I. Gazioglu, F. Sonmez, and M. Kucukislamoglu, “Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel coumarylthiazole derivatives,” *Bioorg. Chem.*, vol. 59, pp. 80-90, Apr, 2015.
- [35] R. Apak, K. Guclu, M. Ozyurek, and S. E. Celik, “Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay,” *Microchimica Acta*, vol. 160, no. 4, pp. 413-419, 2008.