



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**KİRAL SCHİFF BAZLARI ve Cu (II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ:
DNA BAĞLANMA ve DNA KESME
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Rıfki KADIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2019



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**KİRAL SCHİFF BAZLARI ve Cu (II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ:
DNA BAĞLANMA ve DNA KESME
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Rıfki KADIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nadir DEMİREL

KIRŞEHİR / 2019

“Kiral Schiff Bazları ve Cu (II) Komplekslerinin Sentezi: DNA Bağlanma ve DNA Kesme Özelliklerinin Araştırılması” adlı bu çalışma 11/02/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Nadir DEMİREL (Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi



Prof. Dr. Gani KOZA

Bursa Uludağ Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi



Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|-------------|
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ | vi |
| TABLO LİSTESİ | viii |
| ÖNSÖZ | ix |
| ÖZET | xi |
| ABSTRACT | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 2 |
| 2.1. Koordinasyon Kimyası | 2 |
| 2.2. Schiff Bazları | 2 |
| 2.3. Schiff Bazlarının Adlandırılması..... | 3 |
| 2.3.1.Schiff Baz Ligantları | 3 |
| 2.3.2.Schiff Baz Oluşumu ve Hidroliz Mekanizması..... | 4 |
| 2.3.3.Schiff bazlarının getirdiği yenilikler | 5 |
| 2.3.4.Schiff baz tipleri | 5 |
| 2.3.5.Schiff bazı kompleksleri ve kullanım alanları..... | 5 |
| 2.3.6.Schiff Baz Komplekslerinin Biyolojik Aktiviteleri..... | 6 |
| 2.4. DNA..... | 7 |
| 2.4.1.DNA ile ilgili genel bilgi | 7 |
| 2.4.2.DNA'nın yapısı | 8 |
| 2.4.3.DNA'nın diğer formları..... | 10 |
| 2.4.4.DNA ile hastalıkların ilişkisi | 10 |
| 2.4.5.DNA yapısına etki eden ilaçların etki mekanizmaları..... | 11 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4.6. Geçiş metal komplekslerinin DNA molekölüne etkisi..... | 12 |
| 2.5. Schiff Bazlarının DNA'ya Etkisi..... | 13 |
| 3. DENEYSEL BÖLÜM | 24 |
| 3.1. Metaryel ve Fiziksel Ölçümler | 24 |
| 3.2. Ligantların Sentezi..... | 24 |
| 3.2.1. Di-aldehit 1 'in Sentezi..... | 24 |
| 3.2.2. Di-aldehit 2 'in Sentezi..... | 25 |
| 3.2.3. Kiral Schiff Bazı L1'in sentezi..... | 25 |
| 3.2.4. Kiral Schiff Bazı L2'nin sentezi..... | 26 |
| 3.2.5. Kiral Schiff Bazı L3'ün sentezi | 26 |
| 3.3. Komplekslerin Sentezi..... | 28 |
| 3.3.1. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 1'in sentezi..... | 28 |
| 3.3.2. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 2'nin sentezi..... | 28 |
| 3.3.3. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 3'ün sentezi..... | 28 |
| 3.4. Teorik Hesaplama Yöntemi..... | 29 |
| 3.5. DNA Bağlanma Çalışmaları | 32 |
| 3.6. DNA Kesme Çalışmaları | 35 |
| 4. SONUÇ VE TARTIŞMA..... | 38 |
| 4.1. Bakır (II) Kompleksinin Yapısı | 38 |
| 4.2. DNA Bağlanma Çalışmaları | 44 |
| 4.3. Plasmid DNA Kesme..... | 45 |
| 4.4. SONUÇ | 46 |
| KAYNAKÇA..... | 48 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Şekil 2.1. Schiff Bazlarının Genel Yapısı. | 2 |
| Şekil 2.2. Schiff Bazı adlandırmasına örnekler. | 3 |
| Şekil 2.3. Schiff bazlarının elde edilme reaksiyonları. | 4 |
| Şekil 3.1. Dialdehitlerin Sentezi. | 25 |
| Şekil 3.2. Kiral Schiff Bazları L1, L2 ve L3'ün Sentezi. | 27 |
| Şekil 3.3. Kompleks 1, 2 ve 3'ün Sentezi. | 29 |
| Şekil 3.4. Kompleks 1'in Homo Görüntüsü. | 30 |
| Şekil 3.5. Kompleks 1'in Lumo Görüntüsü. | 30 |
| Şekil 3.6. Kompleks 2'in Homo Görüntüsü. | 31 |
| Şekil 3.7. Kompleks 2'in Lumo Görüntüsü. | 31 |
| Şekil 3.8. Kompleks 3'in Homo Görüntüsü. | 32 |
| Şekil 3.9. Kompleks 3'in Lumo Görüntüsü. | 32 |
| Şekil 3.10. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 1'in (20 µM) Artan DNA Derişimine (0–100 µM) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu. | 33 |
| Şekil 3.11. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda [DNA]/εa-εf Karşı [DNA] Grafiği [Kompleks] = 2x10 ⁻⁵ M, [DNA] = 0–1x10 ⁻⁴ M. | 33 |
| Şekil 3.12. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 2'nin (20 µM) Artan DNA Derişimine (0–100 µM) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu. | 34 |
| Şekil 3.13. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda [DNA]/εa-εf Karşı [DNA] Grafiği [Kompleks] = 2x10 ⁻⁵ M, [DNA] = 0–1x10 ⁻⁴ M. | 34 |

| | |
|---|----|
| Şekil 3.14. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 3'ün(20 µM) Artan DNA Derişimine (0–100 µM) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu. | 35 |
| Şekil 3.15. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda [DNA]/εa-εf Karşı [DNA] Grafiği [Kompleks] =2x10 ⁻⁵ M, [DNA] = 0–1x10 ⁻⁴ M..... | 35 |
| Şekil 3.16. Kompleks 1'in 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmit DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 µM, Çizgi 3: 10 µM, Çizgi 4: 25 µM, Çizgi 5: 50 µM, Çizgi 6:100 µM, Çizgi 7: 150 µM, Çizgi 8:200 µM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri..... | 36 |
| Şekil 3.17. Kompleks 2'nin 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmid DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 µM, Çizgi 3: 10 µM, Çizgi 4: 25 µM, Çizgi 5: 50 µM, Çizgi 6:100 µM, Çizgi 7: 150 µM, Çizgi 8:200 µM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri..... | 37 |
| Şekil 3.18. Kompleks 3'ün 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmid DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 µM, Çizgi 3: 10 µM, Çizgi 4: 25 µM, Çizgi 5: 50 µM, Çizgi 6:100 µM, Çizgi 7: 150 µM, Çizgi 8:200 µM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri..... | 37 |
| Şekil 4.1. Bakır Komplekslerinin LC-MS Spektrumları..... | 39 |
| Şekil 4.2. Bakır Komplekslerinin FT-IR Spektrumları | 40 |
| Şekil 4.3. B3LYP/6-31G(D,P) ile Hesaplanan Komplekslerin Optimize Edilmiş Yapıları. | 41 |

TABLO LİSTESİ

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Tablo 4.1. Bakır (II) Komplekslerinin İki Yapısı İçin DFT/B3LYP/6-31G(D,P) İle Optimize Edilmiş Toplam Elektronik Enerjileri (Hartrees), Seçilmiş Bağ Açıları (°) Ve Bağ Uzunlukları (Å). | 42 |
| Tablo 4.2. Komplekslerin Seçilmiş Titreşim Modlarının Deneysel ve Hesaplanmış Dalga Boyları | 43 |
| Tablo 4.3. CT DNA'ya Bağlanan Komplekslerin Absorpsiyon Spektroskopik özellikleri | 45 |

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yüksek lisans tez konusu olarak seçiminde yardımcı olan, oluşum aşamalarında bana her zaman yol gösteren, yapıcı eleştirileri ve yorumları ile öğrenme sürecime büyük katkılar sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Nadir DEMİREL'e;

Her zaman desteklerini gördüğüm, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve tezin her aşamasında büyük katkılarda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Nurcan Karacan'a; Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL'e ve Dr. Öğretim Üyesi Turgay Tunç'a

Çalışma süresince yanımda olan arkadaşlarım Doç.Dr. Yurdal DİKMENLİ'ye, Dr. Ahmet Sami KONCA'ya, Arş. Gör. Hüseyin ATEŞ'e; Dr.Bilal ÖZÇAKIR'a

Ayrıca yoğun çalışmalarım esnasında ilgimden mahrum bıraktığım eşim Ayşe'ye, oğullarım Berkay ve Ünal Furkan'a; sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Rıfki KADIOĞLU



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİRAL SCHIFF BAZLARI VE Cu (II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ: DNA BAĞLANMA VE DNA KESME ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Rıfki KADIOĞLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Kiral amino alkollerden elde edilmiş Schiff bazlarının yeni üç adet mononükleer bakır(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bu komplekslerin yapıları element analiz, FTIR/LCMS, manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik ölçümleri ile belirlenmiştir. Spektroskopik ve analitik veriler yapıların dört koordineli olduğunu göstermektedir. DFT/6-31G (d, p) ile yapılan geometri optimizasyonu komplekslerin kare düzlem yapıda olduklarını öngörmektedir. Teorik ve deneysel IR verileri önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Bakır(II) komplekslerinin sığır timus DNA'sı ile olan etkileşimleri absorpsiyon titrasyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar kompleks **1** ve **2**'nin DNA'ya ortaya ekleme ile bağlandığını göstermektedir. Bağlanma sabitleri **1** için 2.46×10^5 , **2** için 5.41×10^5 **3** için 7.00×10^4 olarak hesaplanmıştır. Bunlara ilaveten agoroz jel elektroforez analizi bütün komplekslerin plazmid pentry/d-topo plazmid DNA' yı kestiklerini göstermiştir. Kompleks **2** en iyi aktiviteyi ($5 \mu\text{M}$) göstermektedir.

Şubat 2019, 71 Sayfa.

Anahtar kelimeler: Kiral Schiff Bazları, Cu (II) Kompleksi, DNA Bağlanma, DNA Kesme

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS OF CHIRAL SCHIFF BASES AND Cu(II) COMPLEXES: INVESTIGATING OF DNA BINDING AND DNA CUTTING

Rıfki KADIOĞLU

Kırşehir Ahi Evran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Nadir DEMİREL

New mononuclear copper (II) complexes (1, 2 and 3) were synthesized from Schiff bases of chiral amino alcohols. Their structures were determined by a combination of elemental analyses, FTIR / LCMS, magnetic susceptibility and molar conductance measurement methods. Spectroscopic and analytical data of the complexes suggest four-coordinated structures. Geometry optimization carried out with DFT/6-31G (d, p) were proposed to be distorted square planar geometry for the complexes. The similarity between experimental and theoretical IR spectra confirms the proposed structures. The interaction of copper (II) complexes with calf thymus (CT-DNA) were investigated using absorption titration method. The results suggest that the complex **1** and **2** can bind to DNA by intercalation. Binding constants K_b were found to be 2.46×10^5 for **1**, 5.41×10^5 for **2** and 7.00×10^4 for **3**. Moreover, agarose gel electrophoresis assay demonstrates that all complexes were found to cleavage of plasmid pentry/d-topo plasmid DNA. Complex **2** shows the best cleavage activity ($5 \mu\text{M}$).

February 2019, 71 Pages.

Keywords: Chiral Schiff Bases, Cu (II) Complex, DNA Binding, DNA Cutting, CT DNA

1. GİRİŞ

Son yıllarda, çeşitli uygulamalar için kiral metal komplekslerinin sentezine duyulan ilgi oldukça artmıştır. Benzer şekilde, geçiş metali komplekslerinin DNA ile etkileşiminde, yeni ve gelecek vaat eden ilaçlar, nükleik asitler için problemler (Wang, Yang, Qi ve Qin, 2009; Sun, Bi, Song, Qiao, Mu, ve Zhang, 2008), DNA'ya bağlı elektron transfer reaksiyonları, DNA ayak izi, diziyeye özgü ayırma ajanları ve anti- tümör ilaçlarının (Xiong, Xu, Maroof ve Zhang, 1999; Ray, Mohan, Singh, Samantaray, Shaikh, Panda ve Ghosh, 2007) öneminden dolayı oldukça ilgi görmektedir. Bu tür komplekslere kiralitenin eklenmesi, doğal kiral olan DNA ve proteinlere (Mudasir, Wijaya, Wahyuni, Inoue ve Yoshioka, 2007; Vijayalakshmi, Kanthimathi, Parthasarathi ve Nair, 2006) spesifik konformasyon ve hedef seçici bağlanma ilgilerini arttırmasından dolayı farmakolojik davranışlarını arttırmaktadır.

Bakır, çoğu aerobik organizma için önemli bir element olduğundan, bu endojen metalin normal hücreler için kanser hücrelerinin çoğundan daha az toksik olabileceği varsayımı artmaktadır. Antineoplastik özelliklere sahip olan bakır komplekslerinin temelini oluşturan normal ve tümör hücreleri arasındaki bakıra metabolizma ve hücrenin cevabının genel olarak farklı olduğu bildirilmektedir (Santini, Pellei, Gandin, Porchia, Tisato ve Marzano, 2013).

Bu bakır bazlı antikanser ilaçları arasında, düzlemsel aromatik gruba sahip Schiff bazlı ligandlara dayanan komplekslerin, uygun DNA interkalatif yetenekleri ve potansiyel antiproliferatif yetenekler gösterdikleri bilinmektedir. Schiff-baz ligandları (Cozzi, Corsi, Levi, Santambrogio, Biasiotti ve Arosio, 2004) genellikle $-C=N-R$ grubundan gelen azot atomunun bağ yapmamış elektron çiftleri ve ek fonksiyonel gruplar aracılığıyla metal iyonu ile koordine olur ve çeşitli oksidasyon durumlarında birçok metalin stabilizasyonuna yol açar. Ligandların düzlemsel aromatik halkası, aromatik kromofor ve baz DNA çiftleri arasında güçlü $\pi-\pi^*$ istifleme etkileşimine neden olabilmektedir (Arjmand, Muddassir, ve Yousuf, 2014). Bu nedenle Kiral Schiff bazlarının Cu(II) komplekslerinin DNA bağlanma ve DNA kesme özellikleri incelenecektir

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

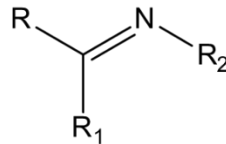
2.1. Koordinasyon Kimyası

Koordinasyon kimyası, çeşitli elementlerin ve onların komplekslerinin özellikleri üzerindeki çalışmalara dayanan inorganik kimyanın en önemli çalışma alanıdır. (Patel ve Patel, 2011). Koordinasyon kompleksleri uzun yıllardır bilinmektedir. Boyama, maden çıkarma, zehir bilimi, inorganik kimya, mikro elektronik, kataliz, seramik, vs. gibi konularda kullanım alanı olan bu tür kompleksler üzerinde birçok çalışma ve araştırmalar yapılmıştır. (Azam, Warad, Al-Resayes, Alzaqri, Khan, Pallegogu, ve Shakir, 2013). Geçiş metalleri, metal komplekslerinin kullanımında endüstriyel alanlarda olduğu kadar biyolojik alanlarda da önemli bir rol oynamıştır (Crabtree, 2005; Singh, Das, Singh, de Lampasona, ve Catalán, 2014). Fe^{2+} 'nın morfin ve histamin ile koordine olması, vücudumuzda hemoglobinin koordinasyon kimyasına çok önemli bir örnek olduğunu göstermektedir. (Shriver, 2011).

2.2. Schiff Bazları

Alman kimyacı H. Schiff tarafından ilk defa 1864 da sentezlenen Schiff Bazları (Hugo Schiff) 1930'larda Pfeiffer tarafından ligant olarak kullanılmışlardır. Daha önceleri kullanılan ligantlar küçük moleküller olan, CN^- , NH_3 ve $C_2O_4^{2-}$ gibi molekül ve iyonlardı. Schiff bazlarının ligant olarak kullanılabilmesi, birçok metal ile Schiff bazı metal komplekslerinin hazırlanmasına yol açmıştır.

Schiff bazları karbonil bileşiklerinden özellikle aldehit ve ketonların primer aminlerle kondensasyon reaksiyonları sonucu oluşurlar. Bu bazların genel yapıları Şekil 2.1'de verilmiştir.

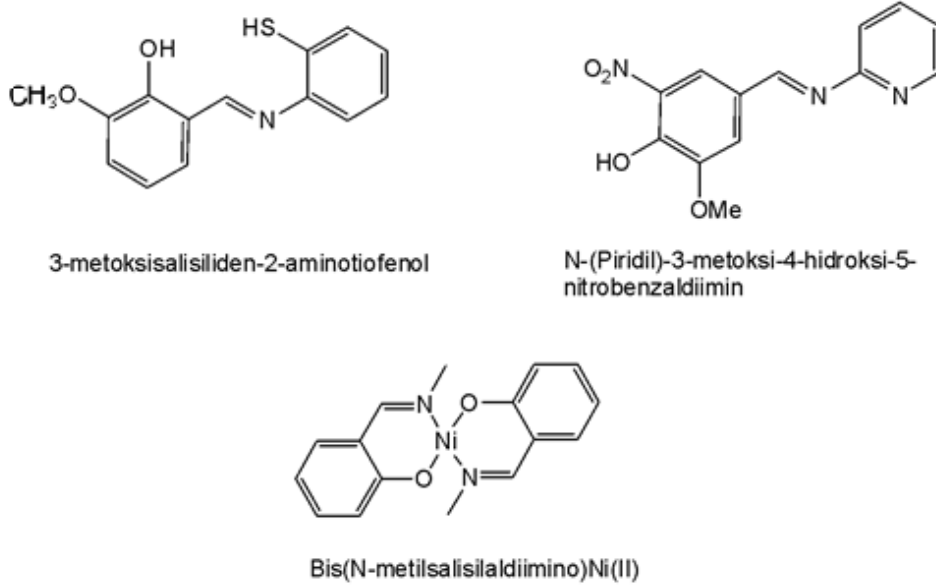


Şekil 2.1. Schiff bazlarının genel yapısı.

İmin (C=N) grubuna bağlı olan substitüentler alkil, aril veya H atomu olabilirler. Schiff bazlarına, iminler, azometinler, aldiminler, ketiminler veya aniler de denilmektedir. Schiff bazları iyi birer azot donör ligantlarıdır. Bu ligantlar koordinasyon bileşiklerinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha fazla elektron çifti vermektedirler. Bu moleküllerin 4-5 veya 6 halkalı kompleks bileşikler oluşturabilmesi için azometin grubuna oldukça yakın, yer değiştirebilir ve H atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gerekmektedir. Bu grup ise genellikle hidroksit grubudur (Patai, 1970).

2.3. Schiff Bazlarının Adlandırılması

Schiff bazları çeşitli şekillerde adlandırılmaktadır. Ancak genellikle aromatik yapıdaki bileşiklerin birçoğu salisilaldehit ve türevi olan bileşiklerden sentezlendikleri için, salisildiimin, benzilidenamin, imino veya salisiliden anilin diye adlandırılmaktadır (Günay, 2013).

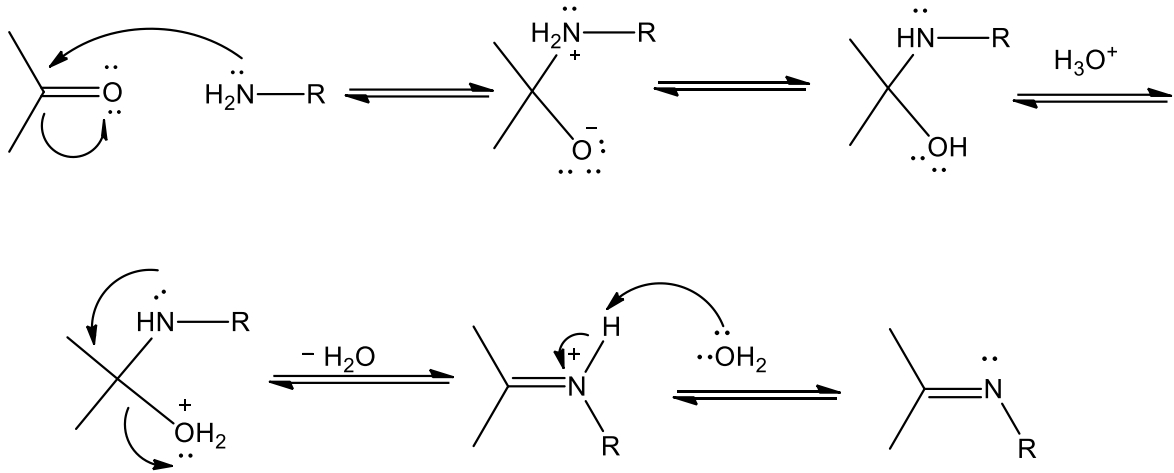


Şekil 2.2. Schiff Bazı adlandırmasına örnekler.

2.3.1. Schiff Baz Ligantları

Schiff bazları, ilk defa 1864 yılında Hugo Schiff tarafından elde edilip, üzerinde çalışılan organik bileşiklerin esas ve etkileyici tipleri olup, birincil aminlerin karbon gruplarıyla etkileşmesi, devamında da dehidratasyona uğratarak iki aşamada sentezlenmiştir (Schiff, 1864).

Schiff bazlarının sentezlenmesine ait reaksiyonlar Şekil 2.3’de verilmiştir.



Şekil 2.3. Schiff bazlarının elde edilme reaksiyonları.

Schiff Baz Ligantlarının Kimyası

Önceden de bahsedildiği gibi Schiff bazları, genel bir formül RHC=N-R₁ ile bir imin veya azometinin birincil aminlerle reaksiyonundan hazırlanan bir organik bileşik olup, bu işlemde R ve R₁ alkil, aril, siklo alkil, yada heterojen gruplardır. Karbonil grubu (C=O) , imin ve azometin grubunda mevcut olduğu gibi (C=N)’ ye dönüştürülmüştür.

Genel anlamda, aril yerine geçen sübtitüent olan Schiff bazları alkil gruplarına göre daha kararlıdır. Dahası azometin grubundaki, azot atomu üzerinde bulunan bir çift elektronun varlığı, Schiff bazlarının biyoloji bilimi ve koordinasyon kimyasında önemli bir rol oynamasını sağlamaktadır. Aslına bakılırsa, Schiff bazları tek dişli ve çok dişli kısaçlama yapabilmektedir (Xavier ve Srividhya, 2014; Ashraf, Mahmood, Wajid, Maah ve Yusoff, 2011).

2.3.2. Schiff Baz Oluşumu ve Hidroliz Mekanizması

Schiff bazları, bir primer amin ile aldehit veya ketondan asidik yada bazik şartlar altında, iki aşamalı bir reaksiyonla elde edilmektedirler (Da Silva, da Silva, Modolo, Alves, de Resende, Martins ve de Fátima, 2011).

Bu mekanizma iki aşamalıdır: Birinci basamak katılma, ikinci basamak ise ayrılma tepkimesidir. Eğer reaksiyon asit katalizli yapılıyorsa ortam pH’ı 3 olması en uygun koşul olduğu bilinmektedir. Çünkü aminler bazik bileşiklerdir, dolayısıyla aminler nükleofilik olmazlarsa karbonilamin oluşamaz. Bu yüzden, bu tür reaksiyonlar hafif asidik ortamlarda yapılmalıdır (Prakash ve Adhikari, 2011).

Schiff bazlarının fiziksel ve kimyasal özellikleri pek çok tekniklerle belirlenebilir. (IR, NMR, UV-EDS ve CV ölçümleri) (Da Silva ve diğ., 2011).

2.3.3. Schiff bazlarının getirdiği yenilikler

Schiff bazı sentezleri, ligant hazırlamada harika bir yöntem olup, koordinasyon kimyasında önemli roller oynamaktadırlar. Özellikle bu bileşiklerin metal komplekslerinin elde edilmesi ve muazzam biyolojik aktivite yeteneğine sahip olmaları, bu metal komplekslerinin antibakteriyel, antitümör ve antimantar olarak kullanılmalarına yol açmaktadır (Prakash ve Adhikari, 2011).

2.3.4. Schiff baz tipleri

Çeşitli alanlarda yapılan çalışmalarda pek çok Schiff baz türleri elde edilmiştir. Bunlar: bir donör atomlu tek dişli ligant, iki donör atomlu çift dişli ligant, üç donör atomlu üç dişli ligant, dört donör atomlu dört dişli ligant, beş donör atomlu beş dişli ligant, altı donör atomlu altı dişli ligant olarak sınıflandırılabilirler. Bazı ligantlar metal atomlarıyla koordine olurlar ve kompleks oluşturma yeteneğine sahiptirler (Rehman, Badshah, Baloch, Ali, Hameed ve Khan, 2004).

Böyle bir Schiff bazı ligantına örnek vermek gerekirse: hazırlanmaları kolay, biyolojik ve kimyasal aktiviteye sahip olan N,N,S' li donör atomlarıdır (Rehman ve diğ., 2004; Ahmed, Ahmed ve Bhagat, 2015).

2.3.5. Schiff bazı kompleksleri ve kullanım alanları

Schiff bazları duyarlılıkta, seçicilikte, yumuşatıcılıkta ve özellikle Cu (II) metal sayısını sabitlemede tek kompleks meydana çıkarmak için uygundur. Schiff bazlarının, ligant olarak davranmalarını niteleyecek özel karakterleri vardır (Suboh, 2016).

Schiff bazlarının, azometin grubuyla (C=N) etkileşen metal komplekslerinin endüstride kimyasal, biyolojik ve tıbbi alanlarda geniş bir kullanım alanı vardır; gıda ve boya endüstrisinde, analitik kimyada, malzeme biliminde, kimyasal tarımda, paslanmayı önlemede, katalizde, kristal sentezinde, antibakteriyel, antitümör, antimantar, antidiabetik, hücre büyümesini engelleyici, anti kanser ve otları öldüren kimyasallar Schiff bazlarının kullanım alanlarındandır (Ashraf, Mahmood, Wajid, Maah ve Yusoff, 2011; Al Zoubi, 2013; Cotton ve diğ., 1992). NH₃'ın formaldehide katılması ile başlayan ve bunu izleyerek H₂O

uzaklaştırılması reaksiyonunda ele geçen heksametilentetramin, ürotropin adı altında tıpta üriner sistem antiseptiği olarak önem kazanmıştır (İkizler, 1985). Schiff bazlarının metal kompleksleri moleküler oksijen taşınmasında da kullanılmaktadır (Moriuchi, Moriuchi, ve Cohen, 1995). Schiff bazlarının bazı Cu (II) komplekslerinin biyolojik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Hossain, Okuyama ve Yamazaki, 1996). Ayrıca Schiff bazı kompleksleri bazı reaksiyonları katalizlemede kullanılmıştır (Hassanein ve Etaiw, 1993).

2.3.6. Schiff Baz Komplekslerinin Biyolojik Aktiviteleri

Schiff bazı kompleksleri, elektron eksikliğine bağlı olarak kompleks metalinin üzerindeki pozitif yükün varlığı, polar çözücülerin içinde yüksek bir çözünürlüğünün olmasına ve elektron bakımından zengin olan biyolojik moleküllerle tepkimeye girmesine ve bu moleküllerle bağlanma konusunda yüksek reaktiviteye sahiptirler (Cowan, 2001).

Dahası, Schiff bazının metal iyon kompleksleri için diğer özellikler, canlı organizmalarda DNA'nın büyümesini engellemesine ilaveten, katyonik özellikler, reaktivite, redoks kimyası ve fotokimyasal reaktiviteye sahip olmalarıdır (Sekhon, 2011).

Bakır vücudumuzda pek çok enzim ve hormon yapısında bulunmaktadır. Bu yüzden, biyolojik aktivitelerde bakırın büyük bir rolü vardır ve anti bakteriyel ilaçlar, anti mantar ve anti-kanser tedavisi gibi kemoterapötik tedavi amaçlı çalışmalar sürdürülmektedir.

Etilendiamin ve 5-bromotiyofen-2-karbaldehit' ten sentezlenen Schiff bazının Cu(II) kompleksinin DNA ile bağlanma ve DNA'nın büyümesini engelleme yeteneğine bağlı olarak anti kanser aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Fei, Xia ve Meyers, 2013).

Bakır (II) kompleksleri, canlı organizmalarda, en aktif anti-kanser ilacı olarak, cis-platin'in elektron transfer reaksiyonuyla, pek çok katalitik işlemlere katılmaktadırlar. Fakat ne yazık ki; cis-platinin yan etkilerinden dolayı sınırlı kullanıma sahiptirler. Bu yüzden daha az toksik etkili ve iyi DNA bağlanma yeteneği olan yeni ilaçların bulunması çok önemlidir (Gomathi ve Ramu, 2013).

Buna bağlı olarak, bu alandaki aktif element olarak bakır üzerinde çalışmaya ihtiyacımız vardır. Elektrostatik çekimde ya da kovalent bağlarda bakır (II) komplekslerinin DNA'ya bağlanma eğilimleri DNA'yı daha kararlı kılmaktadır.

Bakır (II) komplekslerinin DNA'ya bu şekilde bağlanmaları ve DNA büyümesini engellemekte, kanserli hücre boyutlarının küçülmesini sağlamakta, yaşam süresini, uzatmakta ve metastazı geciktirmektedir (Golcu, Tumer, Demirelli ve Wheatley, 2005)

2.4. DNA

2.4.1. DNA ile ilgili genel bilgi

DNA tüm canlı hücrelerde bulunan, genetik özelliklerin depo edilmesi ve nesiller boyu aktarılmasını sağlayan biyolojik polimerdir. İlk olarak 1869'da Meischer'in lökosit nükleuslarındaki proteinleri pepsinle sindirdiğinde, bol miktarda fosfor içeren fakat hiç kükürt içermeyen asidik bir ürün izole etmesiyle DNA çalışmaları başlamıştır. İzole edilen üründe hiç kükürt bulunmuyor olması bu moleküle proteinden farklı olduğunu göstermiş ve Meischer bu moleküle nüklein adını vermiştir (Meischer, 1869)

1914 yılında ise Feulgen tarafından DNA boyanmış, boyanın rengi ile DNA miktarı arasında bir ilişki olduğu ve aynı türe ait bireylerde DNA miktarının aynı olduğu, eşey hücrelerinde ise bu miktarın yarıya indiğini belirlenmiştir.

Griffith tarafından 1928'de *Streptococcus pneumoniae* bakterisine karşı yapılan aşı çalışmaları da DNA'nın genetik materyal olarak belirlenmesinde önemli olmuştur. Griffith'in çalışmalarında bakterinin iki suşu olduğunu, bunların polisakkarit kapsüle sahip olup hastalık yapıcı özelliğe sahip olan (S) ve kapsülsüz olup hastalık yapıcı özelliği olmayan (R) olduğunu bulmuştur. Griffith (1928) bu suşlarla 4 deneme yapmıştır:

1. Laboratuvar farelerine canlı R hücreleri enjekte edilmiştir, farelerde herhangi bir hastalık görülmemiştir.
2. Laboratuvar farelerine canlı S hücreleri enjekte edilmiştir, farelerin hepsi ölmüştür.
3. Farelere sıcakta öldürülmüş S hücreleri enjekte edilmiştir, farelerde herhangi bir hastalık görülmemiştir.
4. Farelere sıcakta öldürülmüş S hücreleri ile canlı R hücreleri birlikte enjekte edilmiş ve farelerin hepsi ölmüştür. Ancak kan örneklerinde canlı S hücrelerinin bulunduğu saptanmıştır.

Bu deneme yorumlanacak olursa; sıcaklık hücreyi öldürmüştür ama genetik materyali öldürmemiştir. Bu genetik materyal zararsız hücrelere girerek onları da zararlı hale getirmiştir. Sonuç olarak transformasyon olmuştur. Bu çalışmada transforme olan materyale dönüşüm ilkesi denmiştir (Chen ve Dubnau, 2004).

Daha sonra Avery, patojenik bakterinin de özütünün transforme edilebildiğini göstermiştir. Avery'nin çalışma grubu bu özütün kimyasal yapısını araştırmaya başlamıştır. 1944'de Avery ve arkadaşları transforming principle'in DNA olduğunu ve DNA'nın genetik bilgiyi depo ettiğini ileri sürmüştür (Avery, MacLeod ve MacCarty, 1944)

Daha sonra bakteriyofajlarla yapılan denemeler genetik bilginin DNA'da depo edildiği fikrini doğrulamış, Hershey ve Chase'in 1952 yılında işaretli izotoplarla yaptıkları deneyler bu olayı daha iyi açıklamıştır. Ayrıca Hershey ve Chase (1952) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda genetik materyal olan molekülün 4 özelliğinin olması gerektiği saptanmıştır:

1. Kendi kendisini eşlemeli
2. Bilgiyi depo etmeli
3. Bilgiyi ifade etmeli
4. Mutasyonlarla değişiklikler oluşturmalıdır.

2.4.2. DNA'nın yapısı

DNA; pentoz şeker, azotlu organik bir baz ve fosfattan oluşan 3 komponentli nükleotid olarak adlandırılan yapıların belli bir düzende fosfodiester bağları ile bir arada tutulduğu uzun zincirli polimerdir.

Pentoz şeker: Deoksiriboz şekeri. (Riboz şekerinde C2 pozisyonunda bulunan (OH)⁻ yerine sadece H⁻ bulunur.

Azotlu organik baz: İki gruba ayrılır. Büyük ve 2 halkadan oluşan pürinler (adenin, guanin) ve küçük ve 1 halkadan oluşan pirimidinler (timin, sitozin)

Nükleotid içinde;

Şekerin C1 atomu, azotlu organik baz ile bağlanır, Pürinlerin N9, pirimidinlerin N1 atomu şekere N- glikozid bağı ile bağlanır, Fosfat grubu şekerin C3 veya C5 atomlarına bağlanır.

Nükleotidler birbirleri ile fosfodiester bağları oluşturarak polimerleşirler (Caner ve Çarlı, 2001).

DNA'nın genetik materyal olarak belirlenmesinden sonra çalışmalar daha çok DNA üzerinde yoğunlaşmıştır. Chargaff ve arkadaşları 1949-1953 yılları arasında kromatografik yöntemlerle değişik organizmaların DNA'sındaki 4 bazı ayırtırmaya çalışmışlar ve baz kompozisyonları arasındaki özelliklere ait aşağıdaki bulguları açıklamışlardır.

1. DNA'nın yapısında 4 baz eşit oranda bulunmaz. Herhangi bir türün DNA'sındaki Adenin ile Timin, Guanin ile Sitozin miktarları eşittir.
2. DNA'daki pürinlerin toplamı pirimidinlerin toplamına eşittir.
3. Adenin ile Timin'in toplamının Guanin ile Sitozin'in toplamına eşit olması veya bu toplamın oranının 1 olması gerekmez. Bu oran türler arasındaki değişikliği gösterir.

DNA'nın yapısı hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak isteyen araştırmacılar, X-ray difraksiyon yöntemi ile filme almışlardır. Burada film üzerinde görülen yapı DNA'nın moleküler yapısını göstermez, ancak kristaldeki atom gruplarının birbirlerine göre pozisyonlarının hesaplanmasında kullanılır. 1950 ile 1953 yılları arasında (Franklin ve Gosling, 1953) tarafından yapılan çalışmalarda DNA'nın X-ray görüntüleri incelenmiş ve DNA'nın bir çeşit heliks biçiminde olduğunu belirtilmiştir.

1953 yılında tüm bilinenleri dikkate alan J. Watson ve F. Crick ikili sarmal biçimindeki DNA modelini ortaya atmışlardır. Bu modele göre Watson-Crick DNA'sı çift iplikli, olup yuvarlak bir merdiven biçimindedir. Karşılıklı gelen iki iplik arasında A ve T'nin 2 H bağı kurarak, G ve C'nin 3 H bağı kurarak eş oluşturdukları, böylece çift iplikli ve sarmallı yapının ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Bu bağlar iki ipliği bir arada tutmak için kimyasal stabilite sağlarlar. İki iplik anti-paralel ve zıt kutupludur. DNA içindeki A ve T miktarı birbirine, G ve C miktarı birbirine eşittir, fakat dizilişteki baz sırası değişiktir. Türlerin birbirinden farklılığı da bu dizilişteki farklılıktan ileri gelmektedir. Bu modele göre DNA'nın yapısal özellikleri şunlardır:

1. DNA çift iplikten oluşmuş merkezi bir eksen etrafında sağ el dönüşümlü heliks biçimindedir.
2. Heliksin çapı 20 \AA dur.

3. İki ipliğin bazları merkezi eksene dik olarak ve birbirlerinden 3,4 A° uzaklıkta yatay olarak heliksin iç tarafına yerleşmişlerdir.
4. İki iplik anti-paralel olarak uzanır.
5. İki iplikteki azotlu organik bazlar arasında hidrojen bağları kurularak birbirleriyle eş oluşturmuşlardır.
6. Heliksin bir dönüşü 34 A° uzunluğunda olup, 10,5 baz çifti içermektedir.

İskeletler arasındaki boşluklara oluklar (grooves) adı verilir. Genellikle bir oluk (major groove) diğer oluktan (minor groove) çok daha geniştir.

2.4.3. DNA'nın diğer formları

Farklı izolasyon koşullarında değişik yapıları DNA'ları görmek mümkündür. Watson ve Crick kendi analizlerinde A-DNA, B-DNA olmak üzere iki tip DNA ayırt etmiştir. B-DNA sulu ve düşük tuz yoğunluğundaki ortamda bulunan ve fizyolojik olarak bilinen DNA'dır. Sağ el dönüşlüdür. A-DNA, B-DNA'ya göre daha kompakttır. Her turda 11 nükleotid içerir ve 23 A° çapındadır. Sağ el dönüşlüdür. Yüksek tuzlu ortamlarda dehidratasyon koşullarında bulunur. Bazların yerleşimi biraz farklıdır ve biyolojik olarak bulunup bulunmadığı şüphelidir.

Sağ el dönüşlü 3 DNA daha bulunmuştur. Bunlar C, D ve E-DNA olup laboratuvar koşullarında keşfedilmişlerdir. C-DNA, A ve B-DNA'nın izolasyonunda gözlemlendiğinden daha fazla dehidrate koşullarda bulunur. Her turda 9,3 nükleotid içerir ve çapı 19 A°'dur. D ve E-DNA kompozisyonlarında G yoktur. Her turda 8 ve 7,5 baz çifti bulunur. DNA'nın diğer bir formu da Z-DNA'dır. 1979'da keşfedilmiştir. Sadece G ve C baz çiftleri içerir, sola dönüşümlüdür ve sentetik DNA fragmanıdır. Her turda 12 baz çifti bulunur ve çapı 18 A°'dur. *In vivo* olarak bulunup bulunmadığı belli değildir. Zikzak bir yapı oluşturur. DNA yapay olarak çekilip uzatılırsa P-DNA denilen yeni bir formu oluşur. B-DNA'ya göre daha dar ve uzundur. Her turda 2,62 baz bulunur (Kasap, Kasap, Demirhan, Alptekin, Lüleyap Pazarbaşı ve Güzel, 2010).

2.4.4. DNA ile hastalıkların ilişkisi

Hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmesi için gerekli kimyasal işlemlerin tümüne metabolizma denir. Metabolizma için gerekli reaksiyonlar enerjice zengin ve büyük yapıdaki moleküllerin

küçük yapıdaki moleküllere parçalanması ile meydana gelen, metabolizmanın yıkım yönünde ilerlediği katabolik ve basit yapıdaki moleküllerin daha karmaşık yapıdaki moleküllerin sentezinde kullanıldığı, metabolizmanın yapım yönünde ilerlediği anabolik reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır.

Bu reaksiyonların katalizörleri olan enzimlerin aktivitelerindeki aşırı artış veya azalış sonucu bazı nörodejeneratif hastalıklar, fenolketonüri, kanser gibi hastalıklar meydana gelebilmektedir. Enzimler ribozimler hariç protein yapıda olduğundan DNA'daki genetik bilgi aracılığı ile sentezlenirler. Bu nedenle bu hastalıkların tedavilerinde ise DNA yapısına direkt veya indirekt etki eden terapötik ajanlar kullanılmaktadır.

2.4.5. DNA yapısına etki eden ilaçların etki mekanizmaları

DNA yapısına etkileyen ilaç ve maddeler değişik mekanizmalar üzerinden etkili olurlar:

1. Transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek
2. DNA - RNA hibritlerine bağlanarak
3. DNA molekülüne direkt olarak bağlanarak

Transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek etki eden ilaçlar, DNA'ya bağlanıp genetik bilginin taşınmasını düzenleyecek ve kolaylaştıracak olan proteinlere bağlanarak bu proteinlerin fonksiyonlarını bozmak sureti ile etki ederler. Böylece hatalı DNA'dan protein sentezi engellenip hatalı DNA'nın işlev görmesi engellenmiş olur.

DNA - RNA hibritlerine bağlanarak etki eden ilaçlar, transkripsiyon işlemi sırasında açılan iplik ile sentezi süren mRNA arasında meydana gelen DNA - RNA hibritlerine bağlanırlar ve transkripsiyon işleminin devam etmesini, dolayısıyla hatalı DNA'dan protein sentezlenmesini engelleyerek hatalı DNA'nın işlev görmesini engellerler.

DNA molekülüne direkt olarak bağlanarak etki eden ilaçlar iki şekilde hatalı DNA'nın işlev görmesini engellerler. Bunlardan ilki Hoogsteen eşleşmeleri yaparak etki etmeleridir. Bu mekanizmada H-DNA adı verilen yapı meydana gelir. H-DNA, DNA'nın üçlü sarmal yapıda olmasıdır. Örneğin DNA'daki Adenin bazı hem kendi tamamlayıcısı olan Timin bazıyla hem de Hoogsteen eşleşmesi yapan başka bir Timin bazıyla eşleşirse H-DNA meydana gelir. İkincisi de interkalasyon yöntemi ile etki etmeleridir. Bu yöntemde etki edecek olan madde DNA ikili sarmalında baz çiftlerinin arasına girerek etki eder.

2.4.6. Geçiş metal komplekslerinin DNA molekülüne etkisi

Geçiş metal kompleksleri, metallerin ve kompleks yapıdaki dioksijen yapılarının sahip olduğu redox özellikleri ile reaktif oksijen türleri (ROS) üretme özelliğini barındırır. Bu özelliği ile geçiş metal kompleksleri nükleaz (Nükleik asitleri kısmen veya tamamen parçalayan enzim tipi) aktivitesine sahiptir. Nükleazlar hücre içi hata tamiri mekanizmaları, gen regülasyonu, viral savunma gibi önemli görevleri yerine getirmektedir.

DNA yarılması işlemi canlı sistemlerin için hayati önem arz etmektedir. DNA yarılması işlemi sağlayan mekanizmalardan birisi topoizomerazların (DNA çift ipliğini bir veya iki ipliği yararak çözen enzim tipi) aktivitesidir. Topoizomerazlar bu özellikleri ile canlılardaki replikasyon (DNA eşlenmesi işlemidir, bu işlem sırasında DNA çift ipliği fermuar gibi açılır ve sitoplazmadan gelen nükleotidler kalıp ipliğe bağlanarak genetik bilginin değişmediği yeni ipliği oluştururlar), transkripsiyon ve diğer hücresel faaliyetlerdeki topolojik problemleri çözerler. Üç farklı tip DNA yarılması söz konusudur:

1. Hidrolitik
2. Fotokimyasal
3. Oksidatif

Hidrolitik işlem fosfodiester bağlarının kırılması ve DNA'nın parçalanmasıyla sonuçlanır. Bu işlemde, ortamda H_2O_2 , O_2 , tiyol veya askorbik asit gibi herhangi bir indirgeyici madde kullanılmaz. Ancak, hidrolitik DNA bölme işlemi uzun reaksiyon zamanı gerektirir. Oksidatif işlem de ise, ortama indirgeyici reaktiflerin ilâve edilmesiyle, DNA, nükleobazların oksidasyonu ile yarılr veya nükleotitlerin H1' veya H4' veya H5'-deoksiribozhidrojen atomunun ayrılmasıyla şeker küçük moleküllere parçalanır (Lu, Zhu ve Yang, 2003; Routier, Vezin, Lamour, Bernier, Catteau ve Bailly, 1999; Sigman, Mazumder ve Perrin, 1993; Yang ve diğ., 2002). Hidrolitik işlem, normal koşullarda 10 ile 100 milyar yıl arasında bir zaman gerektirirken tepkime katalizlendiğinde bu olay birkaç dakikada gerçekleşir. Geçiş metal kompleksleri de bu katalizleme işlevini dakikalar içinde başarmaktadır.

İnterkalasyonla ilaç aktivitesinin gösterilmesinde ise ilaç molekülü veya terapötik ajan DNA çift sarmalındaki organik bazların yapısında değişiklik meydana getirmeden organik baz çiftleri arasına girerek bazlar arası mesafenin açılmasına ve her ilaç molekülü başına 3 A°

uzamasına neden olmaktadır. Bu interkalasyona neden olan ajanlar topoizomerazlarla girişim gösterirler. Sonuçta transkripsiyon ve translasyonun inhibe olmasına neden olurlar.

Bu tür moleküllere örnek olarak akridinler verilebilir (Fukui ve Tanaka, 1996; Sinha, Tiwari, Singh, Shukla, Mishra, Chandra ve Mishra, 2008). Akridin, $C_{13}H_9N$, heterosiklik bir organik bileşiktir. Akridin terimi ayrıca, $C_{13}N$ üçlü halkasını içeren bileşiklere değinmek için kullanılır.

Çalışma kapsamında sentezlenen Schiff bazları ve bunların Cu komplekslerinin DNA'ya bağlanma ve DNA'da yarıma etkilerinin olup olmadığı yani terapötik adaylar olup olmadıkları test edilmiştir. Sentezlenen moleküllerde tıpkı bilinen interkalatörler gibi aromatik moleküllerdir.

2.5. Schiff Bazlarının DNA'ya Etkisi

Kanser tedavisinde, sıralı seçicilik ve kovalent olmayan etkileşimle DNA'ya bağlanan veya DNA'yı kesen küçük moleküllere oldukça büyük ilgi vardır. Çoğu başarılı anti tümör ilaçları bu moleküllerin doğal (bleomycin, doxorubicin, daunorubicin, vinblastine, Taxolw ve Taxoferalw) veya sentetik analoglarını içermektedir. Son zamanlarda su solüsyonu ile geliştirilmiş yarı sentetik türevler olan Docetaxel (Taxoteral W) ve Paclitaxel (Taxol W) kabul görmüş; yumurtalık, göğüs kanserlerinin klinik tedavisinde kullanılmıştır (Topliss, Clark, Ernst, Hufford, Johnston, Rimoldi ve Weimann, 2002).

Biyoaktif doğal ürünler, moleküler ve farmakolojik etkilerin ortaya çıkmasına yardım etmek için problemler gibi çalışabilir veya birleşimsel doğal sentezlerin daha hızlı ve etkin yapılması için moleküler iskelet yapıları gibi hizmet verebilmektedirler. Antimikrobiyal, anti tümör, anti fungal (mantar önleyici), antikonvülzan ve antimiyobakterial ajanlar içeren çeşitli biyolojik aktiviteleri ortaya çıkaran ligant iskelet yapısı olarak kısmi kromo (1- benzopyran-4-bir) içinde doğal olarak mevcut bulunan öncü ligandlar olarak bilinen Schiff bazları oldukça ilgi çekmektedir (Kirkiacharian, Thuy, Sicsic, Bakhchinian, Kurkjian ve Tonnaire, 2002). Çünkü pek çok hayvan tümörünü engellemeyi kapsayan farklı bir farmakolojik uygulamaya sahiptirler (Adsule, Barve, Chen, Ahmed, Dou, Padhye ve Sarkar, 2006). (N, O) donörlü Schiff bazlıların nötr biyolojik sistemlerle yapı benzerliği olup, imin grubunun varlığından dolayı biyolojik sistem içindeki rasemizasyon reaksiyonunun transformasyon mekanizmasını açığa çıkarılmasında yararlanılmaktadır.

Kromonlardan türemiş Schiff bazlarının etkin DNA bağlanmasını ortaya çıkaran üstün kıskaçlama yeteneğinden dolayı biyolojik açıdan çok önemli oldukları belirtilmiştir (Wu ve Yuan, 2004). 3-formyl kromon iki sebepten dolayı uygundur; birincisi yüksek bir biyolojik aktivite göstermeleri, ikincisi ise 3 elektronik merkezli etkin sentetik grupların yer alması, doymamış keto fonksiyonu, eşlenik ikinci bir karbon ve C2'de çok reaktif bir elektrofil gruba sahip olmalarıdır (Li, Zhang, Ren, Wang, Yang, Xiong ve Wang, 2010). Daha seçkin bir ilaç için bu moleküllerdeki kiraliteyi teşvik etmek gerekmektedir. Bu nedenle enantiosaf 2-amino-1-propanol, 2-amino-3-formyl kromon ile tepkimeye sokularak kiral bir yapı elde etmek mümkün olmaktadır. Kiral ilaçlar farmakolojik ilaç araştırmasında önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü yapıda kiralitenin bulunması yalnızca stereospesifik ilaç etkileşimini sağlamaz aynı zamanda terapötik açıdan yararlı aktif bileşiklerin oluşmasını sağlamaktadır. Günümüzde sentezlenen ve tasarlanan zirai ilaçların tamamı kiraldır (Li ve diğ., 2010). İki kutuplu tamamlayıcı prensip ilkesinden dolayı DNA molekülünün yönü, DNA'nın kiral moleküller tarafından tanınmasında önemli rol oynar (Yang ve Guo, 1998). Hedef moleküldeki üç boyutlu boşluğun ortaya çıkarılmasında ve oldukça iyi organize edilmiş şekillerde stereospesifitenin düzenlenmesinde kiral moleküller önemli bir rol oynamaktadırlar. Dahası, stereokimyanın kullanımı her iki enantiyomer için de yaygın olan özel olmayan etkileşim ile enantiyospesifitede artış sağlayan özel kontaklar arasındaki ayrımı sağlayan hareket mekanizmasına açık bir anlayış getirmektedir (Li ve diğ., 2010). İlaç olarak kullanılan pek çok aktif biyolojik bileşik, metal bazlı bileşikler formunda sunulduklarında olası modifiye edilmiş farmakolojik ve toksik potansiyellere sahiptirler (Ming, 2003). Pek çok metalik element canlı sistemlerde kilit rol oynamaktadır. Bakırın farklı bir biyolojik etki ortaya çıkardığını ve etkin DNA kesme yeteneğinde olan yüksek nükleobaz ilgisi gösterdiği bilinmektedir. Oysa çinko pek çok fizyolojik ve patolojik işlemlerde çok önemli rol oynayan gerekli bir elementtir. Çünkü çinko hücre çoğalmasında, başkalaşımında ve apoptozda rol oynayarak hücrenin yaşamını kontrol etmektedir (Li ve diğ., 2010).

Anti tümör ilaçlarının birincil hedefi, hücre sisteminde meydana gelen pek çok biyokimyasal olayı düzenlemesi, çoğu anti tümöral molekülün etkisini DNA'ya bağlanarak göstermesi nedeniyle DNA'dır. Anti tümöral moleküller DNA'ya bağlandıktan sonra DNA çoğalmasını, dolayısıyla hücre çoğalmasını engelleyerek kanser hücrelerinin ölümüne neden olurlar. DNA içinde değişik yerlere bağlanarak gen ifadesi, gen transkripsiyonu, genetik mutasyon ve prekanseröz değişikliklere yol açarlar. Aynı şekilde DNA yarma reaksiyonu da

nükleik bazlar, deoksiriboz şeker ve oksidatif hidroliz mekanizmalarına karışan fosfodiester bağı gibi çeşitli DNA yapıtaşlarını hedefleyerek ilerlediği için DNA bu reaksiyonda da primer önem taşımaktadır. Oksidatif yarma reaksiyonu ile karşılaştırıldığında DNA'daki fosfodiester bağının hidrolitik kırılması daha avantajlıdır. Çünkü DNA yapısında bulunan nükleik bazlar, deoksiriboz şekerinde bir değişiklik meydana gelmemiş ve kırılan parçalar uygun şartlarda tekrar bağlanabilmişlerdir.

Kemoterapideki son tedavi şekilleri, etkinlikleri ve toksisiteleri nedeniyle yetersiz veya başarısız olmuştur. Dolayısıyla kanser tedavisinde yeni terapötik modülleyicilerden olan nükleik asitleri hedefleyen metal kompleksleri büyük ilgi odağı olmuştur (Rosenberg, Van Camp ve Krigas, 1965). Bu metallere bakır kemoterapide önemli rol oynar. DNA ile direkt etkileşen ve normal şartlar altında reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna öncülük eden bir metaldir. Yerel hasara sebebiyet vererek kemoterapi için umut vaat etmektedir (Liu ve Gust, 2013). Aktif bir redoks potansiyeli olan bakır, biyolojik olarak erişilebilir 2^+ ve 1^+ yükseltgenme basamaklarına sahiptir. Ayrıca bakır hücre solunum, antioksidan savunma, sinir iletimi, bağ dokusu sentezi ve hücre demir metabolizmasını içine alan pek çok enzimin önemli bir yardımcıdır (Sarkar, Mukherjee, Sen, Zangrando ve Chattopadhyay, 2010). Dahası, tümör hücre membranlarının bakır bileşiklerine seçici geçirgenliği nedeniyle bakır tümör hücreleri içerisinde birikir. Bu nedenle anti tümöral etki için bazı bakır kompleksleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Schiff bazlı bakır kompleksleri özellikle de hidroksil ilaveli Schiff bazlılar serbest radikal temizleme ve anti tümöral aktivitelere bağlı olarak çok dikkate değer bir ilgi uyandırmışlardır (Farrell, 2002).

Reedijk ve çalışma arkadaşları tarafından H1 60 (lösemi) kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmada umut verici hücre toksisite etkisi gösteren yeni Cu (II) Schiff baz kompleksinin DNA bağlanmasını ve yarma yeteneği tespit edilmiştir (Maheswari, Roy, Dulk, Barends, van Wezel, Kozlevcar ve Reedijk, 2006).

Çoğu platinyum bazlı ilaçlar farklı kanser tiplerine potansiyel etki gösterirler (Jamieson ve Lippard, 1999). Ama toksisite, ilaca karşı direnç oluşumu ve DNA'ya kovalent bağlanmaları gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Bu nedenle ilgi, DNA ile etkileşimde kovalent olmayan metal bazlı yeni anti-kanser ilaçların geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Çünkü bunlar daha iyi anti-kanser etkinlik göstermektedirler.

DNA'ya spesifik bağlanan ve DNA'nın yarılmasını sağlayan bakır komplekslerinin dizaynı yeni anti-kanser ilaçların geliştirilmesinde önem kazanmıştır (Kostova, 2005). Proapoptotik

proteinleri veya antiapoptotik proteinleri aktifleştirerek ve apoptozisin ortaya çıkmasına yardımcı olup, neticede hücre içinde DNA hasarı oluşturması pek çok bakır kompleksinin apoptotik hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Jaividhya, Dhivya, Akbarsha ve Palaniandavar, 2012).

DNA'ya bağlanan ve onu yaran, farklı öncül ligandların karışık ligand bakır diimin kompleksleri apoptozisi tetikleyerek ciddi hücre zehirlenmesine neden olduğu laboratuvarında tespit edilmiştir (Rajendiran, Karthik, Palaniandavar, Stoeckli-Evans, Periasamy, Akbarsha ve Krishnamurthy, 2007). Dimine Co-liganları ile baz karışık ligand uphenoxo köprülü dinklear bakır kompleksleri etkin kimyasal nükleaz ve proteaz aktivitelerinin hücre zehirlenmesine yol açtığı rapor edilmiştir (Loganathan, Ramakrishnan, Suresh, Palaniandavar, Riyasdeen ve Akbarsha, 2014). DNA'ya kovalent tip etkileşimle bağlanan 3N'ligandları ve fenolat bakır komplekslerinin normal hücrelere karşı toksik olmadığı da belirlenmiştir (Rajarajeswari, Ganeshpandian, Palaniandavar, Riyasdeen, ve Akbarsha, 2014). Dahası insan HBL-100 göğüs kanseri dizilerine karşı kovalent olmayan DNA etkileşimine karışan karışık ligand Cu (II) komplekslerinin kendilerine benzeyen 1:1metal: cis-platinin bağlandığı kadar kovalent bir bağla bağlanan ligand komplekslerinden daha fazla toksite yaptığı tespit edilmiştir (Rajarajeswari ve diğ., 2014).

Yarı antrasenli ligandın genişletilmiş n-elektron sistemiyle DNA afinitesini genişleterek DNA içine kısmi olarak yarıp girmesi ve nihayetinde komplekslerin hücre toksitelerini artırması beklenmiştir (Inclán, Albelda, Frías, Blasco, Verdejo, Serena ve García-España, 2012). Antrasen bazlı bileşik pseudourea anti kanser ilaç olarak klinik deneylerde test edilmiş ve pek çok antrasen türevlerinin belirli tipteki kanserlere karşı önemli biyolojik etkilerinin olduğu görülmüştür. Aynı zamanda foto kimyasal bakış açısıyla antrasen türevleri yük aktarım kompleksleri (CT) için foto işaretçileri gibi hareket etme kapasitesinde, önemli floresans renk yapıcıları olup, küçük biyomoleküllerin floresans kimyasal algılayıcıları (kemosensör) ve antrasen türev bazlı metal iyonlar üretilmiş ve üzerinde geniş çapta çalışılmıştır. Bundan dolayı floresans ekli bakır kompleksleri antrasen renk yapıcıları gibi hücre içinde görüntülemek kullanışlı olabilir. Bu yaklaşım pek çok floresant bakır komplekslerinin hücresel karşılıklarının dönütlerinin üzerinde çalışmada kullanışlı olacağı düşünülmektedir (Santini ve diğ., 2001).

Schiff bazlı ligandlar tıbbi inorganik kimyada kapsamlı biyolojik, farmakolojik, anti tümöral aktivitelerinden ve ek olarak kısaçılama yeteneklerinden dolayı oldukça büyük önem

kazanmıştır (Sinha ve diğ., 2008). N-alkylidin'in tridentat Schiff bazlarının Cu (II) kompleksleri; amin aktarımı, dekarboksilasyon ve yok etme vs. gibi amino-asitlerin metabolik reaksiyonlarında ara maddeler olan daha karmaşık metal-pyridoxal davranırlar. (Vitamin B6)- amino asit Schiff baz sistemleri için enzimatik olmayan modeller gibi davranırlar (Longenecker ve Snell, 1957). Üstelik pek çok Schiff baz kompleksi de DNA bağlama ve yarma çalışmaları için araştırma konusu yapılmıştır (Dhara, Roy, Ratha, Manassero ve Banerjee, 2007).

Bir önceki çalışmalarının devamı olan daha az yan etkileri, azaltılmış toksite ve spesifik DNA hedef etkileşimini sağlayacak önemli metal bazlı kanser kemoterapötiklerinin ortaya çıkmasıyla ilgili olan araştırma için farmakolojik öneme sahip heterosiklik bileşik 2-amino-3 formylkromon ve (R)-2-amino-2 feniletanol'ü yararlı hale getirerek Schiff baz ligand yapısı düzenlenmiştir (Arjmand ve Mudassar, 2010). Bu yeni ligand iki yeni özellik ortaya çıkarmış olup, etkin bir metal iyon kıskaçlayıcısı ve serbest radikal işlemlerin başlatılmasında önemli bir rol oynağı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra canlı aktivitelerde pek çok insan kanser hücre dizilerine karşı ortaya çıktığı da bulunmuştur. Şöyle ki; bir kromon türevi 2-methyl-4 oxo-4H-kromon-3-carboxylate canlı aktivitede insan kanser hücre dizilerine A-549, K562 ve Hela'ya karşı ortaya çıkarılmıştır (Grazul ve Budsizs, 2009).

Schiff baz ligandlarının, kendi metal komplekslerine kıyasla daha az ya da hiç hücre toksitesi göstermediğini literatür raporları ortaya koymuştur (Akbayeva, Gonsalvi, Oberhauser, Peruzzini, Vizza, Brüggeller ve Bergamo, 2003). Çok dişli uygun kıskaçlayıcı ligandların kullanımı metal iyonlarının istenmeyen etkilerini ortadan kaldırır ve hem sağlıklı hem de hastalıklı hücrelerin hızlı büyümesi için gerekli olan kanserojen metal ve enzimleri etkisiz hale getirebilmiştir. Bu yüzden, yeni ilaç oluşumlarının, muhtemel terapötik potansiyellerini keşfetmek için hem de var olan kanser kemoterapötiklerindeki toksiteyle alakalı sorunları ortadan kaldırmak için metal-bazlı kanser kemoterapötik çalışmaları çok önemli olmuştur. Koordinasyon geometrilerinin fazlasını ve DNA bağlama afinitesine bağlı olarak hücre toksik mekanizmasını, tek elektronik ve spektroskopik özelliği olan geçiş metali kompleksleri ile ve biyolojik aktivitenin yapı üzerindeki güçlü etkisine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. (Tan, Wang ve Zhu, 2009). Bunun yanı sıra metal kompleksleri DNA bağlamaları için açık koordinasyon pozisyonları yaratır ya da bu pozisyonları yararlı hale getirdiği bulunmuştur (Boerner ve Zaleski, 2009). Bundan dolayı bu metal kompleksleri aynı zamanda bileşiklerin metallonükleaz sınıfı olarak incelenebilirler. Seçilen iyonlar arasında, biyolojik yaşam sistemi içindeki gerekli rolleriyle bilinen, biyo-uyumlu içsel metal

iyonları olan Cu ve Zn tercih edilmiştir. Cu biyolojik sistem içerisinde geniş bir şekilde dağılmıştır ve bakır komplekslerinin geniş spektrumlu biyolojik hareketi olduğu bilinmektedir. Kanser hücre membranlarının seçici geçirgenliğine bağlı olarak Cu'nun tümörler içerisinde biriktiği gösterilmiştir (Jayaraju ve Kondapi, 2001). Bu yüzden bir takım bakır kompleksleri, anti kanser aktivitelerinden dolayı ve bazılarının da hem canlılarda hem de sanal ortamda aktif oldukları görüntülenmiştir (Marzano, Pellei, Tisato ve Santini, 2009). Zn canlılarda Fe'den sonra ikinci en önemli geçiş metal iyondur. DNA'yı ya da nükleotitleri tanıma kapasitesinde olan Zn parmakları ya da metallo düzenleyici proteinleri Zn'nin DNA ile direkt olmayan kovalent etkileşimlerine örnektirler. Bu çalışmada ligand L (2-amino-3-formylchromone ve (R)-2-amino-2-phenylethanol)'den türemiş kiral Cu (II) ve Zn (II) ile CT-DNA etkileşimini UV-VİS, floresans, CD ve vizkozite ölçümleri ve UV-VİS yoluyla mononükleotitler ¹H ve ³¹P NMR (NMR'yi ²'nin yerine) kullanarak gerçekleştirilmiştir. Üstelik kompleks 1'in DNA yarma aktivitesini pBR322 DNA ile gerçekleştirmişlerdir (Terrón, Fiol, García-Raso, Barceló-Oliver, ve Moreno, 2007).

Son zamanlarda anyon ve katyonları saptama için moleküler sensörlerin geliştirilmesi yüksek hassasiyet ve hızlı cevap verme özelliklerine bağlı araştırma konuları için ilgi odağı olmuştur. Bakır; oksijen taşınması, hormon olgunlaşması ve sinyal iletimi gibi çeşitli fizyolojik faaliyetlerde hayati rol oynar. Ayrıca bakır, demir ve çinkodan sonra vücutta üçüncü sırada en fazla bulunan eser elementtir. Bakır biyolojik sistem göz önünde bulundurulduğunda çok önemli bir bileşendir fakat yüksek dozda birikimi son derece toksiktir. Bu nedenle biyolojik ve kimyasal sistemlerdeki bakır iyonlarını tanımlamak için yeni yöntemlerin geliştirilmesi önemli bir gerekliliktir (Robinson ve Winge, 2010). Atomik absorpsiyon spektrometrisi (AAS), etkileşik çiftlenmiş plazma-atomik emilim spektrometrisi (ICP-AES) ve etkileşik çiftlenmiş plazma yığın spektrometrisi (ICP-MS) gibi Cu²⁺ iyonlarını saptamak için çeşitli teknikler ortaya konulmuştur. Bu tekniklere ilişkin işletme faaliyetlerinin oldukça yüksek tutarları araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya yönlendirmiştir. Son yıllarda metal iyonlarını saptamak için fiziksel foto yöntemi büyük dikkat çekmiştir. Dikkati üzerine çekmesinde yüksek duyarlılık, yüksek özgüllük, sadelik ve düşük maliyet özellikleri etkili olmuştur. Molekül içi yük aktarımı, ışıkla indükleme elektron transferi (PET), eksimer oluşumu, temel hal yük aktarımı ve uyarılmış durum proton transferi gibi hissetme ve sinyalleşme işlemleri için literatür bir takım mekanizmalarla zenginleştirilmiştir.

Nitrojen ve diğer bağışçı atomlar içeren Schiff bazları koordinasyon kimyası içinde fazlaca incelenmişlerdir. Schiff bazları potansiyel olarak anti bakteriyel (Mohamed ve Fekry, 2011) anti fungal (De Clercq ve Verpoort, 2002) ve anti viral (Wang, Keck, Lien ve Lai, 1990) kullanımları olduğu için tıbbi kimyada kendilerine önemli bir yer edinmiştir. Schiff bazları metal iyonlarına tamamen bağlanabilme ve onları çeşitli oksidasyon durumlarında dengeleyebilme özelliklerine bağlı olarak metal iyonlarının saptanmasında moleküler sensörler olarak gösterilmişlerdir. Son zamanlarda bakır seçici floresans araştırması kaydedilmiştir (Kumar ve Bhattacharyya, 2015). Shellaiah ve çalışma arkadaşları tarafından bakır için antrasen bazlı Schiff bazık floresans etkinleşen sensör mekanizmasıyla neredeyse tüm floroforların floresans emilimini giderdiği tespit edilmiştir (Gao, Ke, DeYonker, Wang, Xu, Mao ve Zhao, 2007). Ftalimidler heterosiklik bileşikler sınıfı olarak önemli bir sınıf olup; organik, tıbbi, analitik ve koordinasyon kimyasında büyük ilgi çekmişlerdir. Ftalimid ve türevleri anti mikrobiyal (Santos ve diğ., 2009) anti tümör (Lee, Lee, Kim, Kang, Moon, Sohn ve Theodorakis, 2004) ve DNA yarma aktiviteleri (Abdel Aziz, 2007) olan geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Çoğu ftalimid içeren bileşik de katyonların ve anyonların saptanması için moleküler sensör olarak tanımlanmıştır. Bu onların foto güvenilirlik, yüksek floresans randımanına sahip olmaları, UV-VİS (ultra viyole görüntüleme bölgesi) bölgesinin güçlü absorpsiyonu ve emilimi özelliklerinden dolayı olabilir. Son zamanlarda, 4-benzoylamido-N-methylph alimde ve üre aktifleşmiş ftalimid kemosensörü, florür iyonlarını seçerek saptamak için geliştirilmiştir (Sarkar, Yellampalli, Bhattacharya, Kanaparthi ve Samanta, 2007).

Moleküler kiralite, şeker endüstrisindeki stereokimyada, optikal spektroskopide ve eczacılığa yönelik alanlardaki kullanımına sebep büyük bir öneme sahiptir. Kiral enantiyo seçici tanımlaması önemli ölçüde bir araştırma ilgisi uyandırmaktır. Çünkü bu enantiyo seçicilik çeşitli doğal sistemlerin en temel ve en önemli özelliklerinden biridir (Bwambok ve diğ., 2010). Kiral enantiyomeri saptama ya da tanımlama için gerçek zamanlı ve geri dönüşümlü analitik yöntem sağlayabilen yeni kiral floresan sensörlerinin dizaynına yönelik son zamanlarda pek çok girişimde bulunulmuştur. Bu girişimler kiral enantiyomerin biyolojik moleküller ile etkileşimini anlama, kullanışlı ayırma işlemlerini geliştirmeye, asimetrik katalizler için sistem dizaynına ve yüksek kiral katalizör yayılma taramasına dönüktür. Dahası bu kiral floresans sensörleri kiral bileşiklerin enantiyometrik kompozisyonlarını kolaylıkla ortaya çıkarmalarının yanı sıra aynı zamanda yüksek tarama

görüntüsünü de kolaylıkla sağladığı belirtilmiştir (Liu, Peng, Wu, Chen, Hou, Sabat ve Pu, 2010).

Optik olarak aktif 2,2'-binaphthol (BINOL) ve 2,2'-binaphthyladamine (BINAP) gibi binaphthalene türevleri olan iki önemli C₂ simetrik bileşikleridir. Kiral binaphthalene moleküllerinin katı yapısı ve C₂ simetrisi, kendilerinde mevcut olan kiral tetiklemede önemli rol oynayabilirler. Onların kiralitesi iki naftalin halkasının sınırlı rotasyonundan türemiştir (Chem ve Pu, 1998). BINOL'un iskeletsel yapısı sistematik olarak iyi tanımlanmış bir moleküler levha üzerinde 3,3'-5,5' ve 6,6' pozisyonlarındaki çeşitli fonksiyonel grupların girişi tarafından modifiye edilebilir. Bu durum dayanıklı kiral düzenleme biçimi ile çeşitli polibinaftalin bileşiklerine olduğu kadar floresans sensörleri ve asimetric katalizler için yüksek kiral tetikleme ve kiral ayırımı için de öncülük edebilir (Shibasaki ve Matsunaga, 2006). Pu ve çalışma arkadaşları tarafından floresans sensörü olarak kullanılan (S) BINOL bazlı triflormetilketon molekülü kiral diyamin, trans-1,2-diaminosiklohegzan'ın enantiyomerik kompozisyonu ve onun enantiyomerlerinin konsantrasyonun üç reaksiyon işleminden eş zamanlı olarak ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu üç reaksiyon nükleofilik ekleme, eliminasyon ve siklizasyon olup (S) BINOL'un 3,3' pozisyonundaki triflorometilketon grupları ve kiral diyamin mayalanabilen madde arasındadır (Yu, Plunkett, Kim ve Pu, 2012).

Bununla birlikte pek çok rapor kiral küçük molekül sensörleri üzerinde yoğunlaşmıştır ve böylesi binaftalin bazlı floresans polimer sensörleri az bulunmaktadır (McQuade, Pullen, ve Swager, 2000). Polimer bazlı kiral floresans sensörleri kiral küçük organik moleküllerle kıyaslandığında bunların kiral moleküllerin enantiyoseçiciliğini ortaya koyma açısından pek çok avantajları olduğu belirtilmiştir floresans etkinliğini arttırma ve çoklu kiral parçalar arasındaki muhtemel ortak etkileri önerme gibi). Bu çok yönlü bağlı polimerler bilhassa yapısal dış karışıklıklara karşı ve hareket alanını genişletici p-elektron zincir omurgası üzerindeki etkileşimleri ve analit ile kompleks oluşumuna karşı yüksek bir hassasiyet oluşturabilirler. Önceden bir kiral iyonik BINOL-bazlı polimer sensör ve bir yerinde üretilen 1: bir amino-asit anyonlarının yüksek enantiyoseçicilik tanımlaması için Zn içeren BINAP-bazlı polimer kompleks sensör ve N-BOC korumalı alanın (BOC=ter -butox ycarbonyl) sırasıyla rapor edilmiştir. Burada mükemmel enantiyoseçicilik davranışı gösteren ve (d) fenilalanin'e karşı önemli bir "etkinleşen" floresan-çoğaltma karşılığı veren yeni bir binaftalin-bazlı polimer sensörün dizaynı ve sentezi yapılmıştır (Zhen, Shen ve Huang, 2010). Daha da önemlisi bu tür bir kiral (S) tipi polimer sensör (d) -fenilalanin varken parlak

bir mavi renk değişimi göstermiştir ki; bu düşük konsantrasyonlu bir solüsyon içinde fenilalanin'in enantiyomerlerinin direkt saptanması için çıplak gözle açıkça gözlenebilen, piyasada satılan UV lambası altında olmuştur.

Mikro halkalı poliaminlerin kimyası, koordinasyon kimyasındaki, tıbbi kimyadaki, biyokimyadaki ve materyal dünyasındaki geniş çaplı kullanımlarına bağlı olarak büyük bir dikkat çekmiştir (Fabbrizzi ve Poggi, 2013).

Makro halkalı poliaminler kimyasının fiziksel şartlardaki protonasyon özelliğinden dolayı bunlar DNA yoğunluk ajanlarının ve viral olmayan gen vektörlerinin oluşumunda pozitif elektrik yüklü birimler gibi hareket ederler. Bir bağlama birimi olarak makro halkalı poliaminler suni nükleazların gelişiminde ve biyolojik ve çevresel olarak uygun metal ve anyon iyonları gözlemlemek için bir takım kimyasal sensörlerde kullanılmışlardır (Gao ve Yonker, 2011).

Son zamanlarda çeşitli makro halkalı poliaminlerin aneN3 bileşiklerinin dizayn ve sentezleri üzerinde ve suni nükleazlarda, DNA yoğunluk ajanlarında viral olmayan gen vektörlerinde ve kimyasal sensörlerdeki uygulamaları üzerinde yoğunlaşmıştır (Guo ve Lu, 2011). Cu²⁺ iyonunun insan vücudundaki en önemli üçüncü geçiş metali olduğu iyi bilinmektedir. Bu geçiş metali süperoksit dismutaz, sitokrom oksidaz ve tirozinaz gibi yaşamsal olan pek çok metalloenzimlerde bulunur (Jeong ve Yoon, 2012). Bununla birlikte Cu²⁺ iyonları nöronal sitoplazma içinde fazla yüklenmesine bağlı olarak Alzheimer hastalığına, Wilson hastalığına ve Menke hastalığına yol açabilir (Karr ve Szalai, 2007).

Bunun yanı sıra ATP hayatın temel aktivitelerinden olan glikoliz, krebs siklusu, proteinlerin taşınma aktiviteleri, iyon kanallarının modülasyonları ve kademe kademe sinyal işlemeyi aktive edecek ATP metabolizmasının üretim ve tüketimine karışan önemli bir biyolojik fosfattır (Innocenti, Pozzan ve Fasolato, 1996). Böylece hem Cu²⁺ iyonlarını ve ATP fosfatını seçici ve duyarlı bir şekilde gözlemleyen yeni sensörlerin geliştirilmesi çok talep edilecektir.

Yukarıdaki anlatılanlar ve makro halkalı poliaminlerin uygulama alanlarını daha da genişletmek için Cu²⁺ iyonlarının ve ADP'nin sulu solüsyon içindeki ve yaşayan canlı hücreler içindeki sıralı tanınması için yüksek seçicilik ve duyarlı sensör olarak başarılı bir şekilde uygulanabilecek bir a (12) aneN3 modifiye bor dipirometan (BOD-IPY)'u dizayn ve sentez edilmiştir.

Benzotiyazoller, benzimidazoller ve benzoksazoller içeren heterosiklikler önemli tıbbi bileşiklerdir (Du, Shrivastava, Sonwane ve Srivastava, 2011). Bu bileşikler yeni ilaçların geliştirilmesi için çok yönlü yapı iskeleleri gibi çalışırlar. Heterosikliklerin metal iyonlarıyla sabit kompleksler üretme yeteneği biyokimyasal açıdan önemlidir. Genetik bilginin kodlanmasına direkt katılan nükleik asidin anahtar elementleri olan pirimidin (sitozin, timin ve urasil) ve pürin (adenin ve guanin) türevleri monosiklidir (Balaban ve Chem, 2004). Sırasıyla iki ve dört nitrojenli atomlar bisiklik heterosiklidir. Genetik bilginin anlatımındaki hatalar hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle DNA-ilaç bağımlı anlama, yapısal DNA araştırmalarının temel dizaynı, DNA ayak izi spesifik sıralı yarma ajanları ve anti-kanser ilaçları için gereklidir (Arjmand, Muddassir, Zaidi ve Ray, 2013). Benzotiyazol, bisiklik heterosiklik olmasının yanında sentetik tıbbi kimyada tek sintlondur. Çoğu Benzothiazole türevi etkin anti-kanser aktivitesine sahiptir ve klinik ispatlı kemoterapötik ajanlara göre ayrıcalıklı bir sınıf olarak görülürler (Bradshaw, Chua, Orr, Matthews, ve Stevens, 2000). Örneğin 2-(4-smino-fenil) benzotiyazol yapay ortamda oldukça seçkin anti tümör aktivitesine sahiptir. G150<10Nm;G150 ilaç konsantrasyonu insan kanser hücre dizilerinin (NCI) özel alt kümesi olan hücre büyümesini % 50 engellediği tespit edilmiştir (Leong, Gaskell, Martin, Heydon, Farmer, Bibby ve Stevens, M. 2003).

Kiralite, DNA yapısının her iki molekül ve çok moleküllü seviyelerinin özünde bulunur. DNA yapısında asimetrik D- Ribose ve D-2 deoksiriboz ögeleri önemli düzenleyici ögelerdir ve pek çok stereojenik merkezi kapsar. Stereokimyanın kullanımı ile her iki enantiyomere özgü olmayan etkileşimlerle enantiyoseçiciliği yükselten spesifik temaslar arasındaki ayrıma izin veren mekanizmaya açıklık getirir (Corradini, Tedeschi ve Marchelli, 2007). Bu fenomen önemlidir, çünkü yapay ortamda DNA ile etkileşen pek çok küçük molekül canlı organizma içerisinde aynı davranışı sergileyemez. Bakır içsel biyo uyumlu olduğu ve biyolojik özellikleri nedenleriyle eskiden beri bilinen bir metal iyondur. Cu (II) kompleksleri hedefleriyle birlikte özel etkileşim için molekülleri ayarlayabilir. Bu kıskaçlama etkisine bağlı olarak toksisiteyi azaltabilir. Bu özelliği bakırı yeni kemoterapötiklerin araştırılmasında önemli kılar. Diğer metal olmayan iyonlara göre daha az toksik ve yaşamsal sürecin içerisinde bulunan bir metal iyondur.

Bu benzotiyazol ilaçları iyileştirme yöntemi olarak, Salisilaldimin bazlı oluşum ve kısmı amino-asit birleşimiyle benzotiyazol düzenlemesi, Cu (II) ve Zn (II) kimyasal elamanlarının D ve –SB –benzotiyazol – valin komplekslerini uygun enantiomerik –L ve D- valin, kanser kemoterapötikleri olarak kullanmak için yapılmıştır ve CT DNA etkileşimini moleküler

DNA hedefli ilaca karşın enantiyomerik yatkınlığı göstermek için değerlendirme yapılmıştır (Alizadeh, Afzal ve Arjmand, 2014).



3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Materyel ve Fiziksel Ölçümler

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ve Merck marka olup, gerekli basamaklarda uygun yöntemlerle saflaştırılmıştır. IR spektrumları 4000–400 cm^{-1} bölgesinde Nicolet-6700 ATR-FT-IR spektrofotometresinde ölçülmüştür. UV-Vis spektrumları, Thermo Scientific Genesys 10S spektrofotometresi ile ölçülmüştür. C, H ve N için element analizleri LECO CHNS-932 element analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Erime noktaları Thermo Fisher Scientific Electrothermal 9100 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. ^1H (400 MHz) ve ^{13}C (100 MHz) NMR spektrumları Bruker DPX-400 yüksek performanslı dijital FT-NMR spektrometresi ile ölçülmüştür. Kütle spektrumları metanol / asetonitril karışımı içinde Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max LC-MS-MS spektrometreleri ile ölçülmüştür. Spesifik çevirme açıları PERKİN ELMER model 341 marka polarimetre cihazıyla ölçülmüştür.

3.2. Ligantların Sentezi

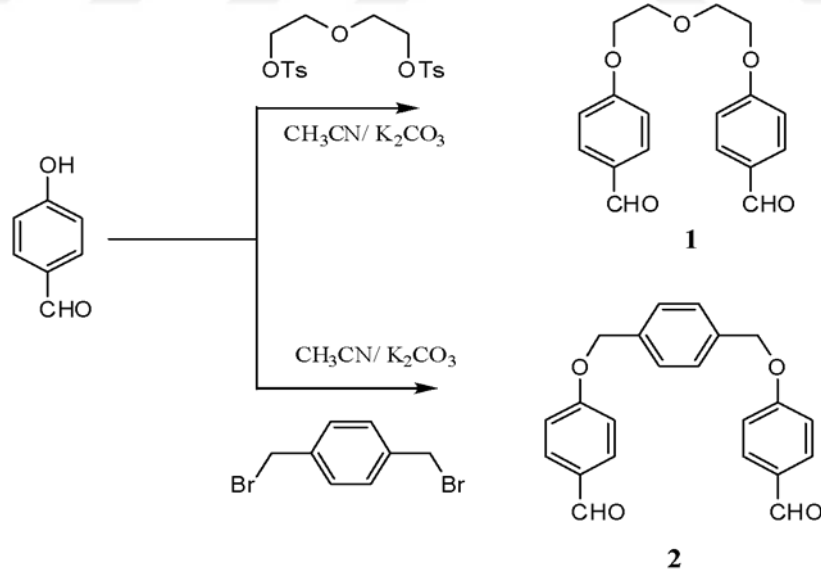
3.2.1. Di-aldehit 1 'in Sentezi

8,5 g (0,071mol) 4-hidroksibenzaldehit, 200 ml asetonitril içinde çözüldü. Oluşan çözeltinin içine 10 g potasyum karbonat ve 10g dietilen glikol ditosilat eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış sistemde, yağ banyosu içerisinde mekanik bir karıştırıcı yardımıyla 24 saat süreyle reflaks edildi. Reaksiyon ortamından asetonitril evaporatörde uçurulduktan sonra, diklorometan ve su ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz sırasıyla su, 1N sodyum hidroksit ve yine su ile yıkandı. Sonra magnezyum sülfat ile kurutulup süzüldü, çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı vakumda süzülüp kurutuldu (Çolak, Aral, Hoşgören ve Demirel, 2007) , e.n: 125–127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.98–4.00 (t, 4H, J 4.60 Hz), 4.25–4.27 (t, 4H, J 4.60 Hz), 7.02–7.04 (d, 4H, J 8.40 Hz), 7.83–7.85 (d, 4H, J 8.80 Hz), 9.90(s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 67.75, 69.78, 114.86, 130.18, 131.97, 163.71, 190.78; IR: ν cm^{-1} 3069, 2947, 2934, 2903, 2889, 2838, 2748, 2638, 2582, 1863,

1683, 1606, 1573, 1510, 1459, 1426, 1266, 1150, 1061, 933, 849, 803, 656, 521; C₁₈H₁₈O₅ için hesaplanan analiz değerleri: C, 68.78; H, 5.77. Bulunan: C, 68.54; H, 5.72.

3.2.2. Di-aldehit 2 'in Sentezi

6,1g (0,051 mol) 4-hidroksibenzaldehit, 200 ml asetonitril içinde çözüldü. Oluşan çözeltinin içine 27,6g potasyum karbonat ve 5,6 g 1,4-Bis (bromometil) benzen eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış sistemde, yağ banyosu içerisinde mekanik bir karıştırıcı yardımıyla 24 saat süreyle reflaks edildi. Reaksiyon ortamından asetonitril evaporatörde uçurulduktan sonra diklorometan ve su ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz sırasıyla su, 1 N sodyum hidroksit ve yine su ile yıkandı. Sonra magnezyum sülfat ile kurutulup süzülde, çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı vakumda süzülüp kurutuldu (Çolak ve diğ., 2007.), e.n: 163–165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.10 (s, 4H), 7.08–7.10 (d, 4H, J 8.00 Hz), 7.48–7.49 (d, 4H, J 8.00 Hz), 7.85–7.87 (d, 4H, J 8.00 Hz), 9.90 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 69.90, 115.15, 127.84, 130.26, 132.01, 136.17, 163.60, 190.74; IR: ν cm⁻¹ 3082, 2947, 2883, 2826, 2806, 2735, 1683, 1616, 1573, 1510, 1426, 1253, 1163, 996, 894, 829, 803, 650, 616, 560, 503; C₂₂H₁₈O₄ için hesaplanan analiz değerleri: C, 76.29; H, 5.24. Bulunan: C, 76.33; H, 5.31.



Şekil 3.1. Dialdehitlerin Sentezi

3.2.3. Kiral Schiff Bazı L1'in sentezi

0,785 g (0,0025 mol) di-aldehit 1 ve 0,825 g (0,006 mol) R-(-)-α-fenilglisinol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir

sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 °C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan kısım eterle yıkanıp vakumda süzildikten sonra vakum altında kurutuldu (Çolak ve diğ., 2007.) , e.n: 121–122 °C, $[\alpha]_{20}^D = +103.2$ (c 2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: δ 2.15 (br s, 2H), 3.88–4.00 (m, 8H), 4.20–4.23 (t, 4H, J 4.00 Hz, Ar–OCH₂), 4.46–4.91 (m, 2H), 6.94–6.96 (d, 4H, J 8.00 Hz), 7.28–7.48 (m, 10H), 7.72–7.74 (d, 4H, J 8 Hz), 8.32 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 67.58, 67.81, 69.91, 76.09, 114.65, 127.39, 127.42, 128.45, 129.15, 130.06, 140.93, 161.04, 162.05; IR: ν cm⁻¹ 3473, 3055, 3031, 2928, 2877, 2838, 1638, 1606, 1500, 1465, 1305, 1266, 1170, 1138, 1054, 829, 759, 694, 528; C₃₄H₃₆N₂O₅ için hesaplanan analiz değerleri: C, 73.89; H, 6.57; N, 5.07. Bulunan: C, 73.94; H, 6.47; N, 5.13.

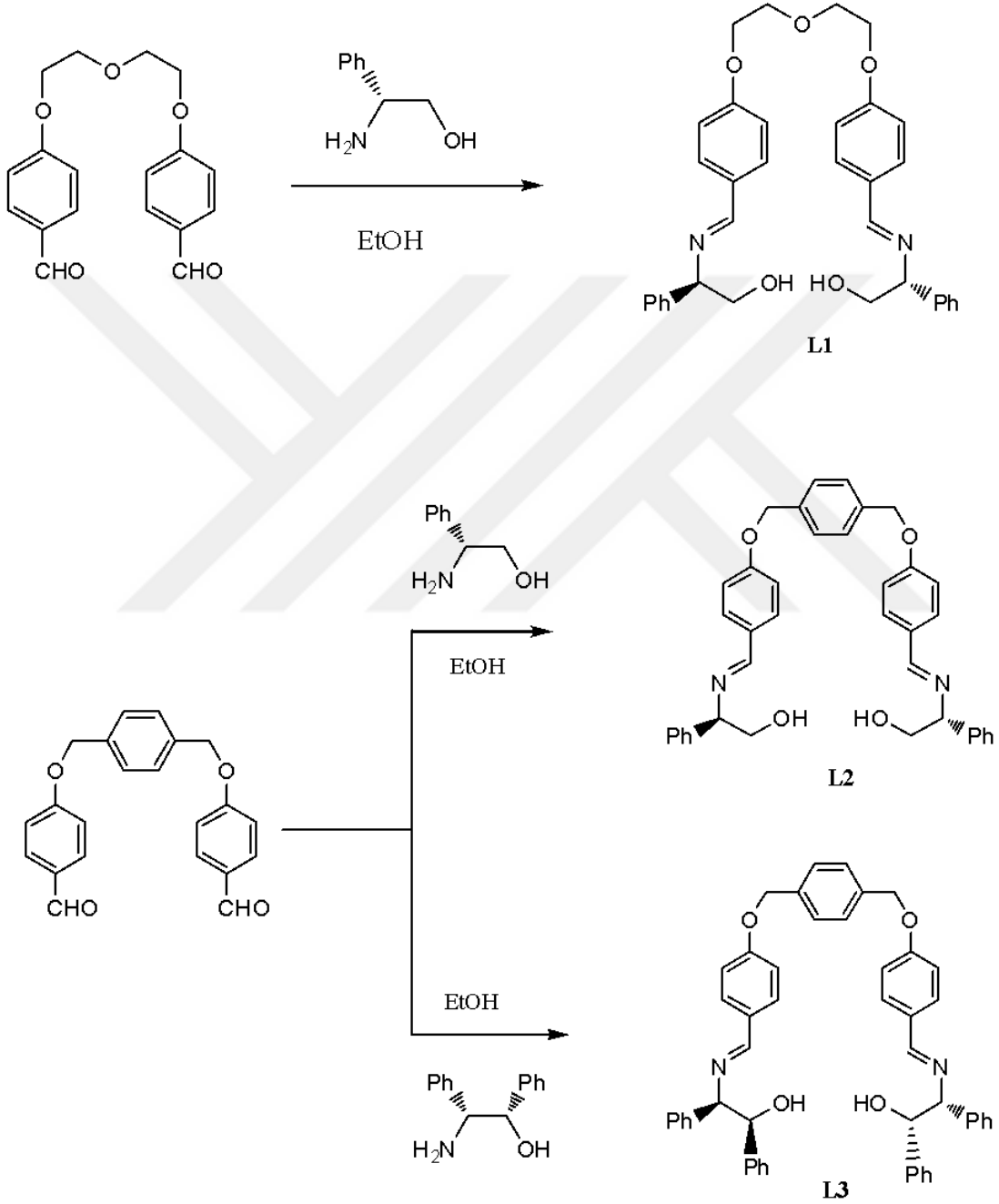
3.2.4. Kiral Schiff Bazı L2'nin sentezi

1,73 g (0,005 mol) di-aldehit **2** ve 1,644 g (0,012 mol) *R*-(-)-fenilglisinol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 °C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan eterle yıkanıp vakumda süzildikten sonra vakum altında kurutuldu, (Çolak ve diğ., 2007.) e.n: 138-140 °C; $[\alpha]_{20}^D = +102,9$ (c 2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.20 (br s, 2H), 3.89–4.02 (m, 4H), 4.47–4.50 (m, 2H), 5.13 (s, 4H), 6.98–7.01 (d, 4H, J 8 Hz), 7.27–7.48 (m, 14H), 7.72–7.74 (d, 4H, J 8 Hz), 8.30 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 67.81, 69.73, 76.09, 114.91, 127.38, 127.43, 127.73, 128.55, 129.20, 130.11, 136.52, 140.91, 160.93, 162.06; IR: ν cm⁻¹ 3503, 3060, 3037, 2934, 2864, 1908, 1645, 1606, 1516, 1459, 1426, 1394, 1317, 1259, 1199, 1073, 1047, 906, 826, 708, 637, 515; C₃₈H₃₆N₂O₄ için hesaplanan analiz değerleri: C, 78.06; H, 6.21; N, 4.79. Bulunan: C, 78.12; H, 6.14; N, 4.73.

3.2.5. Kiral Schiff Bazı L3'ün sentezi

0,7 g (0,002 mol) di-aldehit **2** ve 1,0224 g (0,0048 mol) (1*S*-2*R*)-2 – difenil-etanol 250 ml'lik bir balona alınıp, 100 ml mutlak etanol eklendi. Reaksiyon etkin bir geri soğutucu takılmış bir sistem altında yaklaşık 9 saat boyunca 80 °C altında devam ettirildi. Çözücü evaporatörde uçuruldu, sonra kalan eterle yıkanıp vakumda süzildikten sonra vakum altında kurutuldu, (Çolak ve diğ., 2007) e.n: 122-123 °C, $[\alpha]_{20}^D = +50$ (c 2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (br s, 2H), 4.47–4.49 (d, 2H, J 8 Hz), 5.06–5.19 (m, 6H, Ar–CH₂, Ar–CHOH), 6.97–6.99 (d, 4H, J 8 Hz), 7.24–7.67 (m, 24H), 7.85–7.87 (d, 4H, J 8 Hz), 8.05 (s

2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 69.73, 78.26, 80.86, 114.82, 127.18, 127.46, 127.74, 127.78, 128.18, 128.24, 128.30, 128.42, 128.50, 129.43, 129.92, 136.53, 140.31, 140.71, 160.85, 161.02; IR: ν cm^{-1} 3543, 3063, 3031, 2908, 2883, 2838, 1882, 1645, 1606, 1516, 1459, 1426, 1387, 1310, 1253, 1170, 1112, 1022, 836, 765, 708, 617, 521; $\text{C}_{50}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan analiz değerleri: C, 81.50; H, 6.02; N, 3.80. Bulunan: C, 81.58; H, 6.1; N, 3.72.



Şekil 3.2. Kiral Schiff Bazları L1, L2 ve L3'ün Sentezi

3.3. Komplekslerin Sentezi

3.3.1. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 1'in sentezi

Bakır asetat, (11,7 mg, 0.064 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözöldü. Ligand **L1** (33,7 mg, 0.064 mmol), metanol (10 mL) içerisinde çözöndü. Bu çözeltiye bakır asetat çözeltisi damla damla ilave edildi. Bütün bakır asetat çözeltisi eklendikten sonra, çözelti iki saat 60°C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı ve daha sonra ürün elde etmek için 2 gün oda sıcaklığında bekletildi. Ürün vakumda süzölerek toplandı ve iki kez 3 ile 5 mL soğuk metanol ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu, 0.031 g (%88.9), e.n: 104-106 °C. LC-MS (m/z): 615.06 [M+H] (Hesaplanan; 614.16). FTIR (ν/cm^{-1}): 3034, 2896, 1680, 1599, 1570, 1505, 1424, 1395, 1309, 1251, 1145, 1047, 951, 921, 837, 802, 761. $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{CuN}_2\text{O}_5$ için hesaplanan analiz değerleri: C,59.50; H,4.33; N,4.63. Bulunan: C, 59.28; H, 4.69; N, 4.83.

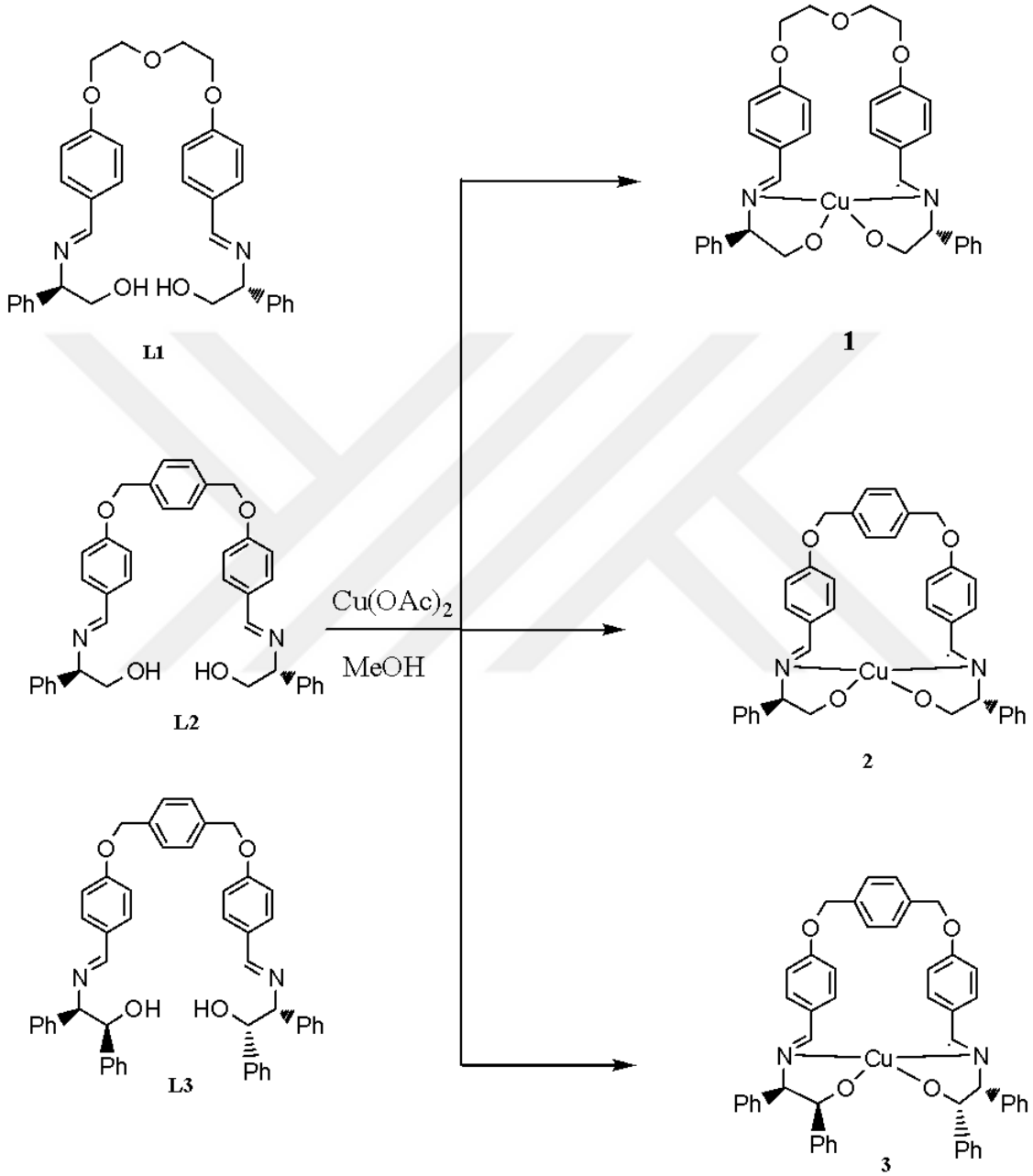
3.3.2. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 2'nin sentezi

Bakır asetat, (10.3 mg, 0.057 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözöndü. Ligand **L2** (33.3 mg, 0.057 mmol), metanol (10 mL) içerisinde çözöndü. Bu çözeltiye bakır asetat çözeltisi damla damla ilave edildi. Bütün bakır asetat çözeltisi eklendikten sonra, çözelti iki saat oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve daha sonra ürün elde etmek için 2 gün oda sıcaklığında bekletildi. Ürün, vakumda süzölerek toplandı ve iki kez 3 ile 5 mL soğuk metanol ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu, 0.036 g (% 82.9), e.n: 122-124 °C. LC-MS (m/z): 647.02 [M+H] (Hesaplanan; 646.24). FTIR (ν/cm^{-1}): 3086, 2938, 2874, 1678, 1600, 1570, 1504, 1420, 1381, 1305, 1243, 1158, 1103, 1048, 997, 886, 827, 796. $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{CuN}_2\text{O}_4$ için hesaplanan analiz değerleri: C, 66.57; H, 4.58; N, 3.70. Bulunan: C, 65.42; H, 4.28; N, 3.39.

3.3.3. Kiral Schiff Bazı-Cu Kompleksi 3'ün sentezi

Bakır asetat, (10.5 mg, 0.058 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözöndü. Ligand **L3** (42.7 mg, 0.058 mmol), metanol (10 mL) içerisinde çözöndü. Bu çözeltiye bakır asetat çözeltisi damla damla ilave edildi. Bütün bakır asetat çözeltisi eklendikten sonra, çözelti iki saat 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı ve daha sonra ürün elde etmek için 2 gün oda sıcaklığında bekletildi. Ürün, vakumda süzölerek toplandı ve iki kez 3 ile 5 mL soğuk metanol ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu, 0.042

g (%79.4), e.n: 123-125 °C. LC-MS (m/z): 799.02 [M+H] (Hesaplanan; 798.43). FTIR (v/cm^{-1}): 3102, 3025, 2966, 2944, 1741, 1678, 1599, 1569, 1503, 1421, 1374, 1306, 1223, 1159, 1040, 999, 904, 827. $C_{50}H_{42}CuN_2O_4$ için hesaplanan analiz değerleri: C, 71.70; H, 4.94; N, 2.99. Bulunan: C, 72.48; H, 4.32; N, 3.27.

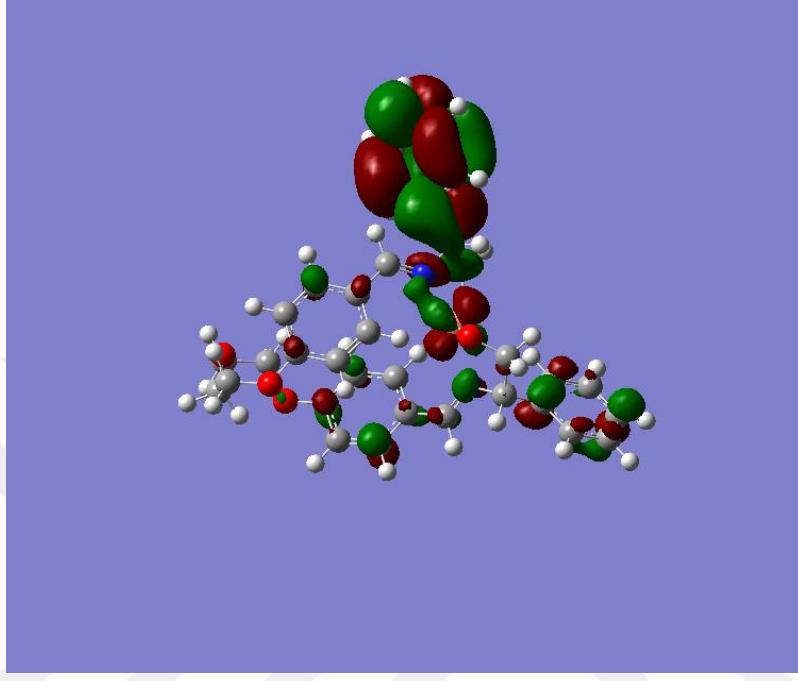


Şekil 3.3. Kompleks 1, 2 ve 3'ün Sentezi

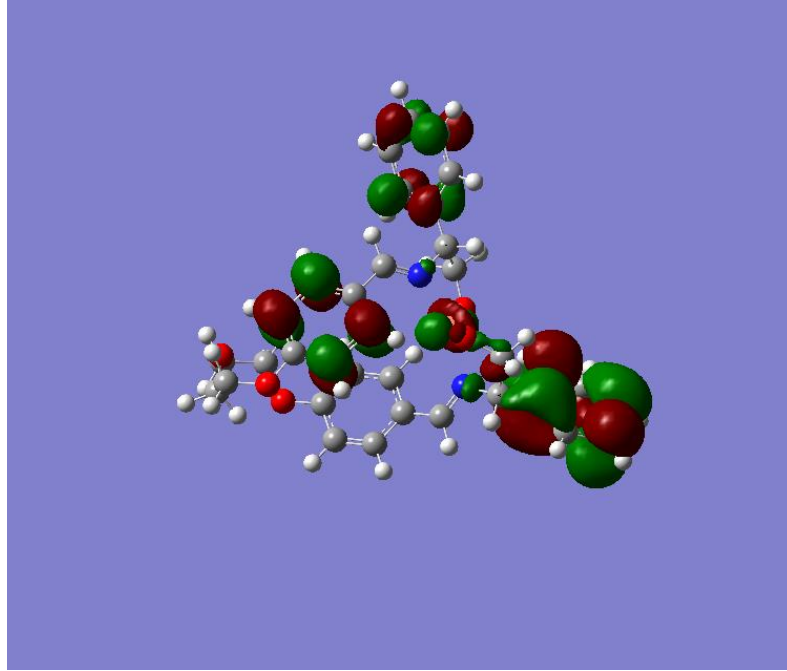
3.4. Teorik Hesaplama Yöntemi

Bütün hesaplamalar Gaussian 03 programı kullanılarak yapılmıştır. İlk basamakta gaz fazında bütün atomlar için ROHF/STO-3G seviyesinde geometriler optimize edilmiştir.

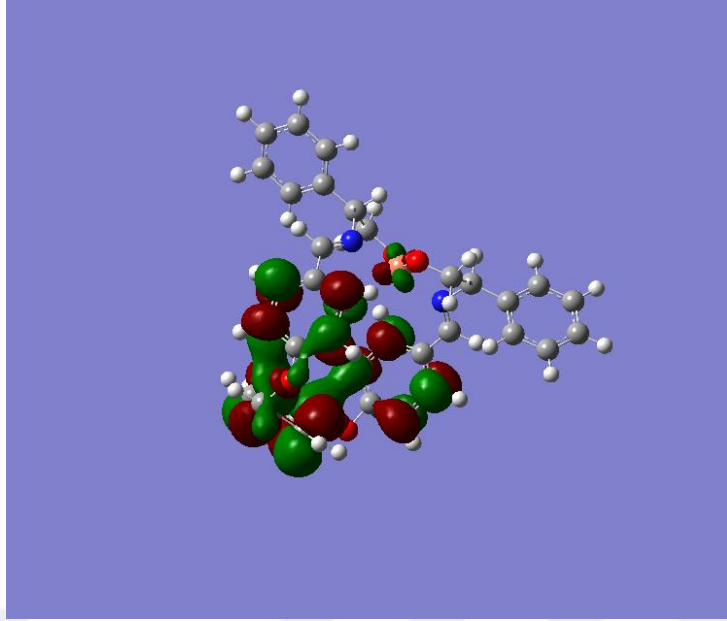
(multiplicity = triplet). İkinci basamakta B3LYP/6-31 (d,p) temel seti ve sonra B3LYP/LANL2DZ temel seti kullanılarak tam geometri optimizasyonu yapılmıştır. Aynı seviyede frekans hesaplamaları, imajinari frekansları olmaksızın temel hale optime olduklarını belirtmektedir.



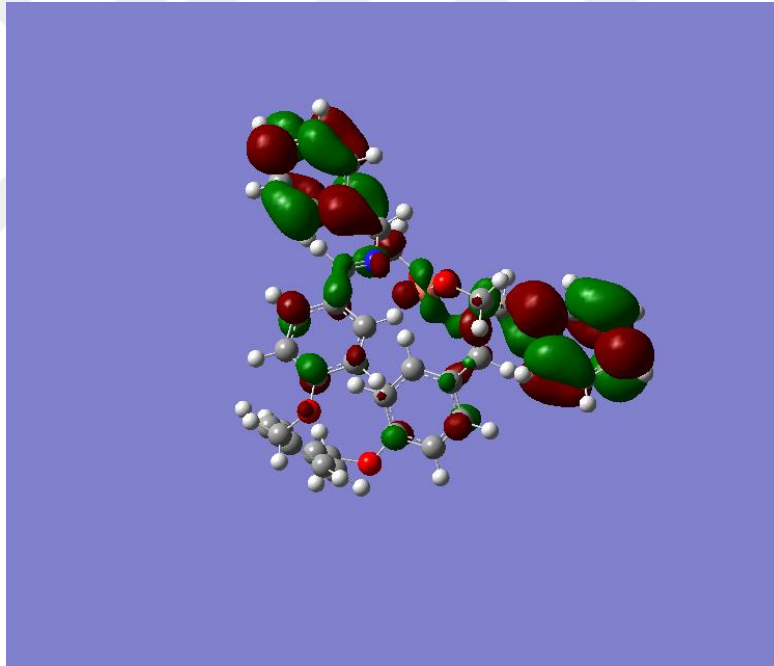
Şekil 3.4. Kompleks 1'in HOMO Görüntüsü



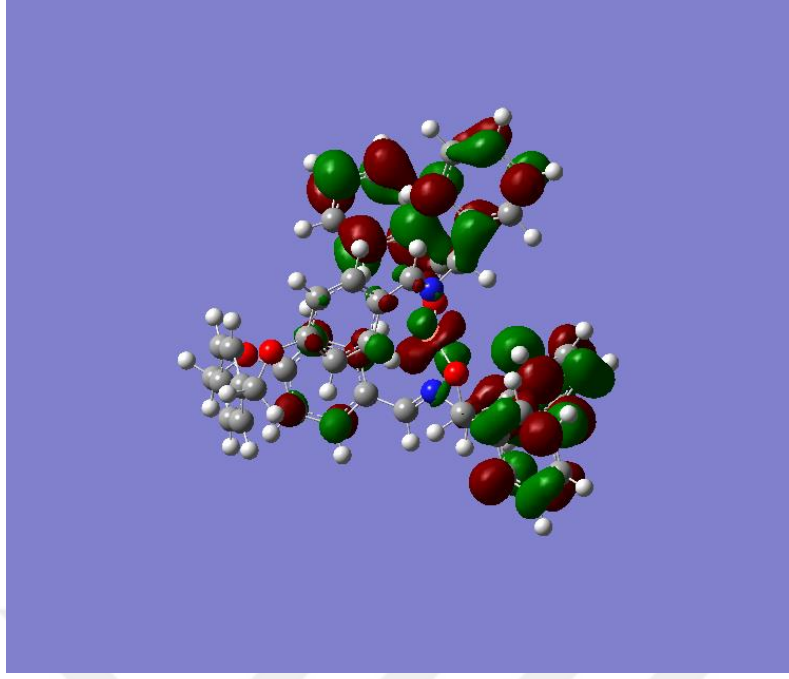
Şekil 3.5. Kompleks 1'in LUMO Görüntüsü



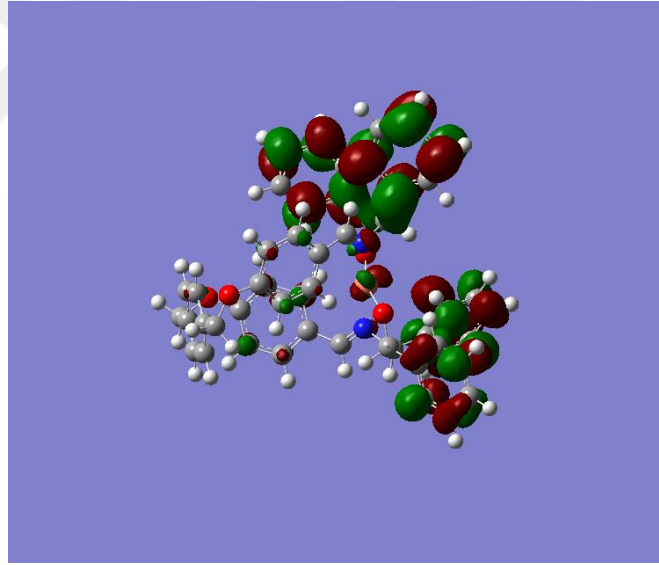
Şekil 3.6. Kompleks 2'in HOMO Görüntüsü



Şekil 3.7. Kompleks 2'in LUMO Görüntüsü



Şekil 3.8. Kompleks 3'in HOMO Görüntüsü



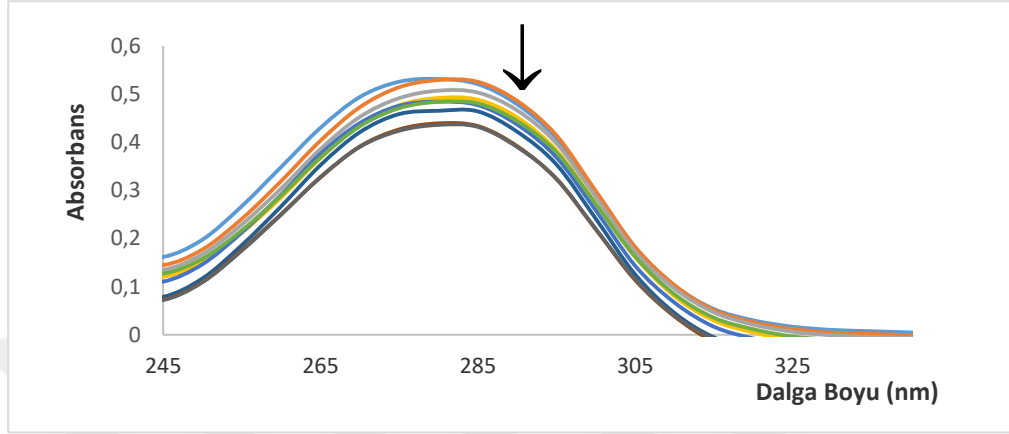
Şekil 3.9. Kompleks 3'in LUMO Görüntüsü

3.5. DNA Bağlanma Çalışmaları

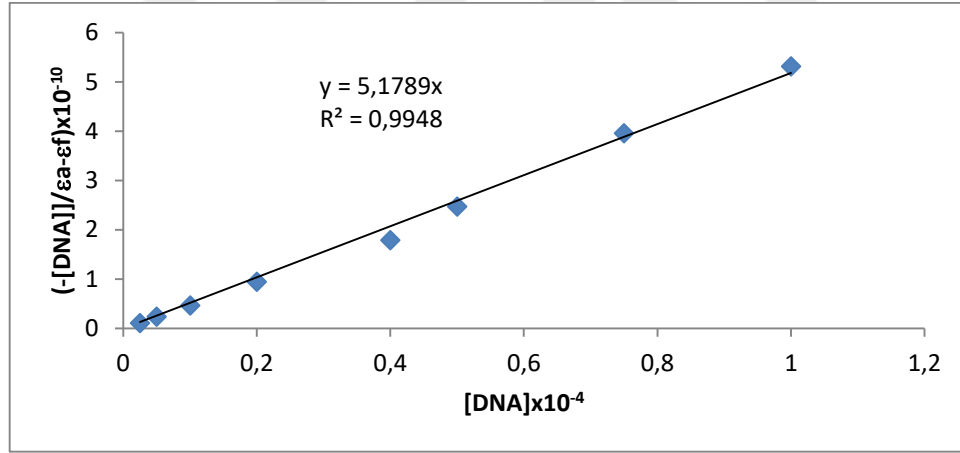
Kiral Schiff bazı komplekslerinin CT-DNA'ya bağlanma kabiliyetleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışılmıştır. DNA bağlanma çalışmaları 5mM Tris (P^H 7.1) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bağlanma sabiti K_b , artan $[DNA]$ oranda kiral Schiff bazı komplekslerine ilavesi ile absorbans K_b spektrumundaki değişimin ölçülmesi ile hesaplanmıştır. Bağlanma sabiti aşağıda verilen denkleme göre hesaplanmıştır. Eşitlik (1)

$$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b (\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (1)$$

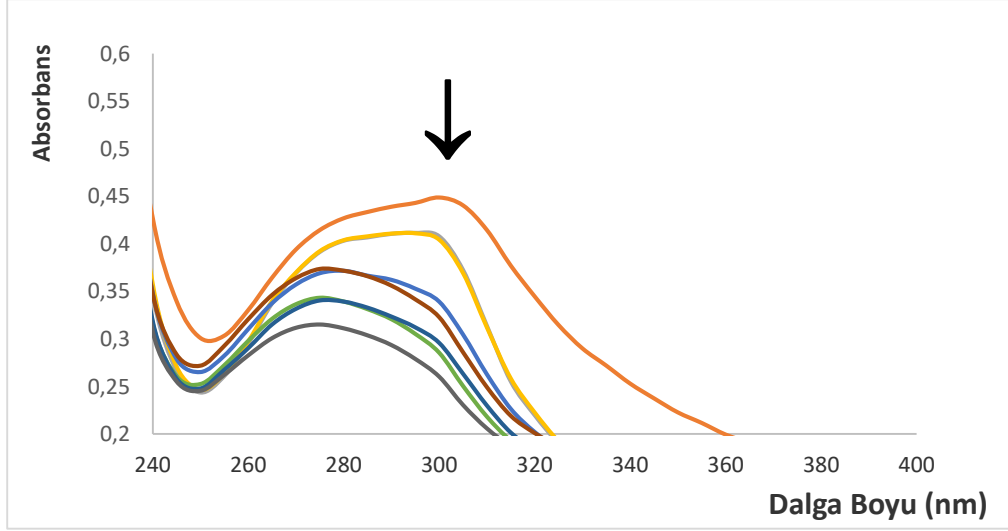
$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ karşı $[DNA]$ grafiği çizildiğinde elde edilen doğruya $1/(\epsilon_b - \epsilon_f)$ eğimi $1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ ise kesim noktasını vermektedir. Eğimin kesim noktasına oranı K_b 'yi vermektedir.



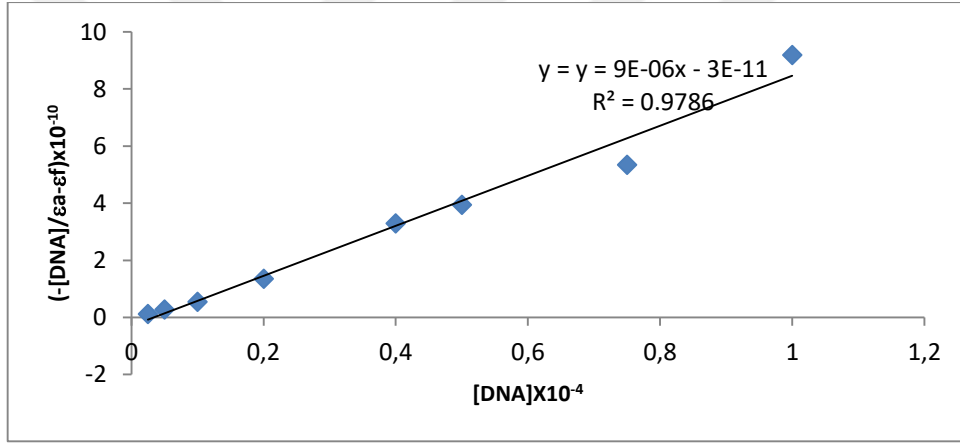
Şekil 3.10. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 1'in (20 μ M) Artan DNA Derişimine (0–100 μ M) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu.



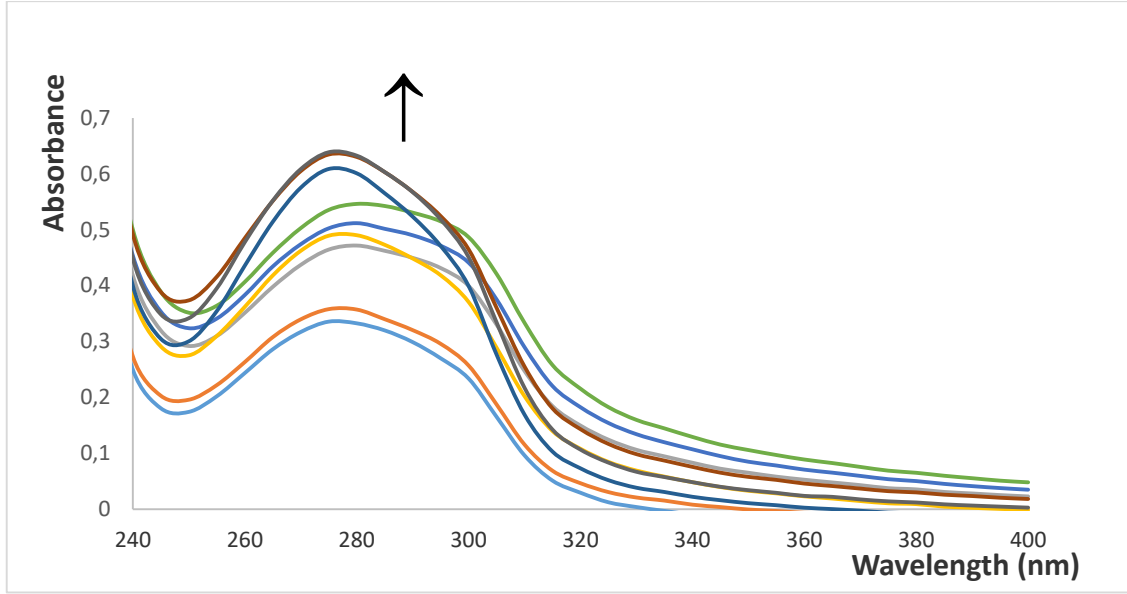
Şekil 3.11. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda $[DNA]/\epsilon_a-\epsilon_f$ Karşı $[DNA]$ Grafiği
 $[Kompleks] = 2 \times 10^{-5} M$, $[DNA] = 0-1 \times 10^{-4} M$



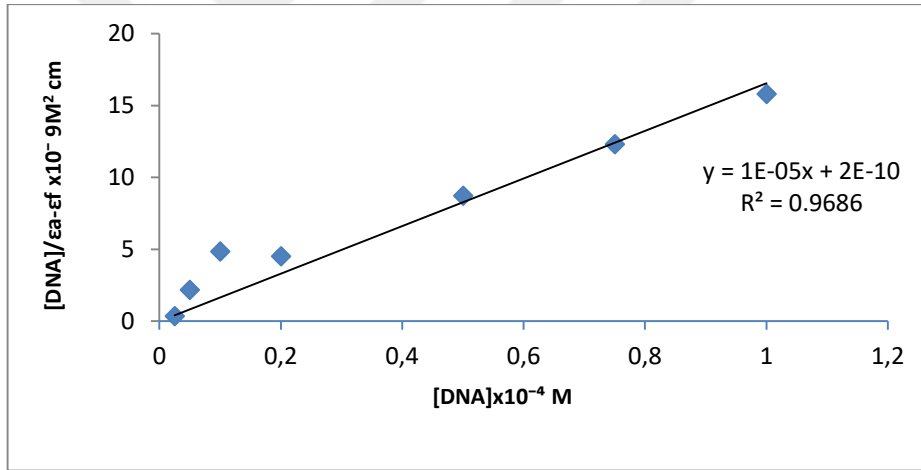
Şekil 3.12. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 2'nin (20 μM) Artan DNA Derişimine (0–100 μM) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu.



Şekil 3.13. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda $[\text{DNA}]/\epsilon a - \epsilon f$ Karşı $[\text{DNA}]$ Grafiği
 $[\text{Kompleks}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$, $[\text{DNA}] = 0 - 1 \times 10^{-4} \text{M}$



Şekil 3.14. Kiral Cu(II) Schiff Bazı Kompleksi 3'ün(20 µM) Artan DNA Derişimine (0–100 µM) Karşı Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçinde Çekilen Absorpsiyon Spektrumu.

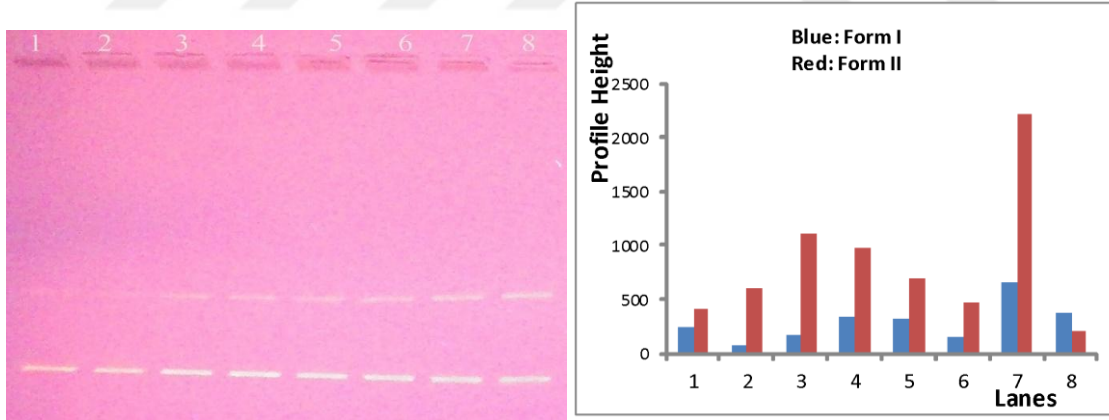


Şekil 3.15. CT-DNA İle Kompleks 1'in Titrasyonunda [DNA]/εa-εf Karşı [DNA] Grafiği
[Kompleks] =2x10⁻⁵M, [DNA] = 0–1x10⁻⁴M

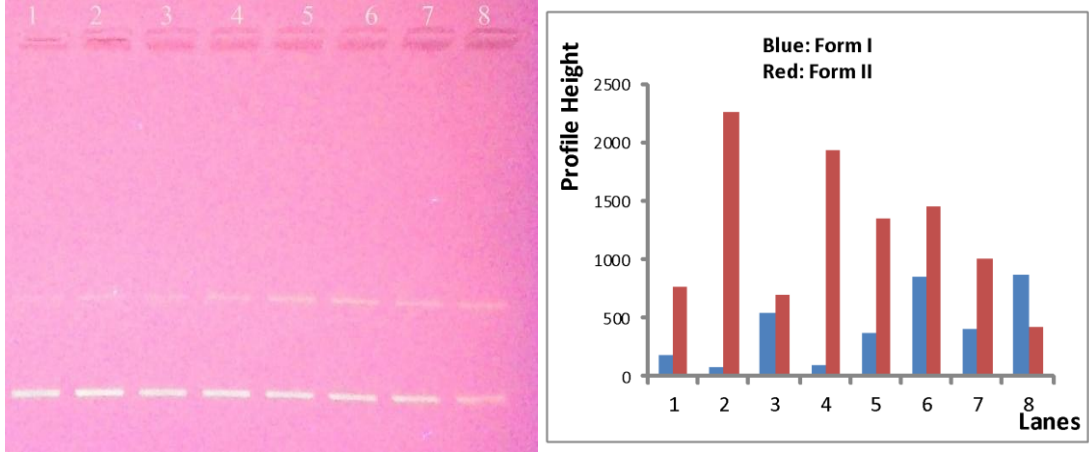
3.6. DNA Kesme Çalışmaları

Elektroforez deneyleri, ds DNA ve super coiled pentry/d-topo plazmid DNA kullanılarak yürütülmüştür. Plazmid DNA Perfect Prep Endo Free Plazmid Maxi Kit kullanılarak saflaştırılmıştır. Saflaştırma işlemlerinde üretici firma talimatlarına uyulmuştur. Saflaştırma işlemi takiben Plazmid DNA miktarı ve saflığı nanodrop® spektrofotometre kullanılarak gerçekleştirilmiş ve hem A₂₆₀, hem de A₂₆₀/A₂₈₀ ve A₂₆₀/A₂₃₀ oranları hesaplanarak kalite kontrolü gerçekleştirilmiştir. A₂₆₀/A₂₈₀> 1.8 ve A₂₆₀/A₂₃₀=1.80 olarak hesaplanmıştır.

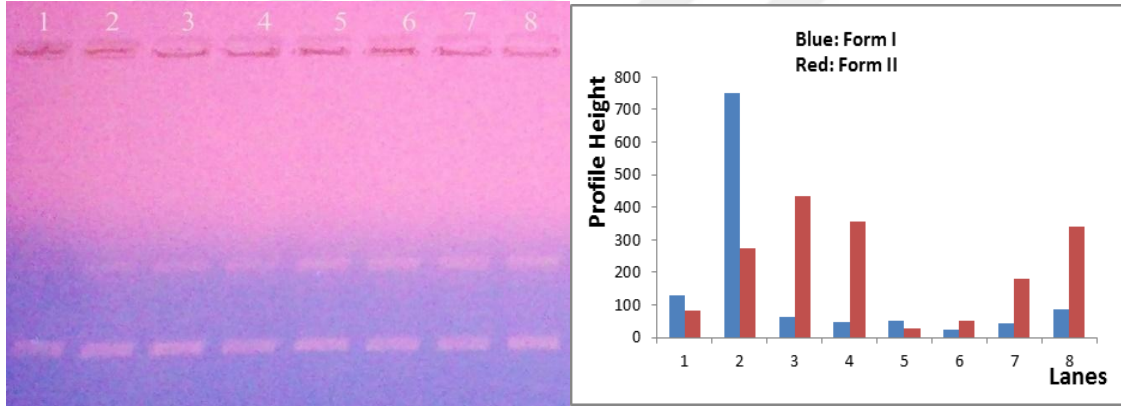
Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri için stok çözelti konsantrasyonu 500 μM dır. Plazmid DNA artan kompleks konsantrasyonları ile (20-150 μM) Tris tampon (pH 7.1) içerisinde 50 μL toplam hacim olacak şekilde hazırlandı. Reaksiyon içeriği: 22 μL plazmid DNA istenilen konsantrasyonu için gerekli miktarda kompleks çözeltisi ve Tris HCl pH 7,1 tampon. Bu şekilde hazırlanan örnekler 12 saat karanlıkta ve 37 °C’de inkübe edildi. Kontrol olarak ise kompleks içermeyen aynı miktar plazmid DNA ve Tris tampon (pH 7.1) içeren karışım kullanıldı. Kontrol örneği de aynı işlemlere tabii tutuldu. DNA kesiminin gerçekleşip gerçekleşmediği ise örneklerin %1 agaroz jel ortamında 1xTris–Asetat–EDTA (TAE) yürütme tamponu kullanılarak gerçekleştirildi. Agaroz jeldeki her bir kuyuya 20 μL reaksiyon karışımı ve 10 μL örnek yükleme tampon ilave edilerek toplam 30 μL yüklendi. Elektroforez 75 V da 90 dakika gerçekleştirildi. Agaroz jelde DNA’nın görünür olması Ethidyum Bromür (10 mg/mL stok) ile sağlandı. Jel dökümantasyonu ve değerlendirilmesi Syngene firmasına ait olan Gene Tools Imaging System Software ile gerçekleştirildi. Bu yazılım her bir kuyuda farklı konsantrasyonlarda kompleksler ile muamele edilmiş aynı miktardaki plazmid DNA’da meydana gelen değişikliklerin bant yoğunluklarını ve sayılarını temel alarak kıyaslanmasını sağlamaktadır. Bu kıyaslanmada referans noktası kompleks içermeyen plazmid DNA örneğidir.



Şekil 3.16. Kompleks 1’in 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmit DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 μM , Çizgi 3: 10 μM , Çizgi 4: 25 μM , Çizgi 5: 50 μM , Çizgi 6:100 μM , Çizgi 7: 150 μM , Çizgi 8:200 μM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri



Şekil 3.17. Kompleks 2'nin 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmid DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 µM, Çizgi 3: 10 µM, Çizgi 4: 25 µM, Çizgi 5: 50 µM, Çizgi 6:100 µM, Çizgi 7: 150 µM, Çizgi 8:200 µM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri



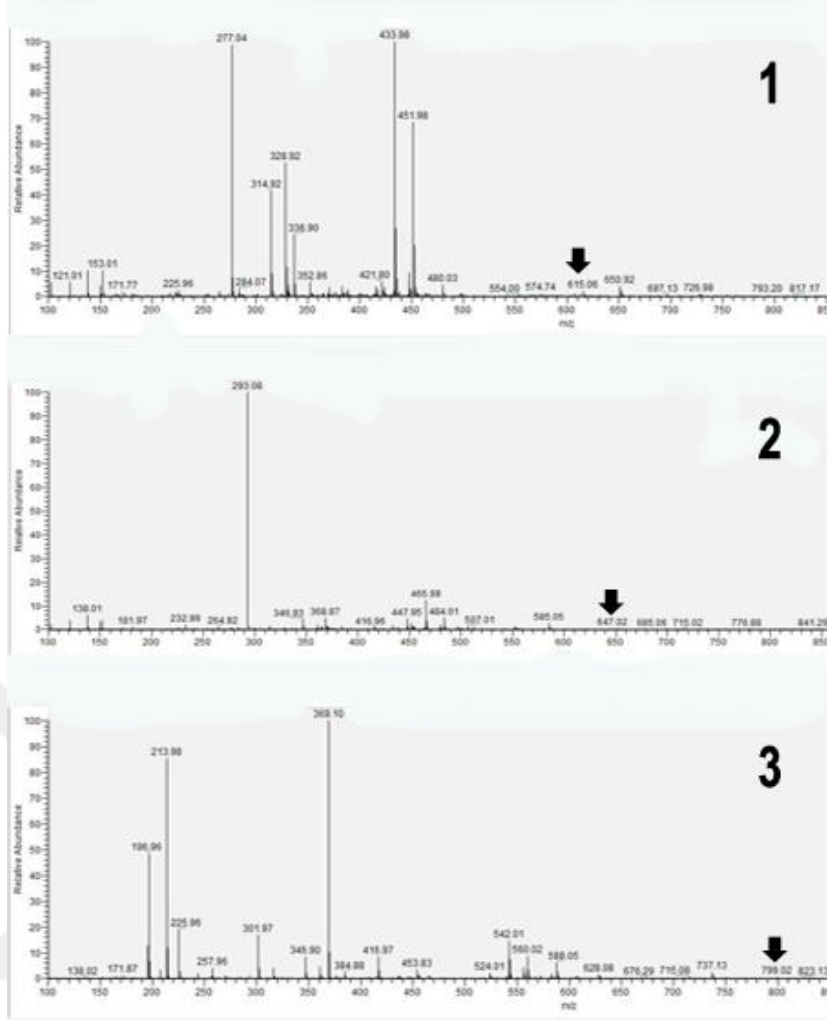
Şekil 3.18. Kompleks 3'ün 37 °C ve 12 Saat İnkübasyon Süresinde Tris Tamponu (5 mM Tris/ 50 mM NaCl, pH 7,5) İçerisinde Plazmid DNA Kesimi (300 ng). Çizgi1: Kontrol DNA; Çizgi 2: 5 µM, Çizgi 3: 10 µM, Çizgi 4: 25 µM, Çizgi 5: 50 µM, Çizgi 6:100 µM, Çizgi 7: 150 µM, Çizgi 8:200 µM (B) Şeritlerin Karşılaştırma Profilleri

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1. Bakır (II) Kompleksinin Yapısı

DMF ($1,00 \times 10^{-3}$ M) içinde çözünen komplekslerin molar iletkenlikleri oda sıcaklığında ölçülmüştür. Molar iletkenlik değerleri (Λ_{mo}) 1 için 12.113, 2 için 11.25 ve 3 için ise 14.45 Sm^2/mol olarak bulunmuştur. Elde edilen düşük iletkenlik verileri bakır (II) komplekslerinin elektrolit olmadıklarını göstermiştir. Komplekslerin manyetik momentleri oda sıcaklığında 1 için 1.92, 2 için 1.85 ve 3 için ise 1.83 olarak bulunmuştur. Bu değerler sadece dönüş tek parçalı bakır (II) komplekslerinin beklenen değerlerine oldukça yakındır ve $3d^9$ elektronik yapı özelliğindedir.

Bakır (II) komplekslerinin ESI-MS spektrası Şekil 4.1'de gösterilmiştir. (1-3) komplekslerinin pozitif modunda kaydedilen spektrası sergilenmiş moleküler iyon olup sırasıyla: 615.06, 647.02 ve 799.02 üst noktasına ulaşmış olup, 1,2 ve 3 için $[M^+H]^+$ iyonlarının mevcudiyetini ortaya koymuştur.

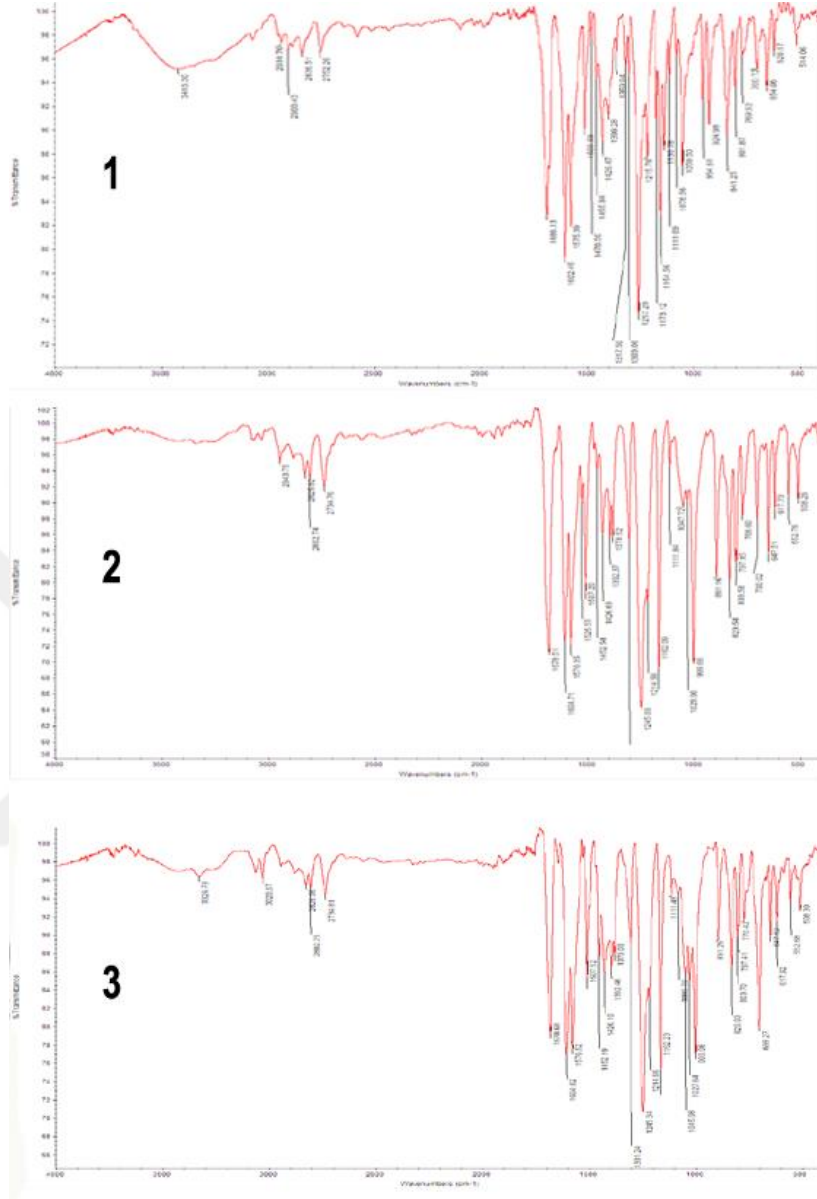


Şekil 4.1. Bakır Komplekslerinin LC-MS Spektrumları

Bu moleküler iyonlar, bakır (II) komplekslerinin [CuL] tipi olarak stokiyometrisini doğrulamışlardır. Kısacası komplekslerin analitik verileri bir 1:1 (Cu:L) molar oranıyla uyum içindedirler.

Değişik kiral amino alkollerden hazırlanan, Schiff baz içeren pek çok bakır (II) komplekslerinin sentezleri ve tek kristal X-ray yapıları metinde yazılmıştır. Bu komplekslerde, Schiff bazları bakır (II) iyonu ile imin, azot atomu ve protondan arındırılmamış ya da protondan arındırılmış alkoksil oksijen ile koordinasyon yapabilmektedir. Değişik bakır tuzlarının farklı geometrilerde arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada, sentezlerde bakır (II) asetat ve trimetilamin kullanılmıştır ve protondan arındırma oluşmuştur. Kompleks 1'in ¹H-NMR spektrumu az çözünmeden dolayı burada verilmemiş olup protondan arınmayı doğrulamıştır. İlaveten gerilme titreşiminin V_{OH}- ortadan kalkması

(Şekil 4.2) 3550-3550 cm^{-1} geniş aralığı bandındaki kompleks formasyonlu Schiff bazları da protondan arınmayı doğrulamaktadır.

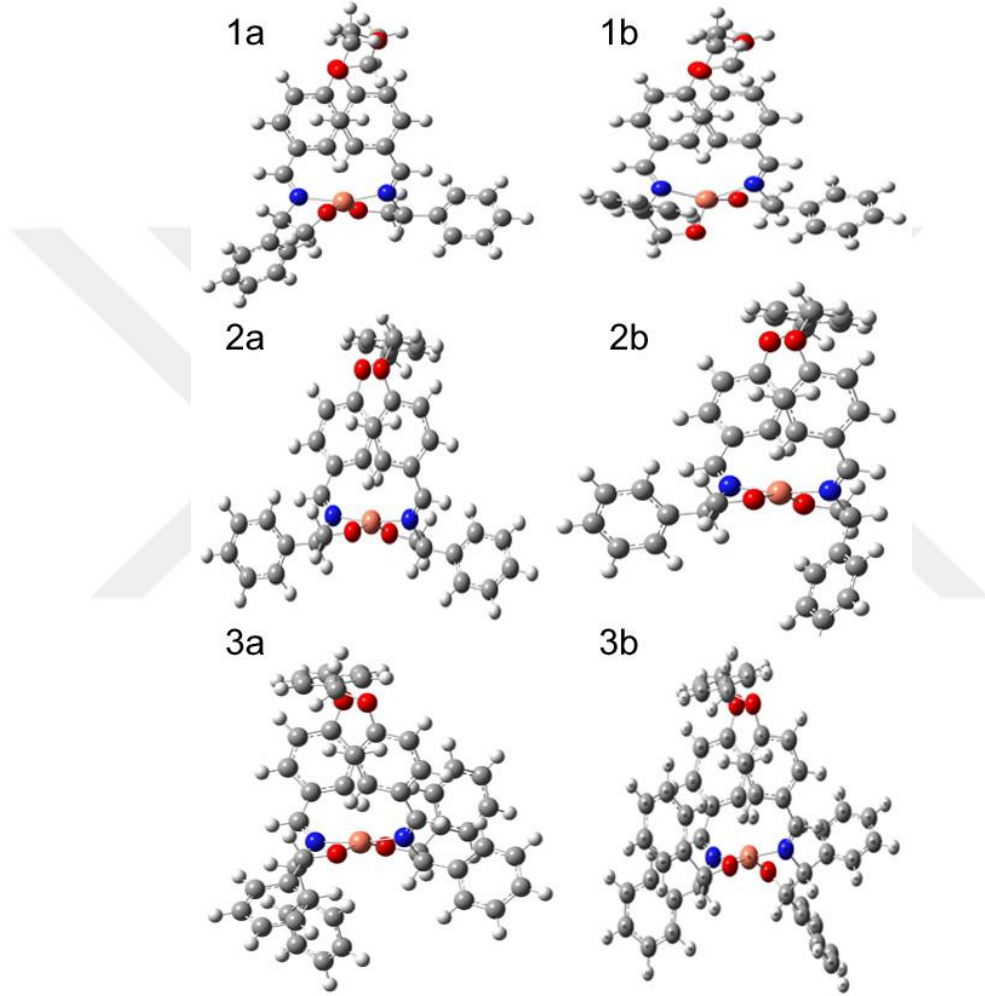


Şekil 4.2. Bakır Komplekslerinin FT-IR Spektrumları

Bu tespitler temelinde, iki azot atomuna ve iki protondan arındırılmış alkoksi oksijen atomu olan dört dişli Schiff bazlı ligantları taşıyan dört koordineli bakır kompleksleri (1-3) için önerilmiştir.

Önerilen komplekslerin (1-3) geometri optimizasyonu değişik başlangıç geometrileri için B3LYP/3-21 G (d) seviyesinde yapılmış ve birkaç yerel küçüklükler bulunmuştur.

Daha sonra, iki tane düşük enerjili konformer seçilerek B3LYP/6-31G (d,p) seviyesinde optimize edilmiştir. Şekil 4.3' te onların optimize edilmiş yapıları gösterilmiştir. Tablo 4.1'de hesaplanmış elektronik enerjileri, bazı seçilmiş bağ açıları ve bağ uzunlukları verilmiştir. Cu-N ve Cu-O 'nun hesaplanmış bağ uzunluğu benzer bakır (II) komplekslerinden elde edilen tek kristal X-ray verileriyle uyum içinde olduğu açıklanmıştır.



Şekil 4.3. B3LYP/6-31G(D,P) ile Hesaplanan Komplekslerin Optimize Edilmiş Yapıları.

Tablo 4.1. Bakır (II) Komplekslerinin İki Yapısı İçin DFT/B3LYP/6-31G(D,P) İle Optimize Edilmiş Toplam Elektronik Enerjileri (Hartrees), Seçilmiş Bağ Açılı (°) Ve Bağ Uzunlukları (Å).

| | $E_{\text{elektronik}}$ (a.u) | O-Cu-O (Derece) | N-Cu-N (Derece) | Cu-N (Å) | Cu-O (Å) |
|-----------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------------|
| 1a | -3442.0434 | 152.65 | 161.22 | 2.01 | 1.88 |
| 1b | -3442.0315 | 115.00 | 122.18 | 1.99 | 1.85 |
| 2a | -3519.2707 | 158.13 | 170.06 | 2.01 | 1.87 |
| 2b | -3519.2695 | 153.58 | 169.97 | 2.01 | 1.87 |
| 3a | -3981.3856 | 159.65 | 173.16 | 2.02 | 1.88 |
| 3b | -3981.3802 | 153.03 | 170.67 | 2.02 | 1.89 |

Tablo 4.1’de de görüldüğü gibi üç kompleks için (1-3), (a) yapıları, (b) yapılarından daha düşük enerjiye sahiptirler. (a) ve (b) ‘nin önceki geometrileri sırasıyla kare düzlem ve düzgündörtgen yapılarıdır. Hâlbuki optimizasyondan sonra her ikisinin de şekli bozulmuş kare düzlem geometrisine dönmüşlerdir. (a) ‘nın O-Cu-O ve N-Cu-N bağ açıları, kendine benzeyen (b) ‘den daha geniştir. Şayet başlangıç geometrisi olarak düzgün sekiz yüzlü yapıya ilaveten Schiff bazının iki fenolik oksijen atomu alınsaydı, optimizasyondan sonra sahte kare düzlem yapıya dönüşürdü. Bu yapıda Cu-O uzaklığı 6,5 Å Olarak hesaplanmış ve Cu ile fenolik oksijen atomları arasında bir bağın olmadığını göstermiştir. (a)‘nın optimize temel hal geometrilerinin uyumlu titreşim frekansları DFT/B3LYP/6-31 G (d,p), kullanarak hesaplanmıştır. Hesaplanan IR spektrası (Tablo 4.2), deneysel IR spektrası (Tablo 4.2) ile iyi bir uyum göstermiştir. Farklılıklar, gaz halindeki izole komplekslere nazaran katı haldeki yapının paketlenme etkisine bağlanmıştır. İkinci neden de hesaplanmış değerler, uyumlu frekanslardır oysa deneysel değerler uyumsuz titreşim değerleri içermektedir. Bununla birlikte spektral örnekler, önerilen yapıları doğrularcasına birbirlerine oldukça benzerler. Hesaplanmış dalga boylarının, deneysel denkliklerinden daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir, bu nedenden dolayı deneysel ölçüm faktörleri, deneysel verilerle oldukça daha iyi bir uyum elde etmek için kullanılmaktadır. Biz 0,98-0,96 ölçüm faktörlerini

kullandık. Sonrasında en yüksek yoğunlukları eşleştirerek ve pik ölçekli frekansları kullanarak titreşim modlarını kıyasladık ve belirttik.

Komplekslerin seçilmiş titreşimsel modlarının (40 km/mol 'den daha yüksek yoğunluktakiler için) deneysel ve hesaplanmış dalga sayıları tablo 4.2 'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Komplekslerin Seçilmiş Titreşim Modlarının Deneysel ve Hesaplanmış Dalga Boyları

| 1 | | 2 | | 3 | | Frekans |
|----------|------------|----------|------------|----------|------------|---------------------------------------|
| Deneysel | Hesaplanan | Deneysel | Hesaplanan | Deneysel | Hesaplanan | |
| - | 3202 | - | 3199 | 3028 | 3204 | $\nu_{CH(ar)}$ |
| - | 3199 | - | 3173 | - | 3198 | $\nu_{CH(ar)}$ |
| - | 3147 | - | 3138 | - | 3151 | $\nu_{CH(ar)}$ |
| 2935 | 3056 | 2943 | 3052 | 2945 | 3053 | ν_{CH_2} |
| 2836 | 2970 | 2825 | 2900 | 2826 | 2947 | ν_{CH_2} |
| 2752 | 2907 | 2734 | 2899 | 2734 | 2847 | ν_{CH_2} |
| 1686 | 1716 | 1678 | 1718 | 1678 | 1714 | $\nu_{C=N}$ |
| 1602 | 1661 | 1604 | 1660 | 1604 | 1665 | ν_{halka} |
| 1575 | 1659 | 1576 | 1659 | 1576 | 1660 | ν_{halka} |
| 1509 | 1657 | 1507 | 1656 | 1507 | 1658 | ν_{halka} |
| 1426 | 1496 | 1426 | | 1426 | 1460 | $\delta_{CH(ar)}$ |
| 1399 | 1470 | 1392 | | 1392 | 1395 | $\delta_{CH(ar)+}$ δ_{CH_2} |
| 1359 | 1365 | 1378 | | 1379 | 1361 | $\delta_{CH(ar)+}$ δ_{CH_2} |
| 1257 | 1286 | 1245 | 1286 | 1245 | 1287 | $\delta_{CH_2+\delta_{CH(ar)}}$ |
| 1173 | 1207 | 1162 | 1202 | 1162 | 1202 | $\delta_{CH(ar)}$ köprü |

Tablo 4.2 (devam)

| | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|---|
| 1111 | 1130 | 1111 | 1132 | 1111 | 1132 | $\nu_{C-O}(\text{alkoksi})$ + $\delta_{CH}(\text{ar})$ |
| 1078 | 1109 | 1080 | 1098 | 1080 | 1097 | $\nu_{C-O}(\text{alkoksi})$ + $\delta_{CH}(\text{ar})$ |
| 1050 | 1082 | 1047 | 1062 | 1045 | 1060 | $\nu_{C-O}(\text{fenolik})$ |
| - | - | 1028 | 1044 | 1027 | 1043 | $\delta_{CH}(\text{ar})$ |
| - | - | 1000 | 1013 | 999 | 1012 | $\delta_{CH}(\text{ar})$ + δ_{CH2} |
| 954 | 964 | - | - | - | - | δ_{C-N} |
| 924 | 934 | 891 | 902 | 891 | 902 | $\delta_{CH2}(\text{alifatik})$ + |
| 841 | 850 | 829 | 846 | 829 | 845 | $\delta_{CH2}(\text{alifatik})$ |
| 801 | 816 | 803 | 829 | 803 | 828 | γ_{CH} (ar- köprü) |
| 769 | 788 | 797 | 819 | 797 | 819 | γ_{CH} (ar- köprü) |
| 700 | 717 | 769 | 783 | 770 | 783 | γ_{CH} (ar- terminal) |
| 654 | 662 | 647 | 846 | 647 | 659 | $\gamma_{\text{halka}}(\text{ar})$ |
| 620 | 653 | 617 | 631 | 617 | 632 | $\gamma_{\text{halka}}(\text{ar})$ |
| 514 | 554 | 552 | 574 | 552 | 574 | $\nu_{as}Cu-O$ |
| - | - | 508 | 522 | 508 | 522 | $\gamma_{\text{gövde}}$ |

* ν : gerilme, δ : düzlemde-bükülme, γ : düzlem dışında bükülme

4.2. DNA Bağlanma Çalışmaları

Bakır (II) komplekslerinin (20 μM) ile 0 ile 100 μM CT-DNA derişiminde yapılan titrasyonun spektrumları şekil 3.10 – 3.15'te gösterilmiştir. 250-300 nm ($\lambda_{\text{max}}=280$ nm' dir.) aralığındaki absorpsiyon spektrumları bakır (II) komplekslerinin $\pi-\pi^*$ aromatik halkaların

geçişine denk gelmektedir. Şekil 3.10 – 3.15'te görüldüğü gibi 280 nm yüksekliğindeki bağ (1) ve (2) için yavaş yavaş düşmekte fakat (3) için ise yükselmektedir.

CT-DNA ile titre edildiğinde, kompleks 1, hafif hipokromik ve dar batokromik etkiler sergilerken, kompleks 2, anlamlı hipokromik ve büyük batokromik etki göstermektedir. Kompleks 3 ise hafif hiperkromik ve dar hipokromik etkiler göstermektedir. Hipokromizm, baz çiftlerinin çift sarmalda paralel istiflenmesiyle meydana gelir ve interkalasyonun varlığına veya 1 ve 2 için son kısmi interkalasyona işaret etmektedir. Hipokromun derecesi genellikle etkileşimin gücüyle orantılıdır. Oysa hiperkromizm, 1,2-şerit-arası çapraz bağlanmasından kaynaklanan çift sarmalda paralel istiflenme miktarındaki azalmanın bir göstergesidir. Hiperkromizmin boyutu, kısmi veya interkalasyonel olmayan bağlanma modlarının göstergesidir (Tablo 4.3). Bu komplekslerin DNA-bağlama kuvvetlerini karşılaştırmak için, bağlanma sabitleri K_b absorbanstaki değişikliklerden belirlenmiştir. K_b değerleri sırasıyla 2.46×10^5 (1), 5.41×10^5 (2) ve 7.00×10^4 (3) olarak bulunmuştur. K_b değerinin, aromatik kısmın 2'deki köprünün üzerindeki alifatik eter grubu ile değiştirildiği zaman arttığı görülmüştür.

Tablo 4.3. CT DNA'ya Bağlanan Komplekslerin Absorpsiyon Spektroskopik özellikleri

| Komleks | Absorbansdaki Değişim | Kayma | Kayma $\Delta\lambda$ | K_b/ M^{-1} |
|---------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| 1 | Haypokromizm | Bathokromik | +5 | 2.46×10^5 |
| 2 | Haypokromizm | Bathokromik | +25 | 5.41×10^5 |
| 3 | Hipokromizm | Hipsokromik | -5 | 7.00×10^4 |

4.3. Plasmid DNA Kesme

Süper sarmal pentri / d-topo plazmid DNA'sı için komplekslerin DNA bölünme aktivitesi jel elektroforezi ile araştırılmıştır. CT- DNA elektroforeze maruz kaldığında, bozulmamış süper sarılı formda (Form I) göreceli göç gözlemlenecektir. Eğer bir iplikçikte kesme yapılırsa (çentiklenme), süper-sarılmış form gevşer ve daha yavaş hareket eden tek-biçimli bir biçim oluşturur (Form II). Her iki şerit de yarılırsa, Form I ve Form II arasında hareket eden çift çizgili bir doğrusal form (Form III) üretilecektir.

Şekil 3.17 – 3.18’de artan konsantrasyonlu (5-200 μM) komplekslerin (1-3) plazmid DNA elektroferogram izleri verilmiştir. Komplekslerin DNA bölünme aktivitesi konsantrasyona bağlı olmadığı görülmektedir. Form I ila Form II’ye dönüşüm yüzdesi çoğunlukla 2 çizgisinde (10 μM) iken, maksimum dönüşüm, kompleks 1 için 150 μM ’de (çizgi 7) gözlemlenmiştir (Şekil 3.17).

Kompleks 2, en iyi aktiviteyi 5 μM konsantrasyonda göstermiştir (Şekil 3.17, satır 2) Kompleks 3 ise Form II için en iyi aktiviteyi 10 μM ’da göstermektedir (Şekil 3.18, satır 3). Bu sonuçlar bağlama yeteneklerine uymamaktadır.

4.4. SONUÇ

Çalışmada kiral amino alkoller kullanılarak üç yeni kiral Schiff bazları sentezlenmiş ve bu ligandlardan 3 adet mononükleer bakır (II) kompleksleri hazırlanmıştır. Analitik ve deneysel veriler Schiff bazlarının, ikisi imin azot ve ikisi protondan arındırılmış alkoksi-oksijen atomu olmak üzere dört atom ile Cu(II)’ ye koordine olduğunu göstermektedir. Protondan arındırma, trimetilamin’in reaksiyon karışımına ilave edilmesiyle elde edilmiştir. Gaz fazındaki B3LYP/6-31G (d-p) ile yapılan geometrik optimizasyon, komplekslerin bozulmuş kare düzlem yapısında olduğunu göstermektedir. Deneysel IR spektrasıyla, komplekslerin hesaplanmış uyumlu titreşim frekanslarından elde edilen teorik IR spektrası arasındaki benzerlik önerilen yapıları doğrulamaktadır.

Bu komplekslerin CT-DNA bağlanma aktiviteleri, absorpsiyon titrasyon yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Hipokrom ve batokromik etkiler sergileyen kompleks 1 ve 2 için interkalasyon önerilmiştir. Oysa 3 hafif hiperkromik etki ve hipokromik olan karmaşık bir etki göstermektedir.

Komplekslerin bağlama sabitleri K_b , $2 > 1 > 3$ düzeninde belirlenmiştir. DNA bağlanma değerlerinde fenil grubunun sayısı önemli bir rol oynamaktadır. 2’ deki bağlanma köprüsünde aromatik kısım alifatik eter grubuyla yer değiştirdiğinde K_b değeri artmıştır. Bununla birlikte, iki fenil grubu 3. yapıya katıldığında K_b değeri azalmaktadır. Molekül hacmindeki artış, ters bir etkiye neden olmaktadır.

Plazmid pentry/d-topo plazmid DNA kullanarak yapılan derişim temelli DNA yarma deneyleri de yapılmıştır. Kompleks 2 en iyi DNA yarma aktivitesini (5 μM) göstermiştir.

Deneysel sonuçlar DNA kesme aktiviteleriyle, DNA bağlama yetenekleri arasında karşılıklı bir korrelasyon olmadığını göstermektedir.



KAYNAKÇA

- Adsule, S., Barve, V., Chen, D., Ahmed, F., Dou, Q. P., Padhye, S., & Sarkar, F. H., 2006, Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2 carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*, 49(24), 7242-7246.
- Ahmed, N., Riaz, M., Ahmed, A., & Bhagat, M., 2015, Synthesis, characterisation, and biological evaluation of Zn (II) complex with tridentate (NNO Donor) schiff base ligand. *International Journal of Inorganic Chemistry*, 2015.
- Akbayeva, D. N., Gonsalvi, L., Oberhauser, W., Peruzzini, M., Vizza, F., Brüggeller, P., ... & Bergamo, A., 2003, Synthesis, catalytic properties and biological activity of new water soluble ruthenium cyclopentadienyl PTA complexes [(C 5 R 5) RuCl (PTA) 2](R= H, Me; PTA= 1, 3, 5-triaza-7-phosphaadamantane). *Chemical Communications*, (2), 264-265.
- Al Zoubi, W., 2013, Biological activities of Schiff bases and their complexes: a review of recent works. *International Journal of Organic Chemistry*, 3(03), 73.
- Alizadeh, R., Afzal, M., & Arjmand, F., 2014, In vitro DNA binding, pBR322 plasmid cleavage and molecular modeling study of chiral benzothiazole Schiff-base-valine Cu (II) and Zn (II) complexes to evaluate their enantiomeric biological disposition for molecular target DNA. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 131, 625-635.
- Arjmand, F., & Muddassir, M., 2010, Design and synthesis of heterobimetallic topoisomerase I and II inhibitor complexes: In vitro DNA binding, interaction with 5'-GMP and 5'-TMP and cleavage studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 101(1), 37-46.
- Arjmand, F., Muddassir, M., & Yousuf, I., 2014, Design and synthesis of enantiomeric (R)- and (S)-copper (II) and diorganotin (IV)-based antitumor agents: Their in vitro DNA binding profile, cleavage efficiency and cytotoxicity studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 136, 62-71.
- Arjmand, F., Muddassir, M., Zaidi, Y., & Ray, D., 2013, Design, synthesis and crystal structure determination of dinuclear copper-based potential chemotherapeutic drug

entities; in vitro DNA binding, cleavage studies and an evaluation of genotoxicity by micronucleus test and comet assay. *MedChemComm*, 4(2), 394-405.

Ashraf, M. A., Mahmood, K., Wajid, A., Maah, M. J., & Yusoff, I., 2011, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *IPCBE*, 10, 1-7.

Avery, O. T., MacLeod, C. M., & McCarty, M., 1944, Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *Journal of experimental medicine*, 79(2), 137-158.

Azam, M., Warad, I., Al-Resayes, S. I., Alzaqri, N., Khan, M. R., Pallepogu, R., & Shakir, M., 2013, Synthesis and structural characterization of Pd (II) complexes derived from perimidine ligand and their in vitro antimicrobial studies. *Journal of Molecular Structure*, 1047, 48-54.

Balaban, A. T., Oniciu, D. C., & Katritzky, A. R., 2004, Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chemical reviews*, 104(5), 2777-2812.

Boerner, L. J., & Zaleski, J. M., 2005, Metal complex–DNA interactions: from transcription inhibition to photoactivated cleavage. *Current opinion in chemical biology*, 9(2), 135-144.

Bradshaw, T. D., Chua, M. S., Orr, S., Matthews, C. S., & Stevens, M. F. G., 2000, Mechanisms of acquired resistance to 2-(4-aminophenyl) benzothiazole (CJM 126, NSC 34445). *British journal of cancer*, 83(2), 270.

Caner, V., & Çarlı, K. T., 2001, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Pcr) ve Bazı Tavuk İnfeksiyonlarındaki Yeri. *J Fac Vet Med*, 20, 137-145.

Chargaff, E., Magasanik, B., Vischer, E., Green, C., Doniger, R. & Elson, D. 1950, *J. biol. Chem.* 186, 51.

Chen, I., & Dubnau, D., 2004, DNA uptake during bacterial transformation. *Nature Reviews Microbiology*, 2(3), 241-247.

Corradini, R., Sforza, S., Tedeschi, T., & Marchelli, R., 2007, Chirality as a tool in nucleic acid recognition: principles and relevance in biotechnology and in medicinal chemistry. *Chirality*, 19(4), 269-294.

- Cowan, J. A., 2001, Chemical nucleases. *Current opinion in chemical biology*, 5(6), 634-642.
- Cozzi, A., Corsi, B., Levi, S., Santambrogio, P., Biasiotto, G., and Arosio, P., 2004. Analysis of the biologic functions of H- and L-ferritins in HeLa cells by transfection with siRNAs and cDNAs: evidence for a proliferative role of L-ferritin. *Blood* 103, 2377–2383. doi: 10.1182/blood-2003-06-1842
- Crabtree, R. H., 2009, *The organometallic chemistry of the transition metals*. John Wiley & Sons.
- Çolak, M., Aral, T., Hoşgören, H., Demirel, N., (2007) Synthesis of novel chiral Schiff-base ligands and their application in asymmetric nitro aldol (Henry) reaction, *Tetrahedron Asymmetry*, 18, 1129–1133.
- Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â., 2011, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2(1), 1-8.
- De Clercq, B., & Verpoort, F., 2002, Atom transfer radical polymerization of vinyl monomers mediated by Schiff base ruthenium–alkylidene catalysts and the adventitious effect of water in polymerizations with the analogous cationic complexes. *Macromolecules*, 35(24), 8943-8947.
- Dhara, K., Roy, P., Ratha, J., Manassero, M., & Banerjee, P., 2007, Synthesis, crystal structure, magnetic property and DNA cleavage activity of a new terephthalate-bridged tetranuclear copper (II) complex. *Polyhedron*, 26(15), 4509-4517.
- Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S. K., & Srivastava, S. K., 2011, Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Advances in Biological Research*, 5(3), 120-144.
- Fabbrizzi, L., & Poggi, A., 2013, Anion recognition by coordinative interactions: metal–amine complexes as receptors. *Chemical Society Reviews*, 42(4), 1681-1699.
- Farrell, N., 2002, Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 232(1-2), 1-4.
- Franklin, R. E. & Gosling, R. G. 1953, Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 171, 740–741.

- Fei, Q., Xia, R., & Meyers, B. C., 2013. Phased, secondary, small interfering RNAs in posttranscriptional regulatory networks. *The Plant Cell*, 25(7), 2400-2415.
- Ganeshpandian, M., Loganathan, R., Suresh, E., Riyasdeen, A., Akbarsha, M. A., & Palaniandavar, M., 2014, New ruthenium (II) arene complexes of anthracenyl-appended diazacycloalkanes: effect of ligand intercalation and hydrophobicity on DNA and protein binding and cleavage and cytotoxicity. *Dalton Transactions*, 43(3), 1203-1219.
- Ganeshpandian, M., Ramakrishnan, S., Palaniandavar, M., Suresh, E., Riyasdeen, A., & Akbarsha, M. A., 2014, Mixed ligand copper (II) complexes of 2, 9-dimethyl-1, 10-phenanthroline: Tridentate 3N primary ligands determine DNA binding and cleavage and cytotoxicity. *Journal of inorganic biochemistry*, 140, 202-212.
- Gao, H., Ke, Z., DeYonker, N. J., Wang, J., Xu, H., Mao, Z. W., ... & Zhao, C., 2011, Dinuclear Zn (II) complex catalyzed phosphodiester cleavage proceeds via a concerted mechanism: a density functional theory study. *Journal of the American Chemical Society*, 133(9), 2904-2915.
- Griffith, F., 1928, The significance of pneumococcal types. *Epidemiology & Infection*, 27(2), 113-159.
- Golcu, A., Tumer, M., Demirelli, H., & Wheatley, R. A., 2005, Cd (II) and Cu (II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity. *Inorganica Chimica Acta*, 358(6), 1785-1797.
- Gomathi, R., & Ramu, A., 2013, Synthesis, characterization of novel Cu (II) complexes of isatin derivatives as potential cytotoxicity, DNA binding, cleavage and antibacterial agents. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 2(9), 4852-4865.
- Grazul, M., & Budzisz, E., 2009, Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(21-22), 2588-2598.
- Guo, Z. F., Yan, H., Li, Z. F., & Lu, Z. L., 2011, Synthesis of mono-and di-[12] aneN 3 ligands and study on the catalytic cleavage of RNA model 2-hydroxypropyl-p-nitrophenyl phosphate with their metal complexes. *Organic & biomolecular chemistry*, 9(19), 6788-6796.

- Günay, Z. E., 2013, *Yeni tip asimetric schiff bazları ve Cu(II) ve Fe(III) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu* (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay.
- Hassanein, M., & Etaiw, S. E. H., 1993, The Three Dimensional Polymeric Tris [Trimethyltin (Iv)] Hexacyano İron, Complex As An Effective Oxidizing Agent. *European Polymer Journal*, 29(1), 47-48.
- Hershey, A. D., & Chase, M., 1952, Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *The Journal of general physiology*, 36(1), 39-56.
- Hossain, C. F., Okuyama, E., & Yamazaki, M., 1996, A New Series Of Coumarin Derivatives Having Monoamine Oxidase İnhibitory Activity From Monascus Anka. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 44(8), 1535-1539.
- Inclán, M., Albelda, M. T., Frías, J. C., Blasco, S., Verdejo, B., Serena, C., & García-España, E., 2012, Modulation of DNA binding by reversible metal-controlled molecular reorganizations of scorpian-like ligands. *Journal of the American Chemical Society*, 134(23), 9644-9656.
- Innocenti, B., Pozzan, T., & Fasolato, C., 1996, Intracellular ADP Modulates the Ca Release-activated Ca Current in a Temperature- and Ca-dependent Way. *Journal of Biological Chemistry*, 271(15), 8582-8587.
- International Symposium on Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis, 2nd, Moscow, 1966, & Snell, E. E., 1968, *Pyridoxal catalysis: enzymes and model systems*. Interscience.
- İkizler, A., 1985, *Heterohalkalı Bileşikler*. Trabzon: Karadeniz Üniversitesi Basımevi.
- Jaividhya, P., Dhivya, R., Akbarsha, M. A., & Palaniandavar, M., 2012, Efficient DNA cleavage mediated by mononuclear mixed ligand copper (II) phenolate complexes: the role of co-ligand planarity on DNA binding and cleavage and anticancer activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 114, 94-105.
- Jamieson, E. R., & Lippard, S. J., 1999, Structure, recognition, and processing of cisplatin–DNA adducts. *Chemical reviews*, 99(9), 2467-2498.
- Jayaraju, D., & Kondapi, A. K., 2001, Anti-cancer copper salicylaldehyde complex inhibits topoisomerase II catalytic activity. *Current Science*, 787-792.

- Jeong, Y., & Yoon, J., 2012, Recent progress on fluorescent chemosensors for metal ions. *Inorganica Chimica Acta*, 381, 2-14.
- Karr, J. W., & Szalai, V. A., 2007, Role of aspartate-1 in Cu (II) binding to the amyloid- β peptide of Alzheimer's disease. *Journal of the American Chemical Society*, 129(13), 3796-3797.
- Kasap H., Kasap M., Demirhan O., Alptekin D., Lüleyap Ü., Pazarbaşı A. ve Güzel İ., 2010, *Tıbbi Biyoloji ve Genetik*. Adana: Nobel Kitabevi.
- Kirkiacharian, S., Thuy, D. T., Sicsic, S., Bakhchinian, R., Kurkjian, R., & Tonnaire, T., 2002, Structure–activity relationships of some 3-substituted-4-hydroxycoumarins as HIV-1 protease inhibitors. *Il Farmaco*, 57(9), 703-708.
- Kostova, I., 2005, Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 5(1), 29-46.
- Kumar, J., Bhattacharyya, P. K., & Das, D. K., 2015, New dual fluorescent “on–off” and colorimetric sensor for copper (II): copper (II) binds through N coordination and pi cation interaction to sensor. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 138, 99-104.
- Le Bon, B., Craynest, N. V., Daoudi, J. M., Giorgio, C. D., Domb, A. J., & Vierling, P., 2004, AMD3100 conjugates as components of targeted nonviral gene delivery systems: synthesis and in vitro transfection efficiency of CXCR4-expressing cells. *Bioconjugate chemistry*, 15(2), 413-423.
- Lee, N. J., Lee, S. J., Kim, S. H., Kang, Y. S., Moon, S. B., Sohn, H., ... & Theodorakis, E. A., 2004, Synthesis and in vitro antitumor activity of phthalimide-based polymers containing camptothecin. *European polymer journal*, 40(7), 1291-1296.
- Leong, C. O., Gaskell, M., Martin, E. A., Heydon, R. T., Farmer, P. B., Bibby, M. C., ... & Stevens, M. F. G., 2003, Antitumour 2-(4-aminophenyl) benzothiazoles generate DNA adducts in sensitive tumour cells in vitro and in vivo. *British journal of cancer*, 88(3), 470.
- Li, K., Zhang, J., Ren, J. J., Wang, Q., Yang, K. Y., Xiong, Z. J., & Wang, X. J., 2010, A novel zinc finger protein Zfp637 behaves as a repressive regulator in myogenic cellular differentiation. *Journal of cellular biochemistry*, 110(2), 352-362.

- Li, M. X., Zhang, L. Z., Chen, C. L., Niu, J. Y., & Ji, B. S., 2012, Synthesis, crystal structures, and biological evaluation of Cu (II) and Zn (II) complexes of 2-benzoylpyridine Schiff bases derived from S-methyl- and S-phenyldithiocarbazates. *Journal of inorganic biochemistry*, 106(1), 117-125.
- Liu, H. L., Peng, Q., Wu, Y. D., Chen, D., Hou, X. L., Sabat, M., & Pu, L., 2010, Highly enantioselective recognition of structurally diverse α -hydroxycarboxylic acids using a fluorescent sensor. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(3), 602-606.
- Liu, W., & Gust, R., 2013, Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 755-773.
- Loganathan, R., Ramakrishnan, S., Suresh, E., Palaniandavar, M., Riyasdeen, A., & Akbarsha, M. A., 2014, Mixed ligand μ -phenoxo-bridged dinuclear copper (II) complexes with diimine co-ligands: efficient chemical nuclease and protease activities and cytotoxicity. *Dalton Transactions*, 43(16), 6177-6194.
- Longenecker, J. B., & Snell, E. E., 1957, The comparative activities of metal ions in promoting pyridoxal-catalyzed reactions of amino acids¹. *Journal of the American Chemical Society*, 79(1), 142-145.
- Lu, L. P., Zhu, M. L., & Yang, P., 2003, Crystal structure and nuclease activity of mono (1, 10-phenanthroline) copper complex. *Journal of inorganic biochemistry*, 95(1), 31-36.
- Lü, F., Gao, L., Li, H., Ding, L., & Fang, Y., 2007, Molecular engineered silica surfaces with an assembled anthracene monolayer as a fluorescent sensor for organic copper (II) salts. *Applied surface science*, 253(9), 4123-4131.
- Maheswari, P. U., Roy, S., den Dulk, H., Barends, S., van Wezel, G., Kozlevcar, B., & Reedijk, J., 2006, The square-planar cytotoxic [CuII (pyrimol) Cl] complex acts as an efficient DNA cleaver without reductant. *Journal of the American Chemical Society*, 128(3), 710-711.
- Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., & Santini, C., 2009, Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 9(2), 185-211.

- Miescher, F., 1869, Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher—Aus dem Wissenschaftlichen Briefwechsel von F. Miescher. *FCW Vogel (Leipzig)*, 1, 33-38.
- McQuade, D. T., Pullen, A. E., & Swager, T. M., 2000, Conjugated polymer-based chemical sensors. *Chemical Reviews*, 100(7), 2537-2574.
- Ming, L. J., 2003, Structure and function of “metalloantibiotics”. *Medicinal research reviews*, 23(6), 697-762.
- Mohamed, R. R., & Fekry, A. M., 2011, Antimicrobial and anticorrosive activity of adsorbents based on chitosan Schiff’s base. *Int J Electrochem Sci*, 6, 2488-2508.
- Moriuchi, H., Moriuchi, M., & Cohen, J. I., 1995, Proteins and cis-acting elements associated with transactivation of the varicella-zoster virus (VZV) immediate-early gene 62 promoter by VZV open reading frame 10 protein. *Journal of virology*, 69(8), 4693-4701.
- Mudasir, K., Wijaya, E.T., Wahyuni, Inoue., H., Yoshioka., N., 2007, Spectrochim. Acta Part A 66 163–170.
- Patai, S., 1970, Chemistry Of The Carbon-Nitrogen Double Bond.
- Patel, D., & Patel, A., 2011, Synthesis and Antibacterial Activity of M (II) N-[4 dimethyleamino] benzylidene benzene 1, 2, diamine Complex. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 4, 905-909.
- Prakash, A., & Adhikari, D., 2011, Application of Schiff bases and their metal complexes- A Review. *Int. J. Chem. Tech. Res*, 3(4), 1891-1896.
- Pu, L., 1998, 1, 1 -Binaphthyl dimers, oligomers, and polymers: molecular recognition, asymmetric catalysis, and new materials. *Chemical reviews*, 98(7), 2405-2494.
- Rajarajeswari, C., Ganeshpandian, M., Palaniandavar, M., Riyasdeen, A., & Akbarsha, M. A., 2014, Mixed ligand copper (II) complexes of 1, 10-phenanthroline with tridentate phenolate/pyridyl/(benz) imidazolyl Schiff base ligands: Covalent vs non-covalent DNA binding, DNA cleavage and cytotoxicity. *Journal of inorganic biochemistry*, 140, 255-268.

- Rajendiran, V., Karthik, R., Palaniandavar, M., Stoeckli-Evans, H., Periasamy, V. S., Akbarsha, M. A., & Krishnamurthy, H., 2007, Mixed-ligand copper (II)-phenolate complexes: effect of coligand on enhanced DNA and protein binding, DNA cleavage, and anticancer activity. *Inorganic chemistry*, 46(20), 8208-8221.
- Ray, S., Mohan, R., Singh, J. K., Samantaray, M. K., Shaikh, M. M., Panda, D., & Ghosh, P., 2007, Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 129(48), 15042-15053.
- Rehman, W., Badshah, A., Baloch, M. K., Ali, S., Hameed, G., & Khan, K. M., 2004, Synthesis Characterization and Biological Screening of Tri-benzyl Tin (IV) Complexes of Some Schiff Bases. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51(5A), 929-934.
- Robinson, N. J., & Winge, D. R., 2010, Copper metallochaperones. *Annual review of biochemistry*, 79.
- Rosenberg, B., Van Camp, L., & Krigas, T., 1965, Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698-699.
- Routier, S., Vezin, H., Lamour, E., Bernier, J. L., Catteau, J. P., & Bailly, C., 1999, DNA cleavage by hydroxy-salicylidene-ethylendiamine-iron complexes. *Nucleic acids research*, 27(21), 4160-4166.
- Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F., & Marzano, C., 2013, Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chemical reviews*, 114(1), 815-862.
- Santos, J. L., Yamasaki, P. R., Chin, C. M., Takashi, C. H., Pavan, F. R., & Leite, C. Q., 2009, Synthesis and in vitro anti Mycobacterium tuberculosis activity of a series of phthalimide derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(11), 3795-3799.
- Sarkar, M., Yellampalli, R., Bhattacharya, B., Kanaparthi, R. K., & Samanta, A., 2007, Ratiometric fluorescence signalling of fluoride ions by an amidophthalimide derivative. *Journal of Chemical Sciences*, 119(2), 91-97.
- Sarkar, S., Mukherjee, T., Sen, S., Zangrando, E., & Chattopadhyay, P., 2010, Copper (II) complex of in situ formed 5-(2-pyridyl)-1, 3, 4-triazole through C-S bond cleavage in 1, 2-bis (2-pyridylmethylthio)-bis-ethylsulphide: Synthesis, structural characterization and DNA binding study. *Journal of Molecular Structure*, 980(1), 117-123.

- Sekhon, B. S., 2011, Inorganics/bioinorganics: Biological, medicinal and pharmaceutical uses. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2(1), 1.
- Schiff, H., 1864 , The syntheses and characterization of Schiff base, *Ann. Chem. Suppl.*, 3, 343.
- Shellaiah, M., Wu, Y. H., Singh, A., Raju, M. V. R., & Lin, H. C., 2013, Novel pyrene-and anthracene-based Schiff base derivatives as Cu 2+ and Fe 3+ fluorescence turn-on sensors and for aggregation induced emissions. *Journal of Materials Chemistry A*, 1(4), 1310-1318.
- Shibasaki, M., & Matsunaga, S., 2006, Design and application of linked-BINOL chiral ligands in bifunctional asymmetric catalysis. *Chemical Society Reviews*, 35(3), 269-279.
- Sigman, D. S., Mazumder, A., & Perrin, D. M., 1993, Chemical nucleases. *Chemical Reviews*, 93(6), 2295-2316.
- Sinha, D., Tiwari, A. K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H., & Mishra, A. K., 2008, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *European journal of medicinal chemistry*, 43(1), 160-165.
- Singh, S., Das, S. S., Singh, G., Schuff, C., de Lampasona, M. P., & Catalán, C. A. 2014, Composition, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from black cumin seeds (*Nigella sativa* L.). *BioMed research international*, 2014.
- Suboh, H. S., 2016, *Syntheses, spectral, DNA binding studies of new family of copper (II) /pentadentate snnns schiff's bases complexes*. Unpublished Master Thesis. An-Najah National University, Nablus-Palestine.
- Sun, Y., Bi, S., Song, D., Qiao, C., Mu, D., & Zhang, H., 2008, Study on the interaction mechanism between DNA and the main active components in *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 129(2), 799-810.
- Tan, J., Wang, B., & Zhu, L., 2009, DNA binding, cytotoxicity, apoptotic inducing activity, and molecular modeling study of quercetin zinc (II) complex. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(2), 614-620.

- Terrón, A., Fiol, J. J., García-Raso, A., Barceló-Oliver, M., & Moreno, V., 2007, Biological recognition patterns implicated by the formation and stability of ternary metal ion complexes of low-molecular-weight formed with amino acid/peptides and nucleobases/nucleosides. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(15-16), 1973-1986.
- Topliss, J. G., Clark, A. M., Ernst, E., Hufford, C. D., Johnston, G. A. R., Rimoldi, J. M., & Weimann, B. J., 2002, Natural and synthetic substances related to human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 74(10), 1957-1985.
- Xiong, L. Z., Xu, C. G., Maroof, M. S., & Zhang, Q. 1999, Patterns of cytosine methylation in an elite rice hybrid and its parental lines, detected by a methylation-sensitive amplification polymorphism technique. *Molecular and General Genetics MGG*, 261(3), 439-446.
- Vijayalakshmi, R., Kanthimathi, M., Parthasarathi, R., & Nair, B. U., 2006, Interaction of chromium (III) complex of chiral binaphthyl tetradentate ligand with DNA. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(10), 3300-3306.
- Wang, P. H., Keck, J. G., Lien, E. J., & Lai, M. M., 1990, Design, synthesis, testing, and quantitative structure-activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*, 33(2), 608-614.
- Wang, Q., Yang, Z. Y., Qi, G. F., & Qin, D. D., 2009, Crystal structures, DNA-binding studies and antioxidant activities of the Ln (III) complexes with 7-methoxychromone-3-carbaldehyde-isonicotinoyl hydrazone. *Biometals*, 22(6), 927.
- Wijaya, K., Wahyuni, E. T., Inoue, H., & Yoshioka, N., 2007, Base-specific and enantioselective studies for the DNA binding of iron (II) mixed-ligand complexes containing 1, 10-phenanthroline and dipyrido [3, 2-a: 2', 3'-c] phenazine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(1), 163-170.
- Wu, J. Z., & Yuan, L., 2004, Synthesis and DNA interaction studies of a binuclear ruthenium (II) complex with 2, 9-bis (2-imidazo [4, 5-f][1, 10] phenanthroline)-1, 10-phenanthroline as bridging and intercalating ligand. *Journal of inorganic biochemistry*, 98(1), 41-45.
- Xavier, A., & Srividhya, N., 2014, Synthesis and study of Schiff base ligands. *Journal of Applied Chemistry*, 7(11), 06-15.

- Xu, Y., Zheng, L., Huang, X., Cheng, Y., & Zhu, C., 2010, Fluorescence sensors based on chiral polymer for highly enantioselective recognition of phenylglycinol. *Polymer*, 51(5), 994-997.
- Yang, P., & Guo, M., 1998, Interaction of some non-platinum metal anticancer complexes with nucleotides and DNA and the two-pole complementary principle (TPCP) arising therefrom. *Metal-based drugs*, 5(1), 41-58.
- Yang, Z. S., Yu, J. S., & Chen, H. Y., 2002, Electrochemically Induced DNA Cleavage by Copper-Phenanthroline Complex. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 14(11), 747-752.
- Yoshioka, N., & Inoue, H., 2008, Enantioselective DNA binding of iron (II) complexes of methyl-substituted phenanthroline. *Journal of inorganic biochemistry*, 102(8), 1638-1643.
- Yu, S., Plunkett, W., Kim, M., & Pu, L., 2012, Simultaneous determination of both the enantiomeric composition and concentration of a chiral substrate with one fluorescent sensor. *Journal of the American Chemical Society*, 134(50), 20282-20285.
- Zheng, Z., Shen, D., & Huang, P., 2010. Wide blue phase range of chiral nematic liquid crystal doped with bent-shaped molecules. *New Journal of Physics*, 12(11), 113018.