



**BAKIR(II), NİKEL(II) VE ÇİNKO(II) İYONLARININ
1,10-FENANTROLİN TÜREVLERİ VE GLUTAMİN İLE OLUŞTURDUĞU
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, KARARLILIK
SABİTLERİNİN, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Sirem KİRAZ



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAKIR(II), NİKEL(II) VE ÇİNKO(II) İYONLARININ 1,10-FENANTROLİN
TÜREVLERİ VE GLUTAMİN İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, KARARLILIK SABİTLERİNİN, DNA
ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Sirem KİRAZ

orcid.org/ 0000-0002-3294-997X

Prof. Dr. Rahmiye AYDIN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI


BURSA-2019

TEZ ONAYI

Sirem KİRAZ tarafından hazırlanan ‘‘Bakır(II), Nikel(II) ve inko(II) İyonlarının 1,10-Fenantrolin Türevleri ve Glutamin ile Oluşturduğu Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu, Kararlılık Sabitlerinin, DNA Etkileşimlerinin ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

Başkan: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN
orcid.org/0000-0003-4944-0181
Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü



Üye: Doç. Dr. Yunus ZORLU
orcid.org/0000-0003-2811-1872
Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi
Kimya Bölümü



Üye: Doç. Dr. Hasene Mutlu GENÇKAL
orcid.org/0000-0002-0026-7755
Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü



Yukarıdaki sonucu onaylım.
Prof.Dr Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü
.... / ... / 2019



U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı **beyan ederim.**

02 / 09 / 2019

 imza

Sirem KIRAZ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAKIR(II), NİKEL(II) VE ÇİNKO(II) İYONLARININ 1,10-FENANTROLİN TÜREVLERİ VE GLUTAMİN İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, KARARLILIK SABİTLERİNİN, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sirem KİRAZ

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

Bu çalışmada, metal iyonu olarak bakır(II), nikel(II) ve çinko(II) iyonları, anyonik ligant olarak bir amino asit olan L-glutamin (L-gln), nötral ligant olarak ise düzlemsel yapıya sahip olan fenantrolin türevlerinden; 1,10-fenantrolin (phen) ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) seçildi.

Çalışmanın birinci aşamasında; bakır(II), nikel(II) ve çinko(II) iyonlarının phen ve dmphen (A) ve L-gln (B) ile oluşturduğu ikili (MA veya MB) ve karışık ligant (MAB) komplekslerine ait denge tepkimeleri 0,1 M KCl iyonik ortamında ve 25°C sıcaklıkta potansiyometrik yöntem ile incelendi. Ligantların protonlanma sabitleri ve komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanmasıyla hesaplandı. Ayrıca, çözeltide oluşan türlerin dağılımını belirlemek için ise SPE bilgisayar programı kullanıldı.

İkinci aşamada; seçilen ligantların bakır(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant kompleksleri sentezlenerek, komplekslerin yapıları, elementel analiz, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, IR, ESI-MS ve tek kristal X-ışını kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı.

Son aşamada ise; sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile etkileşimleri ve antikanser aktiviteleri araştırıldı. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri; elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi yöntemleri ile incelendi. Sentezlenen komplekslerinin antikanser aktiviteleri; akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve kolon kanseri (Caco-2) hücre hatlarında ve bir sağlıklı insan bronşiyal hücre hattında XTT testi ile belirlendi ve *cis*-platin ile karşılaştırıldı.

Anahtar kelimeler: Bakır(II), nikel(II), çinko(II) 1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, L-glutamin, potansiyometri, CT-DNA, sitotoksosite.

2019, xi + 123 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, INVESTIGATION STABILITY CONSTANTS, DNA INTERACTIONS AND ANTICANCER ACTIVITIES OF COMPLEXES FORMED WITH 1,10-PHENANTHROLINE DERIVATIVES AND GLUTAMINE OF COPPER(II), NICKEL(II) and ZINC(II) IONS.

Sirem KIRAZ

Bursa Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

In this study, copper(II) nickel(II) and zinc(II) ions as metal ions, L-glutamine (L-gln) as an anionic ligand and 1,10-phenanthroline (phen) and 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline (dmphen) as neutral ligands which have a planar structure were chosen.

In the study firstly; the equilibrium reactions of binary (MA, MB) and mixed ligand (MAB) complexes formed with phen and dmphen (A), L-gln (B) of copper (II) nickel(II) and zinc(II) ions were examined at 25°C and in 0,1 M ionic medium. The protonation constants of the ligands and the stability constants of the complexes were calculated with BEST computer program using potentiometric titration data. Therefore, the SPE computer program was used to determine the distribution of the species formed in solution.

Secondly; the mixed ligand complexes formed with of copper(II) ion of the selected ligands were synthesized and the structures of the synthesized complexes were elucidated by elemental analysis, electronic absorption spectroscopy, IR, ESI-MS and single crystal X-ray diffraction method.

Finally, the interactions with CT-DNA of the synthesized complexes and anticancer activities were investigated. The binding properties with CT-DNA of the complexes were investigated by electronic absorption and fluorescence spectroscopy techniques. Anticancer activities of synthesized complexes; lung cancer (A549), breast cancer (MCF-7) and colon cancer (Caco-2) cell lines and a healthy human bronchial cell line were determined by XTT test and compared with cis-platinum.

Key words: Copper(II), nickel(II), zinc(II), 1,10-phenanthroline, 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline, L-glutamine, potentiometry, CT- DNA, cytotoxicity.

2019, xi + 123 pages.

ÖNSÖZ VE/VEYA TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, desteği, anlayışı ile her zaman yanımda olan, yüksek lisansa başlamamda ve bitirmemde emeği büyük olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Rahmiye AYDIN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarımnda her zaman desteği ve katkılarıyla yanımda olan Duygu İNCİ'ye ve dostluğu için Pelin ŞENEL'e çok teşekkür ederim. Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin tek kristal X-ışını kırınım analizlerini yapan Gebze Teknik Üniversitesi'nden Doç. Dr. Yunus ZORLU'ya, komplekslerin sitotoksiste ölçümlerinin yapılmasına yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKİLİÇ, Doç. Dr. Özgür VATAN ve doktora öğrencisi Huzeyfe HURİYET'e, komplekslerin floresans ölçümlerinin yapılmasına yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Bölümü'ne teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçilerim, bana inanan ve güvenen, motivasyon sebebim olan canım ailem, değerli babam Şükrü KİRAZ, annem Filiz KİRAZ ve babaannem Fatma KİRAZ'a, birtanecik kardeşlerim Gizem KİRAZ ve Atahan KİRAZ'a ve candan öte eşim Ethem YETİŞKİN'e sonsuz ve en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında maddi desteği için Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: OUAP(F)-2015/14) teşekkür ederim.

Sirem KİRAZ

.... / / 2019

İÇİNDEKİLER

sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Amino Asitler.....	2
2.1.1. Amino asitlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	3
2.1.2. Amino asitlerin metal kompleksleri ve önemi	4
2.1.3. Amino asitlerin sınıflandırılması	4
2.1.3.1. Standart (protein yapısına giren) amino asitler	4
2.1.3.2. Standart olmayan amino asitler	8
2.1.3.3. Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler	8
2.2. Tez Kapsamında Seçilen Ligandların Özellikleri	9
2.2.1. L-Glutamin.....	9
2.2.2. Fenantrolin türevlerinin özellikleri	9
2.3. Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları	11
2.4. Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri	12
2.5. Cu(II) İyonunun Sulu Çözelti Kimyası	15
2.6. Ni(II) İyonunun Sulu Çözelti Kimyası.....	18
2.6.1.Ni(II) iyonunun koordinasyon iyon veya bileşiklerinde geometri.....	19
2.7. Zn(II) İyonunun Sulu Çözelti Kimyası	20
2.8. Karışık Ligand Metal Kompleksleri.....	21
2.9.Karışık Ligand Kompleks Oluşumunu Etkileyen Faktörler	22
2.10. Karışık Ligand Komplekslerinin Kararlılığını Etkileyen Faktörler	23
2.11. DNA ile İlgili İlk Çalışmalar	24
2.11.1. Nükleik asitler ve DNA	25
2.11.2. Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimi	27
2.11.3. Kanser ve antitümör metal içerikli ilaçlar	30
2.12. Literatür Araştırması	31

3. MATERYAL VE YÖNTEM	42
3.1. Potansiyometrik Yöntem ile Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	42
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözeltilerin hazırlanması	42
3.1.2. Deneysel yöntemler ve kullanılan aletler	43
3.2. Komplekslerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması	51
3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler	51
3.2.2. Kullanılan cihazlar	52
3.2.3. Tek kristal X-ışını kırınım yöntemi analizleri	52
3.2.4. Komplekslerin sentezi	53
3.3. Sentezlenen Komplekslerin DNA ile Etkileşimlerinin Araştırılması	53
3.3.1. Kompleks-DNA etkileşimlerinin araştırılmasında kullanılan çözeltilerin hazırlanması	53
3.3.2. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi	54
3.3.3. Floresans spektroskopisi yöntemi.	55
3.4. Sitotoksite Ölçümlerinin Yapılması	56
3.4.1. Kullanılan hücre hatları ve hücre kültürü Şartları	56
3.4.2. XTT testi	56
4. BULGULAR	57
4.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	57
4.1.1. Ligantların protonlanma sabitlerinin belirlenmesi	57
4.1.2. İkili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri	59
4.1.3. Karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri	61
4.1.4. M(II) ve ligandları içeren çözeltilerde oluşan türlerin dağılımı.....	67
4.2. Sentezlenen Cu(II) Karışık Ligand Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması	71
4.2.1. Elementel analiz	71
4.2.2. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi	71
4.2.3. İnfrared (IR) spektroskopisi	73
4.2.4. Elektrosprey iyonlaştırılmalı kütle spektroskopisi (ESI-MS).....	76
4.2.5. Tek kristal x-ışını kırınım yöntemi çalışmaları	78
4.2.5.1. {[Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O} _n ve {[Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ } _n Komplekslerinin tek kristal x-ışını yapı analizleri	78
4.3. Komplekslerin DNA ile Etkileşimlerinin Araştırılması.....	87
4.3.1. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi	87
4.3.2. Floresans spektroskopisi yöntemi	90

4.3.3. Sentezlenen komplekslerin antikanser aktivitelerinin araştırılması.....	94
4.3.3.1. XTT testi sonuçları	94
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	96
KAYNAKLAR	98
EKLER.....	109
EK 1	110
EK 2	112
EK 3	114
EK 4	115
EK 5	116
EK 6	120
ÖZGEÇMİŞ	123
TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU.....	124

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
Q	Glutamin
f_x	Aktivite katsayısı
K_f	Toplam kararlılık sabiti
μ	İyonik şiddet
τ_5	Tau parametresi
K_{sv}	Stern-Volmer bağlanma sabiti
K_{app}	Komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü görünür DNA bağlanma sabiti
K_b	Metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabiti
K_A	Bağlanma sabiti
a_x	Aktivite
A	Adenin
T	Timin
G	Guanin
S	Sitozin
A	Absorbans
I	Işık şiddeti
ϵ	Molar sönüm katsayısı
Å	Angstrom
% T	Yüzde geçirgenlik
°C	Santigrad derece

Kısaltmalar	Açıklama
A549	Akciğer kanser hücresi
MCF-7	Meme kanser hücresi
Caco-2	Kolon kanser hücresi
BEAS-2B	Bronş epitel sağlıklı hücresi
CMP	Sitidin-5'-monofosfat
DMSO	Dimetil sülfoksit
CT-DNA	Calf thymus DNA (buzağı timüsü)
Phen	1,10-fenantrolin
Dmphen	4,7-dimetil-1,10-fenantrolin
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
IR	Kızıl ötesi
Dpa	Di(2-piridilmetil)amin
Dpq	Dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin

Dppz	Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin
ATP	Adenozin-5'-trifosfat
DTPA	Dietilentriamin pentaasetik asit
EB	Etidyum bromür
Gln	L-glutamin
HCl	Hidrojen klorür
KCl	Potasyum klorür
IC ₅₀	%50 inhibisyon değeri
KOH	Potasyum hidroksit
Cis-platin	Cis-diamindikloroplatin(II)
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
Tris-HCl	Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür
Hypo	Hipokromizm



ŞEKİLLER DİZİNİ

sayfa

Şekil 2.1. Amino asitlerin genel gösterimi	2
Şekil 2.2. Amino asitlerin çözeltilerdeki pH'sına bağlı yapıları	3
Şekil 2.3. Fizyolojik pH'da amino asitlerin yapısı.....	4
Şekil 2.4. L- Glutaminin açık yapısı.....	9
Şekil 2.5. Spektrokimyasal seri.....	10
Şekil 2.6. Nükleotitin açık yapısı	25
Şekil 2.7. Nükleik asiti oluşturan kısımlar	26
Şekil 2.8. DNA ve RNA'nın yapısı.....	26
Şekil 2.9. DNA sarmalında meydana gelen elektrostatik bağlanma.....	28
Şekil 2.10. DNA sarmalında meydana gelen interkalasyon bağlanma	28
Şekil 2.11. DNA sarmalında meydana gelen majör oluk bağlayıcı	29
Şekil 2.11. DNA sarmalında meydana gelen minör oluk bağlayıcı.....	29
Şekil 4.1. (1:1:1) Mol oranında Cu(II):phen:L-gln ve Cu(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri	64
Şekil 4.2(1:1:1) Mol oranında Ni(II):phen:L-gln ve Ni(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri	65
Şekil 4.3. (1:1:1) Mol oranında Zn(II):phen:L-gln ve Zn(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri	66
Şekil 4.4. pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:L-gln ve Cu(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı	68
Şekil 4.5. pH'nın bir fonksiyonu olarak Ni(II):phen:L-gln ve Ni(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı	69
Şekil 4.6. pH'nın bir fonksiyonu olarak Zn(II):phen:L-gln ve Zn(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı	70
Şekil 4.7. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	72
Şekil 4.8. [Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O (1) kompleksinin IR spektrumu	74
Şekil 4.9. [Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ (2) kompleksinin IR spektrumu.....	75
Şekil 4.10. [Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O (1) kompleksinin ESI-MS spektrumu	77
Şekil 4.11. [Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ (2) kompleksinin ESI-MS spektrumu.....	77
Şekil 4.12. {[Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O} _n kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı	80
Şekil 4.13. {[Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O} _n kompleksinde molekül içi hidrojen bağı etkileşimleri.....	81
Şekil 4.14. {[Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ } _n kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı	82

Şekil 4.15. {[Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ } _n kompleksinde molekül içi hidrojen bağı etkileşimleri.....	83
Şekil 4.16. Kompleks-DNA etkileşimlerinde, UV-spektrumunda görülen değişimler ..	88
Şekil 4.17. Kompleks ve CT-DNA içeren çözeltilerin absorpsiyon spektrumları.....	89
Şekil 4.18. Sentezlenen komplekslerin EB+CT-DNA ile etkileşimine ait floresans spektrumları.....	92
Şekil 4.19. Sentezlenen kompleks 2'nin Hoechst 33258 +CT-DNA ile etkileşimine ait floresans spektrumları	93
Şekil 4.20. Sentezlenen komplekslerin farklı hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri	95



ÇİZELGELER DİZİNİ

sayfa

Çizelge 2.1. Standart amino asitler ve sembolleri.....	5
Çizelge 2.2. Standart amino asitlerin özellikleri ve sınıflandırılması	6
Çizelge 4.1. Ligandların protonlanma sabitleri	59
Çizelge 4.2. Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının ikili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri.....	61
Çizelge 4.3. Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri	63
Çizelge 4.4. Sentezlenen komplekslerin elementel analiz sonuçları.....	71
Çizelge 4.5 Sentezlenen komplekslerin seçilmiş IR spektrum verileri.....	75
Çizelge 4.6. Komplekslere ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri ve iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar	78
Çizelge 4.7. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslere ait kristalografik veriler	84
Çizelge 4.8. {[Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O } _n (1) ve {[Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ } _n (2) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	85
Çizelge 4.9. {[Cu(phen)(gln)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O } _n kompleksine ait <i>hidrojen bağ</i> uzunlukları ve bağ açıları	86
Çizelge 4.10. {[Cu(dmphen)(gln)(H ₂ O)]ClO ₄ } _n kompleksine ait <i>hidrojen bağ</i> uzunlukları ve bağ açıları	86
Çizelge 4.11. Kompleks+CT-DNA çözeltilerine ait bağlanma sabiti; K _b , log K _b , λ _{max} ve % hipokromizm değerleri.....	90
Çizelge 4.12. Kompleks+CT-DNA+EB ve Kompleks+CT-DNA+Hoescht 33258 sistemlerine ait bağlanma sabiti değerleri (log K _{sv} ve log K _{app})	94
Çizelge 4.13. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin IC ₅₀ değerleri	95

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, biyolojik sistemlerde önemli oldukları için metal iyonu olarak bakır(II), nikel(II) ve çinko(II) iyonları, anyonik ligand olarak bir amino asit olan L-glutamin (L-gln), nötral ligand olarak ise düzlemsel bir yapıya sahip oldukları için fenantrolin türevlerinden; 1,10-fenantrolin (phen) ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) seçildi.

Çalışmanın birinci amacı; bakır(II), nikel(II) ve çinko(II) iyonlarının 1,10-fenantrolin (phen) ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) (A) ve L-glutamin (L-gln) (B) ile oluşturduğu ikili (MA, MB) ve karışık ligand (MAB) komplekslerine ait denge tepkimelerini incelemek ve çözelti ortamında oluşan komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitlerini potansiyometrik yöntem ile belirlemektir. Elde edilen potansiyometrik titrasyon verilerinden ligandların protonlanma sabitlerini ve komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için BEST bilgisayar programı, çözeltide oluşan türlerin dağılımını belirlemek için ise SPE bilgisayar programı kullanıldı.

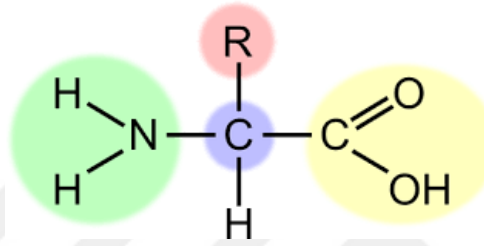
İkinci amaç; seçilen ligandlar ve metal iyonları ile karışık ligand kompleksleri sentezlemektir. Bu çalışmada sadece Cu(II) iyonunun seçilen ligandlar ile karışık ligand kompleksleri sentezlenebildi ve sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, IR, ESI-MS ve tek kristal X-ışını kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı.

Çalışmanın üçüncü amacı ise; sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile etkileşimlerini ve antikanser aktivitelerini araştırmaktır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri; elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi yöntemi ile incelendi. Antikanser aktivite çalışmalarında ise; komplekslerin akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve kolon kanseri (Caco-2) hücre hatlarında ve bir sağlıklı insan bronşiyal epitel hücre (BEAS-2) hattında XTT testi ile IC₅₀ değerleri hesaplanarak sitotoksiteleri belirlendi.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Amino Asitler

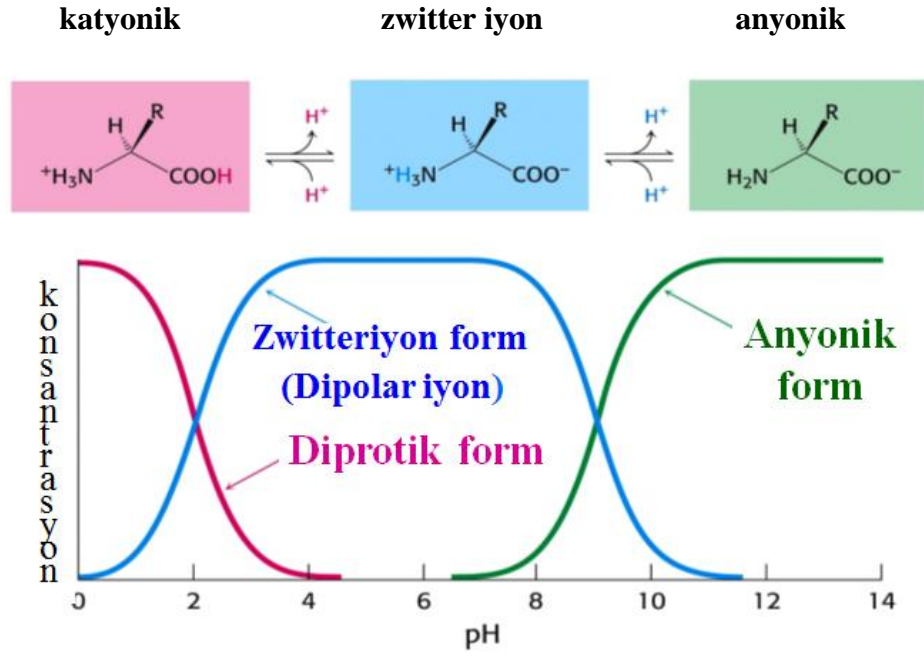
Amino asitler, yapılarında hem amino (-NH₂) hem de karboksilik asit grubu (-COOH) içeren bileşiklerdir. Canlı organizmalarda peptitlerin, proteinlerin ve enzimlerin yapı taşları olup çeşitli kimyasal madde grupları arasında ayrı bir öneme sahiptirler. Amino asitler aşağıdaki genel formül ile gösterilebilir.(Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Amino asitlerin genel gösterimi

Genel formülde R- grubu değiştiğinde farklı amino asitler türer. Dolayısıyla bunların özellikleri R- grubuna bağlı olarak değişmektedir. Amino asitler asidik, nötral ve bazik amino asitler olarak üç gruba ayrılırlar (Ün 1984). Asidik amino asitlerin yapısında iki tane -COOH grubu bulunmaktadır. Bunların sudaki çözeltileri de asidik reaksiyon gösterir ve izoelektrik noktaları pH=3 civarındadır. Nötral amino asitler, sudaki çözeltileri nötral reaksiyon gösteren amino asitler olup izoelektrik noktaları pH=6 civarındadır. Bazik amino asitlerin ise saf sudaki çözeltileri baziktir.

Amino asitler sulu çözeltide, belirli bir pH aralığında karboksilik asit grubunun karboksilat (-COO⁻) ve amin grubunun ise protonlanmış amin (-NH₃⁺) iyonu halinde olduğu “çifte iyon” (zwitter iyon) olarak adlandırılan yapıda bulunurlar (Şekil 2.2). Bu yapıda, karboksilik asit grubunun protonu amin grubunun azotuna bağlanmış ve her iki fonksiyonel grupta iyon haline dönüşmüştür. Amino asidin pH değeri önemlidir. Kuvvetli asidik çözeltilerde tüm amino asitler katyonlar halinde, kuvvetli bazik çözeltilerde ise anyonlar halinde bulunurlar. Moleküllerin net bir yüke sahip olmadığı pH ise izoelektrik nokta (pI) olarak adlandırılır. Her amino asidin kendine özgü bir pI değeri vardır.



Şekil 2.2. Amino asitlerin çözeltilerdeki pH'sına bağlı yapıları

Doğada yaklaşık 300 çeşit amino asit bulunmaktadır. Bu amino asitlerin çoğu α -amino asitleridir. Amino asitlerde $-\text{NH}_2$ grubu α -karbon atomuna bağlanmıştır ve α -karbon atomu $-\text{COOH}$ grubundan sonra gelen ilk karbon atomuna verilen isimdir. Amino asitlerin en kısa zincirli olanı glisin hariç diğer tüm amino asitlerde α -karbon atomu asimetriktir. Glisinin genel yapısında (R) harfiyle gösterilen grup bir H atomundan ibaret olduğundan asimetrik karbon atomu mevcut değildir. Amino asitlerdeki α -karbon atomu asimetrik özellik gösterdiği için bu bileşiklerin D- ve L- konfigürasyonları vardır. Optikçe aktif özellik göstererek, polarize ışığı sağa ya da sola çevirirler. Genel olarak, tüm canlıların hücre proteinlerinde bulunan amino asitler L-amino asitlerdir.

2.1.1. Amino asitlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Amino asitler, asidik ortamda baz ve bazik ortamda asit davranışı gösterirler yani amfoterik özelliğe sahip maddelerdir. Genelde saf suda, seyreltik asit ve baz ortamlarında çözünürler. İzoelektrik noktada iyonlaşmış pozitif ve negatif durumlar denge halindedir. Bir elektrik akımı uygulandığında amino asit grupları ne pozitif ne de negatif kutba göç eder. Proteinler, amino asitlerin bu özelliğinden dolayı elektroforez yöntemi ile kolayca birbirinden ayrılır ve miktarları ölçülebilir.

Bir amino asidin $-NH_2$ grubu ile başka bir amino asidin $-COOH$ grubunun birleşmesi sonucunda su çıkışı meydana gelerek iki amino asit arasında peptit bağı oluşturur. Amino asitler, susuz HCl ve alkol ile esterleri oluşturmaktadırlar. Prolin ile hidroksi prolin haricindeki amino asitler nitröz asitlerle tepkimeye girerek azot açığa çıkmasını sağlarlar ve amino asitlerin bu özelliğinden faydalanılarak protein miktar tayini yapılır.

2.1.2. Amino asitlerin metal kompleksleri ve önemi

Amino asitlerin metal iyonlarıyla oluşturduğu kompleksler biyolojik sistemlerde önemli bir yere sahip olmakla birlikte, serbest ligandlardan biyolojik olarak daha etkilidirler (Choudhary ve ark. 2011). Biyolojik sistemlerde heterosiklik bileşiklerin ayrı bir önemi vardır, özellikle de N atomu üzerinden metale bağlanan (N-verici ligand) bileşikler pek çok vitamin ve ilacın yapısına katılırlar. Amino asitlerin metal kompleksleri antibakteriyel, antitümöral, antiülser ve antiinflamatuvar özellikleriyle farmasötik açıdan oldukça ilgi çekicidir (Stanila ve ark. 2009).

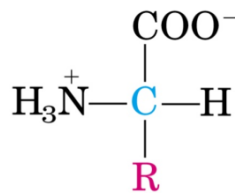
2.1.3. Amino asitlerin sınıflandırılması

Amino asitler, standart ve standart olmayan amino asitler olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.3.1. Standart (protein yapısına giren) amino asitler

Genel özellikler

Standart (protein yapısına giren) amino asitler, aynı karbon atomuna bağlanmış bir amino grubu ve bir karboksil grubu içerirler. Fizyolojik pH'da, karboksil grubundaki bir hidrojen atomu amino grubuna bağlanmıştır (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Fizyolojik pH'da amino asitlerin yapısı

Standart amino asitlerde amino ve karboksil gruplarının bağılı olduğu veya bir diğere ifade ile karboksil grubuna en yakın birinci karbon atomuna α -karbon atomu denir. Eğer R grubu bir zincirde ek karbonlar içeriyorsa bu karbonlar β , γ , δ , ϵ gibi harflerle gösterilirler. Standart amino asitler, üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilirler (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Standart amino asitler ve sembolleri

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzolösin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Arpartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Tirozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılması

Standart amino asitler, birbirlerinden yan zincirlerinin (R gruplarındaki) büyüklüğü, elektrik yükü, yapısı ve amino asidin sudaki çözünürlüğüne etkisi bakımından farklıdır. Bazı amino asitler, fizyolojik pH'da, amino grubundaki pozitif yüke ve karboksil grubundaki negatif yüke ek yan zincirde de bir yük taşımaktadırlar. Amino asitlerin fonksiyonları ve protein yapısındaki rolleri yan zincirlerinin kimyasal özellikleri ile ilişkilidir.

Standart amino asitleri sınıflandırırken yan zincirlerindeki R gruplarının özelliklerine göre beş ayırmak mümkündür. Yan zincirlerindeki R gruplarının polaritesi, tamamen polar olmayan hidrofobiklikten, yüksek oranda polar olan hidrofilikliğe kadar çok çeşitlidir (Çizelge 2.2).

a) Polar olmayan alifatik R grupları içeren amino asitler

Glisin (Gly, G), R grubu H olan, yapısal olarak proteinlerde bulunan 20 aminoasit arasında en basit ve en az interaktif olan amino asittir. Glisin proteinlere, bulunduğu yerde diğer amino asitlerden daha fazla esneklik sağlar, bu sayede ana zincirin hareket ettiği ve hatta kırıldığı bölümlerdir.

Çizelge 2.2. Standart amino asitlerin özellikleri ve sınıflandırılması (Nelson ve Cox 2005)

Amino asit	pK ₁ (-COOH)	pK ₂ (-NH ₃ ⁺)	pK _R (R grubu)	pI	Hidropati İndeksi ^a	Proteindeki Miktar (%) ^b
Polar olmayan alifatik R grupları içeren amino asitler						
Glisin	2,34	9,60		5,97	-0,4	7,2
Alanin	2,34	9,69		6,01	1,8	7,8
Valin	2,32	9,62		5,97	4,2	6,6
Lösin	2,36	9,60		5,98	3,8	9,1
İzolösin	2,36	9,68		6,02	4,5	5,3
Metiyonin	2,28	9,21		5,74	1,9	2,3
Aromatik R grupları içeren amino asitler						
Fenilalanin	1,83	9,13		5,48	2,8	3,9
Tirozin	2,20	9,11	10,07	5,66	-1,3	3,2
Triptofan	2,38	9,39		5,89	-0,9	1,4
Polar ve yüksüz R grupları içeren amino asitler						
Serin	2,21	9,15		5,68	-0,8	6,8
Prolin	1,99	10,96		6,48	1,6	5,2
Treonin	2,11	9,62		5,87	-0,7	5,9
Sistein	1,96	10,28	8,18	5,07	2,5	1,9
Asparajin	2,02	8,80		5,41	-3,5	4,3
Glutamin	2,17	9,13		5,65	-3,5	4,2
Pozitif yüklü R grupları içeren amino asitler						
Lizin	2,18	8,85	10,53	9,74	-3,9	5,9
Histidin	1,82	9,17	6,00	7,59	-3,2	2,3
Arjinin	2,17	9,04	12,48	10,76	-4,5	5,1
Negatif yüklü R grupları içeren amino asitler						
Aspartat	1,88	9,60	3,65	2,77	-3,5	5,3
Glutamat	2,19	9,67	3,25	3,22	-3,5	6,3

(a: R gruplarının hidrofilik veya hidrofobikliğini birleştiren ölçüt; bir amino asidin sulu hidrofilik çevrede (- değerler) veya hidrofobik çevrede (+ değerler) eğiliminin ölçülmesi için kullanılabilir.

b: 1150 proteindeki ortalama miktarları.

Alanin (Ala, A), metil grubu kimyasal olarak oldukça inaktif olması nedeniyle protein fonksiyonunda ancak dolaylı olarak katkıda bulunabilen bir amino asittir.

Valin (Val, V), **Lösin (Leu, L)**, **İzolösin (Ile, I)**, dallı yan zincire sahip amino

asitlerdir. Proteinlerde valin, lösin ve izolösinin yan grupları bir araya gelip kümeleşerek, hidrofobik etkileşimlerle proteinin yapısını sabitlemektedir ve beslenme açısından dışarıdan alınması gerekli (esansiyel) olan amino asitlerdir.

Metiyonin (Met, M), Sülfür içeren iki amino asitten biri olan metiyonin yan zincirinde polar olmayan tiyoeter grubu içeren bir amino asittir.

b) Aromatik R grupları içeren amino asitler

Fenilalanin (Phe, F), R grubu benzil olan bir amino asittir.

Tirozin (Tyr, Y), R grubunda bulunan fenil halkasına hidroksil grubu bağlanmış olan bir amino asittir.

Triptofan (Trp, W), R grubunda indol halkasına sahip bir amino asittir. Fenilalanin, tirozin ve triptofanda bulunan aromatik gruplar, değişik protein zincirleri arasında güçlü bir hidrofobik etkileşim gösterirler ve ultraviyole ışığı absorbe eder.

c) Polar ve yüksüz R grupları içeren amino asitler

Serin (Ser, S), yapısındaki metil grubuna hidroksil grubu bağlı olan alanin yapısında bir amino asittir.

Prolin (Pro, P), yapısında bulunan amino grubu, imino grubu (-NH) şeklinde ve halkalı bir yapıya sahip olan amino asittir. Halkalı yapıya sahip olmasından dolayı proteinin yapısal esnekliğini azaltır.

Treonin (Thr, T), treonin hidroksil grubu içerir ve ılımlı polariteye katkıda bulunan bir amino asittir.

Sistein (Cys, C), yan zincirinde tiyol grubu içeren bir amino asittir. Sistein, sistin olarak isimlendirilen bir kovalent bağ ile bağlanmış “dimerik amino asit” şeklinde okside olabilir; sistinde iki sistein molekülü bir disülfür bağıyla birbirine bağlanmıştır. Sisteindeki gibi disülfür bağları, pek çok proteinde vardır ve proteinin yapısını kararlı duruma getirirler.

Asparajin (Asn, N), yan zincirinde karboksamit grubu içerir ve aspartatın bir amididir.

Glutamin (Gln, Q), glutamatın bir amididir. Polar özelliindedir ancak, fizyolojik pH'da yüksüzdür.

d) Pozitif yüklü R grupları içeren amino asitler

Lizin (Lys, K), amino asidi, alifatik zincirde ϵ -pozisyonunda ikinci bir amino grubu bulundurmaktadır.

Arjinin (Arg, R), yan zincirinde pozitif yüklü guanidino grubu içermektedir.

Histidin (His, H), yapısında imidazol grubu bulunan bir amino asittir.

e) Negatif yüklü R grupları içeren amino asitler

Aspartat (Asp, D), asidik R grubunun, β -pozisyonunda ikinci bir karboksil grubu içermektedir. Asparajinin ana bileşegi olan bir amino asittir.

Glutamat (Glu, E), Asidik R grubunun, γ - pozisyonunda ikinci bir karboksil grubu içeren ve glutaminin ana bileşegi olan bir amino asittir.

2.1.3.2. Standart olmayan amino asitler

Standart bir amino asit, protein yapısına girdikten sonra bir değişim reaksiyonu sonucu türemiş olan amino asitlerdir.

4-Hidroksiprolin, bitki hücre duvarı proteinleri ile bağ dokusunun fibröz proteini olan kollajende bulunmaktadır. Aynı zamanda prolin türevidir.

5-Hidroksilizin, lizin türevidir. Kollajenin yapısında bulunur.

6-N-metillizin, lizin türevidir ve miyozinde bulunmaktadır.

γ -karboksi glutamat, glutamat türevi olup, proteinlerde bulunmaktadır.

Desmozin,dört lizin kalıntısı içerir ve fibröz protein olan elastinde bulunur.

Selenosistein, serinin oksijenden daha çok selenyum içeren türevidir. Glutatyon peroksidaz enziminde ve diğer birçok proteinde bulunmaktadır.

2.1.3.3. Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler

Esansiyel amino asitler, vücutta sentezlenemediklerinden dolayı dışarıdan alınmaları zorunlu olan amino asitleridir. Bu amino asitler; valin, lösin, izolösin, treonin, metionin, fenilalanin, triptofan, lizin ve gelişmekte olanlarda arjinin ile histidindir.

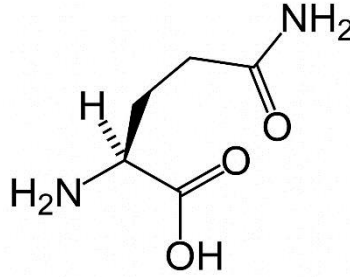
Esansiyel olmayan amino asitler, vücutta glikoliz ve sitrat döngüsündeki ara ürünlerden sentezlenebilen amino asitlerdir. Bu amino asitler; glisin, alanin, serin,

sistein, prolin, tirozin, glutamat, aspartat, asparajindir.

2.2. Tez Kapsamında Seçilen Ligandların Özellikleri

2.2.1. L-Glutamin

Glutamin (Gln, Q), proteinleri oluşturan 20 amino asitten biridir. Sistemik adı (2S)-2,5-diamino-5-oksopentanoik asittir. Kimyasal formülü $C_5H_{10}N_2O_3$ olup, molekül kütlesi $146,15 \text{ g mol}^{-1}$ dır (Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. L- Glutaminin açık yapısı

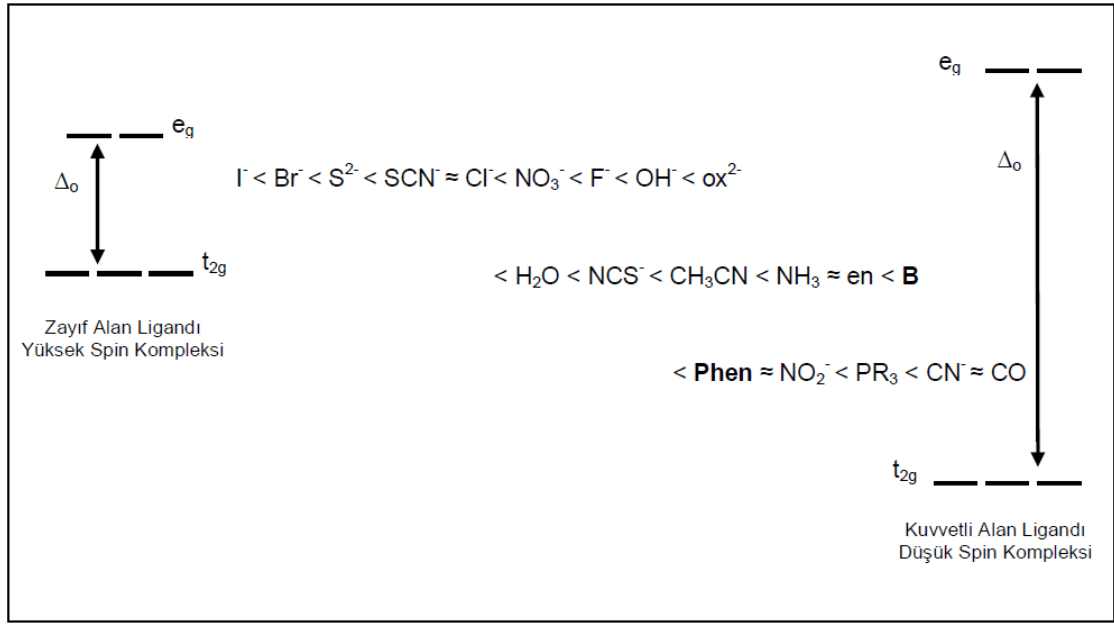
Glutamin, glutamik aside benzer, ancak glutamik asidin yan zincirindeki hidroksil grubunun amin grubuyla yer değişmesi sonucu oluşmuştur. Polar özelliktedir ve fizyolojik pH'da yüksüzdür. İzo elektrik noktası pH 5,65'dir ve bu noktada çözünürlüğü çok azdır.

Glutamin doğada en çok bulunan ve esansiyel olmayan amino asittir. Birçok biyokimyasal fonksiyonu vardır. DNA sentezinde substrattır ve protein sentezinde önemli bir role sahiptir. Kan-beyin duvarını direkt olarak geçebilen tek amino asittir. Kaslarda depolanabilirken, aynı zamanda vücutta dolaşan kanda da bulunur. Hastalık ve yaralanma durumlarında esansiyel bir hal alır ve gıdalarla vücuda almak gerekir.

2.2.2. Fenantrolin türevlerinin özellikleri

Metal atomuna, azot atomuna ait ortaklanmamış elektron çiftinden koordine olan ligandlar "N-verici" ligandlardır. Koordinasyon kimyasında kullanılan en yaygın

ligandlar aromatik yapıda azot atomu içeren ligandlardır ve periyodik tablodaki çoğu metal ile kolayca tepkimeye girerler. Spektrokimyasal seride 1,10-fenantrolin, piridin ve bipiridin kuvvetli alan ligandları olduklarından dolayı çoğu zaman düşük oksidasyon basamağına sahip metal iyonlarını tercih ederek kompleks oluştururlar (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Spektrokimyasal seri

1,10-fenantrolin ve türevleri Cu(II), Cu(I), Pt(II), Cd(II), Fe(II) gibi geçiş metalleri ile oldukça renkli koordinasyon bileşikleri oluşturmaktadır. Böyle olmasının nedeni, geçiş metallerinin d orbitallerindeki elektronların d-d elektron geçişleridir. Elektron geçişleri ile ilgili enerjinin, elektromanyetik spektrumunun görünür bölgesinde (720-400) olması durumunda bileşikler renkli görünürler. Elektron geçişleri iki şekilde olmaktadır; bunlardan ilki, metalin d orbitalindeki bir elektron yine metalin diğer d orbitaline geçmektedir. Bu şekildeki geçişlere d-d geçişi denmektedir. d-d geçişlerinde, atomdan atoma elektron göçü olmamaktadır. İkinci tür elektron geçişlerine yük transfer geçişi adı verilir. Bu geçişlerde ikiye ayrılır; Birincisinde, metal ağırlıklı orbitalden ligand ağırlıklı bir orbitale (M→L) elektron geçişi olmaktadır. İkincisinde ise ligand ağırlıklı bir orbitalden metal ağırlıklı orbitale (L→M) elektron geçişi olmaktadır. d-d geçişleri soluk renklere, yük transfer geçişleri ise belirgin renklere sebep olurlar (Tunalı ve ark. 1999). N-verici atoma sahip aromatik ligandlarla kararlı koordinasyon

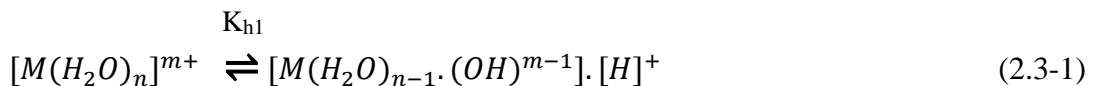
bileşikleri meydana getirebilen geçiş metalleri çok farklı oksidasyon basamakları sergileyebilirler. Geniş bir oksidasyon basamağı aralığına sahip olmaları, bunların çoğu katı bileşiklerinin ilginç elektronik özelliklerini, katalitik etkilerini ve biyokimyasal sistemlerdeki duyarlı ve oldukça farklı rollerini açıklar (Shriver ve ark. 1999).

2.3. Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları

Metal bileşikleri suda çözüldüklerinde iyonlarına ayrışırlar. Metal iyonlarının yükleri ile büyüklükleri düşünüldüğünde, çözelti içerisinde serbest bir halde bulunamayacakları görülmektedir. Bu iyonlar, çözeltide ortaklanmamış elektron çifti bulunan karışık iyon ve iyonlar ile birlikte bulunmaktadır. Genellikle çözücüler elektron verici atoma sahiptir. Eğer metal iyonları çözücü tarafından solvatize bir halde ise “solva kompleksleri”, çözücü su ise “akua kompleksleri” meydana gelir (Cotton ve Wilkinson 1988).

Metal iyonlarından sulu çözeltide kompleks oluşumu, bu metal iyonunun akua kompleksinden su moleküllerinin uzaklaştırılarak, yerine istenilen ligandın gelmesi ile gerçekleşir. Bu nedenle, sulu çözeltide kompleks iyonlarının oluşumunu ve bunların kararlılığını anlayabilmek için öncelikle akua iyonlarının incelenmesi gerekmektedir.

Tek uçlu bir ligant olan su, ortaklanmamış elektron çiftlerine sahip oksijeni metal iyonuna doğru yönlendirir ve onu çevreleyerek aqua kompleks iyonu, $[M(H_2O)_n]^{m+}$, oluşturur. Bir metal iyonu, $[M(H_2O)_n]^{m+}$ türünde bir aqua kompleks iyon oluşturduğunda, bağlanan su moleküllerinin sayısı o metalin maksimum koordinasyon sayısına (n) eşittir (Cotton ve ark. 1988). Metal iyonu pozitif yüklü olması nedeniyle, su molekülünün elektronlarını kendisine çeker. Bunun sonucunda, O-H bağı zayıflar ve hidrojen metal iyonu tarafından itilir ve su molekülünden bir hidrojen iyonunun kopmasına neden olur. Bunun sonucunda metal çözeltisinin asitliği artar. Metal iyonunun yükü ne kadar büyükse, etkin iyon yarıçapı ne kadar küçükse elektronları çekme ve hidrojeni itme kuvveti o kadar büyük olur, kısaca hidroliz kolaylaşır. Genel olarak hidroliz tepkimesi (2.3-1) eşitliği ile verilir (Cotton ve Wilkinson 1988).



(2.3-1) tepkimesinin hidroliz sabiti, K_{h1} , (2.3-2) eşitliği ile verilir.

$$K_{h1} = \frac{[M(H_2O)_{n-1} \cdot (OH)^{m-1}] \cdot [H]^+}{[M(H_2O)_n]^{m+}} \quad (2.3-2)$$

2.4. Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri

Kütlelerin tesiri kanunu, her bir tersinir kimyasal tepkimede, tepkimeye girenler ile tepkimede oluşanların arasındaki aktifliklerin ilişkisini inceler.

Denge halindeki kompleks oluşum tepkimesinin (2.4-1) gerçekleştiği bir karışımda; belirli sıcaklıkta ürünlerin aktifliklerinin tepkimeye girenlerin aktifliklerine oranı bu tepkimenin denge sabitidir (Termodinamik denge sabiti).



(2.4-1) denge tepkimesindeki M metal iyonunu, L ise ligandı ifade etmektedir. Kütlelerin tesiri kanununca (2.4-1) denge tepkimesinin denge sabiti, derişimlerin bir fonksiyonu olarak (2.4-2) eşitliğiyle verilir (Stokiyometrik denge sabiti).

$$K = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (2.4-2)$$

Sulu çözeltilerde M metal iyonu ile birlikte tek dişli L ligandı var ise ve yalnızca suda çözünen mono-nükleer bileşikler oluşuyorsa, aşağıdaki gibi bir dizi kompleks oluşum tepkimeleri (2.4-3, 2.4-4 ve 2.4-5) gerçekleşir.



.



Buradaki, denge sabitleri komplekslerin kararlılığını belirtir ve “basamak kararlılık sabiti” şeklinde adlandırılır. Bu denge sabitleri n adet olabilir ve n sayısı metal için maksimum koordinasyon sayısıdır. Aynı metal iyonu için maksimum koordinasyon sayısı olan n; liganttan liganda farklılık gösterir.

Denge ilişkilerini belirlemede kullanılan bir diğer metod ise “toplam kararlılık sabiti” dir. Koordinasyon bileşiğinin birden fazla basamakta oluşumunu ve kararlılığını gösteren bu sabitler K_{f1} , K_{f2} , ... K_{fn} şeklinde gösterilebilir (2.4-6, 2.4-7 ve 2.4-8).



Kompleksin oluşum dengeleri incelendiğinde K_i ile K_{fi} arasında bir ilişkinin olduğu görülür. Bu ilişki (2.4-9) eşitliği ile verilebilir.

$$K_{fi} = K_1.K_2.K_3...K_N = \prod_{i=1}^N K_i \quad (2.4-9)$$

Koordinasyon bileşiğinin yer aldığı denge tepkimesinde kütlelerin tesiri kanunu, ancak stokiyometrik ve termodinamik denge sabiti eşitliklerinde derişimlerin yerine aktiflikler yerleştirildiğinde geçerlidir (Beck ve Nagypal 1990). Bir türün aktivitesi (a_x) ve onun molar derişimi (c_x)’in arasındaki bağıntı (2.4-10) eşitliği ile verilir.

$$a_x = f_x.c_x \quad (2.4-10)$$

(2.4-10) eşitliğinde f_x “aktivite katsayısı” diye isimlendirilir. X’in aktivitesi, bir çözeltilinin iyonik şiddetine göre değişir. İyonik şiddet (μ) ise (2.4-11) eşitliği ile ifade edilir.

$$\mu = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2 \quad (2.4-11)$$

Eşitlikteki; c_i çözeltildeki farklı iyonların molar derişimini belirtirken, z_i bu iyonların yüklerini belirtmektedir. İyonik şiddetin hesaplanmasında, çözeltildeki reaktiflik yalnızca bir tür için değil tüm iyonik türler için göz önüne alınır.

Aktivite katsayılarının özellikleri:

1) Bir türün aktivite katsayısı olan f_x ; dengedeki türlerin dengeyi etkileme etkinliğinin bir ölçüsüdür (Skoog ve ark.1998). Çok seyreltik çözeltilerde iyonik şiddette oldukça küçüktür ve iyonlar birbirlerinden yeteri kadar uzakta olduklarından birbirlerinin davranışını etkilemez. Bir iyonun denge durumuna etkisi, onun yalnızca molar derişimine bağlıdır, diğer iyonlara bağlı değildir. Bu koşullar altında, aktivite katsayısı f_x 1'dir ve bu türün derişimi $[x]$ ile aktivitesi (a_x) birbirine eşittir. İyonik şiddet arttıkça, her bir iyonun davranışı komşu iyonlardan etkilenmektedir. Bu sebeple kimyasal denge konumunu değiştirecek biçimde iyonun etkinliğinde azalma olur ve iyonun aktivite katsayısı 1'den daha küçük olur. Yüksek iyonik şiddetlerde, bazı türler için aktivite katsayısı artar ve hatta 1'den bile büyük olmaktadır. Bu şekildeki çözeltilerin davranışlarını yorumlamak güçtür.

2) Seyreltik çözeltilerde, verilen bir tür için aktivite katsayısı elektrolitin türüne bağımlı değil iken yalnızca iyonik şiddete bağlıdır.

3) Verilen iyonik şiddet için bir iyonun aktivite katsayısı türlerin yükü arttıkça birden daha fazla sapar. Yüksüz bir molekülün aktivite katsayısı, iyonik şiddet ne olursa olsun yaklaşık olarak 1'dir.

4) Verilen iyonik şiddet için aynı yüke sahip iyonların aktivite katsayıları hemen hemen aynıdır. Küçük farklar ise, hidratlaşmış iyonların etkin çaplarıyla alakalıdır.

5) Belli bir iyonun aktivite katsayısı ile molar derişiminin çarpımı, iyonun yer aldığı bütün dengedeki etkin davranışını belirler.

1923'te P. Debye ile E. Hückel, iyonların aktivite katsayılarının hesaplanmasını sağlayan (2.4-12)'de gösterilen eşitliği geliştirdiler (Skoog ve ark. 1998).

$$-\log f_x = \frac{0,509 \cdot Z_x^2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + 0,328 \cdot \alpha_x \cdot \sqrt{\mu}} \quad (2.4-12)$$

$f_x = x$ türünün aktivite katsayısı, $Z_x = x$ türünün yükü, $\mu =$ çözeltinin iyonik şiddeti, $\alpha_x =$ Angström türünden hidratlaşmış iyonun etkin çapı, 0,509 ile 0,328 değerleri 25°C için verilen sabitlerdir.

Koordinasyon bileşiklerinin bulunduğu dengelerin denge sabiti çalışmalarında Debye-Hückel eşitliğiyle ifade edilen iyonik şiddetin sabit kalabileceği şartların yukarıdaki açıklamaların ışığında belirlenmesi gerekmektedir. Bu şartlar ise yeterli önlemlerin alınmasıyla “asal elektrolitin” fazla derişik çözeltilerinde var olur. Ve ilgilenilen koordinasyon iyon ya da bileşiklerinin derişimleri asal elektrolite oranla çok seyreltik olacaktır.

Sabit iyonik ortam için gerekli olan “asal elektrolitin” özellikleri şunlardır:

- 1) Asal elektrolit kuvvetli elektrolit olmalı ve çözünürlüğü fazla olmalıdır.
- 2) Asal elektrolit ile merkez iyonu ya da ligant arasında redoks tepkimesi gerçekleşmemelidir
- 3) Asal elektrolitin katyonu veya anyonu, ligant, metal iyonu veya koordinasyon bileşigiyle tepkime vermemelidir.
- 4) İlgilenilen denge tepkimesinde ölçülen fiziksel ya da kimyasal özelliğe asal elektrolitin katkısı ihmal edilebilir oranda olmalıdır.

Asal elektrolit olarak kullanılacak başlıca birkaç tuz vardır; bunların içinde potasyum klorür (KCl) yukarıda belirtilen özellikleri taşıyan en uygun tuzdur. Bundan dolayı çalışmalarımızda KCl asal elektrolit olarak kullanıldı.

2.5. Cu(II) İyonunun Sulu Çözelti Kimyası

Cu(II) iyonu, $[Ar]3d^9$ elektronik yapısındadır ve eşleşmemiş tek elektronu olması nedeniyle koordinasyon iyon ya da bileşikleri renklidir ve paramanyetiktir.

Cu(II) iyonu koordinasyon sayısı 4-6 arasında değişen koordinasyon iyon ya da bileşikleri oluşturur. İyonik yarıçap değeri, koordinasyon sayısı 4 olduğunda kare

düzlem ve dörtyüzlü düzenlenmede 0,71 Å, koordinasyon sayısı 6 olduğunda ise bozulmuş sekizyüzlü düzenlenmede 0,87 Å'dur.

<u>Koordinasyon Sayısı</u>	<u>Geometri</u>
4	dörtyüzlü, karedüzlem
5	üçgen çift pramit, kare piramit
6	bozulmuş sekizyüzlü

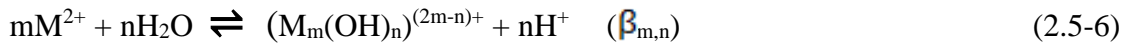
Birçok Cu(II) tuzu suda kolaylıkla çözünür ve sulu çözelti içinde akua iyonu $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ meydana getirir. Cu(II) iyonuna koordine olmuş altı su molekülünden ikisi diğer dört su molekülüne oranla, Cu(II) iyonundan daha uzakta bulunur. Sulu çözeltide, ortamda bulunan ligandlar H_2O molekülleriyle yer değiştirebildiği için, çeşitli koordinasyon iyon ya da bileşikleri meydana gelir. Örneğin; ortama NH_3 eklenmesiyle, $[\text{Cu}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$... ve $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ koordinasyon iyonları meydana gelir (Cotton ve Wilkinson 1983). Cu(II) iyonuna beşinci ve altıncı ligand (su molekülleri olsa dahi) güçlü bağlanamaz. Bu değişik davranışın nedeni "Jahn-Teller Kuramı" ile açıklanabilir. Kurama göre, doğrusal olmayan, bununla birlikte eşenerjili elektronik düzeyde bulunan bir moleküler sistem kararsız durumdayken simetrisini azaltabilir, eşenerjili düzeylerin yarılmasına sebep olacak bir değişikliğe uğrayarak daha düşük enerjili duruma geçebilir. t_{2g}^6 ve e_g^3 elektronik yapısındaki Cu(II) iyonunun kristal alanda e_g orbitallerinden birinde tek diğerindeyse, iki elektron bulunacaktır. Dolayısıyla e_g orbitallerinin ($d_{x^2-y^2}$ ve d_z^2) eşenerjili durumu bozulacak ve Cu(II) iyonu düzgün sekizyüzlünün merkezinde değil de bozulmuş bir yapının merkezinde bulunan bir iyon gibi davranacaktır. Böyle yapılara genelde 5. ile 6. ligandın bağlanması kararlılığı azaltır. 5. ve 6. ligandların zayıf bağlanmasının bir sonucu olarak basamak oluşum sabiti K_5 ile K_6 oldukça küçüktür. Cu(II) iyonlarının çok farklı aminlerle oluşturduğu koordinasyon iyon ya da bileşikleri bilinmektedir. Cu(II) iyonunun amin koordinasyon iyon ya da bileşikleri, akua koordinasyon iyon ya da bileşiklerinden daha koyu mavi renktedirler (Cotton ve Wilkinson 1983).

Sulu ortamda Cu(II) iyonu hidroliz olur ve farklı hidroliz ürünleri meydana gelir. Cu(II) iyonunun bir dimer olan katyonik hidroliz ürünü, $\text{Cu}_2(\text{OH})_2^{2+}$ ilk defa 1943

yılında Pedersen tarafından belirtilmiştir, 1956 senesinde Berecki-Biederman, 1968 yılında Ohtaki ve 1970 senesinde Kakihani ve arkadaşları 3,0 M'lık farklı perklorat ortamlarında aynı hidroliz ürünlerini belirlemişlerdir. Perrin 1960 yılında, daha seyreltik $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ çözeltisinde $\text{Cu}(\text{II})$ iyonunun hidroliziyle ilgili çalışmalar yapmıştır ve bulunduğu sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, Perrin'in en yüksek β değerini bulunduğu görülmüştür (Baes ve Mesmer 1986).

$\text{Cu}(\text{OH})^+$ 'in kararlılığı ($\beta_{1,1}$), pek çok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. $\beta_{1,1}$ 'in en yüksek değeri, Kakihani ve grubu tarafından bulunmuştur. Mc Dowell ve Johnston 1936 yılında 0,04 ve 8,00 M arasında değişen potasyum hidroksit çözeltisi içinde CuO miktarını arttırarak yaptıkları çalışmalarda, $[\text{Cu}(\text{OH})_3]^-$ ile $[\text{Cu}(\text{OH})_4]^{2-}$ iyonlarının meydana geldiğini ifade etmişlerdir. pH'nın 8 ile 12 arasında olduğu çok seyreltik çözeltelerde, $[\text{Cu}(\text{OH})]^+$, $[\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ ve $[\text{Cu}(\text{OH})_2]$ önemli iken, çok çok bazik çözeltelerde $[\text{Cu}(\text{OH})_4]^{2-}$ iyonunun varlığı gözlenmiştir (Baes ve Mesmer 1986).

$\text{Cu}(\text{II})$ iyonunun sulu çözeltideki hidroksö bileşiklerinin oluşumlarına ait denge tepkimeleri aşağıdaki denklemlerde verilmiştir.



$$\beta_{m,n} = \frac{[(\text{M}_m(\text{OH})_n)^{(2m-n)+}][\text{H}^+]^n}{[\text{M}^{2+}]^m} \quad (2.5-7)$$

Genel olarak hidroliz tepkimeleri (2.5-6) tepkimesinde gösterildiği şekilde yazıldığı için Ek-6'daki çizelgede hidroliz sabitleri bu gösterim esasına uygun düzenlenmiştir.

2.6. Ni(II) iyonunun Sulu Çözelti Kimyası

Ni(II) iyonu [Ar] 3d⁸ elektronik yapısına sahiptir ve koordinasyon sayısı 3-8 arasında değişen koordinasyon iyon veya bileşikleri oluşturabilir. İyonik yarıçap değeri koordinasyon sayısı 4 ise kare düzlem düzenlenmede 0,63Å, dörtyüzlü düzenlenmede 0,69Å ve koordinasyon sayısı 6 ise sekizyüzlü düzenlenmede 0,83Å'dur. Genellikle, Ni(II) iyonunun koordinasyon iyon veya bileşikleri sıcaklığa ve derişime bağı olarak farklı geometrik yapıları içerir (Cotton ve Wilkinson 1988)

Koordinasyon Sayısı	Geometri
3	üçgen düzlem
4	dörtyüzlü, karedüzlem
5	kare piramit, üçgen çiftpiramit
6	sekizyüzlü
8	üçgen prizma

Ni(II) iyonunun sulu ortamda çeşitli hidroliz ürünleri ve hidroliz sabitleri ile ilgili ilk çalışmalar literatürde mevcuttur. 1949 yılında, Gayer ve Garrett tarafından [Ni(OH)₂] ve [Ni(OH)₃]⁻ iyon ve bileşiklerinin kararlılıkları belirlenmiştir. 1963 yılında, Shankar ve Souza, 1964 yılında Perrin ve 1964 yılında Bolzan Ni(II) iyonu içeren seyreltik çözeltilerde [Ni(OH)]⁺'nin oluşumunu belirlemişlerdir. Perrin, seyreltik çözeltilerde [Ni₄(OH)₄] varlığına önem vermemiştir. 1971 yılında Ohtaki ve Biederman, 1965 yılında Burkov ve Lilic ve 1973 yılında Kawai 3M'lık iyonik ortamlarda yapmış oldukları çalışmalarda derişik Ni(II) çözeltilerinde sadece polimerik türlerin değil bazı durumlarda mononükleer türlerinde önem kazandığını vurgulamışlardır. Birçok araştırmacı [Ni₂(OH)]³⁺ ve [Ni(OH)]⁺'in oluşumunu belirlemişlerdir. 1966 yılında Burkov ve Ivanova tarafından yapılan çalışmada ise [Ni₃(OH)₃]³⁺ iyonunun hidroliz sabiti hesaplanmıştır (Baes ve Mesmer 1986).

Cu(II) deki (2.5-1, 2.5-2 ve 2,5-4) eşitliklerine ek olarak, Ni(II) iyonunun hidroliz denge tepkimeleri için aşağıdaki eşitlikler de verilmiştir.



2.6.1 Ni(II) iyonunun koordinasyon iyon veya bileşiklerinde geometri

Ni(II) iyonunun maksimum koordinasyon sayısı 6'dır. Özellikle amonyak veya aminler, düzgünsekizyüzlü $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ iyonundaki bütün su molekülleri ya da bazıları ile yer değiştirerek $\text{trans-}[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_4](\text{NO}_3)_2$, $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6](\text{ClO}_4)_2$ ve $[\text{Ni}(\text{en})_3]\text{SO}_4$ gibi koordinasyon bileşikleri oluştururlar.

Sekizyüzlü yapıda Ni(II) koordinasyon iyon veya bileşiklerinde d orbitalleri yarılmalarından ve enerji düzeyi diyagramlarından izlenebileceği gibi, iki eşlenmemiş elektronu bulunur (Cotton ve Wikinson 1988). 5'li koordinasyonda Ni(II)'nin üçgen çiftprimit ve kare piramit geometrilerdeki iyon veya bileşikleri vardır. Her iki geometrinin yüksek spin ($S=1$) ve alçak spin ($S=0$) örnekleri bilinir (Cotton ve Wilkinson 1988).

Ni(II)'nin dörtyüzlü kompleksleri iki eşleşmemiş elektronu ile paramanyetiktir. 4'lü koordine Ni(II) koordinasyon iyon veya bileşiklerinin büyük çoğunluğu düzlemsel geometriyi tercih eder. Kristal Alan Kuramı'na göre dört verici atom ve merkez metal atomu xy düzleminde bulduklarında d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} ve $d_{x^2-y^2}$, d_{z^2} orbitallerinin eş enerjili durumlarında bozulma olur. xy düzlemindeki d orbitalleri daha büyük itim kuvvetlerinin etkisinde kalır. Sonuç olarak $d_{x^2-y^2}$ ve d_{xy} orbitallerinin enerjileri artarken z eksenine doğruğrultusundaki veya xz ve yz düzlemindeki d-orbitallerini ligandlar daha küçük itim kuvvetleri ile etkileyeceklerinden, d_{xz} ve d_{yz} orbitallerinin enerjileri d_{xy} orbitallerinin enerjisine göre daha düşük düzeyde olacaktır. Dörtyüzlü geometride ise, d_{xy} orbitaline göre daha yüksek enerjiye sahip d_{z^2} orbitalinin enerjisi, kare düzlem geometride z eksenine doğruğrultusunda yaklaşan ligand olmadığından dolayı d_{xy} orbitalinin enerjisinin de altına düşebilir. Eksenler doğruğrultusundaki ligandlardan en çok etkilenen orbital $d_{x^2-y^2}$ 'nin enerjisi çok yükselir. Sekiz elektron diğer 4d orbitallerini işgal eder. Bu nedenle düzlemsel yapıdaki Ni(II) bileşikleri diamanyetiktir. Ni(II) koordinasyon iyon veya bileşikleri kırmızı, sarı ya da kahverengi renklindedirler (Cotton ve Wilkinson 1988).

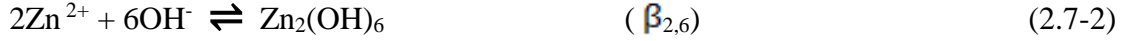
2.7. Zn(II) İyonunun Sulu Çözelti Kimyası

Zn(II) iyonu, $[\text{Ar}]3d^{10}$ elektronik yapısına, “küresel simetrik” elektron yoğunluğu dağılımına sahiptir ve kristal kararlılık enerjisi sıfırdır. Kristal alan kararlılık enerjisi (KAKE) ise komplekslere fazladan kararlılık kazandırır. Zn(II) iyonu koordinasyon sayısı 4-6 arasında değişen ve genellikle 5’i tercih eden koordinasyon iyon veya bileşikleri oluşturabilir (Cotton ve Wilkonson 1988). İyonik yarıçap değeri koordinasyon sayısı 4 iken dörtyüzlü düzenlenmede $0,74\text{Å}$, koordinasyon sayısı 6 iken sekizyüzlü düzenlenmede $0,88\text{Å}$ ve koordinasyon sayısı 8 iken $1,04\text{Å}$ ’dir.

Koordinasyon Sayısı	Geometri
2	doğrusal
4	kare düzlem, dörtyüzlü
5	kare piramit, üçgen çift piramit
6	sekizyüzlü
7	beşgen çiftpiramit
8	düzgün onyüzlü

Zn(II) iyonunun hidrolizi ile ilgili kaynaklardaki çalışmalar özetlenirse; Zn(II) iyonunun hidrolizini çeşitli ortamlarda, Schorsch 1964, 1965 yıllarında, Perin 1962 yılında, Biedermann ve Row 1962, Sekine 1965’te, Gübeli ve Ste-Marie 1967 yıllarında çalışmışlardır. Schorsch daha önce yapılmış olan çalışmalardaki deneysel ve yorumlama hatalarını göstermiştir. İlk üç araştırmacı, üç farklı elektrolitte potansiyometrik yöntem ile çalışmıştır. Sekine, solvent ekstraksiyon yöntemi ile, Gübeli ve Ste-Marie pH’ın fonksiyonu olarak çözünürlük yöntemi ile çalışmışlardır. Potansiyometrik çalışmalarda genel düşünce $[\text{ZnOH}]^+$ ve $[\text{Zn}_2\text{OH}]^{3+}$ iyonlarının küçük bir miktarda var olduğu yönündedir. Perin ve Schorschinin, farklı ortamlardaki çalışmaları $[\text{ZnOH}]^+$ ’in kararlılığı ile bulunan sonuçlarla uyumludur (Baes ve Mesmer 1986).

Cu(II) ve Ni(II) iyonunun hidroliz tepkimelerine (2.5-1, 2.5-2, 2.5-4, 2.4-5 ve 2.6-1) ek olarak, Zn(II) iyonunun hidroliz denge tepkimeleri için aşağıdaki eşitlikler de verilmiştir.



2.8. Karışık Ligant Metal Kompleksleri

Biyolojik sistemlerde bulunan Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn ve Mo gibi metallerin iyonlarıyla kompleks oluşturmak üzere potansiyel ligandların milyonlarcası birbirleri ile yarıştığı için biyolojik ortamlarda genelde karışık ligand kompleksleri bulunur (Williams 1971). Karışık ligand kompleksleri; membranlar içinde aktif maddelerin taşınması ayrıca saklanması etkilidirler. Bu olay, büyük oranda ligandın türüne ve ortamdaki metal iyonunun yapısına bağlıdır. Bu sebepten, metal kompleksleri biyokimyanın temel bir konusu olarak karşımıza çıkar. Buna karşın proteinler ve oluşturdukları karışık ligand kompleksleri hakkında oldukça az bilgi mevcuttur (Sigel 1973).

Bu çalışmada, karışık ligand kompleksleri, iki dişli olarak metal iyonuna koordine olabilen bir A ligandı ve bir B ligandının, aynı metal iyonuna koordinasyonu sonucunda oluşan kompleksi ifade eder. Bir metal iyonu ile A ve B ligandları arasındaki etkileşim hakkındaki kantitatif bilgi, aşağıda verilen reaksiyona göre oluşan $M_pA_qB_rH_s$ şeklindeki türlerinin denge sabiti (oluşum sabiti) (2.8-1) ve (2.8-2) eşitlikleri ile gösterilebilir.



$$\beta_{pqrs} = [M_pA_qB_rH_s] / [M]^p [A]^q [B]^r [H]^s \quad (2.8-2)$$

Eşitliklerde $[M]$, $[H]$, $[A]$, $[B]$ serbest haldeki bileşenlerin denge derişimidir. s parametresi, A ve B ligandlarından iyonlaşabilecek protonların sayısı olup metal iyonu bulunmadığında iyonlaşabilen protonların maksimum sayısından fazla olduğunda, negatif olabilen parametredir. Belirtilen denge sabitinin belirlenmesinde, potansiyometrik yöntem daha fazla tercih edilmektedir.

2.9. Karışık Ligant Kompleks Oluşumunu Etkileyen Faktörler

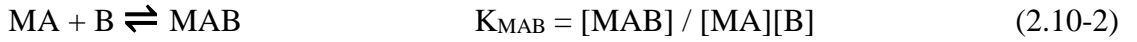
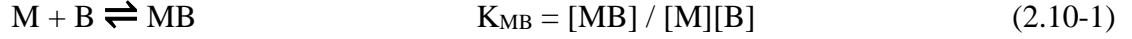
Çoğunlukla, bir metal iyonuyla A ve B ligandlarını bulandıran bir çözeltide meydana gelen karışık ligant komplekslerinin sayısının teorik olarak yüksek olması beklenir.

Sigel, reaksiyona giren türler (ikili kompleksler) farklı geometrik yapıda olduğu zaman, karışık ligant komplekslerinin çoğunlukla oluşmadığını belirtmiştir (Sigel, 1973). Karışık ligant komplekslerinin oluşmamasına bazen, ikili kompleksin konjugasyon etkileri (Kuhn 1948) ya da şelat oluşumu (Sigel ve ark. 1971) sebebiyle kararlılığının yüksek olması gibi sebepler gösterilmektedir. Bu gibi açık fiziksel faktörlerin etkili olmadığı durumlar için, elde edilen deneysel verilerden birtakım deneysel prensipler açığa çıkmaya başlamıştır. Ligand alan kuvvetinin bir fonksiyonu olarak ligandların bağ enerjisi diyagramları, ligandların herhangi bir çiftinin karışık bir kompleks oluşturabilen bir geçiş metaliyle yalnızca yüksek spin ya da yalnızca düşük spin komplekslerini oluşturması ile alakalıdır (Martell ve Nacock 1996). Bir metal iyonu bir ligand ile yüksek spin kompleksi, diğer ligand ile düşük spin kompleksi oluşturduğu zaman ise karışık ligand kompleksi elde etmek çoğunlukla zordur. Böyle bir durumda, metale koordine olan ligandın her biri ayrı ayrı iki kompleks oluşturma eğilimindedir (Sigel 1973).

Diğer bir teoriye göre, karışık ligand komplekslerinin meydana gelişi, metal ile ligandlar arasında oluşmuş bağların tipine bağlıdır. Koordinasyon bileşiklerinde σ -bağının etkisinin iyonik komplekslerdeki elektrostatik etkiler ile aynı yönde olduğu kabul edilmiştir. Diğer taraftan, π -bağı oluşturan ligandlar, merkez iyonundan ligandın boş π -orbitaline geri bağlanmaya izin verirler. Bu bağlanma, merkez iyon etrafındaki elektron yoğunluğunu düşürür ve bu sebeple, σ -bağı yapan ligandlara karşı bir etki gösterir. Eğer, ligandların her ikisi de σ - ve π -bağı yapıyorsa karışık ligand kompleksleri oluşur. Ama π -bağı yapan ligandlar π -bağı yapmayan ligandları dışarıda bırakma eğilimi gösterir ve bunun gibi kompleksler kararsızdırlar (Sigel 1973).

2.10. Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılığını Etkileyen Faktörler

$M_pA_qB_rH_s$ karışık ligand kompleksinin basamak kararlılık sabitiyle ikili komplekslerin kararlılık sabitini karşılaştırmak mümkündür. B ligandının, metal iyonuna (M) ve metal kompleksine (MA) koordinasyonu (2.10-1) ve (2.10-2) eşitlikleri ile gösterilir.



İkili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılıkları arasındaki fark, karışık ligand komplekslerinin oluşum eğilimini karakterize etmek için iyi bir yoldur (2.10-3).

$$\Delta \log K = \log K_{MAB}^{MA} - \log K_{MB}^M = \log K_{MBA}^{MB} - \log K_{MA}^M \quad (2.10-3)$$

Karışık ligand komplekslerinin oluşumu ve kararlılığı incelenirken birçok parametre de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu parametreleri kısaca aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

a) Çözücünün etkisi: Sigel ve McCorm, baziklikteki değişimlerin komplekslerin kararlılığındaki değişimle uyum içinde olduğunu ifade etmişlerdir (Sigel ve McCorm, 1970). Çözücünün polarlığının düşmesiyle azot verici ligandların kararlılığı azalmakta, oksijen verici ligandların kararlılığı ise yükselmektedir (Sigel 1973).

b) İyonik şiddetin etkisi: Eğer, ikili ve karışık ligand kompleksleri eşit yükler taşıyorsa, kararlılık iyonik şiddet ile artar. Buna karşın, karışık ligand kompleks oluşumunda bir yük değişimi meydana geliyorsa iyonik şiddetin artması karışık ligand kompleksinin kararlılığını ciddi şekilde azaltır (Nasanen ve ark. 1962, Sigel 1973).

c) Metal iyonunun elektronik yapısının etkisi: Geçiş metal iyonlarının koordinasyon iyon ve bileşikleri oluşturma eğilimleri, belli bir kararlılık sırasıyla tanımlanır. Bu sıralamalar içinde en önemlisi Irving-Williams (1948-1949) serisidir (Beck ve Nagypal 1990). Irving-Williams serisi N ve O verici atomlarına sahip ligandlar ile 3d geçiş metal iyonlarının koordinasyon iyon ve bileşiklerini kapsar. Metal komplekslerinin kararlılığı için yapılan bu sıra ($Mn^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} > Zn^{2+}$) metallerin iyonik yarıçap ve ikinci iyonlaşma potansiyellerine göre belirlenmiştir. Bu seri

yalnızca yüksek spin kompleksleri için geçerlidir. Genelde düşük spin kompleksleri arasında Irving-Williams serisinden sapmalar olur (Beck ve Nagypal 1990).

d) Ligantların etkileşimi: Aynı merkez metal iyonu üzerinde koordine olmuş ligandların etkileşimi de karışık ligand kompleks oluşumunu önemli ölçüde etkiler. MAB karışık ligand kompleksinin kararlılığına bakılırken, A ve B ligandları arasındaki bağ oluşumunun etkisinin de dikkatlice incelenmesi gerekir.

e) İstatistiksel faktörler: İstatistiksel faktörler; ilk kez Bjerrum (1957) tarafından tanımlanmış, Watters ve Dewitt tarafından karışık ligand kompleksleri için geliştirilmiştir (Watters 1959, Watters ve Dewitt 1960). Watters (1959)'a göre, A ve B ligandlarının derişimi eşitse, ilk ligand A'nın bağlanma olasılığı $\frac{1}{2}$ ' dir. MA_3 kompleksinin olabirliği ise, $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ dir.

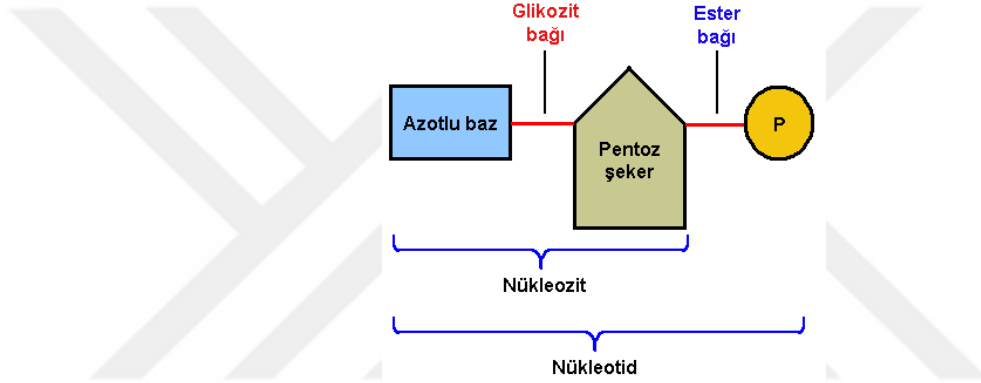
2.11. DNA ile İlgili İlk Çalışmalar

DNA'nın hücre çekirdeğindeki varlığı, 1869 yılında Friedrich Miescher tarafından belirlenmiş ve ilk DNA materyalini hastane sargılarındaki cerahatten izole ettiği lenfositlerden elde etmiştir. Miescher, ilk saf DNA'yı ise somon balığı spermasından saflaştırmıştır. "Nüklein" olarak isimlendirdiği bu asidik madde ile kalıtım arasındaki ilişki henüz o yıllarda bilinmiyordu. 1920'lere gelindiğinde biyokimyacı Phoebus A. Levene, DNA'nın kimyasal yapısında bulunan moleküllerin neler olduğunu belirledi. DNA ile kalıtım arasındaki ilişki ancak 1940'lardan sonra, Griffith, Avery, McLeod, Mc Carty, Hershey ve Chase gibi araştırmacılar tarafından açığa çıkarılmıştır. 1949-1953 yılları arasında Erwin Chargaff DNA'daki dört kimyasal bileşikten (adenin:A, timin:T, guanin:G, sitozin:S) A sayısının T sayısına, G sayısının da C sayısına eşit olduğunu kromatografik yöntemlerle saptadı. Franklin ve Wilkins'in X-ışını difraksiyonu analizleri ise DNA'nın helezoni bir yapı gösterdiğini ortaya koydu. 1953 yılında, Watson ve Crick adlı araştırmacıların DNA'nın çift sarmal yapısını kesin bir şekilde aydınlatmaları bu konuda bir dönüm noktası oldu ve bu buluş araştırmacılara Nobel ödülü kazandırdı (Tozar 1993).

2.11.1. Nükleik asitler ve DNA

Nükleik asitler; tüm canlı hücrelerde ve virüslerde bulunan nükleotit adı verilen birimlerden oluşmuş polimerlerdir. Bu polimerleri oluşturan nükleotid birimlerinin ise her biri üç bölümden oluşur Şekil(2.6.).

- 1) Azotlu heterosiklik bir baz ((pürin: adenin;A ve guanin;G) - (pirimidin: timin;T, sitozin;C ve urasil;U))
- 2) Beş karbonlu (pentoz) bir şeker
- 3) Bir fosfat grubu

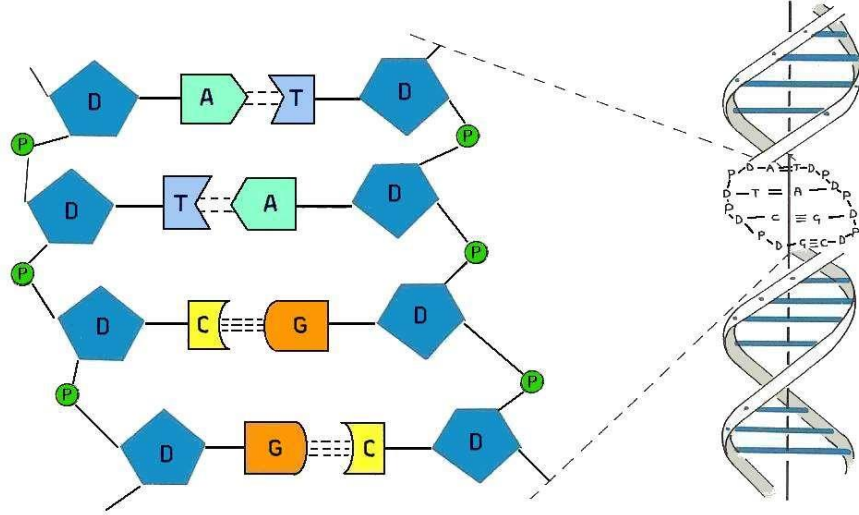


Şekil 2.6. Nükleotitin açık yapısı

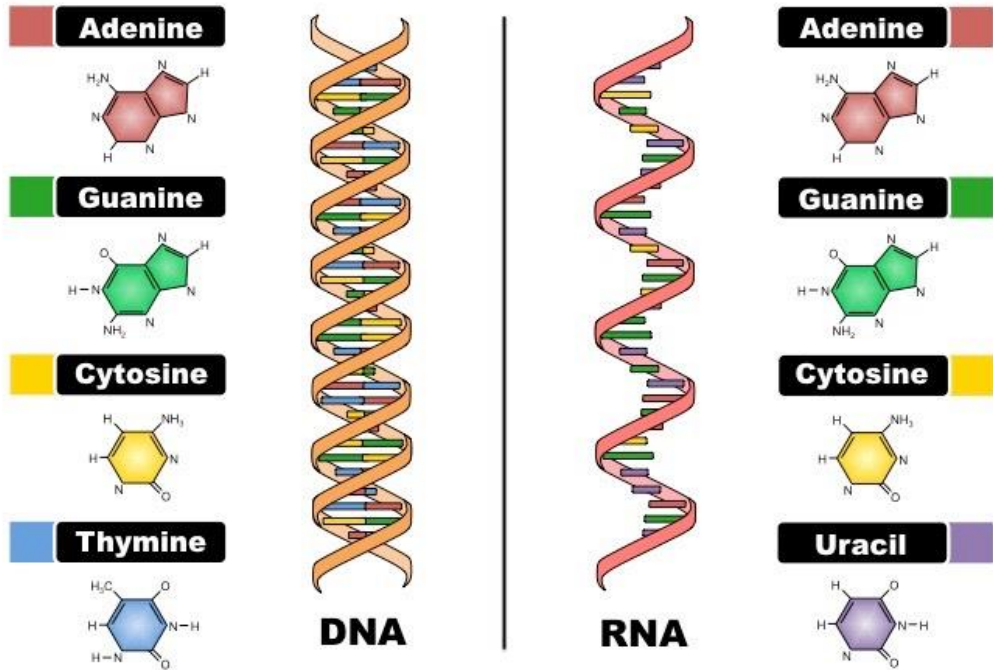
Pürinlerin 9 veya pirimidinlerin 1 nolu N atomunun, bir riboz ya da deoksiriboz şekerinin 1' karbon atomuna bağlanmasıyla nükleozit meydana gelir. Nükleozitin yapısındaki şekerin 3' veya 5' karbonlarına bağlı -OH grupları ile fosfat gruplarının bağlanması sonucunda ise nükleotitler oluşur. Nükleik asitler tek bir zincirden oluşabildikleri gibi birbirine sarılmış iki zincirden de oluşabilirler. Spiral bir merdiven görünümüne sahip bu yapıya “çift sarmal” denir. Çift sarmallı bir nükleik asitteki iki zincir karşılıklı bazlar arasında oluşmuş *hidrojen bağları* ile birbirine bağlıdır. Nükleik asit zincirindeki şeker ve fosfat grupları değişimli olarak birbirine bağlıdır, oksijen atomlarının paylaşılmasıyla oluşan bu bağlara *fosfodiester bağı* denir (Şekil 2.7.).

Nükleik asitler, DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. DNA ve RNA her ikisi de fosfat grubu içerir, ancak içerdikleri azotlu

bazlarda ve şeker yapısında farklılık vardır. DNA, deoksiriboz şeker ve A, G, C, T bazlarını, RNA ise riboz şeker ve A, G, C, U bazlarını içerir. DNA çift sarmallı RNA ise, genelde tek sarmal yapıya sahiptir (Şekil 2.8.).



Şekil 2.7. Nükleik asiti oluşturan kısımlar



Şekil 2.8. DNA ve RNA'nın yapısı

Erwing Chargaff 1949-1951 yıllarında nükleik asitlerde pürin ve pirimidin bazlarının düzeni ile ilgili çalışmalar yaptı. Çalışmasında, bazların düzenini baz-eşleşme kuralı ile açıkladı:

- 1) Adenin miktarı timin miktarına eşittir. (A=T)
- 2) Guanin miktarı sitozin miktarına eşittir. (G=C)
- 3) Pürin bazları toplamı pirimidin bazları toplamına eşittir. (G+A=C+T)

2.11.2. Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimi

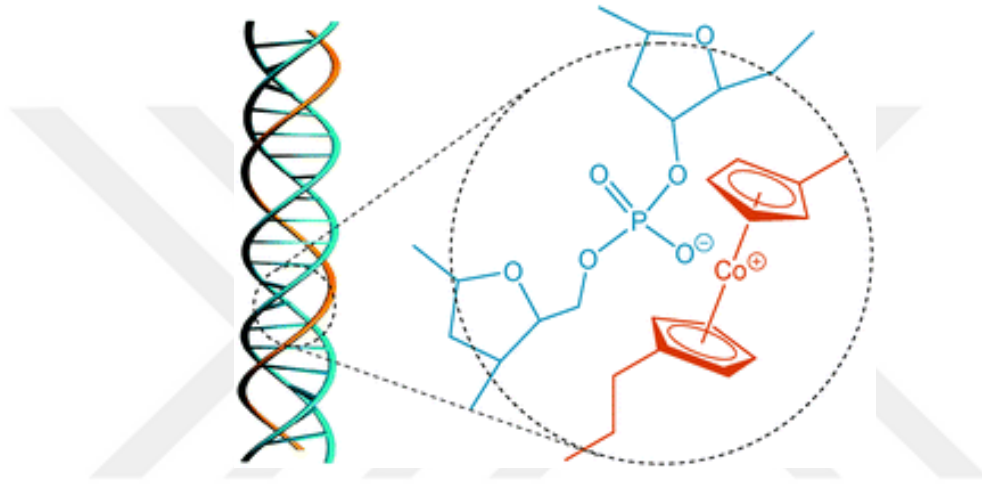
Nükleik asitlerin nicel analizleri moleküler biyoloji, biyoteknoloji ve tıbbi tanı başta olmak üzere daha pek çok alanda büyük öneme sahiptir. Nükleik asitlerin geometrileri yani sarmal yapıları ve boşlukları, içerdikleri baz çiftleri; bazı organik ve anorganik iyonik türlere seçimli olarak bağlanmalarını ya da bu türleri yapının içerisine almalarını mümkün kılar. Özellikle nükleik asitlerin metal iyonları, kompleksler, küçük organik moleküller ve proteinler gibi çeşitli kimyasal türler ile tersinir etkileşimleri; nükleik asitlerin yapısal değişimlerinin araştırılması, kemoterapik ilaçların geliştirilmesi ve nükleik asitlerin bağlanma özelliklerinin belirlenmesinde kullanılır.

Metal kompleksleri ile DNA'nın etkileşimi, DNA parçalanmasına sebep olabilir ve bu kompleksler, DNA'nın zengin elektron yoğunluğuna sahip bazlarından guanin (G)'in N7 donörüne kovalent olarak bağlanabilirler. Ayrıca metal kompleksleri DNA'ya kovalent bağ ile bağlanmanın yanı sıra kovalent olmayan, moleküller arası zayıf etkileşimler şeklinde de bağlanabilirler. Bu kovalent olmayan bağlanma türleri; interkalasyon, elektrostatik ve DNA çift sarmal yapısında yer alan major ve minor oluklara bağlanma tipi gibi üç gruba ayrılabilir.

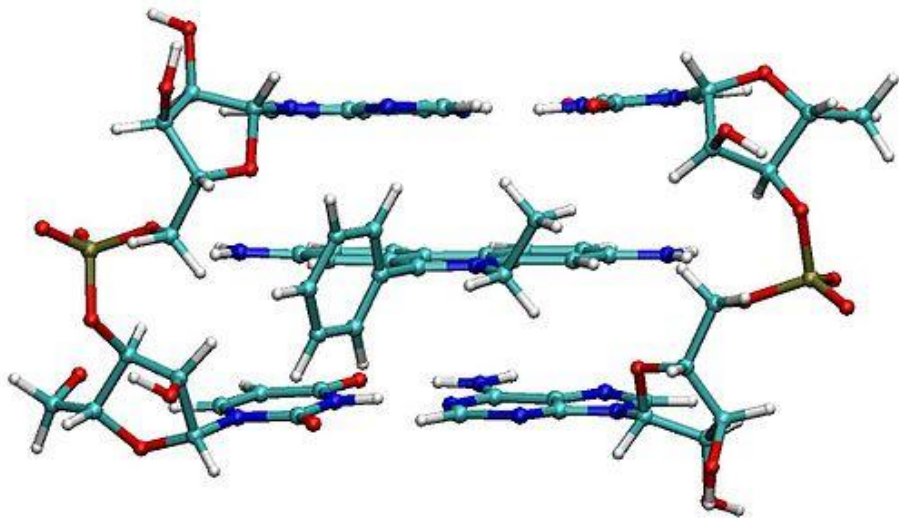
a) Elektrostatik dış bağlanma: Elektrostatik etkileşimler DNA'nın yüklü fosfat grupları ile Na^+ , Mg^{2+} gibi pozitif yüklü metal iyonlarının veya metal komplekslerinin etkileşimiyle meydana gelir ve DNA'nın kararlılığını artırır (Anastassopoulou 2003). Bu etkileşim fosfat gruplarının sahip oldukları negatif yükü nötralize eder. DNA ile yapılan diğer etkileşim türleri de moleküldeki fonksiyonel grupların özelliklerine

göre,elektrostatik etkileşimi bünyelerinde barındırabilirler (Şekil 2.9.).

b) İnterkalasyon: Özellikle düzlemsel yapıda kromoforlara sahip floresan özellik gösteren bileşiklerin nükleik asit baz çiftleri arasına yerleşmesiyle interkalasyon tipi bağlanma meydana gelir. İnterkalasyon esnasında; DNA sarmalında genişleme, boşluk oluşumu gibi yapısal değişiklikler meydana gelir. İnterkalasyon yapabilen bileşiklere en bilinen örnek ise etidyum bromürdür (EB). Etidyum bromür, aromatik yapıda düzlemsel bir moleküldür (Şekil 2.10.).

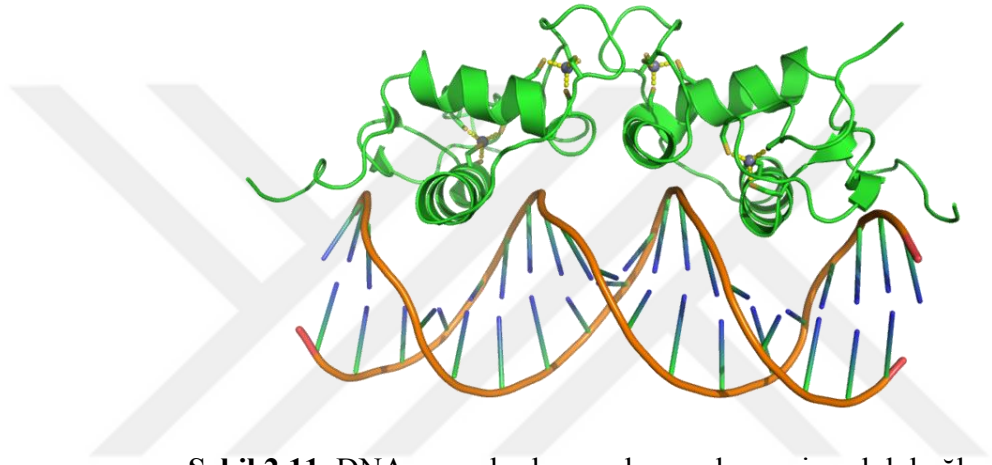


Şekil 2.9. DNA sarmalında meydana gelen elektrostatik bağlanma

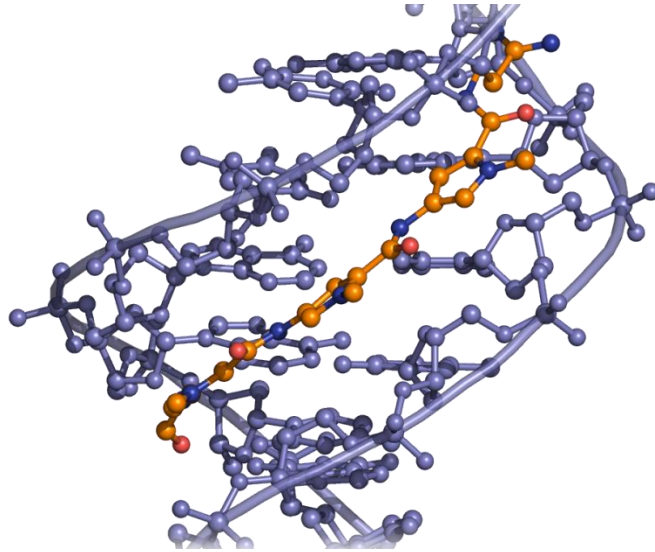


Şekil 2.10. DNA sarmalında meydana gelen İnterkalasyon bağlanma

c) Oluk bağlanma: Oluk(groove) bağlayıcılar, çoğunlukla adenin-timin (A-T) seçiciliği gösteren moleküller olarak gruplandırılır. Proteinler, büyük oluk (major groove) etkileşimlerini tercih ederken, daha küçük moleküller genellikle küçük oluk (minor groove) etkileşimini tercih ederler (Şekil 2.11. ve şekil 2.12.). İnterkalasyon yoluyla bağlanan yapılara oranla, oluk bağlayıcılar DNA'nın yapısında belirgin, net bir değişime yol açmazlar. Moleküllerin DNA ile etkileşimleri farklı teknikler kullanılarak incelenmektedir. Bunlar; elektronik absorpsiyon titrasyonu ve EB ile yer değiştirme çalışmaları gibi yöntemlerdir.



Şekil 2.11. DNA sarmalında meydana gelen major oluk bağlayıcı



Şekil 2.12. DNA sarmalında meydana gelen minor oluk bağlayıcı

Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinde kompleksin yapısındaki ligandlar da önem taşımaktadır. Ligandın yapısı kompleksin hangi tür bağlanma yapabileceği hakkında fikirler verir. Ligandın sahip olduğu düzlemsellik, kompleksin DNA baz çiftleri arasına girmesine yardımcı olur veya ligand üzerinde bulunan elektronegatif atomlar sayesinde kompleks DNA'ya kovalent ya da kovalent olmayan yollarla bağlanabilir.

Cu(II)-fenantrolin türevi komplekslerinin DNA'nın baz çiftleri arasına fenantrolin halkasının düzlemselliği nedeniyle kısmi interkalasyon ile bağlandığı yapılan araştırmalarda kesin bir şekilde kanıtlanmıştır (Manadevan ve ark. 1998). Sentezlenen komplekslerin monokatyonik bir yapıya sahip olması, DNA yapısında yer alan negatif yüklü fosfat gruplarıyla elektrostatik etkileşim yapabileceğini ve buna ilaveten sentezlenen komplekslerin yapısında yer alan amino asitlerdeki yan grupların (-OH,-NH) DNA çift sarmal yapısı ile H-bağı etkileşimi yapabilir.(Yodoshi ve ark. 2007, Chikira ve ark. 2002).

2.11.3. Kanser ve antitümör metal içerikli ilaçlar

Tıbbi anlamda kontrolsüz ve düzensiz hücre bölünmesi olarak bilinen ve bir çok türü bulunan kanser; cerrahi müdahale, radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları gibi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Kemoterapide kullanılan oldukça aktif ilaçların çeşitli kanser türlerinden kaynaklanan ölüm oranlarını belirgin bir şekilde düşürdüğü görülmüştür. Bu durum özellikle de birçok kötü huylu kanser tedavisinde (testis, yumurtalık, baş ve boyun, mesane gibi) antineoplastik ajan olarak kullanılan platin bazlı ilaçlar için geçerlidir (Timerbaev ve ark. 2006).

Metal içeren antikanser ilaçların başarılı gelişimi, tam olarak cis-platin (CDDP) ile başlar; cis-[PtCl₂(NH₃)₂] (Lobinski ve ark. 2006). Bileşik ilk olarak 1845'te tanımlanmış fakat antikanser özelliği Rosenberg ve grubu tarafından 1964 yılında keşfedilmiştir (Rosenberg ve ark. 1965, Reedijk ve ark. 2003). Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde, tümörlerde CDDP'ye bağlı olarak gerileme gözlenmesinin hemen ardından ise insanlarda tümörler üzerinde klinik çalışmalar başlatılmıştır.Uzun

yıllardır, yeni antikanser ilaçların geliştirilmesi ve uygulanması amacıyla, yeni birçok metal kompleksi sentezlenmiş ve bu komplekslerin tümör engelleyici etkilerinin ortaya konması için büyük çaba sarf edilmiştir.

Günümüzde yapılmış pek çok çalışmada, test maddesi olarak kullanılan Ni, Mn, Cu, Fe, Zn, Pd, Pt gibi pek çok metalle oluşturulmuş komplekslerin kanser hücreleri üzerinde apoptotik etkiye ve hücre proliferasyonu üzerinde de toksik etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Shrivastava ve ark. 2002).

Birçok antikanser ilacın da tümör hücrelerinde apoptozisi uyardığı gözlenmiştir. In vitro sitotoksisite testleri; hızlı ve rasyonel yöntemlerdir. In vitroda kullanılan yöntemler test yapılması gerekli olan hayvan sayısını azaltır ve organ toksisitesini hedefleyen çalışmalar için çok değerli bir araçtır. Toksikolojik deneyler; 24 saatlik bir zaman periyodunun ardından, canlılığın değerlendirilmesinden önce oluşan maksimum hücresel hasarın ortaya konmasını sağlarlar (Wu ve ark. 1999).

Kanser tedavisi ile ilgili yapılan araştırmalardaki sonuçlar dikkate alındığında, apoptozis ve sitotoksisitenin kemoterapiyle yakından ilişkili olması bu metal komplekslerinin kanser tedavisi için oldukça uygun ilaç hammaddeleri olduklarını göstermektedir (Shrivastava ve ark. 2002).

2.12. Literatür Araştırması

Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının amino asitler ve diiminler ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri

Yasuda ve arkadaşları tarafından 1956 yılında yapılan çalışmada, 1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin ve 4,4-dimetil-2,2'-bipiridin ligandlarının protonasyon sabitleri ile bu ligandların Zn(II) ve Cd(II) iyonlarıyla oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitleri; 25°C ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında hesaplanmıştır (Yasuda ve ark. 1956).

1959 yılında Banks ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 5-sübstitüe-1,10-fenantrolin türevlerinin protonasyon sabitleri ve Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) iyonları ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitleri, potansiyometrik ve spektroskopik yöntemler ile 25°C, 0,1 M KCl iyonik ortamında belirlenmiştir. Kararlılık sabiti sırasının Irwing Williams serisi ile uyum içinde olduğu sonucuna varılmıştır (Banks ve ark. 1959).

Brisbin ve arkadaşları 1963 yılında yaptıkları çalışmada, su-klorofrom çözeltisinde, 25°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile Cu(II), Zn(II), Ni(II), Fe(II) ve Co(II) iyonlarının 1,10-fenantrolin, 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandları ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini ve ligandların protonasyon sabitlerini spektrofotometrik yöntem ile hesaplamışlardır. LogK₁ değerlerinin Irwing Williams serisi ile uyum içinde olduğunu bulmuşlardır (Brisbin ve ark. 1963).

Krishnamoorthy ve arkadaşları (1985), 35°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile Cu(II), Zn(II), Ni(II), Mn(II) ve Co(II) iyonları ile birincil ligand olarak 1,10-fenantrolin, glisilglisin(glygly), salisilik asit(sal) ve ikincil ligant olarak sitidin-5'-monofosforik asit (CMP)'nin oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerini incelemişlerdir. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerinin M-phen-CMP>M-glygly-CMP>M-sal-CMP sırasında azaldığını belirtmişlerdir (Krishnamoorthy ve ark. 1985).

Abdel-Rahman ve arkadaşları (1996), Co(II), Ni(II) ve Cu(II) iyonları ile amino asitlerden fenilalaninin ve 2,2'-bipiridin, imidazol ve 1,10-fenantrolin ligandları ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerini hazırlamışlardır. [Cu(H₂O)(phen)(L-phe)]ClO₄ kompleksi sentezlenmiş ve yapısı X-ışını kırınımı ile aydınlatmışlardır. Fenilalanin ve diiminlerin oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, 25°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır. Diiminlerin kararlılık sırasının phen>bpy>imidazol olduğunu bulmuşlardır (Abdel-Rahman ve ark.1996).

1998 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Cu(II) iyonunun L-tirozin, L-fenilalanin, L-arjinin, L-lizin, L-asparajin ve L-glutamin ile oluşturduğu ikili komplekslerin ve amino asitlerin kendi aralarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri ile seçilen her bir ligandın protonasyon sabitlerini 25°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SUPERQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır (Zhang ve ark. 1998).

Köseoğlu ve arkadaşları 2000 yılında yapılan çalışmada, bazı amino asitlerin (glisin, DL-alanin, DL-valin, L-lösin, L-izolösin, DL-fenilalanin, L-serin, L-treonin, L-asparajin ve L-glutamin) protonlanma sabitlerini su ve çeşitli yüzdelerde dioxan-su ortamlarında, 25°C ve 0,1 M NaClO₄ iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Sulu çözelti ve çeşitli yüzdelerdeki dioxan-su ortamları karşılaştırıldığında, logK₁ değerinde fazla değişiklik olmaz iken logK₂ değerinde artış gözlemlenmiştir (Köseoğlu ve ark. 2000).

Doğan ve arkadaşları 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada, Cu(II) iyonunun bazı amino asitler (glisin, DL-alanin, DL-valin, L-lösin, L-asparajin, L-glutamin) ile oluşturduğu ikili komplekslerinin kararlılık sabitlerini su ve çeşitli yüzdelerde dioxan-su ortamlarında, 25°C, 0,1 M NaClO₄ iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Doğan ve ark. 2001).

Moghimi ve arkadaşları (2004), Zn(II) metal iyonu ile 1,10-fenantrolin ve dipikolinik asit ligandları ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerini sentezlemişlerdir. Yapılarını X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatmışlardır. Ayrıca ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Moghimi ve ark. 2004).

Xiao-hua ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, Cu(II) iyonunun 1,10-fenantrolin ve L-valin ile oluşturduğu karışık ligand kompleksini sentezlemişlerdir. Yapısını X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlar ve sentezlenen karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, NaClO₄ iyonik ortamında potansiyometrik

yöntem ile hesaplamışlardır (Xiao-hua ve ark. 2005).

Bandyopadhyay ve arkadaşları 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada, Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) iyonları ile N-(2-hidroksibenzil)-L-histidin (H₂hb-L-his) ile 2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), etilendiiminin(en) oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile belirlemişlerdir. H₂hb-L-his ligandının bpy ile oluşturduğu karışık ligant kompleksini sentezlemiş ve yapısını X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlardır (Bandyopadhyay ve ark. 2006).

Şahin'in 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada, Cu(II) iyonunun L-glutamin, L-lösin, L-izolösin ve 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin ligandları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamıştır (Şahin, 2009).

Bindu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada, Co(II), Ni(II) ve Cu(II) metal iyonlarının, glutamin ile oluşturduğu ikili komplekslerinin kararlılık sabitlerini ve ligandın protonasyon sabitini, 30°C, 0,16 M iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve MINIQUAD bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Bindu ve ark. 2012)

Ghiamati ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada, Nikel(II) ve Vanadyum(V) metal iyonları ile amino asitlerden glutamin ve histidin ligandlarının oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini 25, 30, 35 ve 40°C'de potansiyometrik yöntem ve BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Ayrıca termodinamik parametreleri (ΔH , ΔS , ΔG) bulmuşlardır (Ghiamati ve ark. 2013).

İnci ve Aydın 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada, birincil ligant olarak 1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, ikincil ligant olarak tirozin, triptofan ve fenilalanin ligandlarının protonasyon sabitleri belirlenerek Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili komplekslerin ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır (İnci ve Aydın 2014).

Fazary (2014), 1,10-fenantrolin ve salisilhidroksamik asit ligandlarının Cu(II), Ni(II) ve Fe(II) iyonlarıyla oluşturdukları ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini ve her bir ligandın protonlanma sabitini 37°C, 0,15 M NaNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile Irving Rossetti, Bjerrum-Calvin ve Hyperquad-2008 bilgisayar programlarını kullanarak belirlemiştir (Fazary, 2014).

Wyrzykowski ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada, Co(II) ve Ni(II) iyonlarının, 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin ve tiodiasetat (TDA) ligandları ile oluşturdukları ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini potansiyometrik yöntem ve Hyperquad-2008 bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Wyrzykowski ve ark. 2015).

İnci ve Aydın 2016 yılında yaptıkları çalışmada, birincil ligand olarak 4-metil-1,10-fenantrolin(4-mphen), 5-metil-1,10-fenantrolin(5-mphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin(dmphen), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin(tmphen) ve 5-nitro-1,10-fenantrolin (5-nphen) ikincil ligand olarak ise tirozin ve glisin ligandlarının protonasyon sabitlerini belirlemişlerdir. Cu(II) metal iyonu ile oluşturdukları ikili komplekslerin ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C, 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Karışık ligand komplekslerinin kararlılığının birincil ligand bakımından tmphen>dmphen>4-mphen>5-mphen>5-nphen sırasında, amino asit bakımından glisin>tirozin sırasında değiştiğini bulmuşlardır (İnci ve Aydın 2016).

Cu(II) iyonunun amino asitler ve fenantrolin türevleri ile oluşturduğu koordinasyon bileşiklerinin sentezi, yapıları ve antikanser aktiviteleri

Solans ve arkadaşları 1993 yılında yapılan çalışmada, [(C₃H₆NO₂)(C₂₄H₁₆N₂)(H₂O)] kompleksini sentezlemişlerdir. Bu kompleksin yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Solans ve ark. 1993).

Chan-Cheng Su ve arkadaşları (1999), Cu(II) iyonunun diimin bazları (1,10-fenantrolin,

4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 2,2-bipiridin ve neokuprin) ve aminoasitler (L-fenilalanin, L-alanin, glisin) ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerini {[Cu(L-ala)(bipy)](ClO₄), [Cu(L-phe)(dmphen)](ClO₄), [Cu(L-phe)(phen)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(phen)](ClO₄), [Cu(L-phe)(bipy)](ClO₄)(H₂O), [Cu(L-ala)(phen)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(neoc)](ClO₄), [Cu(L-ala)(neoc)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(bipy)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(en)](ClO₄)H₂O} sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu komplekslerden [Cu(L-phe)(dmphen)](ClO₄)'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Chan-Cheng Su ve ark. 1999).

Subramanian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, [Cu(L-phe)(phen)(H₂O)]ClO₄, [Cu(L-phe)(bpy)(H₂O)]ClO₄ ve [Cu(L-his)(bpy)]ClO₄·1.5H₂O komplekslerini sentezlemişler ve bu komplekslerin yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır (Subramanian ve ark. 2001).

Sugimori ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada, Cu(II) metal iyonu ile amino asitler ve diimin bazlarının (L-NH₂-phe:L-para-amidofenilalanin, L-phe:L-fenilalanin, L-tyr:L-tirozin, bpy:2,2'-bipiridin, phen:1,10-fenantrolin) oluşturduğu karışık ligand komplekslerini [Cu(L-NH₂-Phe)(bpy)]NO₃·H₂O, [Cu(L-Tyr)(phen)]ClO₄·2.5H₂O, [Cu(L-Phe)(phen)]Cl₃·H₂O ve [Cu(L-Phe)(bpy)]ClO₄·H₂O sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu komplekslerin yapılarını tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlardır (Sugimori ve ark. 0997).

Rao ve arkadaşları 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada, [Cu(L-pro)(B)(H₂O)](NO₃) şeklinde formülü verilen kompleksler (L-pro:L-prolin, B:2,2'-bipiridin(bpy) ve 1,10-fenantrolin(phen)) sentezlemişlerdir. Komplekslerden [Cu(L-pro)(bpy)(H₂O)]NO₃'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Kristal halde elde edilen kompleksin yapısı incelenmiş, 2,2'-bipiridin ligandının N,N-verici ucundan ve L-prolin ligandının ise N,O-verici ucundan Cu(II) iyonuna bağlandığı ve koordinasyon küresinde yer olan 1 mol H₂O ile kare piramidal geometride olduğu belirtilmiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise elektroforez ölçümleriyle 3-merkaptopropiyonik asit, DMSO ve katalaz varlığında incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma ve

bölme etkinliğinin phen>bpy sırasında değiştiği belirlenmiştir (Rao ve ark. 2007).

Lin ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada, Cu(II) iyonunun 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandıyla oluşturduğu ikili kompleksin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Kompleksin $[Cu(CHO_2)_2(C_{14}H_{12}N_2)_2]H_2O$ genel formülünde olduğu belirtilmiştir (Lin ve ark. 2007).

Yodoshi ve arkadaşları (2007), $[Cu(Gly)(bpy)Cl]2H_2O$, $[Cu(Gly)(phen)Cl]_27H_2O$ ve $[Cu(Gly)(bpa)(H_2O)Cl]$ komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen komplekslerin yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Gly: glisin, bpy:2,2'-bipiridin, phen:1,10-fenantrolin, bpa:2,2'-bipiridilamin). $[Cu(Gly)(phen)Cl]_27H_2O$ kompleksinin kare piramidal geometride olduğunu, $[Cu(Gly)(bpy)Cl]2H_2O$ ve $[Cu(Gly)(bpa)(H_2O)Cl]$ komplekslerinin yapılarının ise oktahedral geometride olduğu gösterilmiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri florometrik yöntem ile incelenmiş olup bağlanma etkinliklerinin phen>bpa>bpy sırasında değiştiği yapılan araştırmalar sonucunda bulunmuştur (Yodoshi ve ark. 2007).

Rao ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada, $[Cu(A)(B)(H_2O)](X)$ şeklinde formülü verilen kompleksler {A:L-Lözin veya L-İsolözin, B:2,2'-bipiridin(bpy), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), 1,10-fenantrolin (phen), X:NO₃⁻ ve ClO₄⁻} sentezlenmiş olup bu komplekslerden $[Cu(L-ile)(dpq)(H_2O)](ClO_4)$ ve $[Cu(L-ile)(bpy)(H_2O)](NO_3) \cdot H_2O$ 'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Sentezlenen komplekslerin kare piramidal geometride olduğu belirlenmiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma ve bölme etkinliğinin dpq>phen>bpy sırasında değiştiği bulunmuştur (Rao ve ark. 2008).

Patra ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada, $[Cu(L-trp)(B)(H_2O)](NO_3)$ ve $[Cu(L-phe)(B)(H_2O)](NO_3)$ {L-trp:L-triptofan, L-phe:L-fenilalanin B:1,10-fenantrolin(phen), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin (dppz)} komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu komplekslerden $[Cu(L-trp)(dppz)(H_2O)]$

(NO₃) ve [Cu(L-phe)(dppz)(H₂O)](NO₃)'ın yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, floresans ve DNA denatürasyon, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise, DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. [Cu(L-trp)(phen)(H₂O)](NO₃) kompleksinin CT-DNA'ya bağlanma sabiti Kb: 2,2x10⁴ olarak belirlenmiş ve kompleksin 365 nm de etkili oksidatif fotoindirgen DNA bölme aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Patra ve ark. 2008).

Chetana ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada, [Cu(L-ala)(B)(H₂O)](X) şeklinde formülü verilen kompleksler {L-alanin:L-ala, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), 1,10-fenantrolin-5,6-dion(phendion), dipirido [3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), X: NO₃⁻, ClO₄⁻} sentezlenmiştir. Komplekslerden [Cu(L-ala)(phen)(H₂O)]NO₃ ile [Cu(L-ala)(phendion)(H₂O)]NO₃'nın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bu sonuçlar, kompleksin çift sarmal yapıdaki DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermiştir. Komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitlerinin(K_b) dpq>phen>bpy>phendion sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında ise, dpq ve phen komplekslerinin indirgeyici madde olarak 3-merkaptopropiyonik asit varlığında etkili kimyasal nükleaz aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Chetana ve ark. 2009).

Patra ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada, [Cu(L-arg)₂](NO₃)₂ ve [Cu(L-arg)(B)Cl]Cl {B:dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin(dppz), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), 1,10-fenantrolin(phen), 2,2'-bipiridin(bpy) ve L-arg:L-arjinin} kompleksleri sentezlemiş ve bu komplekslerden [Cu(L-arg)(phen)Cl]Cl·2.5H₂O'nun yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma etkinliklerinin dppz>bis-L-arjinin>dpq>phen >bpy sırasında değiştiği bulunmuştur. Bu komplekslerden dppz ve dpq'nun karışık ligant komplekslerinin 365 nm ve 647 nm de etkili oksidatif fotoindirgen DNA bölme

aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Patra ve ark. 2009)a.

Patra ve arkadaşları tarafından (2009)b, $[\text{Cu}(\text{L-gln})(\text{B})(\text{H}_2\text{O})](\text{X})$ şeklinde formülü verilen kompleksler (L-gln:L-glutamin, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), X: SO_4^{2-} ve ClO_4^-) sentezlemişler ve $[\text{Cu}(\text{L-gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$, $[\text{Cu}(\text{L-gln})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})_{1/2}](\text{SO}_4)_{1/2} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{L-gln})(\text{dpq})(\text{ClO}_4)]$ 'nın yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bağlanma sabiti değerlerinin (K_b) $\text{dpq} > \text{phen} > \text{bpy}$ sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında ise dpq ve phen komplekslerinin etkili kimyasal nükleaz aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Patra ve ark. 2009)b.

Ramakrishnan ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada, $[\text{Cu}(\text{L-tyr})(\text{B})](\text{ClO}_4)$ şeklinde formülü verilen kompleksler (L-tyr:L-tirozin, B:(bpy):2,2'-bipiridin, (phen):1,10-fenantrolin, (5,6-dmp):5,6-dimetil-1,10-fenantrolin, (dpq): dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin) sentezlenmiş olup ve bu komplekslerden $[\text{Cu}(\text{L-tyr})(5,6\text{-dmp})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$ 'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bağlanma sabiti değerlerinin $\text{dpq} > 5,6\text{-dmp} > \text{phen} > \text{bpy}$ sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında komplekslerin CT-DNA'yı bölme etkinliğinin $5,6\text{-dmp} > \text{phen} > \text{dpq} > \text{bpy}$ sırasında değiştiği, oksidatif olarak bölme etkinliğinin ise $\text{dpq} > 5,6\text{-dmp} > \text{phen} > \text{bpy}$ sırasında değiştiği bulunmuştur. Sitotoksosite ölçümleri sonucunda ise dpq ve phen komplekslerinin cis-platinden daha etkili antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur (Ramakrishnan ve ark. 2009).

Reddy ve arkadaşları tarafından 2009 yılında $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L-Tyr})(\text{H}_2\text{O})]$ kompleksi sentezlenmiştir. (phen:1,10-fenentrolin, L-Tyr:tirozin). Kompleksin yapısını elemental analiz, manyetik süsseptibilite, UV-VIS, IR, EPR spektroskopisi ve ESI kütle spektrometresi ile aydınlatmış olup, bu kompleksin kare piramidal geometride olduğunu önermişlerdir. Ayrıca kompleksin CT-DNA ile etkileşimini UV-VIS, termal

denatürasyon ve floresans yöntemleriyle incelemişlerdir. Bağlanma sabitini $K_b=3750$ ve M-Stern Volmer sabitini ise $K_{sv}=0,39$ olarak bulmuşlardır (Reddy ve ark. 2009).

Yang ve arkadaşları (2011), $[Cu(phen)(Tyr)](H_2O)(ClO_4)$ (1,10-fenantrolin:phen, tirozin:Tyr) karışık ligant kompleksini sentezlemişlerdir. Kompleks kristal halde elde edilememiştir. Kompleksin DNA ile etkileşimi elektronik absorpsiyon spektroskopisi, florometrik yöntem ve elektroforez teknikleri ile incelenmiş olup, indirgeyici madde olan gallik asit varlığında DNA ile etkileşimleri değerlendirilmiştir. Bu kompleksin biyolojik indirgen olan gallik asit varlığında etkili nükleaz aktivite gösterdiği yapılan deneysel çalışmalar sonunda bulunmuştur (Yang ve ark. 2011).

İnci ve arkadaşları 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada, $[Cu(dmphen)_2(NO_3)](NO_3)$ (**1**) ve $[Cu(dmphen)(tyr)(H_2O)]NO_3.H_2O$ (**2**) komplekslerini (tyr:tirozin, dmphen:4,7-dimetil-1,10-fenantrolin) sentezlemişlerdir. Komplekslerin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise agaroz jel elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bağlanma sabitlerinin (**1**)>(**2**) sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında komplekslerin CT-DNA'yı bölme etkinliğinin yine aynı sırada değiştiği bulunmuştur. Her iki kompleksinde, üç farklı kanser hücresi ve bir sağlıklı hücrede yapılan sitotoksosite ölçümlerinde *cis*-platinden daha etkili antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur (İnci ve ark. 2015).

İnci ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmış olan bir diğer çalışmada ise; $[Cu(nphen)(gly)(H_2O)]^+$ ve $[Cu(dmphen)(gly)(NO_3)(H_2O)]$ komplekslerini (gly:glisin, dmphen:4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve nphen:5-nitro-1,10-fenantrolin) sentezlemişler ve komplekslerin yapılarını ve özelliklerini elemental analiz, FTIR, tek kristal X-ışını kırınım yöntemleri, EPR spektroskopisi ve siklik voltametri ile araştırmışlardır. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi, floresans ve termal denatürasyon yöntemleriyle, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise agaroz jel elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Ayrıca bu komplekslerin BSA (sığırcı albumin serumu) ile etkileşimleri absorpsiyon ve floresans spektroskopisi ile

araştırılmıştır. (BSA+kompleks) sistemleri için u farklı sıcaklıkta (20°C, 30°C, 37°C) alışmalar yapılmış ve termodinamik parametreler hesaplanmıştır. BSA ile kompleksler arasındaki mesafe, floresans rezonans enerji transferi (FRET) yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca komplekslerin ikisinde; u farklı kanser hcreti ve bir sağlıklı hücrede yapılan sitotoksisite ölümlerinde *cis*-platinden daha etkili antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri şitli bakteri hücrelerinde test edilmiştir (İnci ve ark. 2016).



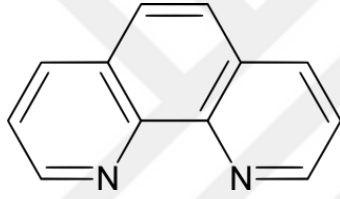
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Potansiyometrik Yöntem ile Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

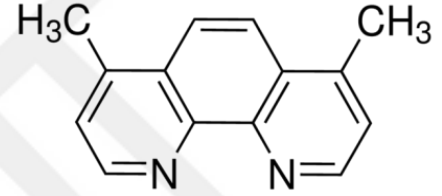
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözeltilerin hazırlanması

a) Ligandlar

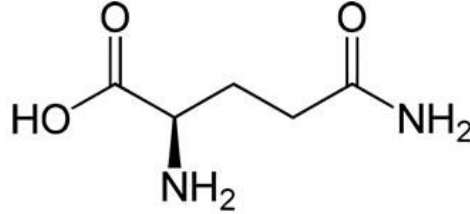
Çalışmada birincil ligand olarak; 1,10-fenantrolin (phen) ile 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen), ikincil ligand olarak ise L-glutamin (L-gln) kullanıldı.



1,10-fenantrolin (phen)



4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen)



L-glutamin (L-gln)

b) Stok metal(II) çözeltilerinin hazırlanması

Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonları içeren stok çözeltiler, analitik saflıktaki (%>98) Merck marka metal(II) klorür tuzlarından hazırlandı. Metal iyonlarının hidrolizini engellemek amacıyla, stok çözeltilerine metal derişiminden daha fazla olacak şekilde asit (%37 HCl, d=1,18) eklendi. Stok çözeltilerin hazırlanması ve seyreltme işlemleri sırasında kaynatılmış deiyonize su kullanıldı. Cam destilasyon düzeneği ile elde edilen saf su,

ultrapure saf su cihazı (Barnstead) kullanılarak deiyonize hale getirildi. Su içinde çözünmüş gazların uzaklaştırılması için iki saat kaynatıldı ve soğutulduktan sonra kullanıldı. Stok çözeltilerdeki Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının derişimi, müreksit indikatörü ve standart EDTA çözeltisi kullanılarak titrasyon metodu ile belirlendi (Schwarzbach ve Flaschka 1969). Stok çözeltilere eklenen asidin miktarı ise, (1:1) mol oranındaki M(II):DTPA çözeltisinin potansiyometrik titrasyonu ile bulundu. Asitlendirilmiş (1:1) mol oranındaki M(II):DTPA çözeltisinin potansiyometrik titrasyonundan deneysel olarak harcanan baz miktarı bulundu. Asitsiz (1:1) mol oranındaki M(II):DTPA çözeltisi için teorik olarak harcanması gereken baz miktarı hesaplanarak deneysel sonuçtan çıkarıldı ve stok çözeltideki aşırı asit derişimi hesaplandı (Aydın ve Özer 1997, Harris ve Martell 1976).

c) Standart potasyum hidroksit çözeltisinin hazırlanması

Standart potasyum hidroksit (0,1 M'lık) çözeltisini hazırlamak için; analitik saflıktaki KOH (%86; Sigma-Aldrich marka) kullanıldı. Potasyum hidroksit çözeltisinin derişimi, etüvde 110°C'de bir gece bekletilen potasyum hidrojen ftalatın (%99,9; Merck marka) potansiyometrik titrasyonu ile belirlendi (Aydın ve Özer 1997).

d) İyonik ortamı sabit tutmak için kullanılan kimyasal madde ve azot gazı

Potansiyometrik titrasyonlarda, iyonik ortamı sabit tutabilmek için, %99 saflıktaki potasyum klorür çözeltisi (KCl, Merck) kullanıldı. Titrasyonların asal gaz ortamında gerçekleşmesi amacıyla yüksek saflıkta (%99,99999) Orsez marka azot gazı (N₂) kullanıldı.

3.1.2. Deneysel yöntemler ve kullanılan aletler

a) Potansiyometri

Potansiyometri; elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilen bir akım geçmediğinde yapılan potansiyel ölçümüne dayalı bir methodur. Bu metod, iyonik denge

araştırmalarında elverişli olması nedeniyle 20. yüzyıldan bu yana titrimetrik analizlerde dönüm noktasını belirlemek için kullanılmaktadır (Skoog ve ark. 1998).

Potansiyometrik yöntem; bir karşılaştırma (referans) elektrodu ve uygun bir ikinci (indikatör) elektrot ile oluşturulmuş bir elektrokimyasal hücrede potansiyel farkın ölçülmesine ve çözeltideki iyonların nicel analizlerinin yapılmasına dayalı bir yöntem olarak ifade edilir (Yıldız ve ark. 1997).

Potansiyometrik analizlerde kullanılacak bir hücre şematik olarak aşağıdaki gibi gösterilmektedir.

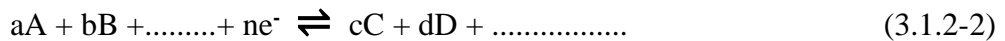
Referans elektrot / tuz köprüsü / analit çözeltisi / indikatör elektrot

Bu hücrenin potansiyeli (3.1.2-1) eşitliği ile gösterilebilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{ind}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.1.2-1)$$

Referans elektrot ile elektrot potansiyeli (E_{ref}) bilinen bir yarı hücre oluşturulur ve bu yarı hücrenin potansiyeli incelenen çözeltideki iyonların derişimine bağı değildir. İndikatör elektrot (E_{ind}) ise, incelenen çözeltideki iyonların aktivitesine bağıdır ve potansiyel farkı oluşturan diğer yarı hücrede bulunur. Temas potansiyeli (E_j) ise; iki yarı hücreden oluşmuş potansiyometrik hücrenin üçüncü bileşeni olan tuz köprüsünün her iki ucundaki sıvıyla temas etmesinden dolayı ortaya çıkmış olan potansiyel olarak ifade edilir (Skoog ve ark. 1992).

Bir indikatör elektrodun var olan potansiyeli, bulunduğu yarı hücredeki iyonların başlangıç ile denge derişimlerine bağımlı olarak değışmektedir. Çözeltide bulunan iyonların derişimi ile indikatör elektrot potansiyeli arasındaki bağıntı (3.1.2-2) tersinir yarı tepkimesi ile belirlenebilir.



Bu tersinir tepkimede büyük harfler yarı tepkimeye giren türlerin formüllerini, e⁻ alınan elektronu ve küçük harfler ise yarı tepkimedeki her bir türün mol sayısını belirtmektedir. Bir yarı pil tepkimesinde elektrot potansiyeli Nernst eşitliği (3.1.2-3) ile verilir.

$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.1.2-3)$$

Burada;

E^o(hücre): Net hücre reaksiyonunun standart potansiyeli; **a**: maddelerin aktiflikleri; **T**: sıcaklık; **n**: yarı pil tepkimesinde elektronların mol sayısı; **R**: sabit (8,314 J.K⁻¹.mol⁻¹).

25°C için bu sabitlerin sayısal değerleri (3.1.2-3) eşitliğinde yerine yazıldığında ise aşağıdaki eşitlik oluşur.

$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{0,0592}{n} \log \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.1.2-4)$$

Sabit iyonik ortamda aktiflik katsayıları da sabit olduğundan (3.1.2-4) eşitliğinde aktiflik yerine derişimler yazılırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

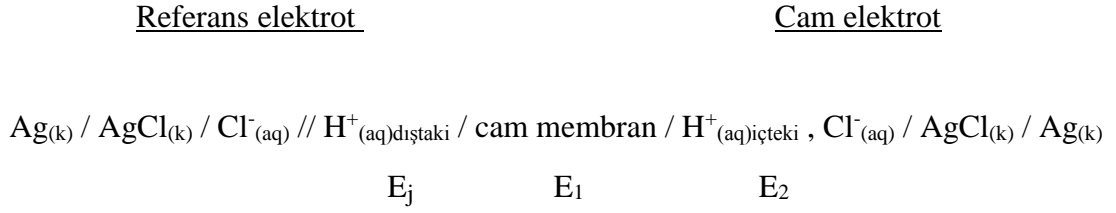
$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{0,0592}{n} \log \frac{c_A^a \cdot c_B^b}{c_C^c \cdot c_D^d} \quad (3.1.2-5)$$

b) Kombine cam elektrot

Bir iyonun derişimi, bu iyonun bulunduğu bir yarı hücre ile oluşan elektrokimyasal hücrenin ölçülen potansiyeli ve bu yarı hücrenin bilinen standart potansiyeli yardımıyla Nernst eşitliğinden (3.1.2-3) belirlenebilir. Bu yöntemin en iyi uygulaması çözeltinin hidrojen iyonu derişiminin yani pH'sının belirlenmesidir.

Bu çalışmada bütün pH ölçümleri Schott marka kombine cam elektrot kullanılarak yapıldı. Kombine cam elektrot, bir indikatör ve bir referans elektrottan oluşur. Böyle

bir hücrenin gösterimi aşağıdaki gibidir (Harris 1982).



Böyle bir hücrenin potansiyeli aşağıdaki gibi gösterilir.

$$E = E_{\text{cam}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.1.2-6)$$

Bu çalışmada kullanılan kombine cam elektrot; bir cam indikatör elektrot ile bir gümüş/gümüş klorür referans elektrottan oluşur. Gümüş/gümüş klorür referans elektrotlar hem gümüş klorür hem de potasyum klorür doymuş çözeltisine daldırılmış bir gümüş telden oluşmuştur. Bu yarı hücrede meydana gelen tepkime şöyledir;



(3.1.2-6) eşitliğindeki E_{cam} , cam elektrodun potansiyelini belirtir. Cam elektrodun potansiyeli, cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel farkla (E_s), içindeki referans elektrot potansiyellerinin ($E_{\text{Ag/AgCl}}$) toplamından ibarettir (3.1.2-8).

$$E_{\text{cam}} = E_s + E_{\text{Ag/AgCl}} \quad (3.1.2-8)$$

E_s sınır potansiyeli; cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel farkını gösterir (3.1.2-9). Bu potansiyel fark, ince aktif cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınması sebebiyle gözlenir.

$$E_s = E_1 - E_2 \quad (3.1.2-9)$$

Bir cam membranın katyonlara karşı indikatör elektrot olarak görev yapması için elektriği iletmesi gereklidir. Hidratlaşmış jel tabakasındaki iletkenlik hidrojen iyonlarının hareketiyle alakalıdır. Çözelti/jel ara yüzeyinde iletkenlik (3.1.2-10) ve (3.1.2-11) tepkimeleri ile oluşur.



(3.1.2-10) ve (3.1.2-11) denge tepkimelerinde alt indis (1), cam ile örnek çözeltisi arasındaki ara yüzeyi, alt indis (2) ise iç çözelti ile cam arasındaki ara yüzeyi ifade eder. Bu iki denge, membranın her iki tarafındaki çözeltilerdeki hidrojen iyonunun aktifliği ile belirlenir (Skoog ve ark. 1992). Kombine cam elektrot potansiyeli; aktifliğin bir fonksiyonu olarak (3.1.2-12) eşitliği ile ya da pH'nın bir fonksiyonu olarak (3.1.2-13) eşitliği ile ifade edilir.

$$E_{(\text{hücre})} = E^{\circ}_{(\text{hücre})} + \frac{RT}{nF} \log a_{\text{H}^+} \quad (3.1.2-12)$$

$$E_{(\text{hücre})} = E^{\circ}_{(\text{hücre})} - \frac{RT}{nF} \text{pH} \quad (3.1.2-13)$$

Hidrojen iyonu aktifliği cam membranın içinde ve dışında aynı olduğu zaman dahi küçük bir potansiyel oluşur. Buna asimetri potansiyeli denir. pH değeri bilinen çözeltilerde elektrodun kalibrasyonunu yaparak düzeltme gerçekleştirilir (Skoog ve ark. 1992).

Elektrodun pH'ya duyarlı kısmı elektrodun dış tarafındaki ince cam membrandır. Kombine cam elektrotta ölçülen potansiyel fark bu cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınması yoluyla gözlenir. Bu membranlardaki camın yaklaşık % 22'si

Na₂O, %'6'sı CaO ve % 72'si SiO₂'ten oluşur (Skoog ve ark. 1996). Bu membranlar yaklaşık olarak pH 9'a kadar hidrojen iyonlarına karşı seçicidirler.

c) Hidrojen iyonu derişiminin belirlenmesi:

Lewis asidi özelliğindeki metal iyonları, Lewis bazı özelliğindeki ligandların verici atomlarındaki ortaklanmamış elektron çiftlerini ortaklaşa kullanıp koordinasyon bileşiklerini meydana getirirler. Bir metal iyonu; hidrojen içeren bir Lewis bazı ile bir koordinasyon bileşigi oluşturduğu zaman hidrojen iyonu ortama geçer.



Eşitlikte; M^{m+} metal iyonunu, H_nL asidik ligandı ve ML^(m-n) koordinasyon bileşigini ifade etmektedir. ML^(m-n) bileşiginin oluşumuyla çözeltinin hidrojen iyonu derişimi artar yani pH düşer. pH'daki düşmenin büyüklüğü koordinasyon bileşiginin kararlılığının kantitatif olarak bir ölçüsüdür. Yani (3.1.2-14) denge tepkimesinin denge sabiti ne kadar büyükse, oluşan koordinasyon bileşigi de o oranda kararlıdır.

d) Çalışmada kullanılan potansiyometrik sistem

Potansiyometrik titrasyon çalışmalarında, Schott-Gerade marka Titroline Alfa Plus model otomatik titratör ve kombine cam elektrot kullanıldı. pH ölçümleri; bilgisayar ile desteklenen bir sistemde, 100 mL hacimli çift cidarlı titrasyon hücresinde ve sabit sıcaklıkta yapıldı. Sıcaklığı sabit tutabilmek için titrasyon hücresinin etrafından, bir termostattan (B.Braun, Termomix UB) gelen 25 ± 0,1°C'deki su dolaştırıldı. Titrasyon hücresi, mV ölçümlerini azot atmosferinde yapabilmek için azot tüpüne bağlandı. Titrasyon hücresindeki çözeltinin homojenliği manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılarak sağlandı. Bütün titrasyonlar ayarlı 0,1 M KOH çözeltisinin otomatik büretten titrasyon hücresine damlatılması ile gerçekleştirildi.

e) Titrasyon hücresinde yapılan deneyler

Derişimi belirlenmiş 0,1 M HCl çözeltisi standart 0,1 M KOH çözeltisi ile titre edilerek titrasyon hücresinin kalibrasyonu yapıldı. Hücre kalibrasyonu, günlük olarak her titrasyondan önce yapıldı. Toplam hacim su ile 50 mL'ye tamamlanacak şekilde, titrasyon hücresine aşağıdaki çözeltiler eklenerek titrasyonlar gerçekleştirildi.

a) 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (hücre kalibrasyonu için)

b) 0,1 mmol ligand + 10 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (ligandların protonlanma sabitlerini belirlemek için)

c) 0,1/0,2/0,3 mmol ligand + 0,1 mmol M(II) + 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (ML, ML₂ ve ML₃ ikili komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için)

d) 0,1 mmol A ligandı + 0,1 mmol B ligandı + 0,1 mmol M(II) + 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (MAB karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için)

f) BEST bilgisayar programı

Kararlılık sabitlerinin hesaplanması için bilgisayar programlarından yararlanılmaya başlanması 1960'lı yıllara rastlamaktadır. Kararlılık (Oluşum) sabitlerinin belirlenmesinde ilk kullanılan bilgisayar programı Schaap ve McMasters tarafından geliştirilmiştir (Schaap ve McMasters 1958). Polarografik verilerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bu programın temeli en küçük kareler metoduna dayanmaktadır. Bu yöntem Sullivan ve Rydberg tarafından geliştirilmiş ve potansiyometrik titrasyon verilerinden kararlılık sabitlerinin hesaplanması için kullanılmıştır.

Günümüzde kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında farklı prensiplere dayalı olan bilgisayar programları kullanılmakta ve sürekli olarak yeni programlar geliştirilmektedir ve bu programlar bazı detaylar yönünden farklıdır. Programlar arasında potansiyometrik verilerden kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında en fazla kullanılan program Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programıdır (Martell ve Motekaitis 1988).

Potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanarak denge sabitlerinin hesaplanmasını sağlayan bu programın algoritması kütle denkliklerinin hesabına dayanır ve kütle denkliği (3.1.2-15) eşitliği ile ifade edilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{ik}} \quad (3.1.2-15)$$

Varolan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade eden bu eşitlikte; e_{ij} stokiyometri katsayısını, β_j toplam denge sabitini, $[C_k]$ ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin derişimini ifade etmektedir. Bu eşitlik kullanılarak, ML_3 türünde kompleksin oluştuğu bir sistemde kütle denklikleri aşağıdaki şekilde gösterilebilir:

$$H_t = [H] + \beta_1^H [H][L] + 2\beta_2^H [H]^2[L] \quad (3.1.2-16)$$

$$L_t = [L] + \beta_1^H [H][L] + \beta_2^H [H]^2[L] + \beta_1 [L][M] + 2\beta_2 [L]^2[M] + 3\beta_3 [L]^3[M] \quad (3.1.2-17)$$

$$M_t = [L] + \beta_1 [L][M] + \beta_2 [L]^2[M] + \beta_3 [L]^3[M] \quad (3.1.2-18)$$

Bu eşitliklerde; H hidrojen iyonunu, L ligandı, M ise metal iyonunu ifade etmektedir. Bu kütle denkliklerinden faydalanılarak denge sabiti değerlerinin BEST programı ile hesaplanması aşağıdaki gibi olmaktadır:

I) Bilinen ve tahmin edilen toplam denge sabiti ifadeleri (β_1) ve kütle denklikleri kullanılarak titrasyonun her bir noktası için pH hesaplanır.

II) Hesaplanan pH'lar ile gözlenen pH'lar arasındaki sapmaların ağırlıklı karelerinin toplamı hesaplanır.

$$U = \sum w (p[H]_{gözlenen} - p[H]_{hesaplanan})^2 \quad (3.1.2-19)$$

Burada w; hesaplamada pH profilinin eğim bölgelerindeki daha az doğru olan pH değerlerinin etkisini azaltmak için kullanılan ağırlık faktörüdür ve (3.1.2-20) eşitliği ile ifade edilir.

$$w = 1 / (p[H]_{i+1} - p[H]_{i-1})^2 \quad (3.1.2-20)$$

Sigma fit minimize edilinceye kadar bilinmeyen denge sabiti ifadelerinin yerine yeni değerler yazılarak hesaplamalar tekrarlanır. pH'daki standart sapmayı ifade eden sigma fit, σ_{fit} , (3.1.2-21) eşitliği ile belirtilir.

$$\sigma_{fit} = (U / N)^{1/2} \quad (3.1.2-21)$$

Burada N; ağırlık faktörlerinin toplamını göstermektedir.

$$N = \sum w \quad (3.1.2-22)$$

Bu hesaplamalar sonucunda sigma fit'in minimum olduğu kararlılık sabiti değeri sonuç olarak verilir.

g) SPE bilgisayar programı

Potansiyometrik titrasyon verileri kullanılarak, çözeltide oluşan türlerin derişimlerinin pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları, Martell-Motekaitis tarafından geliştirilen SPE bilgisayar programı ile çizildi. Ligandların protonlanma sabiti değerleri ve ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulandı ve çözeltide oluşan türlerin dağılımını belirlendi.

3.2. Komplekslerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Komplekslerin sentezinde metal tuzu olarak; Merck marka (% 99) $Cu(NO_3)_2 \cdot 5/2H_2O$ ve Sigma-Aldrich marka (% 98) $Cu(SO_4)_2 \cdot 5H_2O$, ligant olarak; Merck marka (% 99) 1,10-fenantrolin, Alfa Aesar marka (% 98) 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve Sigma-Aldrich marka (% 99) L-glutamin kullanıldı. Çözücü olarak ise, Merck marka etanol kullanıldı.

3.2.2. Kullanılan cihazlar

- 1) Potansiyometrik yöntem ile ligantların protonlanma sabitleri ile Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri Schott-Gerade marka Titroline Alfa Plus model otomatik titratör ve kombine cam elektrot kullanıldı ve deneysel çalışmalar Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde yapıldı.
- 2) Sentezlenen komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi), GFER Teknoloji Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi'nde TruSpec marka elementel analiz cihazı kullanılarak yapıldı.
- 3) Sentezlenen komplekslerin Infrared (IR) spektrumları, ATR FT-IR spektrofotometre ile 4000-400 cm^{-1} ve 600-200 cm^{-1} aralığında GFER Teknoloji'de alındı.
- 4) Sentezlenen komplekslerin kütle spektrumları, TÜBİTAK-MAM(TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi)'nde Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı kullanılarak kaydedildi
- 5) Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları; CBC Cintra 303 marka elektronik absorpsiyon spektrometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı.
- 6) Sentezlenen komplekslerin floresans spektrumları; Jasco FP-750 marka spektrofluorometre ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nde alındı.
- 7) Komplekslerin tek kristal X-ışını analizleri; Gebze Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Bruker APEX II QUAZAR difraktometresi kullanılarak yapıldı.
- 8) Sentezlenen komplekslerin sitotoksosite ölçümleri Bio Tek, ELx800 U.S.A marka mikropilaka okuyucu kullanılarak 450 nm'de absorbans değerleri okunarak Biyoloji Bölümü Genetik Toksikoloji Laboratuvarı'nda belirlendi.

3.2.3. Tek kristal x-ışını kırınım yöntemi analizleri

Gebze Teknik Üniversitesi'ndeki kristal yapı veri toplama işlemleri grafit monokromatörlü Bruker APEX II QUAZAR difraktometresi (Bruker 2014) üzerinde yapıldı. Kristal yapı Bruker SHELXTL programıyla (Bruker 2010) direkt yöntemler

kullanılarak çözüldü ve F^{2^2} ye bağlı tam matris en küçük kareler yöntemine uygun şekilde arıtıldı. Geometrik hesaplamalar ve moleküler yapı çizimleri PLATON (Spek A. L. 2009) ve MERCURY (Macrae ve ark. 2006) programları ile yapıldı.

3.2.4. Komplekslerin sentezi

a) $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol, 0,116 g) 5 mL suda çözüldü ve 5 mL etanolde çözülmüş 1,10-fenantrolin (0,5 mmol, 0,099 g) ligandı çözeltiye ilave edildi. Sonra bu karışıma, 5 mL KOH çözeltisi içerisinde çözülmüş olan L-glutamin (0,5 mmol, 0,073 g) ligandı eklendi ve karışım 30 dk süre ile karıştırıldı. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Mavi renkli kristallerin 5 gün içinde oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller alındı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

b) $[[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 0,5 \cdot \text{H}_2\text{O}]$

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol, 0,125 g) 10 mL saf suda çözüldü ve 10 mL suda çözülmüş NaOH (0,5 mmol, 0,02 g)+ L-glutamin (0,5 mmol, 0,073 g) ligandı bu çözeltiye ilave edilerek 30 dk. karıştırıldı. Bu karışım üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (0,5 mmol, 0,104 g) ligandı bu çözeltiye ilave edilerek 60°C'de 120 dk. karıştırıldıktan sonra, NaClO_4 (0,5 mmol, 0,070 g) ilave edildi. Elde edilen çözelti süzülme ve oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Mavi renkli kristallerin 10 gün içinde oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller alınarak oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

3.3. Sentezlenen Komplekslerin DNA ile Etkileşimlerinin Araştırılması

3.3.1 Kompleks-DNA etkileşimlerinin araştırılmasında kullanılan çözeltilerin hazırlanması

Çalışmada kullanılan çözeltiler günlük olarak, stok çözeltilerden Tris-HCl/NaCl tamponu (5mM Tris-HCl(Sigma-Aldrich, %99), 50mM NaCl(Sigma-Aldrich, %99),

pH=7,2) ile seyreltilerek hazırlandı. Çalışmalarda deiyonize su kullanılarak hazırlanan stok çözeltiler buzdolabında 4°C’de saklandı. DNA (Deoksiribonükleik asit, çift sarmal, calf thymus, tür I, Sigma) Tris-HCl/NaCl (5 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, pH=7,2) tamponu içinde oda sıcaklığında çözülerek, 24 saat tamamen çözünmesi için bekletildi ve 4°C’de buzdolabında saklandı. DNA’nın molar derişimi, 260 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değeri ve molar absorpsiyon katsayısı ($\epsilon=6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak bulundu. DNA stok çözeltisinde A_{260}/A_{280} oranının 1,8–2,0 aralığında olup olmadığı kontrol edildi. A_{260}/A_{280} oranının 1,8–2,0 arasında olması, protein miktarının serbest hale geçtiğini göstermektedir (Reichman ve ark. 1954).

3.3.2. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi

Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimlerini elektronik absorpsiyon yöntemi ile belirlemek için, öncelikle bir dizi kompleks+DNA çözeltisi hazırlandı. Sentezlenen kompleksin çözeltisi belirli derişimde ve Tris-HCl/NaCl tamponu içinde hazırlandıktan sonra, bu çözeltiye mikrolitrelik hacimlerle artan miktarlarda CT-DNA çözeltisi eklendi. Kompleks çözeltisine CT-DNA çözeltisinin eklenmesiyle hazırlanan kompleks+DNA çözeltilerinin 200-400 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı. Spektrumlar alınmadan önce örnekler, vorteks’te karıştırıldı.

Titrasyon verilerinden yararlanılarak komplekslerin DNA’ya bağlanma sabiti; K_b belirlendi. Bağlanma sabitinin belirlenebilmesi için aşağıdaki eşitlik (McGhee-von Hippel (MvH) metodu) kullanıldı (Pyle ve ark. 1989).

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (3.3.2-1)$$

Eşitlikte $[\text{DNA}]$; DNA baz çifti konsantrasyonu, ϵ_a ; $A_{\text{gözlenen}}/[\text{kompleks}]$ ile hesaplanan molar sönüm katsayısı değeri, ϵ_f ; çözeltideki serbest formdaki kompleksin molar sönüm katsayısı, ϵ_b ise kompleksin çözeltideki bağlı formunun molar sönüm katsayısıdır. Burada; $[\text{DNA}]$ değerlerine karşı $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirilir ve elde edilen doğru denkleminin yardımıyla K_b değeri bulunur.

3.3.3. Floresans spektroskopisi yöntemi

Floresans spektroskopisi ile EB ve Hoescht 33258 kullanarak sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile interkalasyon ya da minor oluktan bağlanıp bağlanmadığı araştırıldı. EB ya da Hoescht 33258 çözeltisi ile doyurulmuş ve emisyon seviyesi ölçülmüş CT-DNA çözeltisine artan derişimlerde kompleks çözeltilerinin ilave edilmesi ile deneysel işlemler gerçekleştirildi. EB/Hoescht 33258+CT-DNA çözeltisine artan derişimlerde kompleks ilave edildikçe EB/Hoescht 33258+CT-DNA çözeltisinin emisyon şiddetinde meydana gelen azalmadan yararlanarak, aşağıdaki eşitliklerinde yardımıyla K_{sv} (komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini belirten Stern-Volmer sabiti) ve K_{app} (komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü andaki görünür DNA bağlanma sabiti) değerleri belirlendi. Stern-Volmer eşitliği aşağıda gösterildi (Lee ve ark. 1993, Lakowicz ve Weber. 1973).

$$I_0/I = 1 + K_{sv}[Kompleks] \quad (3.3.3-1)$$

Eşitlikte verilen I_0 ; ortama kompleks eklenmeden önceki floresans yoğunluğunu, I ; kompleks içeren EB+DNA çözeltilerinin floresans yoğunluğunu K_{sv} ; söndürme katsayısını ve $[Kompleks]$; kompleks derişimini ifade etmektedir. Burada, $[Kompleks]$ değerlerine karşı I_0/I değerleri grafiğe geçirilir ve elde edilen doğrunun eğiminden K_{sv} bulundu.

$$K_{app}[Kompleks] = K_{EB}[EB] \quad (3.3.3-2)$$

Eşitlikte verilen K_{app} ; komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü andaki görünür DNA bağlanma sabitini, $[Kompleks]$; kompleks derişimini, K_{EB} ; etidyum bromürün belirgin bağlayıcı değerini, $[EB]$ ise etidyum bromürün derişimini göstermektedir (Karlin ve ark. 1987).

3.4. Sitotoksisite Ölçümlerinin Yapılması

3.4.1. Kullanılan hücre hatları ve hücre kültürü şartları

Komplekslerin sitotoksisite ölçümlerinde A-549 (insan akciğer kanseri), MCF-7 (insan meme kanseri), Caco-2 (insan kolon kanseri) ve BEAS-2B (sağlıklı insan bronş epiteli) hücre hatları kullanıldı. Hücre kültürleri; havalandırılmalı T75 flasklar içerisinde, 37°C’de ve %5 CO₂’li ortama sahip inkübatörde yapıldı. Flasklara konulacak besiyeri; RPMI Medium + %10 fetal kalf serum + 2mM L-glutamin, 50 µg/mL penisilin ve 50 µg/mL streptomisinden oluşacak biçimde hazırlandı.

3.4.2. XTT testi

XTT hücre canlılık testi, renk değişimine dayalı hücresel metabolik aktiviteyi ölçen bir testtir. Test boyunca sarı tetrazolium tuzu olan XTT (2,3-bis[2-metoksi-4-nitro-5-sülfenil]-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid) kullanılır. XTT metabolik olarak aktif hücrelerin mitokondrilerindeki süksinat tetrazolyum redüktaz enzim sistemi aracılığıyla suda çözünebilen turuncu renkli bir formazan boyaya dönüşür. Hücre canlılığında meydana gelen değişim formazan miktarında da değişime neden olmaktadır. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin farklı derişimlerde sitotoksisite ölçümleri “Cell Proliferation Assay with XTT Reagent-Cell Proliferation Kit (Biological Industries)” ile yapıldı. Test, kit protokolüne göre gerçekleştirildi.

Caco-2 ve MCF-7 hücreleri 96 kuyucuklu hücre kültürü kaplarında 8x10³/kuyucuk miktarında, A549 ve BEAS-2B hücreleri ise 5x10³/kuyucuk miktarında ekildi. Hücrelere 200 µL besiyeri de ilave edilip 37 °C ve %5 CO₂ ortamında 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yeni besiyeri ve farklı derişimlerde hazırlanan Cu(II) kompleksleri ile dozlandı. Tekrar 24 saat inkübasyon uygulanarak kuyucuklar PBS ile yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 µL yeni besiyeri ve aktive edilmiş XTT çözeltisi eklenerek 3 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 450 nm’de absorbans değerleri ölçüldü. Spektrofotometrik olarak elde absorbans değerlerinden Cu(II) komplekslerinin sitotoksisiteleri (IC₅₀) µM olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

4.1.1. Ligantların protonlanma sabitlerinin belirlenmesi

Ligandların stokiyometrik protonlanma sabitleri, 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C’de ve azot atmosferinde yapılan potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Motekaitis ve Martell 1988). Bulunan sonuçlar Çizelge 4.1’de verildi.

a) Fenantrolin türevlerinin protonlanma sabitleri

Çalışmada kullanılan 1,10-fenantrolin(phen) ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin(dmphen) ligandları nötral, suda çözünmeyen, ayrışabilen protonu olmayan ve iki tane N-verici atomu bulunan ligandlardır. Titrasyon hücresine ligant (A) ve ligandın mmolünün en az on katı kadar 0,1 M HCl eklenerek ligandların iki azot atomunun da protonlanması (H_2A^{2+}) ve çözünmesi sağlandı. Ligand çözeltilerinin 0,1 M KOH çözeltisi ile 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C de potansiyometrik titrasyonları yapıldı ve her titrant ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ölçüldü. Ölçülen potansiyel değerlerinden (mV), hücre kalibrasyonundan elde edilen eşitliğin de yardımıyla pH değerleri hesaplandı. Farklı ligand derişimleri için titrasyonlar tekrarlanarak milimol ligand başına milimol bazı tanımlayan m (mmol baz/mmol ligand) değerlerine karşı pH değerleri grafiğe geçirildi ve potansiyometrik titrasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.1 – Şekil 4.3).

Protonlanmış phen ve dmphen (H_2A^{2+}) ligandlarının potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1 – Şekil 4.3’te), $m=1,0$ ve $m=2,0$ ’de iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde ve yaklaşık pH=2,0’de ligandın yapısındaki azot atomlarından birine bağlı olan proton ayrışır. Ligandın yapısında yer alan ikinci azot atomuna bağlı proton ise daha yüksek pH’da (yaklaşık pH = 4,0 – 6,0) ayrışır. Phen ve dmphen ligandlarının(A) basamaklı protonlanma denge tepkimeleri (4.1.1-1 ve 4.1.1-

3) ve ligandların birinci protonlanma sabiti, (4.1.1-2) eşitliği ile ikinci protonlanma sabiti ise, (4.1.1-4) eşitliği ile gösterildi.



$$K_{N(1)} = \frac{[HA^+]}{[A].[H^+]} \quad (4.1.1-2)$$



$$K_{N(2)} = \frac{[H_2A^{2+}]}{[HA^+].[H^+]} \quad (4.1.1-4)$$

b) L-glutaminin protonlanma sabitleri

Tez kapsamında anyonik ligant olarak, bir temel amino asit olan L-glutamin (L-gln) seçildi. L-gln (HB) suda çözünemeyen, fakat ayrışabilen bir karboksilik asit protonuna sahip olan ligandır. Titrasyon hücresine L-gln ve ligandın mmol'ünün en az on katı kadar 0,1 M HCl eklenerek ligandın protonlanması ve çözünmesi sağlanarak, 0,1 M KCl iyonik ortamında ve 25°C sıcaklıkta 0,1 M KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanılarak titrasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.1 – Şekil 4.3).

Protonlanmış L-gln'nin (H_2B^+) titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1 – Şekil 4.3), $m=1,0$ ve $m=2,0$ 'de iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde ayrışan ilk proton, asidik bölgede, $-COOH$ grubunun protonudur. $m=1,0-2,0$ tampon bölgesinde ayrışan ikinci proton ise, daha yüksek pH'da yaklaşık $pH=8,0-10,0$ aralığında ayrışan amin($-NH_3^+$) grubunun protonudur. Glutaminat iyonunun (B^-) basamaklı protonlanma denge tepkimeleri (4.1.1-5 ve 4.1.1-7) ve birinci protonlanma sabiti, (4.1.1-6) eşitliği ile ikinci protonlanma sabiti ise, (4.1.1-8) eşitliği ile gösterildi.



$$K_{NH_3^+} = \frac{[HB]}{[B^-].[H^+]} \quad (4.1.1-6)$$



$$K_{COOH} = \frac{[H_2B^+]}{[HB].[H^+]} \quad (4.1.1-8)$$

Çizelge 4.1. Ligandların protonlanma sabitleri ($I=0,1$ M KCl, $t=25^\circ\text{C}$)

Ligant	log K	
	log $K_{N(1)}$	log $K_{N(2)}$
phen	$5,03 \pm 0,02$	$1,71 \pm 0,03$
dmphen	$5,88 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,03$
L-gln	log $K_{NH_3^+}$	log K_{COOH}
	$9,12 \pm 0,03$	$2,38 \pm 0,02$

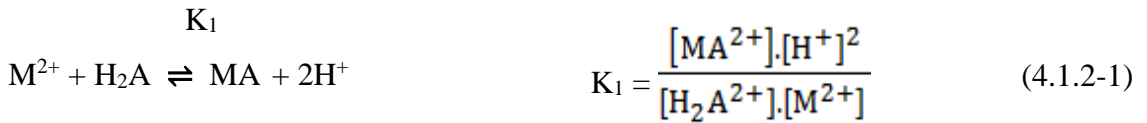
4.1.2. İkili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri

İkili komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için, önce metal:ligant oranı (1:1) olacak şekilde M(II) iyonları ile ligandı içeren çözeltilerin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta potansiyometrik titrasyonları yapıldı. M(II) iyonu içeren çözeltilere ligandlar katı olarak eklendi. Ligandları protonlamak için aynı çözeltilere 5 mL 0,1 M HCl çözeltisi ilave edildi. M(II) iyonu ve protonlanmış ligandları içeren çözeltilerin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta ayarlı KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları, mV olarak, her KOH ilavesinden sonra 90 s.'lik ara olacak şekilde otomatik olarak yapıldı.

Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak, m' 'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi (m ; mmol baz/mmol metal). Elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, (Şekil 4.1 – Şekil 4.3)'te gösterildi.

Metal iyonları (Cu(II), Ni(II) veya Zn(II)) ile protonlanmış phen (veya dmphen) ligandını (H_2A^{2+}) içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında $m=2,0$ 'de ve $m=3,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi. Cu(II) iyonu ve protonlanmış L-gln ligandını (H_2B^+) içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında ise $m=2,0$ 'de ve $m=3,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi. Ni(II) veya Zn(II) iyonu ve protonlanmış L-gln (H_2B^+) ligandını içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında ise, $m=1,0$, $m=2,0$ ve $m=3,0$ 'te üç dönüm noktası gözlemlendi. Yapılan tüm titrasyonlarda, $m=2,0$ de dönüm noktasının gözlenmesi ve pH değerlerinde tek başına liganda göre düşüş olması, $m=0,0-2,0$ tampon bölgesinde (4.1.2-1) denge tepkimesine göre ML koordinasyon bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. $m=2,0$ 'den itibaren (4.1.2-2) denge tepkimesine göre, ML koordinasyon bileşiğinden $ML(OH)^+$ hidrokso kompleksinin oluştuğu düşünülebilir.

Çözeltide oluşan koordinasyon bileşiklerinin denge tepkimeleri ve denge tepkimelerine ait denge sabiti eşitlikleri (4.1.2-1 ve 4.1.2-3) ile gösterildi. Aşağıdaki eşitliklerde ligandlar için kullanılan H_2A^{2+} ve H_2B^+ kısaltmaları yerine kısaca H_2L kısaltması kullanılmıştır. ML koordinasyon bileşiğinin hidroliz sabiti (K_{MLH-1}) ve kararlılık (oluşum) sabiti (K_{ML}) 4.1.2-2 ve 4.1.2-3 eşitlikleri ile gösterildi.



Daha sonra metal:ligand oranı (1:2) olacak şekilde M(II) iyonları ile ligandı içeren çözeltilerin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta potansiyometrik titrasyonları yapıldı. ML ve ML₂ koordinasyon bileşiklerinin kararlılık (oluşum) sabitleri (logK) potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Cu(II) Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının ikili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri (I=0,1 M KCl, t=25°C)

Sistem	logK _{ML}	logK _{ML2}
Cu-phen	6,88 ± 0,01	14,48 ± 0,01
Cu-dmphen	7,59 ± 0,01	15,19 ± 0,01
Cu-gln	7,69 ± 0,01	14,04± 0,01
Ni-phen	6,56 ± 0,04	12,82 ± 0,02
Ni-dmphen	7,36 ± 0,02	13,48 ± 0,03
Ni-gln	4,82 ± 0,02	9,78 ± 0,02
Zn-phen	6,30 ± 0,04	12,13 ± 0,03
Zn-dmphen	7,20 ± 0,02	12,98 ± 0,03
Zn-gln	3,83 ± 0,01	7,46 ± 0,01

4.1.3. Karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri

Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonu, phen türevleri ve L-gln içeren çözeltilerinin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Metal:ligand oranı (1:1:1) olacak şekilde, M(II) çözeltilerine fenantrolin türevleri ve L-glutamin katı olarak eklendi. Ligandları protonlamak için çözeltiliye asit ilave edildi. Titrasyon sırasında mV okumaları, 90 s. ara ile otomatik olarak yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak, m'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi

ve titrasyon eğrileri çizildi. Elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, (Şekil 4.1-Şekil 4.3)'te gösterildi.

(1:1:1) mol oranında M(II):phen:L-gln ve M(II):dmphen:L-gln çözeltilerinin potansiyometrik titrasyon eğrilerine bakıldığında, $m=4,0$ 'te tek bir dönüm noktası gözlemlendi. MAB^+ koordinasyon bileşiğinin oluşumuna ait denge tepkimesi (4.1.3-1) eşitliği ve denge sabiti (4.1.3-2) eşitliği ile gösterildi.



$$K_{111} = \frac{[MAB^+].[H^+]^4}{[H_2B^+].[H_2A^{2+}].[M^{2+}]} \quad (4.1.3-2)$$



$$K_{MAB} = \frac{[MAB^+]}{[B^-].[A].[M^{2+}]} \quad (4.1.3-4)$$

(4.1.3-3) denge tepkimesine göre, MAB^+ türünde oluşan karışık ligand komplekslerinin (4.1.3-4) eşitliği ile verilen kararlılık (oluşum) sabitleri; $\log K_{MAB}^M$, potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanmasıyla hesaplandı. Karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri Çizelge 4.3'de verildi.

Karışık ligand kompleks oluşumunda yer alan ligandların, hangisinin birincil hangisinin ikincil ligand olduğuna karar vermek amacıyla $\log K_{MAB}^{MA}$ ve $\log K_{MAB}^{MB}$ kararlılık sabitlerinin birbiri ile kıyaslanmasının gerekli olacağı düşünüldü. Bu amaçla (4.1.3-5) ve (4.1.3-6) eşitlikleri kullanıldı.

$$\log K_{MAB}^M = \log K_{MA}^M + \log K_{MAB}^{MA}, \quad \log K_{MAB}^{MA} = \log K_{MAB}^M - \log K_{MA}^M \quad (4.1.3-5)$$

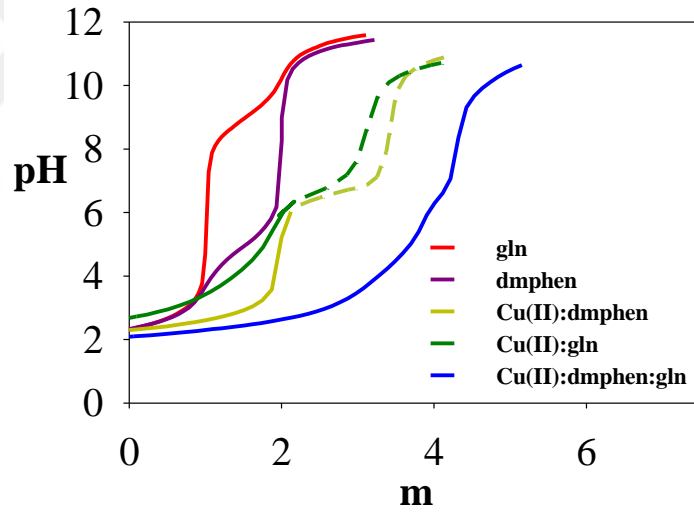
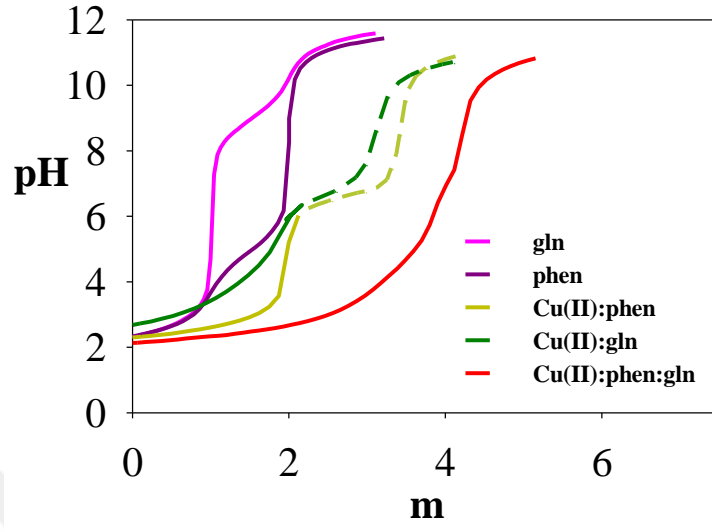
$$\log K_{MAB}^M = \log K_{MB}^M + \log K_{MAB}^{MB}, \quad \log K_{MAB}^{MB} = \log K_{MAB}^M - \log K_{MB}^M \quad (4.1.3-6)$$

$\log K_{MAB}^{MA}$ ve $\log K_{MAB}^{MB}$ sabitleri her bir karışık ligand sistemi için hesaplandı ve tüm sistemlerde fenantrolin türevlerinin birincil ligand olduğu belirlendi. Karışık ligand komplekslerinin kararlılıklarına sadece kararlılık sabitlerinin esas alınarak karar verilmesi oldukça zor olduğundan, karışık ligand kompleks kararlılıkları ikili komplekslerin kararlılıkları da göz önüne alınarak değerlendirildi. Bu amaçla MAB ve MA veya MB komplekslerinin kararlılıkları arasındaki farkları ($\Delta \log K$) karşılaştırmanın uygun olacağı düşünüldü. $\Delta \log K$; M(II) ile ilişkili olarak MA veya MB komplekslerine ikinci bir ligandın koordinasyon eğilimini niteleyen bir büyüklüktür. $\Delta \log K$ değerleri (4.1.3-7) eşitliği ile hesaplandı ve (Çizelge 4.3)'de verildi.

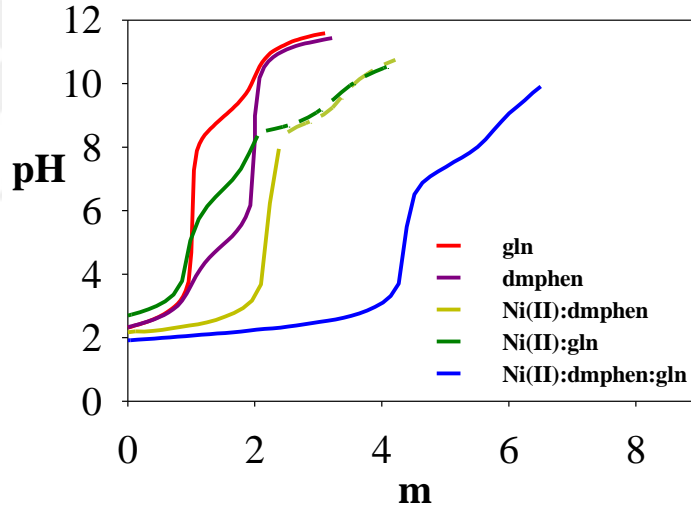
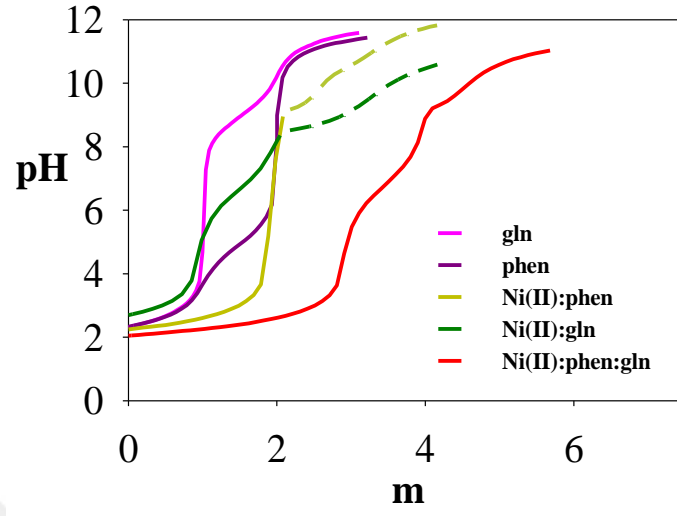
$$\Delta \log K = \log K_{MAB}^{MA} - \log K_{MB}^M = \log K_{MAB}^{MB} - \log K_{MA}^M \quad (4.1.3-7)$$

Çizelge 4.3. Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri ($I=0,1$ M KCl, $t=25^\circ\text{C}$)

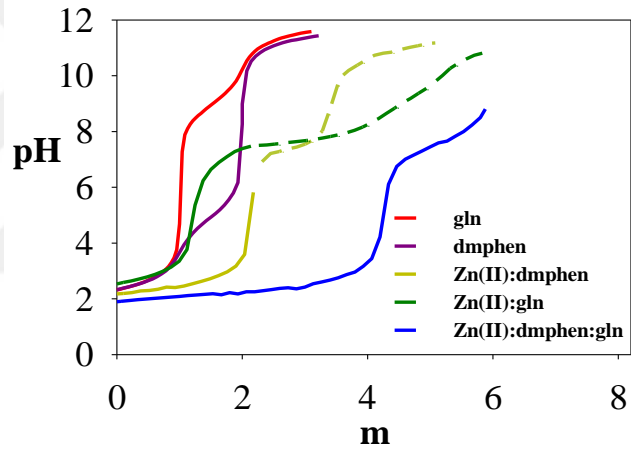
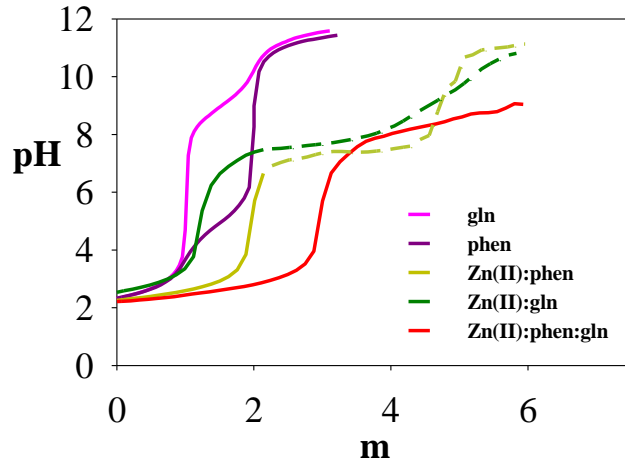
Metal İyonu	Ligant A	Ligant B	$\log K_{MAB}^M$	$\log K_{MAB}^{MA}$	$\log K_{MAB}^{MB}$	$\Delta \log K$
Cu(II)	phen	L-gln	$14,62 \pm 0,04$	7,74	6,93	+ 0,05
	dmphen		$17,84 \pm 0,03$	10,25	10,15	+ 2,56
Ni(II)	phen	L-gln	$11,61 \pm 0,03$	5,05	6,79	+ 0,23
	dmphen		$17,15 \pm 0,03$	9,79	12,33	+ 4,97
Zn(II)	phen	L-gln	$10,86 \pm 0,02$	4,56	7,03	+ 0,73
	dmphen		$16,35 \pm 0,03$	9,15	12,52	+ 5,32



Şekil 4.1. (1:1:1) Mol oranında Cu(II):phen:L-gln ve Cu(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri.



Şekil 4.2. (1:1:1) Mol oranında Ni(II):phen:L-gln ve Ni(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri



Şekil 4.3. (1:1:1) Mol oranında Zn(II):phen:L-gln ve Zn(II):dmphen:L-gln içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyon eğrileri

4.1.4. M(II) ve ligandları içeren çözeltilerde oluşan türlerin dağılımı

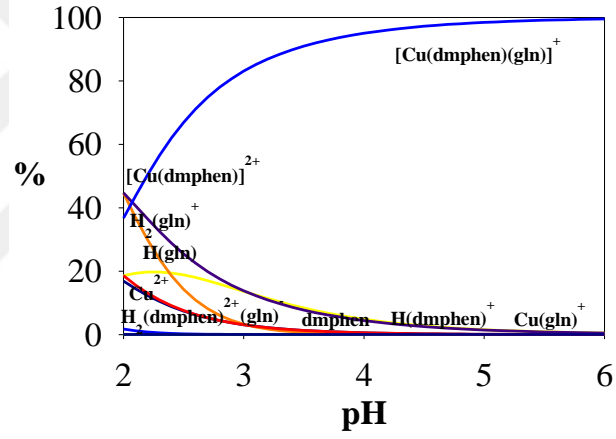
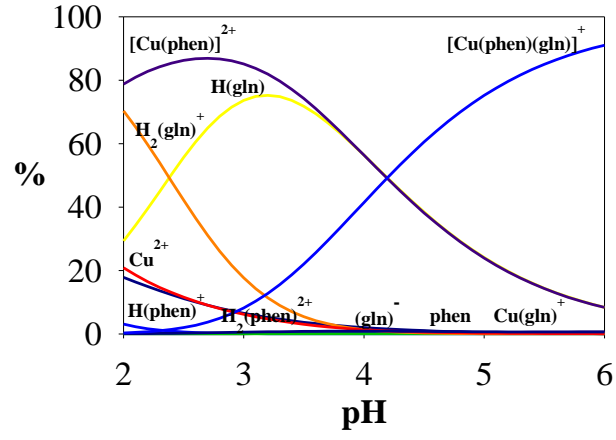
Potansiyometrik titrasyon verilerinden hesaplanan ligandların protonlanma sabitleri ile ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri, SPE bilgisayar programına uygulandı. Tüm karışık ligant sistemlerinde oluşan türlerin dağılımını görebilmek amacıyla, pH'a karşı türlerin dağılımını gösteren grafikler çizildi (Şekil 4.4- Şekil 4.6).

Şekil 4.4.'de, Cu(II):phen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında; pH=2'de ortamda yaklaşık %80 oranında $[Cu(phen)]^{2+}$ kompleksinin, %2 oranında ise $[Cu(phen)(L-gln)]^+$ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4 civarında ortamda $[Cu(phen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı %40'lara ve pH=6,0 civarında ise %90'lara ulaşmaktadır.

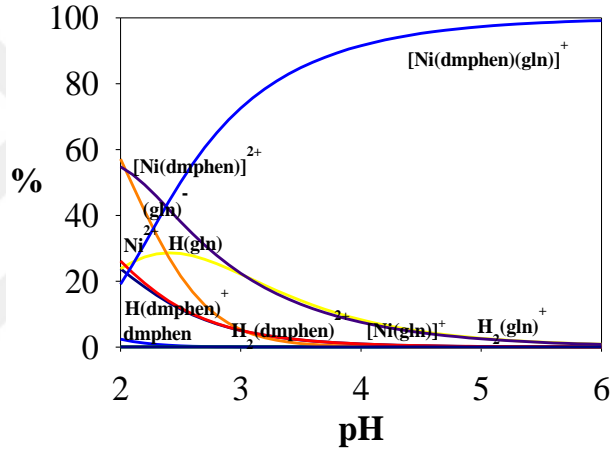
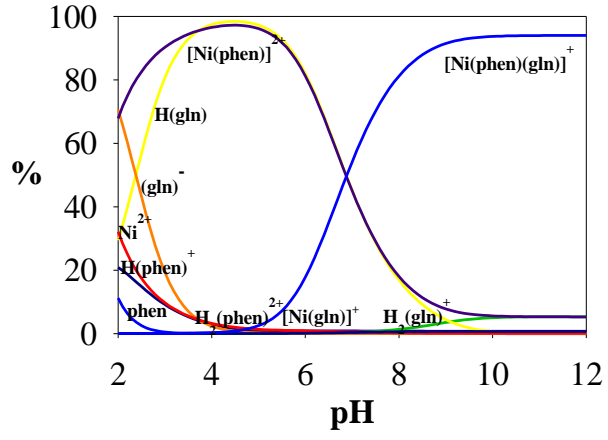
Şekil 4.4'de Cu(II):dmphen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında ise; pH=2'de ortamda yaklaşık olarak % 45 oranında $[Cu(dmphen)]^{2+}$ kompleksinin, %38 oranında ise $[Cu(dmphen)(L-gln)]^+$ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4 civarında ortamda $[Cu(dmphen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı %90'lara ve pH=5'ten sonra ise %99'lara ulaşmaktadır.

Şekil 4.5'te, Ni(II):phen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında; pH=2'de ortamda yaklaşık %70 oranında $[Ni(phen)]^{2+}$ kompleksinin, %10 oranında ise $[Ni(phen)(L-gln)]^+$ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamda $[Ni(phen)]^{2+}$ kompleksi azalırken, $[Ni(phen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı artmaktadır. pH 9,0-10,0 civarında ise $[Ni(phen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı %90'lara ulaşmaktadır.

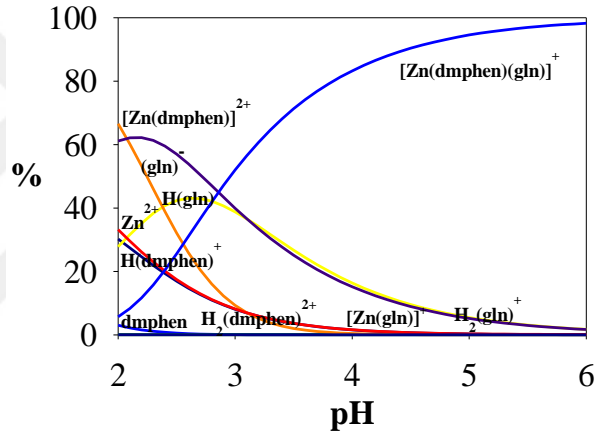
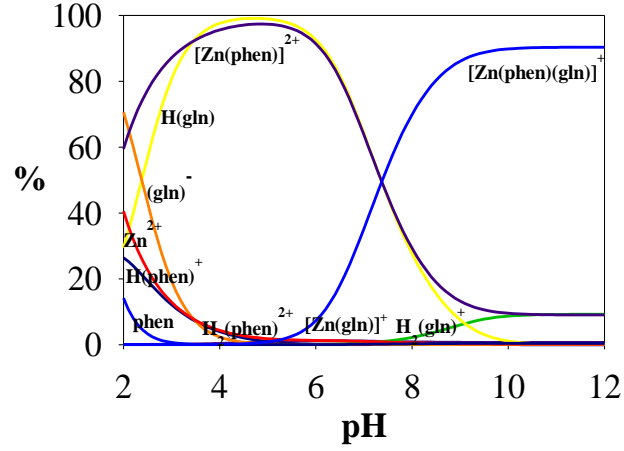
Şekil 4.5'te Ni(II):dmphen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında ise; pH=2'de ortamda yaklaşık olarak % 58 oranında $[Ni(dmphen)]^{2+}$ kompleksinin, %20 oranında ise $[Ni(dmphen)(L-gln)]^+$ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4 civarında ortamda $[Ni(dmphen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı %90'lara ve pH=5'ten sonra ise %99'lara ulaşmaktadır.



Şekil 4.4. pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:L-gln ve Cu(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı



Şekil 4.5. pH'nin bir fonksiyonu olarak Ni(II):phen:L-gln ve Ni(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı



Şekil 4.6. pH'nin bir fonksiyonu olarak Zn(II):phen:L-gln ve Zn(II):dmphen:L-gln çözeltilerinde oluşan türlerin dağılımı

Şekil 4.6'da, Zn(II):phen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında; pH=2'de ortamda yaklaşık %60 oranında [Zn(phen)]²⁺ kompleksinin, %10 oranında ise [Zn(phen)(L-gln)]⁺ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH'nin artmasıyla ortamda [Zn(phen)]²⁺ kompleksi azalırken, [Zn(phen)(L-gln)]⁺ kompleksi artmaktadır. pH= 10,0 civarında ise [Zn(phen)(L-gln)]⁺ kompleksinin oranı %90'lara ulaşmaktadır.

Şekil 4.6'da Zn(II):dmphen:L-gln sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında ise; pH=2'de ortamda yaklaşık olarak % 60 oranında [Zn(dmphen)]²⁺ kompleksinin, %10 oranında ise [Zn(dmphen)(L-gln)]⁺ kompleksinin olduğu

görülmektedir. pH=4 civarında ortamda $[Zn(dmphen)(L-gln)]^+$ kompleksinin oranı %90'lara ve pH=5'ten sonra ise %99'lara ulaşmaktadır.

4.2. Sentezlenen Cu(II) Karışık Ligand Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması

Sentez çalışmasında, nötral ligant olarak fenantrolin türevlerinden 1,10-fenantrolin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ile anyonik ligant olarak L-glutaminat ligantlarının Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligand kompleksleri sentezlendi. Kompleksler kristal halde elde edildi ve yapıları; elementel analiz, elektronik absorpsiyon, IR, ESI-MS spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.

4.2.1. Elementel analiz

Sentezlenen komplekslerin elementel analiz (C, H ve N) sonuçları, Çizelge 4.4.'de verildi. Deneysel sonuçların, hesaplanarak bulunan teorik değerler ile uyum içinde olduğu görüldü.

Çizelge 4.4. Sentezlenen komplekslerin elementel analiz sonuçları

Kompleksler	% Bileşim			
	C	H	N	Molekül kütlesi (g/mol)
Kompleks 1	41,93 (41,70)	4,35 (4,59)	14,38 (14,27)	486,93
Kompleks 2	42,70 (42,47)	4,34 (4,31)	10,48 (10,53)	534,40

Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

Kompleks 1: $\{[Cu(phen)(gln)(H_2O)]NO_3 \cdot H_2O\}_n$

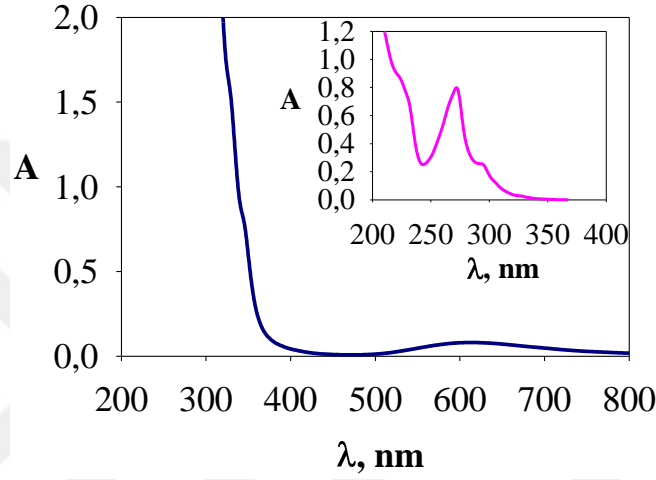
Kompleks 2: $\{[Cu(dmphen)(gln)(H_2O)]ClO_4\}_n$

4.2.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi

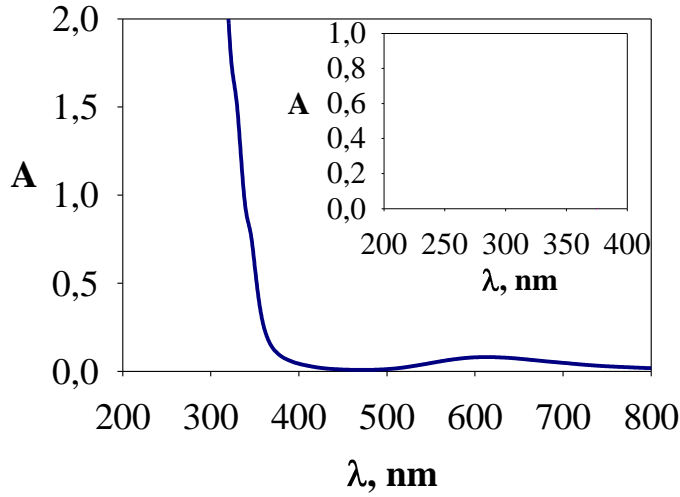
Sentezlenen Cu(II) karışık ligand komplekslerinin Tris-HCl/NaCl tamponu içerisinde seyreltik (5 μ M) ve derişik (50 μ M) çözeltileri hazırlandı ve elektronik absorpsiyon spektrumları alındı (Şekil 4.7.).

Cu(II) karışık ligand komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, 260-280 nm aralığında phen, dmphen, L-gln ligantlarına ait yüksek şiddetli $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişleri gösteren yüksek absorbans değerleri görüldü. 600-660 nm dalga boyu aralığında gözlenen düşük absorbans değerleri ise, d^9 elektronik yapısına sahip Cu(II) iyonunun görünür bölgedeki d-d elektron geçişlerine ait olduğu gözlemlendi.

a)



b)



Şekil 4.7. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları,

a) Kompleks 1: $\{[Cu(phen)(gln)(H_2O)]NO_3 \cdot H_2O\}_n$

b) Kompleks 2: $\{[Cu(dmphen)(gln)(H_2O)]ClO_4\}_n$

4.2.3. İnfrared (IR) spektroskopisi

Fenantrolin türevli Cu(II) komplekslerinin IR spektrumlarındaki karakteristik bantlar belirlendi ve komplekslerin yapıları ile ilişki kurulmaya çalışıldı. Komplekslerin IR spektrumları (Şekil 4.8– Şekil 4.9)’da ve spektrumlardan elde edilen önemli gerilme ve eğilme titreşimlerine ait frekans değerleri ise (Çizelge 4.5)’de verildi.

Alınan IR spektrumlarında, 3570-3100 cm^{-1} aralığında gözlenen yayvan pikin komplekslerin yapılarında yer alan suyun $\nu(\text{O-H})$ gerilme titreşimlerinden kaynaklandığı belirlendi. 1435-1429 cm^{-1} bölgesinde karakteristik $\nu(\text{C=N})$ bandı görülmekte ve fenantrolin türevi ligandlarının Cu(II) iyonuna azot atomlarından koordine olduğunu göstermektedir. 850-700 cm^{-1} aralığındaki titreşim bantları ise, fenantrolin halkasındaki azot atomlarının koordine kovalent bağ ile Cu(II) iyonuna koordine olduğunu belirten diğer bir sonuçtur (Jin ve ark. 1997).

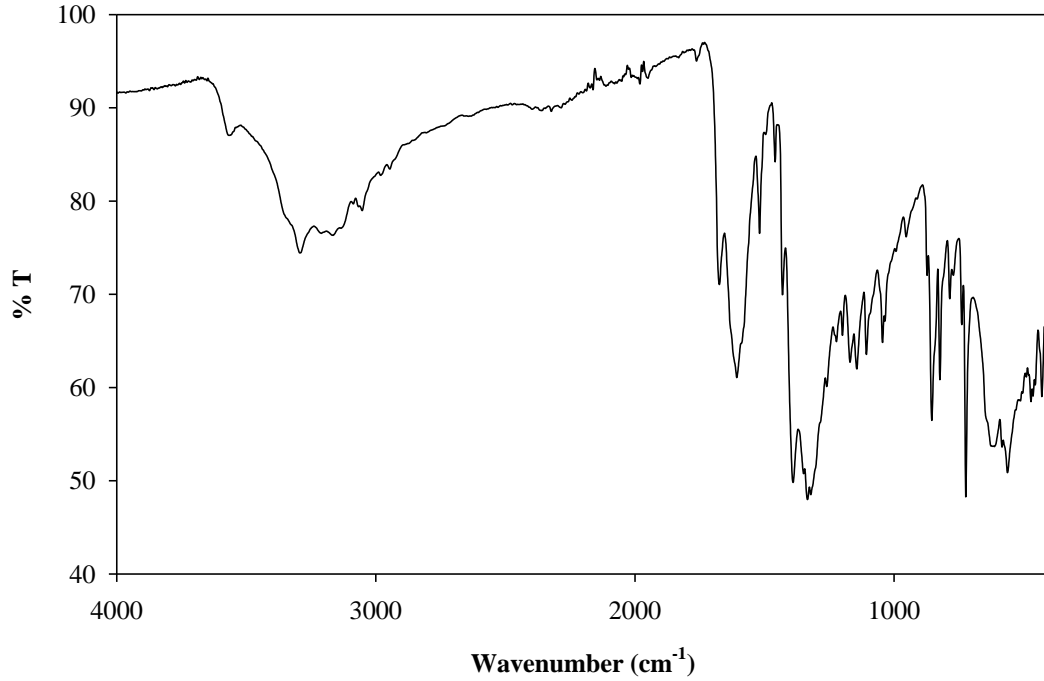
Serbest amino asitler $\nu(\text{COO}^-)$ (1606-1658 cm^{-1}) bölgesinde asimetric ve $\nu(\text{COO}^-)$ (1461-1454 cm^{-1}) bölgesinde ise simetric gerilme titreşimleri gibi karakteristik pikler verirler. Kompleksleşme sırasında ise bu piklerin düşük ve yüksek dalga frekansına kayması kompleksleşmenin amino aside ait karboksilat grubundan olduğuna işaret eder. 1461-1454 cm^{-1} bölgesindeki simetric $\nu(\text{COO}^-)$ gerilme bandı, L-gln ligandının karboksilat grubundaki oksijeninden Cu(II) iyonuna koordine olduğunu göstermektedir (Herlinger ve ark. 1970, Condrate ve ark. 1965). Ayrıca metale koordine olan L-gln ligandındaki amin grubuna ait $\nu(\text{N-H})$ gerilme titreşimlerinin 3450-3170 cm^{-1} bölgesinde zayıf pikler verdiği görülmektedir.

Süstitüe metil grubu içeren dmphen ligandının en karakteristik bandı, 1340 cm^{-1} 'de gözlenen metil grubuna ait, $\delta(\text{CH}_3)$, düzlem içi eğilme titreşimleridir. Ayrıca 413-419 cm^{-1} bölgesinde $\nu(\text{M-O})$ bandının ortaya çıkışı glutamin amino asitinin karboksilat oksijeninden metal iyonuna bağlandığını desteklemektedir (Kuncheria ve ark 1993).

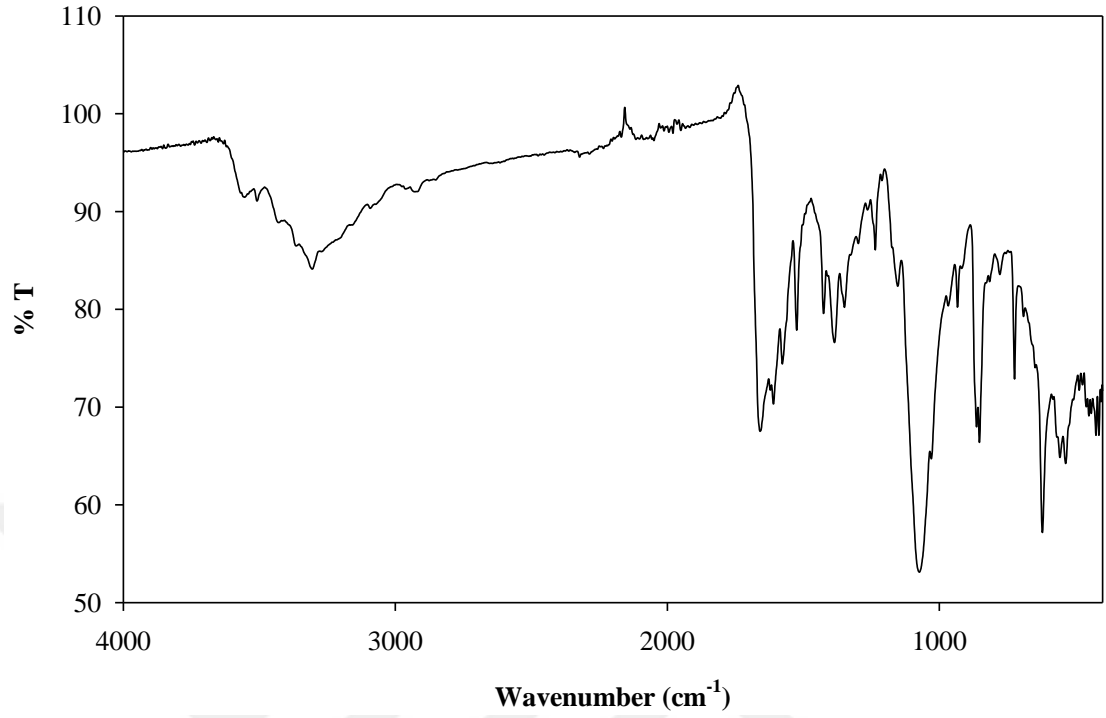
Sentezlenen komplekslerde 1524-1575 cm^{-1} aralığında gözlenen piklerin fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik $\nu(\text{C=C})$ gerilme titreşimlerine ait olduğu tespit

edildi. $\sim 857 \text{ cm}^{-1}$ ve 730 cm^{-1} de gözlenen piklerin 1,10-fenantrolinin yapısında yer alan aromatik $\nu(\text{C-H})$ düzlem içi eğilme titreşimi ve aromatik $\nu(\text{C-H})$ düzlem dışı eğilme titreşimlerine ait olduğu, $\sim 851 \text{ cm}^{-1}$ ve 718 cm^{-1} de gözlenen piklerin ise 4,7-dimetil 1,10-fenantrolin fenantrolinin yapısında yer alan aromatik $\nu(\text{C-H})$ düzlem içi eğilme titreşimi ve aromatik $\nu(\text{C-H})$ düzlem dışı eğilme titreşimlerine ait olduğu bulundu ve bu sonuç, fenantrolin türevlerinin metal iyonuna azot uçlarından koordine kovalent bağla bağlandığını doğruladı.

$[\text{Cu}(\text{dmphe}) (\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ kompleksinde 1074 cm^{-1} de gözlenen yayvan pik, kompleksin tamamlayıcı iyonu olan karakteristik perklorat (ClO_4^-) iyonuna ait piki göstermekte olup, diğer sentezlenen $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin tamamlayıcı iyonu olan karakteristik nitrat (NO_3^-) iyonuna ait pik 1337 cm^{-1} aralığında gözlemlendi.



Şekil 4.8. $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.9. [Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄ (2) kompleksinin IR spektrumu

Çizelge 4.5. Sentezlenen komplekslerin seçilmiş IR spektrum verileri

Kompleks	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{ClO}_4)$
Kompleks 1	3570y 3100o	3450z 3170z	1606z	1461k	-	1435o	1337k	
Kompleks 2	3570y 3100o	3450z 3170z	1658z	1454k	1340o	1429k	-	1074k

y: yayvan, k: kuvvetli, o: orta, z: zayıf

Kompleks 1: [Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O

Kompleks 2: [Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄

4.2.4. Elektrosprey iyonlaştırmalı kütle spektroskopisi (ESI-MS)

Geçiş metal komplekslerinin su ya da başka bir çözücü içerisinde hangi iyonik türleri oluşturduğu, geçiş metal komplekslerinin biyolojik özelliklerin araştırılmasında önemli rol oynamaktadır.

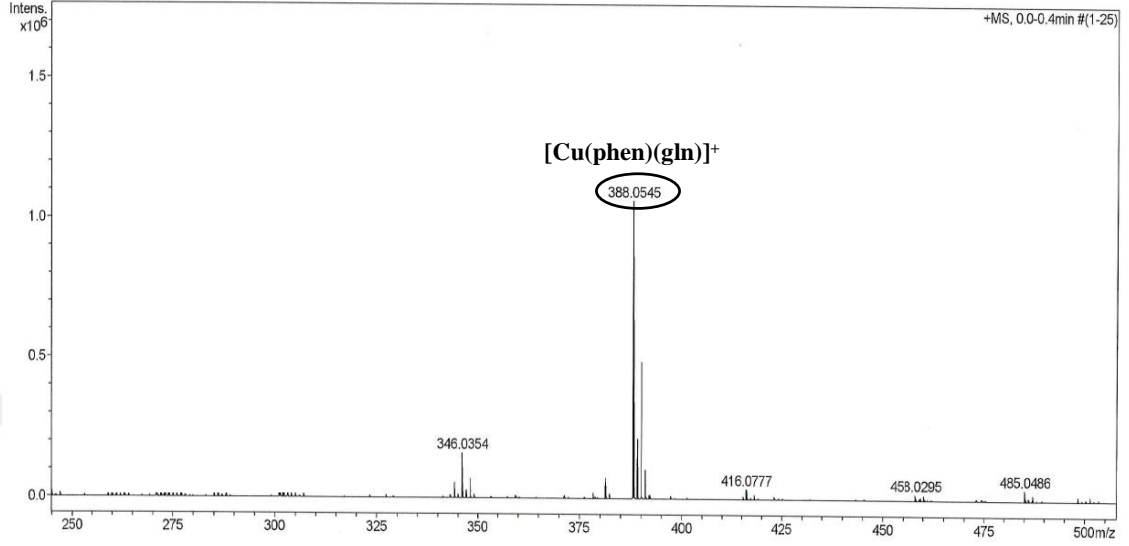
Kütle spektrometresi, vakum altında buharlaşan moleküllerin yüksek enerjili elektronlarca bombardımana tutulması prensibine dayanmaktadır. Moleküle çarpan yüksek enerjili elektronlar, molekülü zayıf bağlardan başlamak üzere parçalamaya başlar ve iyonlaşma ile birlikte pozitif, negatif ve radikalik parçacıklar meydana getirir. m/z (kütle/yük) oranına göre ortamda oluşabilecek olası pozitif parçalanma ürünleri belirlenir.

ESI-MS spektrumları incelendiğinde, en büyük pik şiddetine sahip olan temel pik iyonizasyon koşullarındaki en kararlı iyonu en küçük pik şiddeti ise kararsız iyonu göstermektedir. Temel pikin dışında gözlenen küçük şiddetli pikler genellikle bir parçalanma ürününden çok parçalanmış gruplardaki elementin izotoplarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

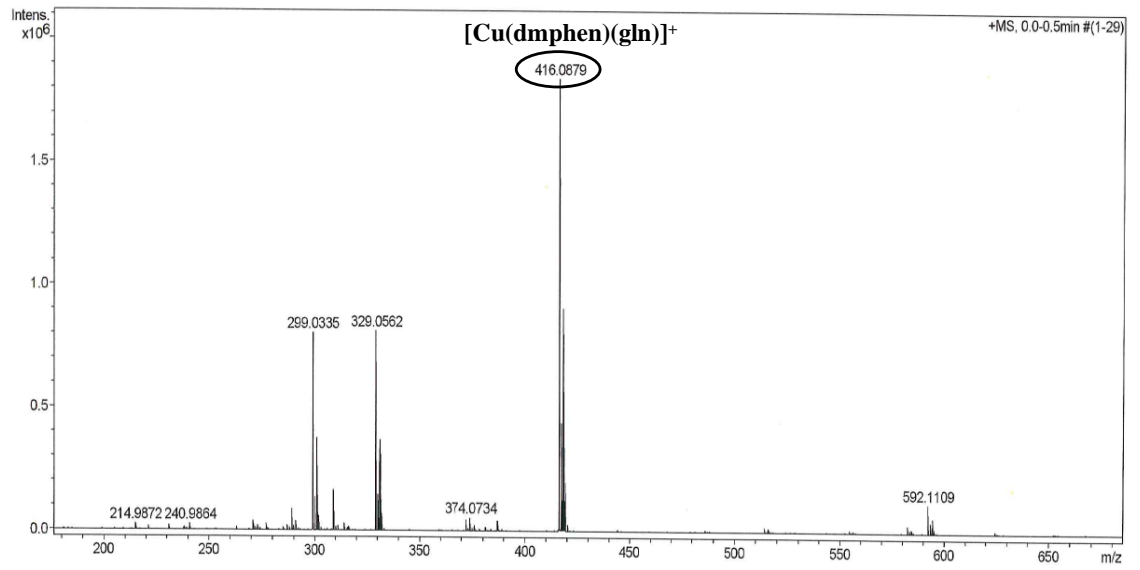
Sentezlenen Cu(II) karışık ligant komplekslerinin ESI-MS spektrumları incelendiğinde, şiddeti en yüksek temel pikin $[Cu(N-N)(\text{amino asit})]^+$ komplekslerine {(N-N): fenantrolin türevleri(phen ve dmphen) ve amino asit: L-gln} ait olduğu görüldü (Şekil 4.10 ve Şekil 4.11). m/z değerleri 388,05 ve 416,07'de gözlenen temel iyon piklerinin sırası ile $[Cu(\text{phen})(\text{gln})]^+$ (1) ve $[Cu(\text{dmphen})(\text{gln})]^+$ (2) kompleksli iyonları ile uyum içerisinde olması, komplekslerin elde edildiğini doğruladı.

Sentezlenen kompleksler birinci koordinasyon küresinde yer alan akua ligandı ile koordinasyon küresinin dışında yer alan perklorat/nitrat iyonlarının ve kristal örgü sularının ESI-MS iyonizasyon koşullarında uzaklaşmış olduğu gözlemlendi. Bu durum, literatürde yer alan Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinde de gözlenmiştir (Ng ve ark. 2013, Seng ve

ark. 2012). Çizelge 4.6'da komplekslerin deneysel ve hesaplanan temel iyon pikleri (m/z) ile ESI-MS iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar verildi.



Şekil 4.10. $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1) kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.11. $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ (2) kompleksinin ESI-MS spektrumu

Çizelge 4.6. Komplekslere ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri ve iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar

Kompleks	Temel iyon piki (m/z)		Ayrılan grup
	Deneysel	Hesaplanan	
Kompleks 1	$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})]^+$	388,1 (389,9)	$-(\text{NO}_3 + 2\text{H}_2\text{O})$
Kompleks 2	$[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})]^+$	416,1 (417,9)	$-(\text{ClO}_4 + \text{H}_2\text{O})$

* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

4.2.5. Tek kristal X-ışını kırınım yöntemi çalışmaları

Tek kristali elde edilen iki adet Cu(II) karışık ligand kompleksinin yapıları; tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ ve $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ komplekslerinin yapıları Şekil 4.9. ve Şekil 4.12.'de verildi.

4.2.5.1. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ ve $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$

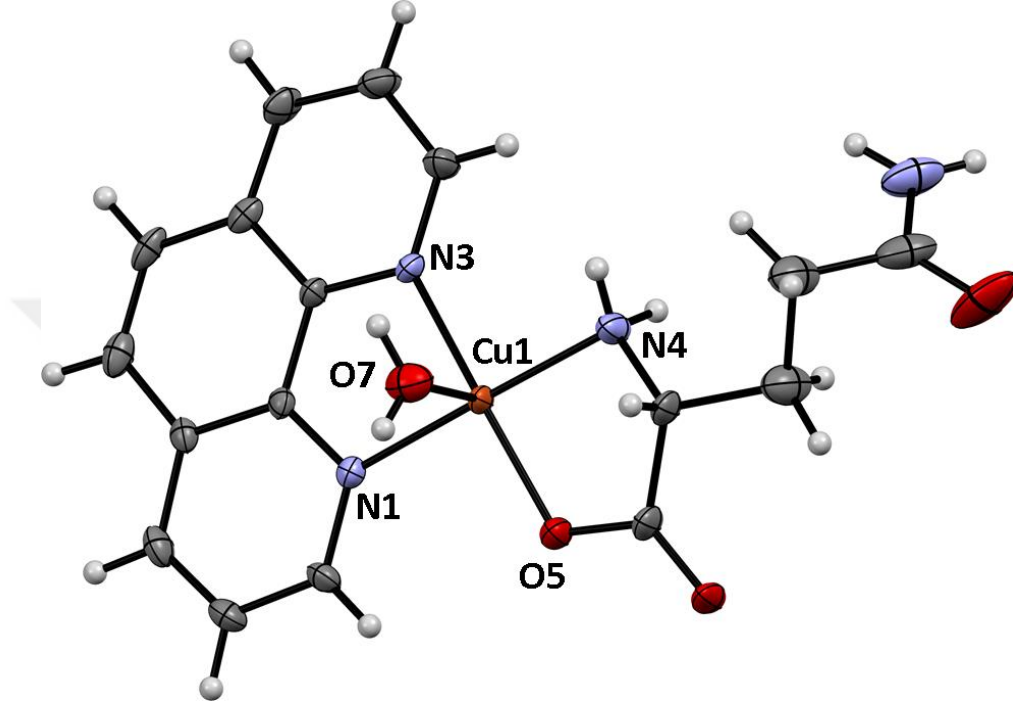
Komplekslerinin tek kristal x-ışını yapı analizleri

$\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (1) ve $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ (2) komplekslerinin kristal yapıları Şekil 4.12 ve Şekil 4.14'te gösterildi. Komplekslerin kristalografik verileri ise, Çizelge 4.7'de verildi.

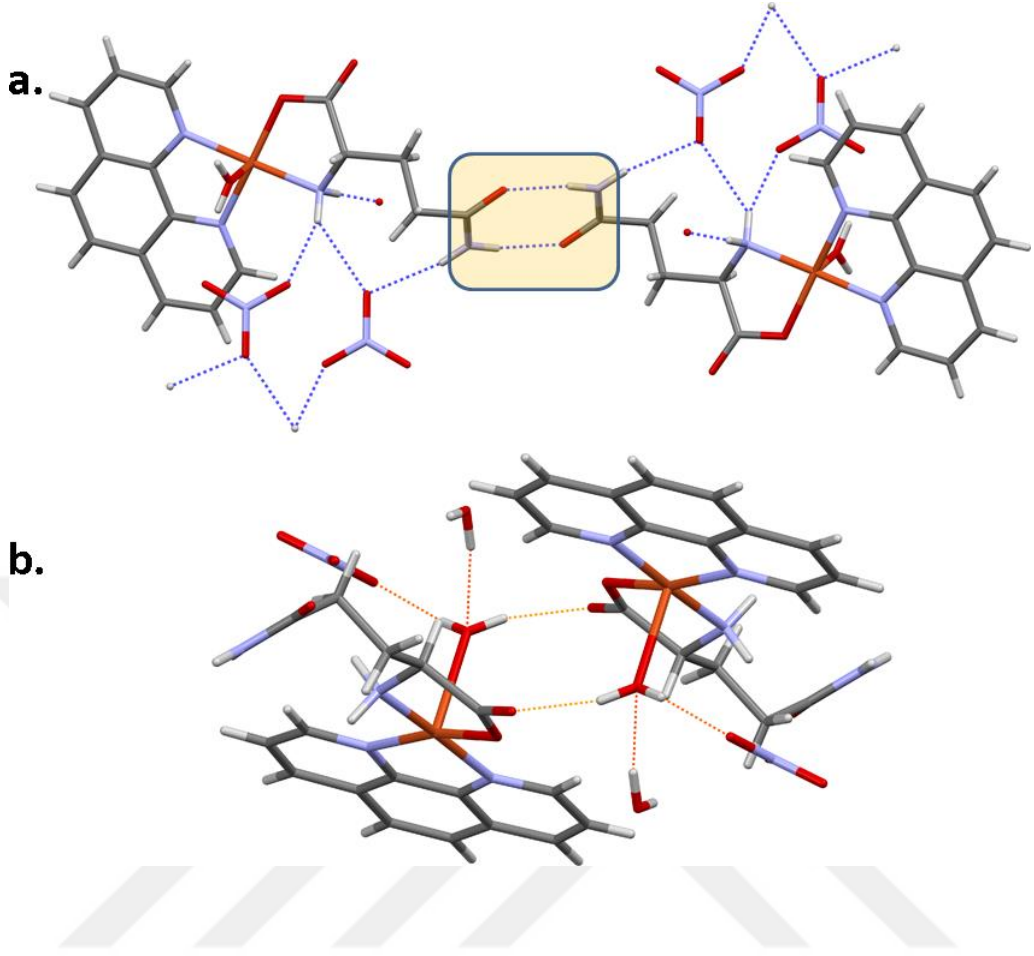
$\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksinde asimetric birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane phen ligandı, 1 tane L-gln ligandı ve 1 tane su molekülü, 1 tane koordine olmayan nitrat anyonu ve 1 tane kristal örgü su molekülü içermektedir. $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ kompleksinde ise asimetric birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane dmphen ligandı, 1 tane gln ligandı, 1 tane su molekülü ve 1 tane koordine olmayan perklorat anyonundan oluşmaktadır.

Her iki kompleksinde triklinik kiral uzay grubunda (P₁) kristallendiği ve komplekslerin benzer yapıda olduğu, tek boyutlu koordinasyon polimeri şeklinde buldukları kristalografik verilerden görüldü. Polimerizasyon, komşu glutamin ligandında bulunan karbonil oksijeninin (O₁) merkez Cu(II) merkez iyonuna koordinasyonu şeklindedir [Cu1–O1ⁱ]. Komplekslerin ikisinde de merkez Cu(II) iyonu 5 koordinasyonlu, bozulmuş kare piramidal geometridedir (CuN₃O₂). Koordinasyonun; L-gln ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomundan, phen ve dmphen ligandlarının 2 tane N-verici atomlarından ve aksiyal pozisyonundaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği görüldü. Komplekslerin koordinasyon geometrileri addision tau-descriptor (τ_5) parametre değeri ile belirlenmektedir ($\tau_5 = \beta - \alpha / 60$; ideal kare piramit geometri için $\tau_5 = 0$, ideal üçgen çift piramit geometri için $\tau_5 = 1$) (Addison ve ark. 1984). {[Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O}_n (**1**) kompleksi için τ_5 değeri 0,15 olup, bu değer kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olmadığını göstermektedir. CuN₃O₂ koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunlukları Cu1–N1=1,990(6)Å, Cu1–N3 = 2,017(5)Å, Cu1–N4 = 1,980(6)Å, Cu1–O2 = 1,943(5)Å dur. Zayıf bağlanmış aksiyal bağ uzunluğu Cu1–O7=2,304(6)Å değeri ile normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015) Cu(II) komplekslerinde bulunan değerler ile uyum içerisindedir. N–Cu–N bağ açılarının ise 82,2(2)° ile 177,8(3)° arasında değiştiği bulundu. {[Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄}_n (**2**) kompleksi için ise; komplekste yer alan Cu1 ve Cu2 atomları için τ_5 değeri sırası ile 0,06 ve 0,02 bulundu. Bu değerler kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olmadığını gösterdi. CuN₃O₂ koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunluğu değerlerinin, Cu1 atomu için Cu1–N1 = 2,001(5)Å, Cu1–N2 = 2,006(5)Å, Cu1–N3 = 1,989(5)Å ve Cu1–O10 = 1,933(4)Å, Cu2 atomu için ise; Cu2–N5 = 1,999(5)Å, Cu2–N6 = 2,014(5)Å, Cu2–N7 = 1,995(5)Å ve Cu2–O12 = 1,922(4)Å olduğu bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ uzunluğu değerleri (Cu1–O8 = 2,399(6)Å ve Cu2–O15 = 2,414(6)Å) normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015) Cu(II) kompleksleri ile uyum içerisindedir.

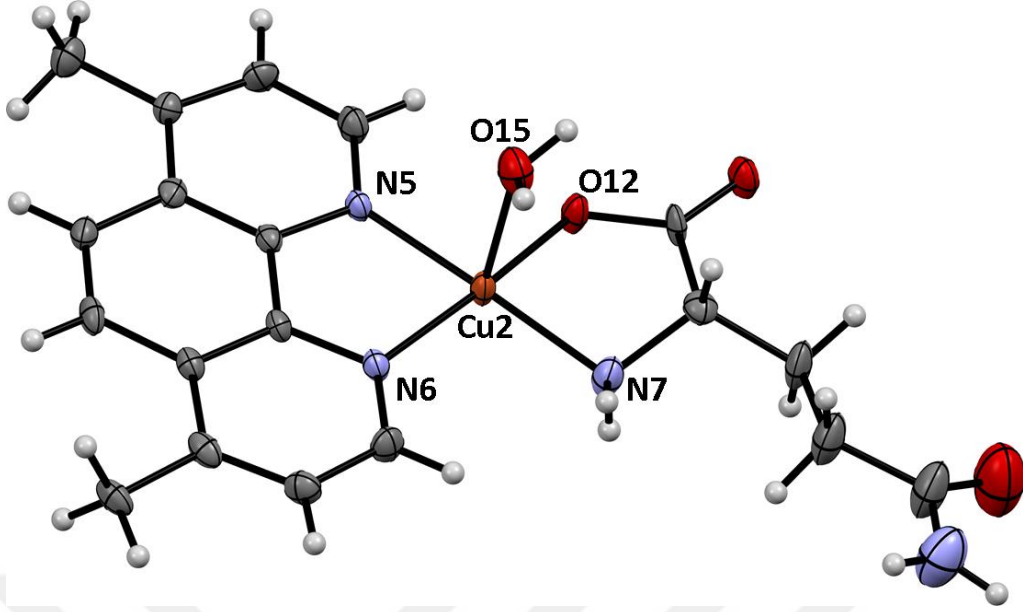
Komplekslerin belirtilen kristal yapıları; klasik (N—H···N, N—H···O, O—H···O) ve klasik olmayan (C—H···O) molekül içi hidrojen bağı etkileşimleri ile de desteklenmiştir (Şekil 4.13 ve Şekil 4.15).



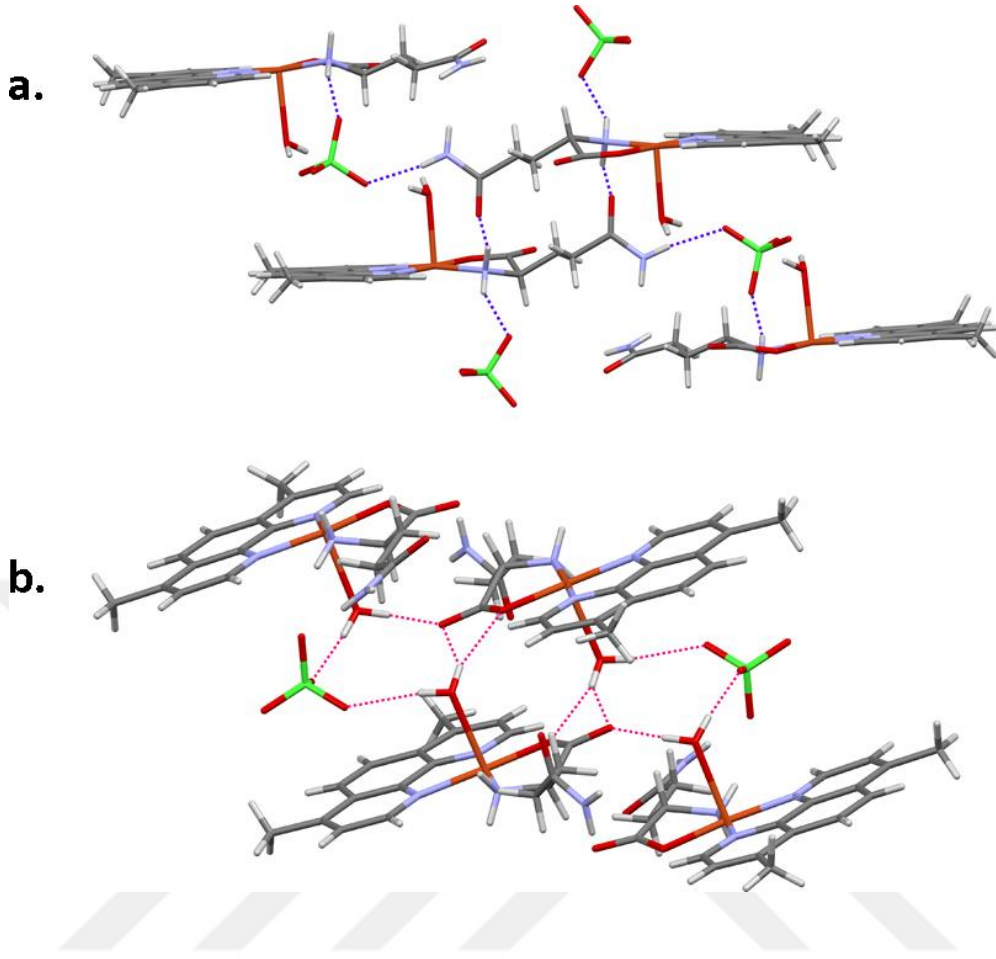
Şekil 4.12. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Koordine olmayan nitrat anyonu, kristal örgü su molekülü ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. (Simetri kodları: (i): $x+1/2, -y+1/2, -z+1$ (ii): $x-1/2, -y+1/2, -z+1$).



Şekil 4.13. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksinde molekül içi
a) N—H...O ve b) O—H...O hidrojen bağı etkileşimleri



Şekil 4.14. $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Koordine olmayan perklorat anyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. (Simetri kodları: (i): $x+1/2, -y+1/2, -z+1$ (ii): $x-1/2, -y+1/2, -z+1$).



Şekil 4.15. $\{[Cu(dmphen)(gln)(H_2O)]ClO_4\}_n$ kompleksinde molekül içi
a) N—H...O ve b) O—H...O hidrojen bağı etkileşimleri

Çizelge 4.7. Sentezlenen komplekslere ait kristalografik veriler

	Kompleks 1	Kompleks 2
CCDC	1884245	1884244
Kimyasal Formül	C ₁₇ H ₂₁ CuN ₅ O ₈	C ₁₉ H ₂₃ ClCuN ₄ O ₈
Molekül ağırlığı (g.mol⁻¹)	486.93	534.40
Sıcaklık (K)	293(2)	293.(2)
Dalga Boyu (Å)	0.71073	0.71073
Kristal	Triclinic	Triclinic
Uzay Grubu	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	7.0365(11)	11.3928(11)
<i>b</i> (Å)	12.303(2)	14.4208(15)
<i>c</i> (Å)	12.902(2)	14.8440(15)
α(°)	110.331(7)	75.086(4)
β(°)	105.215(7)	76.651(4)
γ(°)	97.505(7)	75.346(4)
Kristal boyut (mm)	0.08 x 0.14 x 0.20	0.21 x 0.22 x 0.35
V (Å³)	979.8(3)	2243.8(4)
Z	2	4
ρ_{calcd} (g.cm⁻³)	1.650	1.582
μ (mm⁻¹)	1.173	1.146
F(000)	502	1100
θ aralığı (°)	3.02 - 25.00	2.16 - 27.14
h/k/l	-8/8, -14/14, -15/15	-13/13, -17/17, -17/17
Toplanan yansımalar	25898	89188
Bağımsız yansımalar	3324 [R(int) = 0.052]	7855 [R(int) = 0.045]
Veri/sınır/parametre	3324 / 26 / 311	7855 / 168 / 658
<i>F</i>²ye uygunluk (S)	1.118	1.066
Final <i>R</i> indisleri	<i>R</i> ₁ = 0.0842, <i>wR</i> ₂ = 0.2158	<i>R</i> ₁ = 0.0825, <i>wR</i> ₂ = 0.2002
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> ₁ = 0.0899, <i>wR</i> ₂ = 0.2190	<i>R</i> ₁ = 0.0889, <i>wR</i> ₂ = 0.2032
($\Delta\rho$)max ve ($\Delta\rho$)min	2.258 and -1.156	1.248 and -1.472

Kompleks 1: {[Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O}_n

Kompleks 2: {[Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄}_n

Çizelge 4.8. {[Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O }_n(**1**) ve {[Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄}_n (**2**) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å) -Kompleks 1					
Cu1-O5	1.943 (5)	Cu1-N4	1.980 (6)	Cu1-N1	1.990 (5)
Cu1-N3	2.017 (5)	Cu1-O7	2.304 (6)		
Bağ Açıları (°) -Kompleks 1					
O5-Cu1-N4	84.7 (2)	O5-Cu1-N1	94.8 (2)	N4-Cu1-N1	177.8 (3)
O5-Cu1-N3	168.8 (2)	N4-Cu1-N3	97.9 (2)	N1-Cu1-N3	82.2 (2)
O5-Cu1-O7	93.8 (2)	N4-Cu1-O7	88.2 (3)	N1-Cu1-O7	94.0 (2)
N3-Cu1-O7	97.1 (2)				
Bağ Uzunlukları (Å) -Kompleks 2					
Cu1-O10	1.933 (4)	Cu1-N1	2.001 (5)	Cu1-O18	2.399 (6)
Cu1-N3	1.989 (5)	Cu1-N2	2.006 (5)	Cu2-O12	1.922 (4)
Cu2-N7	1.995 (5)	Cu2-N5	1.999 (5)	Cu2-N6	2.014 (5)
Cu2-O15	2.414 (6)				
Bağ Açıları (°) -Kompleks 2					
O10-Cu1-N3	83.89 (19)	N3-Cu1-N2	100.4 (2)	N1-Cu1-O18	92.8 (2)
O10-Cu1-N1	93.36 (18)	N1-Cu1-N2	82.23 (19)	N2-Cu1-O18	90.40 (19)
N3-Cu1-N1	171.9 (2)	O10-Cu1-O18	90.0 (2)	O12-Cu2-N7	83.6 (2)
O10-Cu1-N2	175.59 (18)	N3-Cu1-O18	94.8 (2)	O12-Cu2-N5	93.49 (18)
N7-Cu2-N5	173.3 (2)	O12-Cu2-N6	174.49 (19)	N7-Cu2-N6	100.4 (2)
N5-Cu2-N6	82.05 (18)	O12-Cu2-O15	92.62 (19)	N7-Cu2-O15	95.1 (2)
N5-Cu2-O15	91.10 (19)	N6-Cu2-O15	90.70 (19)		

Çizelge 4.9. {[Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O }_n kompleksine ait *hidrojen bağ* uzunlukları ve bağ açıları

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
C1—H1···O4	0.93	2.58	3.434 (11)	152
C10—H10···O1 ⁱ	0.93	2.51	3.427 (11)	170
N5—H5A···O8 ⁱⁱ	0.86	2.05	2.904 (15)	172
N5—H5B···O1 ⁱ	0.86	2.19	3.042 (12)	169
C14B—H14B···O4 ⁱⁱⁱ	0.98	2.54	3.151 (16)	121
C15B—H15D···O4 ^{iv}	0.97	2.51	3.462 (16)	168
N4—H4A···O4 ⁱⁱⁱ	0.89	2.06	2.951 (12)	179
N4—H4B···O1 ⁱ	0.89	2.65	3.128 (9)	114
N4—H4B···O2	0.89	2.54	3.372 (11)	157
O4—H1W···O7 ^{iv}	0.83 (2)	2.06 (3)	2.885 (10)	171 (12)
O7—H3W···O3	0.80 (1)	2.01 (1)	2.790 (9)	165 (4)
O7—H4W···O6 ^{iv}	0.80 (1)	1.90 (2)	2.683 (8)	165 (8)

Simetri kodları: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $-x, -y, -z$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iv) $-x+2, -y+1, -z+1$.

Çizelge 4.10. {[Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄}_n kompleksine ait *hidrojen bağ* uzunlukları ve bağ açıları

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
C2—H2···O4 ⁱ	0.93	2.55	3.438 (11)	160
C10—H10···O10	0.93	2.58	3.072 (8)	113
C26—H26···O7 ⁱⁱ	0.93	2.52	3.428 (10)	165
C34—H34···O12	0.93	2.6	3.083 (7)	113
N3—H3A···O11 ⁱⁱⁱ	0.89	2.15	2.973 (8)	153
N3—H3B···O6 ^{iv}	0.89	2.42	3.246 (14)	154
N4—H4A···O1 ^v	0.86	2.25	3.046 (12)	155
N4—H4B···N8 ^v	0.86	2.17	3.009 (13)	165
N7—H7A···O2	0.89	2.14	2.999 (9)	163

N8—H8B···N4 ^{vi}	0.86	2.56	3.009 (13)	113
C21A—H21A···O9	0.98	2.22	3.044 (15)	141
O18—H2W···O9 ^{vii}	0.84 (2)	2.41 (6)	3.104 (8)	139 (7)
O18—H2W···O10 ^{vii}	0.84 (2)	2.09 (3)	2.901 (7)	161 (7)
O18—H1W···O1 ^{vii}	0.85 (2)	2.15 (3)	2.993 (11)	170 (8)
O15—H4W···O3	0.85 (2)	2.00 (3)	2.835 (11)	168 (10)
O15—H3W···O9	0.85 (2)	1.97 (5)	2.734 (7)	149 (8)

Simetri kodları: (i) $x+1, y, z-1$; (ii) $-x, -y+1, -z+2$; (iii) $-x+2, -y, -z+1$; (iv) $-x+1, -y+1, -z+1$; (v) $x+1, y, z$; (vi) $x-1, y, z$; (vii) $-x+1, -y, -z+1$.

4.3. Komplekslerin DNA ile Etkileşimlerinin Araştırılması

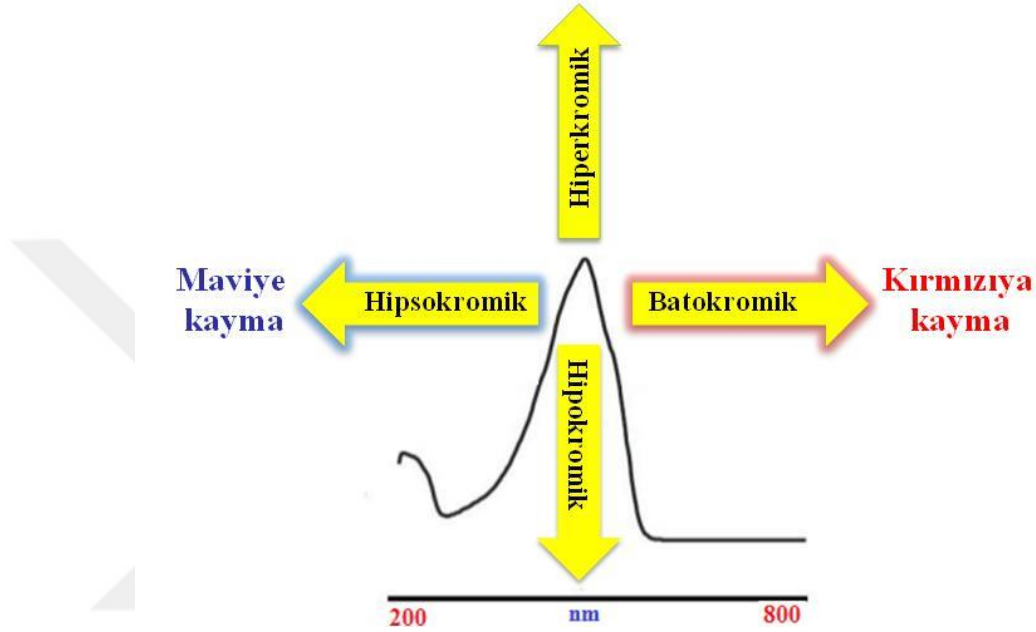
4.3.1. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi

Sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile olan etkileşimlerini araştırmak için; belirli derişimdeki kompleks çözeltilerine (kompleks 1 için 30 μM ve kompleks 2 için 20 μM) artan miktarlarda derişimi bilinen CT-DNA stok çözeltilisinden ilave edilerek bir dizi kompleks+CT-DNA çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan kompleks+CT-DNA çözeltilerine toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ilave edildi.

Hazırlanan bu çözeltilerin 200-400 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile etkileşimleri sonucu dalga boyu ve absorbanstaki değişimleri gösteren elektronik absorpsiyon spektrumları (Şekil 4.16)'de verildi. Ayrıca, komplekslerin DNA bağlanma sabitini, K_b , belirlemek için, $[\text{DNA}]$ değerlerine karşı $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri arasında çizilen grafikler de aynı şekil üzerinde gösterildi.

Elde edilen spektrumlarda absorbans değerlerinde ve absorpsiyon piklerinin görüldüğü dalga boylarında meydana gelen değişimler incelendi (Şekil 4.17). Bu değişimler kompleks-DNA etkileşiminin türü hakkında bilgiler vermektedir. Artan DNA derişimi ile kompleksin absorbansında azalma (hipokromik etki) meydana gelmesi kompleksin DNA'ya karşı interkalasyon etkisinin olduğunu, artan DNA derişimi ile kompleksin

absorbansında artma (hiperkromik etki) meydana gelmesi ise kompleksin DNA ile elektrostatik etkileşim ya da oluk bağlanma şeklinde etkileşime girdiğini gösterir. Ayrıca maksimum absorpsiyonların daha uzun (kırmızıya kayma, batokromik etki) veya daha kısa (maviye kayma, hipsokromik etki) dalga boyunda görülmesi kompleksin DNA ile etkileşime girdiğini belirtir (Rao ve ark. 2007).

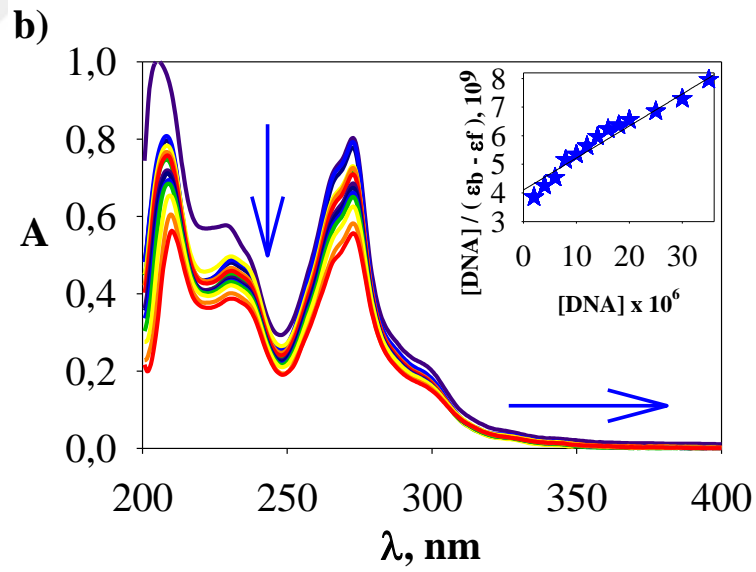
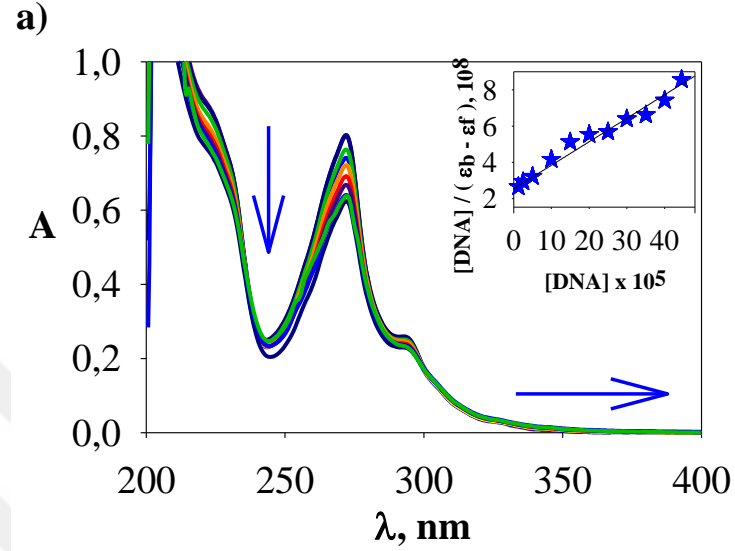


Şekil 4.16. Kompleks-DNA etkileşimlerinde, UV-spektrumunda görülen değişimler

Şekil 4.17'deki spektrumlar incelendiğinde, sabit derişimdeki kompleks çözeltilisine artan derişimlerde CT-DNA çözeltilisi eklendiğinde kompleksin absorbans değerlerinde azalma (hipokromik etki) ve dalga maksimumu değerlerinde 1-3 nm kadar artma (kırmızıya kayma, batokromik etki) gözlemlendi. Hesaplanan % hipokromizm değerleri Çizelge 4.11'de verildi. Bu sonuçlar; komplekslerin her birinin CT-DNA'ya bağlandığını ve bağlanmanın interkalasyon şeklinde olduğunu gösterdi.

Kompleks çözeltilerinin CT-DNA ile titrasyonundan elde edilen spektroskopik veriler ve $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ (Pyle ve ark. 1989) eşitliği kullanılarak (McGhee-von Hippel metodu; Bölüm 3.3.2) komplekslerin CT-DNA'ya hangi kuvvette bağlandığını gösteren K_b ; bağlanma sabiti değerleri hesaplandı. Hesaplanan K_b ve $\log K_b$ değerleri Çizelge 4.11'de verildi. Çizelgedeki değerlere bakıldığında,

komplekslerin bağlanma sabitlerinin; kompleks 2 > kompleks 1 sırasında değiştiği görüldü. K_b değerlerinin büyük oluşu, kompleksin CT-DNA'ya güçlü bir şekilde bağlandığını göstermektedir.



Şekil 4.17. Kompleks ve CT-DNA içeren çözeltilerin absorpsiyon spektrumları; **a)** Kompleks 1: $\{[Cu(phen)(gln)(H_2O)]NO_3 \cdot H_2O\}_n$ ve **b)** Kompleks 2: $\{[Cu(dmphen)(gln)(H_2O)]ClO_4\}_n$

Çizelge 4.11. Kompleks+CT-DNA çözeltilerine ait bağlanma sabiti; K_b , $\log K_b$, λ_{\max} ve % hipokromizm değerleri

Kompleksler	K_b	$\log K_b$	λ_{\max}	% <i>Hypo</i>*
Kompleks 1	$3.62 \times 10^3 \pm 0.02$	3.56 ± 0.02	272.0	19.5
Kompleks 2	$7.33 \times 10^3 \pm 0.04$	3.87 ± 0.04	272.9	48.0

*Hypo: hipokromizm (%hypo = $A - A_0 / A_0$)

Kompleks 1: $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$

Kompleks 2: $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$

4.3.2. Floresans spektroskopisi yöntemi

Floresans spektroskopisi çalışmalarında, etidiyum bromür(EB) ve Hoechst 33258 kullanılarak yer değiştirme yöntemi ile kompleks-CT-DNA etkileşimi araştırıldı.

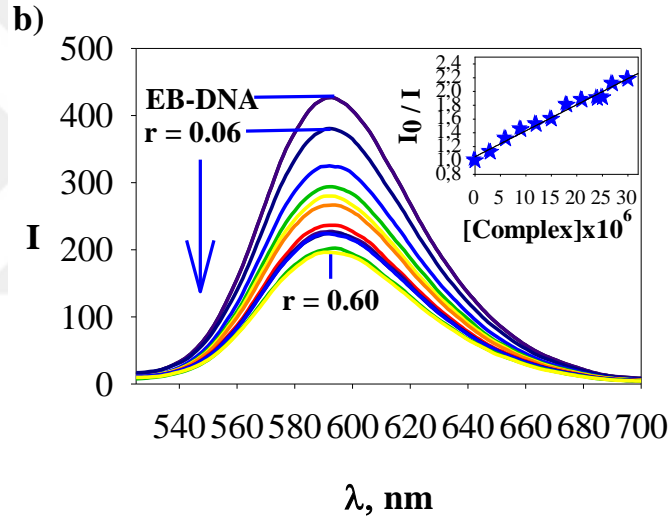
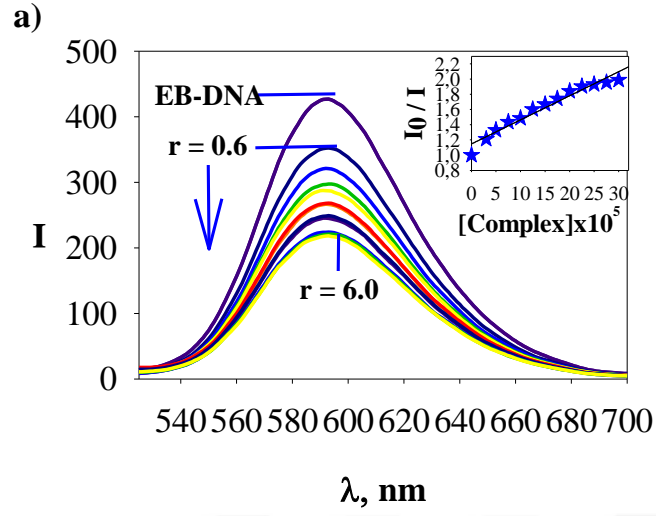
a) EB ile yer değiştirme çalışmaları: EB aromatik düzlemsel bir yapıya sahiptir ve DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen bir moleküldür. EB tek başına düşük floresans özellik gösterirken DNA'ya bağlandığında floresans şiddeti önemli ölçüde artmaktadır (Meyer-Almes ve Porschke 1993). Bu yöntemin temeli; sabit ve belli derişimdeki EB-DNA çözeltilisine artan derişimlerde, DNA'ya bağlanma özelliği araştırılacak kompleksin ilave edilmesine ve bu ilave ile EB-DNA çözeltilisinin floresans spektrumunda meydana gelen derişimlerin incelenmesine dayanır. Sabit derişimdeki EB-DNA çözeltilisine artan derişimlerde kompleks çözeltilisinin eklenmesi, EB-DNA'nın floresans şiddetinde azalmalara yol açar. Floresans şiddetindeki azalmanın nedeni; kompleksin EB moleküllerini DNA baz çiftleri arasından çıkarıp yerine interkalasyon yoluyla kendisinin yerleşmesinin bir sonucudur.

Elektronik absorpsiyon spektroskopisi çalışmalarının sonuçları (Bölüm 4.3.1), sentezlenen komplekslerin CT-DNA'ya olası bağlanma modunun interkalasyon ile olabileceğini gösterdi. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma modunu floresans spektroskopisi çalışmalarıyla da doğrulamak ve komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma

kuvvetlerini elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmak için CT-DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen EB ile yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi.

Floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda çözeltiler, 5 μM CT-DNA + 5 μM EB içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltisi (kompleks 1 ve 2 için 0-30 μM aralığı) ilave edilerek bir dizi CT-DNA+EB+kompleks çözeltileri hazırlandı ve son hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ilave edildi. EB+CT-DNA çözeltilerinin elektronik absorpsiyon spektrumuna bakıldığında, 480 nm'de absorpsiyonunun maksimum olduğu görüldü. Bu nedenle uyarıma EB+CT-DNA ve EB+CT-DNA+kompleks çözeltileri için 480 nm'de yapıldı ve 500-700 nm dalga boyu aralığında floresans spektrumları alındı. Kompleks derişimi arttırıldıkça, EB+DNA çözeltilerinin floresans şiddetinde azalmalar gözlemlendi (Şekil 4.18; a ve b). Komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} değerleri, $I_0/I = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak bulundu. $[\text{Kompleks}]$ değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Hesaplanan K_{sv} ve $\log K_{sv}$ değerlerinin kompleks 2 > kompleks 1 sırasında değiştiği görüldü (Çizelge 4.12.). K_{sv} değerinin büyük oluşu, kompleksin EB+CT-DNA çözeltilerinin floresansını söndürme etkisinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir.

Bununla birlikte, artan kompleks derişimine karşılık floresans şiddetlerinde oluşan değişimlerden ve $K_{app}[\text{Kompleks}] = K_{EB}[\text{EB}]$ eşitliğinden yararlanarak, komplekslerin EB+CT-DNA çözeltilerinin floresans şiddetini %50'ye düşürdüğü andaki görünür DNA bağlanma sabiti, K_{app} , değerleri hesaplandı. Eşitlikte yer alan, $[\text{Kompleks}]$ terimi EB+CT-DNA çözeltilerinin floresans şiddetini %50 azaltan kompleks derişimidir ve $[\text{EB}] = 5 \mu\text{M}$ ve $K_{EB} = 1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ dir (Boger ve ark. 2001). Çizelge 4.12'de verilen K_{app} değerlerinin, kompleks 2 > kompleks 1 sırasında değiştiği görüldü. En büyük K_{app} değerine sahip olan kompleks 2'nin CT-DNA'ya daha güçlü bir şekilde interkalasyon yoluyla bağlandığı bulundu.

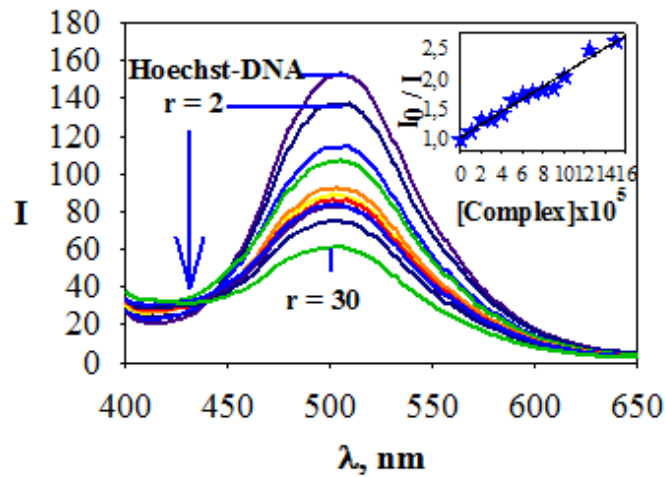


Şekil 4.18. Komplekslerin EB+CT-DNA ile etkileşimine ait floresans spektrumları
 (a) $\{[Cu(phen)(gln)(H_2O)]NO_3 \cdot H_2O\}_n$ (b) $\{[Cu(dmphen)(gln)(H_2O)]ClO_4\}_n$

b) Hoechst 33258 ile yer değiştirme çalışmaları: Sentezlenen komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma modunu bulmak için CT-DNA'ya minor oluklardan bağlandığı bilinen Hoechst 33258 kullanılarak yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi. Tek başına Hoechst 33258 çok düşük şiddette floresans gösterirken, Hoechst 33258+CT-DNA içeren çözeltinin floresans şiddetinde büyük bir artış gözlenir. Hoechst 33258+DNA çözeltisine başka bir molekül eklendiğinde Hoechst 33258+CT-DNA+molekül çözeltisinin floresansında önemli ölçüde bir azalma meydana gelir. Çözeltiye ilave edilen kompleks ile CT-DNA'ya bağlı olan Hoechst 33258'in yer

değiştirdiği ve yerine kompleksin yerleştiği düşünülür. Bir dizi Hoechst 33258+CT-DNA+kompleks çözeltisi hazırlanarak yapılan floresans çalışmalarından elde edilen spektrumlarından yararlanarak komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma modu belirlenmeye çalışıldı.

Floresans spektroskopisi ile gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, 5 μM CT-DNA + 5 μM Hoechst 33258 içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltisi (kompleks 2 için 0-15 μM aralığı) ilave edilerek bir dizi çözelti hazırlandı ve son hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ilave edildi. Hoechst 33258+CT-DNA ve Hoechst 33258+CT-DNA+kompleks 2 çözeltileri 351 nm'de uyarılarak 400-650 nm dalga boyu aralığında floresans spektrumları alındı. Kompleks derişimi arttıkça, Hoechst 33258+DNA+kompleks 2 çözeltisinin floresans şiddetinde azalma gözlemlendi (Şekil 4.19). Kompleks 1'in Hoechst 33258+DNA+kompleks çözeltisinde Hoechst 33258 ile yer değiştirme çalışmalarında etkili olmadığı görüldü. Kompleks 2'nin derişiminin artmasıyla Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinin floresans şiddetinde azalma gözlemlendi. Floresans şiddetindeki derişimler, CT-DNA'ya minor oluktan bağlı olan Hoechst 33258'nin uzaklaşması ile kompleks 2'nin CT-DNA'ya minor oluktan bağlandığını gösterdi.



Şekil 4.19. Sentezlenen kompleks 2'nin Hoechst 33258 +CT-DNA ile etkileşimine ait floresans spektrumları; Kompleks 2: $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$

Çizelge 4.12. Kompleks+CT-DNA+EB ve Kompleks+CT-DNA+Hoescht 33258 sistemlerine ait bağlanma sabiti değerleri (log K_{sv} ve log K_{app})

<i>EB</i>				
	K_{sv}	$\log K_{sv}$	K_{app}	$\log K_{app}$
Kompleks 1	$4.40 \times 10^3 \pm 0.03$	3.63 ± 0.03	$1.67 \times 10^5 \pm 0.01$	5.22 ± 0.01
Kompleks 2	$4.26 \times 10^4 \pm 0.01$	4.63 ± 0.01	$1.92 \times 10^5 \pm 0.02$	5.28 ± 0.02

<i>Hoechst 33258</i>				
	K_{sv}	$\log K_{sv}$	K_{app}	$\log K_{app}$
Kompleks 1	*	*	*	*
Kompleks 2	$1.17 \times 10^4 \pm 0.03$	4.06 ± 0.03	$5.00 \times 10^5 \pm 0.02$	5.70 ± 0.02

Kompleks 1: $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$
Kompleks 2: $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$

4.3.3. Sentezlenen komplekslerin antikanser aktivitelerinin araştırılması

4.3.3.1. XTT testi sonuçları

Komplekslerin antikanser aktivitelerini belirlemek için, sitotoksosite ölçümleri XTT testi ile yapıldı. XTT testi, hızlı ve hassas bir yöntem olduğu için tercih edildi.

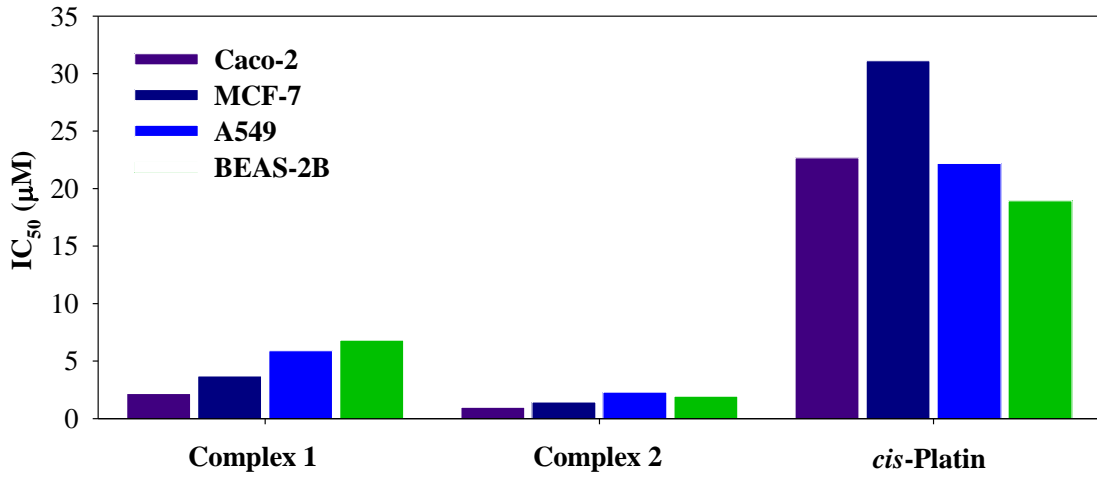
Komplekslerin sitotoksosite ölçümleri, A549 (insan akciğer kanser), Caco-2 (insan kolon kanser), MCF-7 (insan meme kanser) hücre hatları ve BEAS-2B (insan bronş epitel sağlıklı) hücre hattında XTT testi ile yapıldı. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin kanserli hücrelere karşı etkili olup olmadığını gösteren IC_{50} değerleri bu teknik ile belirlendi. IC_{50} değeri; hücrelerin % 50'sinin ölümüne neden olan kompleks derişimini ifade etmektedir. Çizelge 4.13'de komplekslere ait IC_{50} değerleri görülmektedir.

Çizelge 4.13. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin IC₅₀ değerleri

Kompleksler	IC ₅₀ (µM)			
	MCF-7	Caco-2	A549	BEAS-2B
Kompleks 1	3,71 ± 0,09	2,19 ± 0,06	5,91 ± 0,03	6,83 ± 0,10
Kompleks 2	1,44 ± 0,02	0,98 ± 0,04	2,30 ± 0,01	1,95 ± 0,08
<i>cis</i> -Platin	31,1*	22,7*	22,2 *	18,9*

Kompleks 1: {[Cu(phen)(gln)(H₂O)]NO₃·H₂O }_n
Kompleks 2: {[Cu(dmphen)(gln)(H₂O)]ClO₄}_n

Komplekslerin IC₅₀ değerlerine bakıldığında üç kompleksinde *cis*-platinden daha iyi sitotoksik etkiye sahip olduğu görüldü. Kompleks 2'nin A549, MCF-7 ve Caco-2 kanser hücrelerinde IC₅₀ değerlerinin, kompleks 1 ile karşılaştırıldığında çok daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Sentezlenen komplekslerin farklı hücre hatlarındaki IC₅₀ değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez kapsamında, Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının fenantrolin türevlerinden 1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve bir amino asit olan L-glutamin ile oluşturduğu ikili ve karışık ligand kompleksleri ile ilgili sulu çözeltide denge çalışmaları yapıldı. Ayrıca, Cu(II) iyonu, 1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve L-glutamin içeren iki adet suda çözünebilen karışık ligand kompleksi sentezlendi ve biyolojik aktiviteleri araştırıldı.

Sulu çözelti çalışmaları: Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının 1,10-fenantrolin(phen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin(dmphen) ve L-glutamin(L-gln) ligantları ile oluşturduğu ikili (ML) ve karışık ligand komplekslerinin (MAB) kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için potansiyometrik yöntem kullanıldı. Tek başına ligandların ve kompleks+ligand çözeltilerinin potansiyometrik titrasyonları 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M KCl iyonik ortamında yapıldı. Potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile ligandların protonlanma sabiti ve ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri belirlendi. Dmphen ligandının protonlanma sabiti değerleri, phen ligandından daha büyüktür (İnci ve ark., 2016). Fenantrolin türevlerinin yapısında elektron salıcı metil gruplarının olması, onun bazlığını artırır ve protonun daha iyi bağlamasını sağlar. Dmphen ligandı 4,7-pozisyonlarında iki metil grubu içerdiği için dmphen ligandının protonlanma sabiti değeri phen ligandından daha büyüktür. L-gln ligandının protonlama sabitide bu çalışmada bulundu ve literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu bulundu (Ek-1).

Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) iyonlarının seçilen ligandlar ile ikili (ML ve ML₂) ve karışık ligand komplekslerinin (MAB) kararlılık (oluşum) sabitleri, (1:1), (1:2) ve (1:1:1) mol oranlarında metal:ligand çözeltilerinin potansiyometrik titrasyonlardan hesaplandı. İkili komplekslerin kararlılık sabiti değerlerinin fenantrolin türevlerine göre değişimi; [M(dmphen)]²⁺ > [M(phen)]²⁺ sırasında bulundu. İkili komplekslerinin kararlılık sabiti değerlerinin Ek-2, Ek-3 ve Ek-4'de verilen literatür değerleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabiti sırası ise; [M(dmphen)(gln)]⁺ > [M(phen)(gln)]⁺ şeklindedir. İkili ve karışık ligand komplekslerinin tümünde metal

iyonlarına göre kararlılık sabiti değerlerinin sırasının; Cu(II) >Ni(II) >Zn(II) şeklinde değiştiği bulundu. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerinin, ligantların protonlanma sabitleri ve ikili komplekslerinin kararlılık sabitleri sırası ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada belirlen karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri, aynı metal iyonlarının başka ligandlarla oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitleri ile uyumlu bulundu (Ek-5).

Sentez çalışmaları: Bu çalışmada, Cu(II) metal iyonu, fenantrolin türevi {(1,10-fenantrolin veya 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin} ve amino asit (L-gln) içeren iki adet yeni suda çözünebilen karışık ligand kompleksi sentezlendi. Kompleksler kristal halde elde edildi ve yapıları; elementel analiz, FT-IR, ESI-MS, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (1) ve $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ (2) komplekslerinin ikisinin de kare piramidal geometride ve triklinik kiral uzay grubunda (P_1) kristallendiği bulundu. $\{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ ve $\{[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gln})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4\}_n$ kompleksleri benzer yapıda olup, tek boyutlu koordinasyon polimeri şeklinde olduğu bulundu.

Biyolojik aktivite çalışmaları: Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin CT-DNA ile etkileşimleri, elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi yöntemleri ile araştırıldı. Elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi yöntemleri kullanılarak komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabitleri (K_b , K_{app} ve K_{sv}) belirlendi. Komplekslerin her birinin CT-DNA'ya bağlandığı ve bağlanmanın interkalasyon şeklinde olduğu bulundu. Komplekslerin bağlanma sabiti değerlerinin; kompleks 2 > kompleks 1 sırasında değiştiği görüldü.

Cu(II) komplekslerinin sitotoksik aktivite aktivite A549, MCF-7, Caco-2 kanser hücre hatları ve BEAS-2B sağlıklı bronşiyal epitel hücre hattında *cis*-Platin ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Komplekslerinin oldukça küçük derişimlerdeki IC_{50} (hücrelerin % 50'sinin ölümüne neden olan kompleks derişimi) değerleri ile *cis*-Platinden daha iyi sitotoksik aktivite gösterdikleri bulundu. Komplekslerin tez kapsamında seçilen kanser hücrelerindeki sitotoksik aktivite aktivite; kompleks 2 > kompleks 1 sırasında değiştiği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

Abdelkarim, A.T., El-Sherif, A.A. 2016. Potentiometric, Thermodynamics and Coordination Properties for Binary and Mixed Ligand Complexes of Copper(II) with Imidazole-4-acetic Acid and Tryptophan or Phenylalanine Aromatic Amino Acids. *Journal of Solution Chemistry*, 45:712-731.

Abdel-Rahman, L.H., Battaglia, L.P. 1995. Synthesis, Characterization And Stability Constant Determination Of L-Phenylalanine Ternary Complexes Of Cobalt(II), Nickel(II), Copper(II) With N-Heterocyclic Aromatic Bases And X-Ray Crystal Structure Of Aqua-1,10- Phenanthroline-L-Phenylalaninatocopper(II) Perchlorate Complex. *Polyhedron* Vol. 15, No. 2, pp. 327-334

Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., Rijn, J. V., Verschoor, G. C. 1984. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1349-1356.

Ajloo, D., Moghadam, M. E., Ghadimi, K., Ghadamgahi, M., Saboury, A. A., Divsalar, A., Mohammadi, M. S., Yousefi, K. 2015. Synthesis, characterization, spectroscopy, cytotoxic activity and molecular dynamic study on the interaction of three palladium complexes of phenanthroline and glycine derivatives with calf thymus DNA. *Inorganica Chimica Acta*, 430: 144-160.

Alessio, E., Macchi, M., Heath, S.L., Marzilli, L.G. 1997. Ordered supramolecular porphyrin arrays from a building block approach utilizing pyridylporphyrins and peripheral ruthenium complexes and identification of a new type of mixed-metal building block. *Inorganic Chemistry*, 36: 5614-5623.

Altun, Y., Köseoğlu, F. 2005. Stability of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Binary and Ternary Complexes of Histidine, Histamine and Glycine in Aqueous Solution. *Journal of Solution Chemistry*, 34 (2): 213-230.

Anastassopoulou, J. 2003. Metal-DNA interactions. *Journal of Molecular Structure*, 651-653: 19-26.

Aydın, R., Özer U. 1997. Bazı İtiryum(III) Koordinasyon İyon ve Bileşiklerinin Sulu Çözeltideki Kararlılıkları. *Doktora Tezi*, UÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Bursa.

Bandyopadhyay, S., Mukherjee, G.N., Drew, M.G.B. 2006. Equilibrium studies on mixed ligand complex formation of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with N-(2-hydroxybenzyl)-L-histidine(H₂hb-L-his) and typical N,N donor ligands: Crystal structure of [Ni(hb-L-his)(bipyridine)]·H₂O complex. *Inorganica Chimica Acta*, 359: 3243-3251.

Baes, C.F., Mesmer, R.E. 1986. The Hydrolysis of Cations. Inc. Interscience, New York, U.S.A, pp:241-246, pp: 267-272.

Banks, C.V., Bystroff, R.I. 1959. Stability orders in transition metal-1,10- phenanthroline complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 81(23): 6153–6158.

Bastug, A. S., Goz, S. E., Talman, Y., Gokturk, S., Asil, E., Caliskan, E. 2011. Formation constants and coordination thermodynamics for binary complexes of Cu(II) and some α -amino acids in aqueous solution. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(2): 281-292.

Beck, M.T., Nagypal, I. 1990. Chemistry of Complex Equilibria. Halsted press, John Wiley&Sons, New York, U.S.A, 369 pp.

Brandt, W.W., Gullstrom, D.K. 1952. Studies on some ferrous complexes of substituted 1,10-phenanthrolines. *J. Am. Chem. Soc.*, 74(14): 3532–3535.

Brisbin, D.A., MCBryde, W. A. E. 1963. The stability of metallic complexes of two dimethylphenanthrolines. *Canadian Journal of Chemistry*, 41: 1135-1141.

Broussard, J. A., Rappaz, B., Webb, D. J., Brown, C. M. 2013. Fluorescence resonance energy transfer microscopy as demonstrated by measuring the activation of the serine/threonine kinase akt. *Nature Protocols*, 8: 265-281.

Bruker, S. 2010. SHELXTL (version 6.14). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Bruker, S. 2014. APEX2 (version 2014.11-0). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Canel, E., Gültepe, A., Doğan, A., Kılıç, E. 2006. The determination of protonation constants of some amino acids and their esters by potentiometry in different media. *Journal of Solution Chemistry*, 35(1):5-19.

Chetana, P.R., Rao, R., Roy, M., Patra, A.K. 2009. New ternary copper(II) complexes of L-alanine and heterocyclic bases: DNA binding and oxidative DNA cleavage activity. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 4692–4698.

Charton, M. 1966. Substituent Effects in 1,10-Phenanthrolines. I. Equilibria. *Journal of Organic Chemistry*, 31 (11): 3739-3745.

Chikira M., Tomizawa Y., Fukita D., Sugizaki T., Sugawara N., Yamazaki T., Sasano A., Shindo H., Palaniandavar M., Antholine W.E. 2002. DNA-fiber EPR study of the orientation of Cu(II) complexes of 1,10-phenanthroline and its derivatives bound to DNA: Mono(Phenanthroline)-Copper(II) and its ternary complexes with amino acids. *J. Inorg. Biochem.*, 89(3-4):163-173.

Choudhary, A., Sharma, R., Magar, M. 2011. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of mixed ligand complexes of Co(II) and Cu(II) with N,O/S donor ligands and amino acids. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1(6): 172-187.

Cory, M., McKee, D. D., Kagan, J., Henry, D. W., Miller, J. A. 1985. Design, synthesis, and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenyl ether chains connecting phenanthridine. *Journal of the American Chemical Society*, 107: 2528-2536.

Condrate, R.A., Nakamoto, K. 1965. Infrared spectra and normal coordinate analysis of metal glycino complexes. *J. Chem. Phys.*, 42: 2590.

Cotton, F.A., Wilkinson, G. 1983. *Advanced Inorganic Chemistry*. Wiley Interscience, New York, U.S.A, pp: 746-759.

Cotton, F.A., Wilkinson, G. 1988. *Advanced Inorganic Chemistry*. Wiley Interscience, New York, U.S.A, pp: 955-971.

Demirelli, H., Köseoğlu, F. 2005. Equilibrium studies of schiff bases and their complexes with Cu(II), Ni(II) and Zn(II) derived from salicylaldehyde and some α -amino acids. *Journal of Solution Chemistry*, 34(5):561-577.

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: 4509-4517

Doğan, A., Köseoğlu F., Kılıç E. 2001. The Stability Constants Of Copper(II) Complexes With Some A-Amino Acids İn Dioxan±Water Mixtures. *Analytical Biochemistry* 295, 237-239.

Fahsel, M. J., Banks, C. V. 1966. Reaction between Hydrogen Ion and 1,10-Phenanthroline. Two Novel Species, HP²⁺ and HP³⁺. *Journal of the American Chemical Society*, 88(5) 878-884.

Fazary, A.E. 2014. Metal complexes of salicylhydroxamic acid and 1,10-phenanthroline; equilibrium and antimicrobial activity studies. *Bull. Chem. Soc. Ethiop*, 28(3):393-402.

Fitzgerald, W., Hataway, B., Simmons, C. J. 1985. The crystal structure and electronic properties of the complexes acetatobis(1,10-phenanthroline)copper(II) perchlorate dihydrate, acetatobis(1,10-phenanthroline)copper(II) nitrate dihydrate, and acetatobis(1,10-phenanthroline) zinc(II) tetrafluoroborate dehydrate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 141-149.

Frank, C.J.M., Veggel, V., Verboom, W., Reinhoudt, D.N. 1994. Metallomacrocycles: Supramolecular chemistry with hard and soft metal cations in action. *Chemical Reviews*, 94(2): 279-299.

Freiser, H. 1968. Some interesting aspects of the extraction of zinc. *Pure and Applied Chemistry*, 20 (1): 77-84.

Gan, Q., Zhang ,C-L., Wang, B-F., Xiong, Y-H., Fu, Y.-L., Mao, Z-W., Le, X-Y. 2016. Two new mixed copper(II)-dipeptide complexes of *N,N*-donor heterocycle ligands: studies on their non-covalent DNA binding, chemical nuclease, antioxidant and anticancer activities. *RSC Advance*, 6: 35952-35965.

Ghuamati E., Lashkari M., Hashemnia M. 2013. Synthesis of metal oxide nanoparticles of nickel(II), vanadium(V) and potentiometric determination of the stability constants of their complexes with histidine and glutamine at different temperatures in aqueous solutions. *Asian Journal of Chemistry*; 1361-1365.

Gill, M. R. 2010. DNA-binding ruthenium complexes: cellular imaging and cytotoxicity, The University of Sheffield, Doktora tezi, Kimya Anabilim Dalı, Sheffield. İngiltere.

Harford, C., Sarkar, B. 1997. Amino Terminal Cu(II) and Ni(II) Binding (ATCUN) Motif of Proteins and Peptides: Metal Binding, DNA Cleavage, and Other Properties. *Accounts of Chemical Research*, 30:123-130.

Harris, W.R., A.E. Martell. 1976. Aqueous complexes of Gallium(III). *Inorg. Chem.* 15(3): 713-720.

Harris, D.C. 1982. Analitik Kimya, Tercüme Editörü: G. Somer Gazi, Büro Kitabevi, Ankara, s. 244-246, s. 297-319, s. 333-345.

Herlinger, A.W., Wenhold, S.L., Long II, T.V. 1970. Infrared spectra of amino acids and their metal complexes II. Geometrical isomerism in bis(amino acidato)copper(II) complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (22): 6474–6481.

İnci, D., Aydın, R. 2014. Stabilities of the Ternary Complexes of Copper(II) with Substituted 1,10-Phenanthrolines and Some Amino Acids in Aqueous Solution. *Journal of Solution Chemistry*, 43:711-726.

İnci, D., Aydın, R., Yılmaz, D., Gençkal, H.M., Vatan, Ö., Çinkılıç, N., Zorlu, Y. 2015. New water- soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 761-770.

İnci, D., Zorlu Y., Aydın, R. 2016. Affinity of a new copper(II) complex to DNA/BSA and antioxidant /radical scavenging activities: Crystal structure of [Cu(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)(Leucine)(NO₃)(H₂O)], *Journal of Coordination Chemistry*, 69(18): 2677-2696.

İnci, D., Aydın, R. 2017. Potentiometric Studies on Complexation of Cu(II) Ion with Methyl/Nitro-Substituted 1,10-Phenanthrolines and Selected Amino Acids. *Journal of Solution Chemistry*, 46(1):124-138.

İnci, D., Aydın, R., Vatan, Ö., Sevgi, T., Yılmaz, D., Zorlu, Y., Yeril, Y., Çoşut, B., Demirkan, E., Çinkılıç, N. 2017. Synthesis and crystal structures of novel copper(II) complexes with glycine and substituted phenanthrolines: reactivity towards DNA/BSA and in vitro cytotoxic and antimicrobial evaluation. *J Biol Inorg Chem.*, 22(1):61-85.

Jagadeesan, S., Balasubramanian, V., Baumann, P., Neuburger, M., Hussinger, D., Palivan, C. G. 2013. Water-Soluble Co(III) Complexes of Substituted Phenanthrolines with Cell Selective Anticancer Activity. *Inorganic Chemistry*, 52: 12535-12544.

Karlin, K.D., Cohen, B.I., Hayes, J.C., Farooq, A., Zubieta, J. 1987. Models for methemocyanin derivatives: structural and spectroscopic comparisons of related azido-coordinated (N₃⁻) mono- and dinuclear copper(II) complexes. *Inorganic Chemistry*, 26: 147-153.

Köseoğlu F., Kılıç E., Doğan A. 2000. Studies on the protonation constants and solvation of α-amino acids in dioxan-water mixtures. *Analytical Biochemistry* 277, 243-246.

Krishnamoorthy, C.R., Sunil, S., Ramalingam, K. 1985. The effect of ligand donor atoms on ternary complex stability. *Polyhedron*, 4(8): 1451-1456.

Kuhn, H. 1948. Elektronengasmodell Zur Quantitativen Deutung Der Lichtabsorption Von Organischen Farbstoffen I. *Helv. Chim. Acta*, 31: 1441-1445.

Kuncheria, J., Aravindakshan, K.K. 1993. Copper(II) and Cobalt(II) Complexes of Arylazopyrazolones. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 23(9): 1469-1484.

Lakowicz, J.R., Weber, G. 1973. Quenching of fluorescence by oxygen. Probe for structural fluctuations in macromolecules. *Biochemistry*, 12: 4161-4170.

Lakowicz, J. R. 1983. Principle of fluorescence spectroscopy. Plenum Press, New York, 248 pp.

Lakowicz, J. R. 1999. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Plenum Press, New York, 237 pp.

Lin, J., Qiu, X., Zheng, Y. 2007. catena-Poly[[[(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline-κ²N,N') (formato-κO)-copper(II)]-μ-formato-κ²O:O'] monohydrate]. *Acta Cryst.*, 63: 2559-2560.

Liu, J., Zheng, W., Shi, S., Tan, C., Chen, J., Zheng, K., Ji L. 2008. Synthesis,

antitumor activity and structure–activity relationships of a series of Ru(II) Complexes. *J. Inorg. Biochem.*, 102(2): 193-202.

Lobinski, R., Moulin, C., Ortega, R. 2006. Imaging and speciation of trace elements in biological environment. *Biochimie*, 88: 1591-1604.

Lu, J. Q., Jin, F., Sun, T. Q., Zhou, X. W. 2007. Multi-spectroscopic study on interaction of bovine serum albumin with lomefloxacin-copper(II) complex. *International Journal of Biological Macromolecules*, 40(4): 299-304.

Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, Streek, J. 2006. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Cryst.*, 39: 453-457.

Manadevan, S., Palaniandavar, M. 1998. Spectral and electrochemical behavior of Copper(II)-phenanthrolines bound to calf thymus DNA. *Inorg. Chem.*, 37: 3927-3934.

Martel, A.E., Smith, R.M. 1982. Critical stability constants. Plenum pres, New York, 254 pp.

Martell, A.E., Motekaitis, R.J. 1988. The Determination and Use of Stability Constants. VCH Publishers Inc, New York, U.S.A., 224 pp.

Martell, A.E., Hancock, R.D. 1996. Metal Complexes in Aqueous solutions. Plenum Pres, New York and London, 268 pp.

Meyer-Almes, F.J., Porschke, D. 1993. Mechanism of intercalation into the DNA double helix by ethidium. *Biochemistry*, 32(16): 4246–4253.

Moghimi A., Sheshmani S., Shokrollahi A. 2004. Crystal structures and solution studies of two novel zinc(II) complexes of a proton transfer compound obtained from 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 1,10-phenanthroline: observation of strong intermolecular hydrogen bonds. *Anorg. Allg. Chem.* 631,160-169.

Mohan, A., Yogi, D.S., Kumar, G.N., Mohan, M.S. 1993. Influence of electronic, steric and stacking interactions in ternary Ni(II) and Cu(II) complexes containing 2,2',2''-terpyridine and a series of amino acids. *Indian Journal of Chemistry*, 32A: 785-788.

Nasanen, M.S., Merilainen, P., Lukkari, S. 1962. Stability of the Mixed Copper Complex of 1,2-diaminopropane and 5-sulphosalicylic acid in Aqueous Sodium Perchlorate Solutions. *Acta. Chem. Scand.*, 16: 2384-2388.

Nelson, D.L., Cox, M.M. 2005. Biyokimyanın Temelleri. Palme Yayıncılık, Ankara, s. 116-118.

Ng, C-H., Wang, W-S., Chong, K-V., Win, Y-F., Neo, K-E., Lee, H-B., San, S-L., Abd. Rahman, R. N. Z. R., Leong, W. K. 2013. Ternary copper(II)-polypyridyl

enantiomers: aldol-type condensation, characterization, DNA-binding recognition, BSA-binding and anticancer property. *Dalton Transactions*, 42: 10233-10243

Patra, A. K., Bhowmick, T., Ramakumar, S., Nethajia, M., Chakravarty, A. R. 2008. DNA cleavage in red light promoted by copper (II) complexes of α -amino acids and photoactive phenanthroline bases. *Dalton Transactions*, 48: 6966-6976.

Patra, A.K., Roy, S., Chakravarty, A.R. 2009. Synthesis, crystal structures, DNA binding and cleavage activity of L-glutamine copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Inorganica Chimica Acta*, 362: 1591–1599.

Patra, A.K., Bhowmick, T., Roy, S., Ramakumar, S., Chakravarty, A.R. 2009.a Copper(II) complexes of L-arginine as netropsin mimics showing DNA cleavage activity in red light. *Inorganic Chemistry*, 48(7): 2932-2943.

Patra, A. K., Nethaji, M., Chakravarty, A. R. 2005a. Red-light photosensitized cleavage of DNA by (L-lysine)(phenanthroline base)copper(II) complexes. *Dalton Transactions*, 16: 2798-2804.

Patra, A. K., Dhar, S., Nethaji, M., Chakravarty, A. R. 2005b. Metal-assisted red light-induced DNA cleavage by ternary L-methionine copper(II) complexes of planar heterocyclic bases. *Dalton Transactions*, 5: 896-902.

Patra A. K., Nethaji M., Chakravarty A. R. 2007. Synthesis, crystal structure, DNA binding and photo-induced DNA cleavage activity of (S-methyl-L-cysteine)copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(2): 233-244.

Pyle, A. M., Rehmann, J. P., Meshoyrer, R., Kumar, C. V., Turro, N. J., Barton, J. K. 1989. Mixed-ligand complexes of ruthenium(II): factors governing binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 111: 3051-3058.

Pyle, A. M., Barton, J. K. 1990. Probing nucleic acids with transition metal complexes. *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry*, 38, 413-475.

Qin, G., Xue-Yi, L., Qing-Bin, L., Sheng-Rong, L., Xue-Dan, M., Xiao-Long, F. 2007. Synthesis, characterization and SOD activities of IP-copper(II)-L-amino acid Complexes. *Chinese Journal of Chemistry*, 25: 791-796.

Ramakrishnan, S., Rajendiran, V., Palaniandavar, M., Periasamy, V.S., Srinag, B.S., Krishnamurthy, H., Akbarsha, M.A. 2009. Induction of cell death by ternary Copper(II) Complexes of L-tyrosine and diimines: role of coligands on DNA binding and cleavage and anticancer activity. *Inorg. Chem.*, 48: 1309-1322.

Rao, R., Patra, A.K., Chetana, P.R. 2007. DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-proline)copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Polyhedron*, 26: 5331–5338.

Rao, R., Patra, A.K., Chetana, P.R. 2008. Synthesis, structure, DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-leucine/isoleucine) copper(II) complexes of

heterocyclic bases. *Polyhedron*, 27: 1343-1352.

Reddy, P. R., Manjula, P. 2009. Synthesis, Characterization, and DNA-Binding Studies of Mononuclear Copper(II)-Phenanthroline-Tyrosine Complex. *Chemistry & Biodiversity*, Vol. 6(1): 71-78.

Reddy, P.R., Shilpa, A. 2010. Interaction of DNA with small molecules: Role of copper histidyl peptide complexes in DNA binding and hydrolytic cleavage. *Indian Journal of Chemistry*, 49A: 1003–1015.

Reddy, P.R., Shilpa, A. 2011. Oxidative and hydrolytic DNA cleavage by Cu(II) complexes of salicylidene tyrosine schiff base and 1,10 phenanthroline/bipyridine. *Polyhedron*, 30: 565-572.

Reedijk, J. 2003. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100: 3611-3616.

Reichmann, M. E., Rice, S. A., Thomas, C. A., Doty, P. 1954. A further examination of the molecular weight and size of desoxypentose nucleic acid. *Journal of American Chemical Society*, 76(11): 3047-3053.

Richards, A. D., Rodger, A. 2007. Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure. *Chemical Society Reviews*, 36 (3): 471-483.

Rosenberg, B., Vancamp, L., Krigas, T. 1965. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-700.

Schaap, W. B., McMasters D. L. 1961. A Polarographic Study of Mixed-ligand Complex Formation; Complexes of Copper and Cadmium with Oxalate ion and Ethylenediamine. *Journal of American Chemical Society*, 83(23):4699-4706.

Schwarzenbach, G., H. Flaschka. 1969. Complexometric titrations. Chausser Press., New York. U.S.A. p. 245-250, 252-258.

Stanila, A., Nagy, Cs., Marcu, A., Cozma, D., Rusu, D., David, L. 2009. Spectroscopic investigations of new metallic complexes with leucine as ligand. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. pp: 419-421.

Sharma, V.S., Schubert, J. 1969. Catalytic activity of metal chelates and mixed-ligand complexes in the neutral pH region, I. Copper-imidazole. *J. Am. Chem. Soc.*, 91(23): 6291–6296.

Shrivastava, H. Y., Kanthimathi, M., Nair, B. U. 2002. Copper(II) complex of a tridentate ligand: an artificial metalloprotease for bovine serum albumin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1573: 149–155.

Shriver, D., F., Atkins, P., W. 1999. Anorganik Kimya. Bilim Yayıncılık, Ankara, 639 s.

Sigel, H., McCorm, D.B. 1970. The structure of the Copper(II)-L-Histidine 1:2 Kompleks in Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, 93: 2041-2044.

Sigel, H., Huber, P.R., Pasternack, R.F. 1971. Ternary complexes in solution. X. The influence of size of the chelate rings on the stability of mixed- ligand Copper(II) complexes. *Inorg. Chem.*, 10(10): 2226-2228.

Sigel, H. 1973. Metal Ions in Biological Systems vol:2, Mixed-ligand complexes, Marcel Dekker, Inc., Newyork, pp: 95-108.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. 1992. Fundamentals of Analytical Chemistry. Saunders College Publishing, USA, 892 pp.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. 1996. Fundamentals of Analytical Chemistry. Harcourt Brace College Publishers, USA, 868 pp.

Skoog, D. A., Holler, F.J., Nieman, T. A. 1998. Principles of Instrumental Analysis. Harcourt Brace & Company, USA, 849 pp.

Solans, X., Ruíz-Ramírez, L., Martínez, A., Gasque, L., Moreno-Esparza, R. 1993. Mixed chelate complexes. II. Structures of L-alaninato(aqua)(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)copper(II) nitrite monohydrate and aqua(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline)(glycinato)(nitrato)copper(II) monohydrate. *Acta Cryst.*, C49: 890-893.

Spek A. L. 2009. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.*, 36: 7-13.

Su, C., Tai, T., Wu, S., Wang, S., Liao, F. 1999. Spectroscopic and electronic properties of mixed ligand aminoacidatocopper(II) complexes molecular structure of [Cu(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline)(L-phenylalaninato)](ClO₄). *Polyhedron*, 18:2361–2368.

Subramanian, P. S., Suresh, E., Dastidar, P., Waghmode, S., Srinivas, D. 2001. Conformational isomerism and weak molecular and magnetic interactions in ternary Copper(II) complexes of [Cu(AA)Lⁿ]ClO₄·H₂O, where AA = L-Phenylalanine and L-Histidine, Lⁿ = 1,10-phenanthroline and 2,2-bipyridine, and n = 1 or 1.5: Synthesis, single-crystal X-ray structures, and magnetic resonance investigations. *Inorg. Chem.*, 40: 4291-4301.

Sugimori, T., Masuda, H., Ohata, N., Koiwai, K., Odani, A., Yamauchi, O. 1997. Structural dependence of aromatic ring stacking and related weak interactions in ternary amino acid-Copper(II) complexes and its biological implication. *Inorg. Chem.*, 36: 576-583.

Timerbaev, A.R., Hartinger, C.G., Aleksenko, S.S., Keppler, B.K. 2006. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. *Chemical Reviews*, 106: 2224-2248.

Tozar, Z. 1993. DNA ikili sarmalın keşfi. *Bilim ve Teknik (TÜBİTAK)*, 26: (313).

Ün, R. 1984. Organik Kimya. İstanbul, 330 s.

Versiane, O., Rodrigues, B.L., Ramos, J.M., Tellez, C.A. 2006. Synthesis, molecular structure and vibrational spectra of a dimeric complex formed by cobalt and glycine. *Spectrochimica Acta*, 65(2):1112-1119.

Watters, J.I. 1959. A method of investigating complex equilibria in mixtures of ligands using the glass electrode: Copper(II) ion in mixtures of oxalate ion and ethylenediamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 81(7): 1560–1563.

Watters, J.I., DeWitt, R. 1960. The complexes of Nickel(II) ion in aqueous solutions containing oxalate ion and ethylenediamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 82(6): 1333–1339.

Williams, D.R. 1971. The Metals of Life, Chapter 4. First Published, The Camolet Pres Ltd, London and Southampton, 912 pp.

Wu, F., Lukinus, A., Bergstrom, M., Eriksson, B., Watnabe, Y and Langstrom, B. 1999. A Mechanism behind the antitumour effect of 6-diazo-5-oxo- L-norluicine (DON): Distruption of mitochondria. *Pergamon*, 35(7): 1155-1161.

Xiao-hua, Z., Xue-yi, L.E., La-sheng, L., Shi, C. 2005. Synthesis, characterization, crystal structure and stability of a ternary Cu(II) complex with 1, 10-phenanthroline and L-valinate. *Chem. Res. Chinese U.*, 21(1): 119-122.

Yajima, T., Takamido, R., Shimazaki, Y., Odani, A., Nakabayashi, Y., Yamauchi, O. 2000. π - π Stacking assisted binding of aromatic amino acids by copper(II)–aromatic diimine complexes. Effects of ring substituents on ternary complex stability. *Dalton Trans.*, 3: 299-307.

Yamauchi, O., Odani, A. 1985. Structure-stability relationship in ternary Copper(II) complexes involving aromatic amines and tyrosine or related amino acids. intramolecular aromatic ring stacking and its regulation through tyrosine phosphorylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 107: 5938-5945.

Yamauchi, O., Odani, A., Masuda, H. 1992. Weak interaction in metal complexes of amino acids with a phosphorylated side chain. Conversion of a aromatic ring stacking to electrostatic bonding by tyrosine phosphorylation. *Inorganica Chimica Acta*, 198-200: 749-761.

Yang, Z., Wang, Y., Yang, G. 2011. Copper (II) complex of 1,10-phenanthroline and L-tyrosine with DNA oxidative cleavage activity in the gallic acid. *Biometals*, 24:737-745.

Yasuda, M., Sone, K., Yamasaki, K. 1956. Stability of zinc and cadmium complexes with some methyl derivatives of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine. *Journal of the American Chemical Society*, 60:1667-1668.

Yıldırım, A., Bardakçı, F., Karataş, M., Tanyolaç, B. 2007. Moleküler Biyoloji. Nobel Yayın Dağıtım, No:1170, Ankara, 613 s.

Yıldız, A., Genç, Ö., Bektaş, S. 1997. Enstrümantal Analiz Yöntemleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s: 309-312.

Yırkoğulları, A., Bazı metal iyonlarının nükleotidler ve amino asitler ile oluşturduğu ikili ve karışık ligand kompleksleri. *Yüksek Lisans Tezi*, UÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Bursa

Yodoshi, M., Odoko, M., Okabe, N. 2007. Structures and DNA-binding and cleavage properties of ternary Copper(II) complexes of glycine with phenanthroline, bipyridine, and bipyridylamine. *Chem. Pharm. Bull.*, 55(6): 853-860.

Yogi, D.S., Venkataiah, P., Mohan, M.S. 1994. Equilibrium studies on ternary Cu(II) complexes containing tripolyphosphate, pyrophosphate or adenosine-5'-triphosphate and series of secondary ligands. *Indian Journal of Chemistry*, 33A: 407-411.

Zhang, F., Odani, A., Masuda, H., Yamauchi, O. 1996. Structures and stabilities of ternary Copper(II) complexes with 3,5-diiodo-L-tyrosinate. Weak interactions involving iodo groups. *Inorg. Chem.* 35(24):7148-7155.

Zhang, F., Yajima, T., Odani, A., Yamauchi, O. 1998. Electrostatic ligand-ligand interactions in ternary Copper(II) complexes with 3,5-diiodo-L-tyrosine and polar amino acids. *Inorganica Chimica Acta*, 278: 136-142.

Zorbas, H., Keppler, B. K. 2005. Cisplatin damage: are DNA repair proteins saviors or traitors to the cell? *ChemBiochem*, 6(7): 1157-1166.

EKLER

EK 1 Çalışmada kullanılan ligandların literatürdeki protonlanma sabitleri ($\log K$)

EK 2 M(II):phen koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri ($\log \beta$)

EK 3 M(II):dmphen koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri ($\log \beta$)

EK 4 M(II):L-glutamin koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri ($\log \beta$)

EK 5 M(II) metal iyonlarının amino asitler ve 1,10-fenantrolin veya türevleri ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin literatürdeki kararlılık sabitleri ($\log \beta$)

EK 6 M(II) iyonlarının hidroliz dengelerine ait literatürdeki sabitler



EK 1 Çalışmada kullanılan ligantların literatürdeki protonlanma sabitleri (log K)

Ligant	Protonlanma Sabiti		Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
	log K ₁	log K ₂			
phen	4,96	-	-	-	Brandt ve ark. 1952
	4,92	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yasuda ve ark. 1956
	4,77	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
	4,93	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	4,95	-	-	25°C 0.1 M NaClO ₄	Fischer ve ark. 1980
	4,77	1,95	-	35°C, 0,1 M KNO ₃	Krishnamoorthy ve ark.1985
	5,10	-	-	25°C, 0.1 M KNO ₃	Eun-jun ve ark.2002
	5,02	-	BEST	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Moghimi ve ark.2004
	4,96	1,90	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark.2006
	4,37	-	Irving Rossetti	37°C, 0,15 M NaNO ₃	Fazary 2014
	4,25	-	Bjerrum-Calvin		
	4,46	-	Hyperquad		
	5,03	1,73	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	5,03	1,71	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
dmphen	5,94	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yasuda ve ark. 1956
	5,95	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	5,89	0,61	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014

	5,88	0,59	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
L-gln	9,15	2,35	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Köseoğlu ve ark. 2000
	8,97	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Gharib ve ark. 2002
	8,78	-		25°C, 0,3 M NaClO ₄	
	8,83	-		25°C, 0,5 M NaClO ₄	
	8,85	-		25°C, 0,7 M NaClO ₄	
	9,00	-		25°C, 1 M NaClO ₄	
	8,96		MINIQUAD	30°C, 0,16 M	Bindu ve ark. 2012
	9,10	2,38	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2016
	9,12	2,38	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 2 M(II):phen koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri (log β)

Metal İyonu	logβ_{ML}	logβ_{ML2}	logβ_{ML3}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
Cu(II)	6,3	12,45	17,95	-	25°C, 0.1 M KCl	Banks ve ark. 1959
	9,25	16,00	-	-	25°C, 0.1 M NaClO ₄	Fischer ve ark. 1980
	9,08	15,80	21,00	-	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Martel ve ark. 1982
	9,16	16,10	-	-	25°C, 0.5 M NaNO ₃	
	7,20	-	-	-	30°C, 0.1 M KNO ₃	Krishnamoorthy ve ark. 1985
	9,14	-	-	-	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
	9,33	15,10	20,50	-	30°C, 0.1 M NaNO ₃	Nahar ve ark. 2011
	3,65	8,62	-	IrvingRoss etti	37°C, 0,15 M NaNO ₃	Fazary 2014
	3,36	7,92	-	Bjerrum-Calvin		
	3,49	8,35	-	Hyperquad		
	6,88	-	-	BEST	25°C, 0.1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	6,88	14,48		BEST	25°C, 0.1 M KCl	Bu çalışmada

Ni(II)	8,64	-	-	-	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
	4,97	-	-	Hyperquad	25°C	Wyrzykowski ve ark. 2015
	6,56	12,82	-	BEST	25°C, 0.1 M KCl	Bu çalışmada
Zn(II)	7,00	12,61	17,58	BEST	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Moghim ve ark. 2004
	6,22	-	-	-	25°C, 0.1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
	6,30	12,13	-	BEST	25°C, 0.1 M KCl	Bu çalışmada

EK 3 M(II):dmphen koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri (log β)

Metal İyonu	logβ_{ML}	logβ_{ML2}	logβ_{ML3}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
Cu(II)	8,76	16,02	21,99	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	7,57	-	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	7,59	15,19	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Ni(II)	7,36	13,48	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Zn(II)	7,20	12,98	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 4 M(II):L-glutamin koordinasyon türlerinin literatürdeki kararlılık sabitleri (log β)

Metal İyonu	logβ_{ML}	logβ_{ML2}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
Cu(II)	11,60	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Doğan ve ark. 2001
	8,78	-	MINIQUAD	30°C , 0.16 M	Bindu ve ark. 2012
	7,68	14,03	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	7,69	14,04	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Ni(II)	4,99	-	MINIQUAD	30°C , 0.16 M	Bindu ve ark. 2012
	8,48	-	BEST	25°C	Ghiamati ve ark. 2013
	8,30	-	BEST	30°C	
	7,87	-	BEST	35°C	
	5,46	-	BEST	40°C	
	4,82	9,78	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Zn(II)	3,83	7,46	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 5 M(II) metal iyonlarının amino asitler ve 1,10-fenantrolin veya türevleri ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin literatürdeki kararlılık sabitleri (log β)

Metal İyonu	Kompleks	Log β	Log β	Δ logK	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
		MLA	MLAH				
Cu(II)	Cu:phen:CMP	11,80	-	-	-	35°C, 0,1 M KNO ₃	Krishnamoorty ve ark. 1985
	Cu:PP:Phe	15,26	-	-1,08	-	35°C, 0,2 M KNO ₃	Yogi ve ark. 1994
	Cu:PP:Tyr	15,48	-	-1,18			
	Cu:PP:phen	8,79	-	+0,10			
	Cu:TTP:Phe	13,98	-	-1,60			
	Cu:TTP:Tyr	14,43	-	-1,47			
	Cu:TTP:phen	8,26	-	+0,32			
	Cu:ATP:Phe	12,92	-	-0,68			
	Cu:ATP:Tyr	13,20	-	-0,72			
	Cu:terpy:Phe	12,65	-	-2,64	SCOGS	35°C, 0,2 M KNO ₃	Mohan ve ark. 1993
	Cu:terpy:Tyr	12,90	-	-2,54			
	Cu:terpy:Trp	13,23	-	-2,69			
	Cu:bpy:Phe	15,48	-	+0,20			
	Cu:phen:hb-L-His	24,44	-	-0,14	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
	Cu ₂ :phen:(hb-L-His) ₂	27,46	-	-			
	Cu:phen:Val	15,58	-	-	-	NaClO ₄	Xiao-hua ve ark. 2005
	Cu:phen:Phe	17,57	-	+0,64	MINIQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark.
	Cu:phen:Tyr	-	28,00	+1,05			
	Cu:phen:Trp	18,65	-	+1,30			

Cu(II)	Cu:5-nphen:Phe	13,40	-	+0,92	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	Cu:5-nphen:Tyr	13,82	-	+0,75			
	Cu:5-nphen:Trp	15,20	-	+2,31			
	Cu:phen:Phe	16,33	-	+1,87			
	Cu:phen:Tyr	16,70	-	+2,02			
	Cu:phen:Trp	17,16	-	+2,32			
	Cu:dmphen:Phe	16,51	-	+1,36			
	Cu:dmphen:Tyr	16,99	-	+1,62			
	Cu:dmphen:Trp	17,69	-	+2,16			
	Cu:4-mphen:Gly	16,83	-	+1,67	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2017
	Cu:4-mphen:Tyr	16,31	-	+1,55			
	Cu:5-mphen:Gly	16,36	-	+1,50			
	Cu:5-mphen:Tyr	15,68	-	+1,22			
	Cu:dmphen:Gly	17,81	-	+2,04			
	Cu:dmphen:Tyr	16,99	-	+1,62			
	Cu:tmphen:Gly	19,14	-	+2,45			
	Cu:tmphen:Tyr	18,54	-	+2,25			
	Cu:5-nphen:Gly	15,42	-	+1,93			
	Cu:5-nphen:Tyr	13,82	-	+0,75	BEST	35°C, 0,1 M KCl	Şenel ve ark.2017
	Cu:phen:Trp	15,02	-	+2,27		45°C, 0,1 M KCl	
	Cu:phen:Trp	13,84	-	+2,10		25°C, 0,1 M KCl	
	Cu:4-mphen:Trp	17,43	-	+2,51			

	Cu:4-mphen:Trp	15,96	-	+2,34		35°C, 0,1 M KCl	
	Cu:4-mphen:Trp	14,89	-	+2,23		45°C, 0,1 M KCl	
	Cu:dmphen:Trp	16,34	-	+2,06		35°C, 0,1 M KCl	
	Cu:dmphen:Trp	15,28	-	+1,92		45°C, 0,1 M KCl	
	Cu:phen:gln	14,62	-	+0,05	BEST	25°C, 0,1 M KCl	
	Cu:dmphen:gln	17,84	-	+2,56			
Ni(II)	Ni(II):glu:CPZ	8,20	-	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Khodori, 1999
	Ni(II):DPA:asp	7,48	-	-	BEST	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Khalil ve Attia, 2000
	Ni(II):DPA:glu	6,26	-	-			
	Ni(II): glu:AT	6,50	-	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Erçag ve ark., 2005
	Ni(II):ATP:asp	8,95	-	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Boraei ve ark., 1999
	Ni(II):ATP:glu	7,90	-	-	-		
	Ni(II):phen:gln	11,61	-	+0,23	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
	Ni(II):dmphen:gln	17,15	-	- 4,97			
Zn(II)	Zn(II): asp:timalik asit	6,57	-	-		25°C, 0,1 M NaClO ₄	Shelke, 1979
	Zn(II): tiodiglikolik asit	6,93	-	-			
	Zn(II):glu: timalik	6,64	-	-			
	Zn(II):ATP:DIPSO	14,16	-	-		25°C, 0,1 M KNO ₃	Azab ve ark., 2000
	Zn(II):ATP:TAPS	8,25	-	-			
	Zn(II):ATP:CHES	8,05	-	-			

Zn(II)	Zn(II):ATP:MOPS O	8,58	-	-	-		
	Zn(II):glu:CPZ	9,30	-	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Khodori, 1999
	Zn(II):DPA:glu	7,11	-	-		25°C, 0,1 M	Shelke, 1979
	Zn(II):DPA: asp	8,59	-	-		25°C, 0,1 M KNO ₃	Ahmed ve ark., 1996
	Zn(II):phen:ATP	5,32	-	-	BEST	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Mitchell ve Sigel,1978
	Zn(II):phen:gln	10,86	-	- 0.73	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
	Zn(II):dmphen:gln	16,35	-	- 5.32			

EK 6 M(II) iyonlarının hidroliz dengelerine ait literatürdeki sabitler



Sıcaklık ve iyonik ortam	m=1, n=1	m=2, n=2	Kaynak
T = 18°C Sey. Cu(NO ₃) ₂	-8,0	-10,95	Pedersen 1943
T = 25°C, I = 3M NaClO ₄		-10,6	Berecki- Biedermann 1956
T= 15-42°C I= 0 ^b	< -8	(-3833/T) + 2,497	Perrin 1960
T= 25°C, I = 0,1M KNO ₃	(-7,34)	-10,6	Achenza 1964
I = 0	(-7,6)	-10,8	Mahapatra ve
T= 25°C, I = 3M LiClO ₄ (dioksan-su)	(-7,60)	-10,95	Ohtaki 1968
T= 25°C, I = 3M NaClO ₄	(-7,22)	-10,75	Kakihana ve ark. 1970
T= 25°C, I = 3M NaClO ₄ (D ₂ O)	(-7,71)	-11,46	Kakihana ve ark. 1970

(Kaynak : Baes ve Mesmer 1986)



EK 6 Devamı

İyonik Ortam	m=1, n=1	m=1, n=2	m=1, n=3	m=2, n=1	m=4, n=4	Kaynak
Sey.		~ -19	~ -30			Gayer ve Garrett 1949
0.25-1.0M NaClO ₄	-10.5					Bolzan ve ark. 1964
0	-9.68					Perrin 1964
3.0 M NaClO ₄	<-10.3			<-9.5	-27.37	Burkov ve ark. 1965
3.0 M NaCl				-9.3	-28.42	Burkov ve Lilic 1965
1.5 M NaClO ₄					-27.03	Kolshi ve ark. 1969
3.0 M NaCl	-10.5			-10.5	-28.55	Ohtaki ve Biedermann 1971
3 M LiClO ₄					-27.32	Kawai ve ark. 1973

(Kaynak : Baes ve Mesmer 1986)



EK 6 Devamı

İyonik Ortam	ZnOH ⁺	Zn(OH) ₂	Zn(OH) ₃ ⁻	Zn(OH) ₄ ²⁻	Zn ₂ (OH) ³⁺	Kaynak
2M NaCl	-9,12				-7,48	Schorsch 1964
2M KCl	-9,01				-7,20	Schorsch 1964
3M NaCl	-9,25				-7,50	Schorsch 1965
3M KCl	-9,26				-7,47	Schorsch 1965
0(KNO) ₃	-8,96					Perrin 1962
3M NaCl				-42,8		Schorsch 1964
3M LiClO ₄					-8,7	Biedermann ve Row 1962

(Kaynak : Baes ve Mesmer 1986)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sirem KİRAZ
Doğum Yeri ve Tarihi : BURSA/24.11.1992
Yabancı Dili : İngilizce
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Çelebi Mehmet Lisesi - 2010
Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü - 2014
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı - 2019
İletişim (e-posta) : siremkiraz@hotmail.com

Yayınlar

1. **Kiraz, S., İnci, D., Aydın, R., Vatan, O., Zorlu Y., Cavaş, T. 2019.**
Antiproliferative activity of copper(II) glutamine complexes with N,Ndonor ligands: Synthesis, characterization, potentiometric studies and DNA/BSA interactions, *Journal of Molecular Structure* 1194 (2019) 245e255.

Kongre bildirileri

1. **Kiraz, S., İnci, D., Aydın R.** Cu(II) İyonunun Askorbik Asit ile Oluşturduğu Komplekslerin Potansiyometrik ve Spektroskopik Yöntemler ile Araştırılması. V. *Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, İstanbul Üniversitesi, 17-19 Mayıs 2014, İstanbul. (Poster sunum)