



**AZO GRUBU İÇEREN HETEROAROMATİK SCHIFF BAZLARININ VE  
Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ  
AYDINLATILMASI, ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Özlem TORAMAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Haziran 2016**

Özlem TORAMAN tarafından hazırlanan “AZO GRUBU İÇEREN HETEROAROMATİK SCHIFF BAZLARININ VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Başkan:** Prof. Dr. Nurcan KARACAN

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Üye:** Doç. Dr. Naki ÇOLAK

Kimya Anabilim Dalı, Hitit Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 10/06/2016

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Hadi GÖKÇEN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.....  
Özlem TORAMAN

10/06/2016

AZO GRUBU İÇEREN HETEROAROMATİK SCHIFF BAZLARININ VE Cu(II)  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, ANTİKANSER  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Özlem TORAMAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2016

ÖZET

Bu çalışmada, azo grubu içeren diaminlerin 5-bromosalisilaldehit ve 5-Nitro-2-furaldehit ile tepkimesiyle heteroaromatik Schiff bazları; 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (NB), 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BB), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (NN), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BN) ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Schiff bazlarının yapısı elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>13</sup>C-APT NMR, IR ve UV-vis ile karakterize edilmiştir. Cu(II) komplekslerinin yapısı ise spektroskopik yöntemlerin (LC/MS, IR ve UV-vis) yanı sıra termal çalışmalar (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Cu(II) komplekslerinin MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücreleri üzerine antikanser aktiviteleri MTT test yöntemi ile in vitro olarak belirlenmiştir. NBCu kompleksi 10 µM dozda MCF-7 ve LS174T kanser hücrelerine karşı anlamlı hücre azalmaları göstermiştir.

Bilim Kodu : 20103  
Anahtar Kelimeler : Azo pirazol, Schiff bazı, Cu(II) kompleksi, antikanser aktivite  
Sayfa Adedi : 127  
Danışman : Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION  
OF ANTICANCER ACTIVITIES OF HETEROATOMATIC SCHIFF BASES  
CONTAINING AZO GROUP AND THEIR Cu(II) COMPLEXES

(M. Sc. Thesis)

Özlem TORAMAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2016

ABSTRACT

In this study, heteroaromatic Schiff bases; 3-Amino-5-(5-bromosalicylaldehyde)-4-(3-nitro-phenylazo)-1H-pyrazole (NB), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimine)-4-(3-nitro-phenylazo)-1H-pyrazole (BB), 3-Amino-5-(5-bromosalicylaldehyde)-4-(3-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole (NN), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimine)-4-(3-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole (BN) and their Cu(II) complexes were synthesized by the reaction of diamines containing azo group with 5-Bromosalicylaldehyde and 5-Nitro-2-furaldehyde. The structures of Schiff bases were characterized by using elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>13</sup>C-APT NMR, IR and UV-vis. Cu(II) complexes were characterized by spectroscopic methods (LC/MS, IR and UV-vis) as well as thermal studies (TGA/DTA), molar conductivities and magnetic susceptibility measurements. The anticancer activities of Cu(II) complexes were determined on MCF-7 (human adenocarcinoma), LS174T (human colon carcinoma) and LNCAP (human prostate adenocarcinoma) cells by using MTT assay method in vitro. NBCu complex at 10 µM dose shows significant reduction in cell viability against MCF-7 and LS174T cancer cells.

Science Code : 20103  
Key Words : Azo pyrazole, Schiff base, Cu(II) complex, anticancer activity  
Page Number : 127  
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP'e bana vermiş olduğu emekten dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında akademik deneyimleri ile destek olan Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN, Doç. Dr. Neslihan ÖZBEK, Doç. Dr. Naki Çolak ve Yrd. Doç. Dr. Zuhâl KARAGÖZ GENÇ'e teşekkür ederim.

G.Ü. Fen Fak. Fizik Bölümü Termal Analiz Laboratuvarındaki saygıdeğer öğretim üyelerine yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Ömer ŞAHİN, Sedat SEL ve Saba GHAFOURISALEH'e teşekkür ederim.

Bütün eğitim ve öğretim hayatım boyunca her zaman maddî ve manevî yönden desteği olan babam Eyüp TORAMAN, annem Fatma TORAMAN ve kardeşim Başak TORAMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma konumuzun bir parçası olan meme kanserinden vefat eden saygıdeğer büyüğümüz (annemiz) Gülşahin BALABAN'ı rahmetle anarız.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER .....	7
2.1. Azo Bileşikleri .....	7
2.1.1. Azo bileşiklerinin bazı özellikleri .....	8
2.1.2. Azo bileşikleri ve komplekslerinin kullanım alanları .....	9
2.1.3. Azo bileşiklerinin spektroskopik özellikleri.....	10
2.1.4. Azo grubu içeren ilaçlar .....	10
2.2. Schiff Bazları .....	15
2.2.1. Schiff bazlarının özellikleri .....	15
2.2.2. Schiff bazlarının sınıflandırılması .....	16
2.2.3. Schiff bazlarının oluşum mekanizması .....	20
2.2.4. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi.....	21
2.2.5. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları .....	21
2.2.6. Schiff bazlarının Spektroskopik Özellikleri .....	22
2.3. Kanser Hakkında Genel Bilgi .....	23
2.3.1. Kanser çeşitleri .....	24
2.3.2. Kanser oluşumu .....	24
2.3.3. Kanser evreleri .....	25



	<b>Sayfa</b>
2.3.4. Kanser tedavisi.....	25
2.4. Kaynak Araştırması.....	27
<b>3. MATERYAL VE METOTLAR.....</b>	<b>41</b>
3.1. Kimyasal Maddeler .....	41
3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar.....	41
<b>4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....</b>	<b>43</b>
4.1. Aminlerin Sentezi.....	43
4.1. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol (N-amin) sentezi: .....	43
4.2. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol (B-amin) sentezi.....	44
4.3. Ligandların Sentezi .....	44
4.3.5. NB ligandının sentezi.....	45
4.3.6. BB ligandının sentezi.....	45
4.3.7. NN ligandının sentezi .....	46
4.3.8. BN ligandının sentezi.....	47
4.4. Komplekslerin Sentezi .....	48
4.4.1. NCu kompleksinin sentezi .....	48
4.4.2. BCu kompleksinin sentezi .....	49
4.4.3. NBCu kompleksinin sentezi .....	49
4.4.4. BBCu kompleksinin sentezi.....	50
4.4.5. NNCu kompleksinin sentezi .....	51
4.4.6. BNCu kompleksinin sentezi .....	52
4.5. Antikanserojen Özelliklerinin İncelenmesi.....	54
<b>5. SONUÇLAR.....</b>	<b>55</b>
5.1. Aminlerin Yapı Tayini .....	55
5.1.7. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol (N-amin) .....	55
5.1.8. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol (B-amin).....	58

	<b>Sayfa</b>
5.1. Ligandların Yapı Tayini.....	61
5.1.1. NB ligandının yapı tayini.....	61
5.1.2. BB ligandının yapı tayini.....	65
5.1.3. NN ligandının yapı tayini.....	69
5.1.4. BN ligandının yapı tayini.....	72
5.2. Komplekslerin Yapı Tayini.....	76
5.2.1. NCu kompleksinin yapı tayini.....	76
5.2.2. BCu kompleksinin yapı tayini.....	80
5.2.3. NBCu kompleksinin yapı tayini.....	85
5.2.4. BBCu kompleksinin yapı tayini.....	90
5.2.5. NNCu kompleksinin yapı tayini.....	95
5.2.6. BNCu kompleksinin yapı tayini.....	100
5.3. Bileşiklerin antikanserojen özelliklerinin sonuçları.....	107
6. YORUMLAR.....	111
KAYNAKLAR.....	115
ÖZGEÇMİŞ.....	127

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 1.1. Sentezlenen bileşiklerin adları ve kısaltmaları .....	2
Çizelge 1.2. Sentezlenen komplekslerin adları ve kısaltmaları .....	3
Çizelge 2.1. Erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı .....	26
Çizelge 2.2. Kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı .....	26
Çizelge 4.1. N-amin bileşiğine ait veriler .....	43
Çizelge 4.2. B-amin bileşiğine ait veriler .....	44
Çizelge 4.3 NB ligandına ait veriler .....	45
Çizelge 4.4. BB ligandına ait veriler.....	46
Çizelge 4.5. NN ligandına ait veriler .....	47
Çizelge 4.6. BN ligandına ait veriler .....	47
Çizelge 4.7. NCu kompleksine ait veriler .....	48
Çizelge 4.8. BCu kompleksine ait veriler .....	49
Çizelge 4.9. NBCu kompleksine ait veriler .....	50
Çizelge 4.10. BBCu kompleksine ait veriler .....	51
Çizelge 4.11. NNCu kompleksine ait veriler .....	52
Çizelge 4.12. BNCu kompleksine ait veriler .....	52
Çizelge 4.13. Sentezlenen bileşiklere ait deneysel sonuçlar .....	53
Çizelge 5.1. N-amin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR kimyasal kayma değerleri .....	55
Çizelge 5.2. N-amin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR kimyasal kayma değerleri .....	56
Çizelge 5.3. B-amin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR kimyasal kayma değerleri .....	58
Çizelge 5.4. B-amin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR kimyasal kayma değerleri .....	59
Çizelge 5.5. NB ligandının <sup>1</sup> H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	62
Çizelge 5.6. NB ligandının <sup>13</sup> C-APT NMR kimyasal kayma değerleri.....	63
Çizelge 5.7. BB ligandının <sup>1</sup> H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	66

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 5.8. BB ligandının $^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kayma değerleri.....	67
Çizelge 5.9. NN ligandının $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri .....	70
Çizelge 5.10. NN ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri.....	71
Çizelge 5.11. BN ligandının $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri.....	73
Çizelge 5.12. BN ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri.....	74
Çizelge 5.13. Bileşiklerinin seçilmiş titreşim dalga sayıları.....	106



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. N-amin bileşiğinin açık yapısı .....	3
Şekil 1.2. B-amin bileşiğinin açık yapısı .....	3
Şekil 1.3. NB bileşiğinin açık yapısı.....	3
Şekil 1.4. BB bileşiğinin açık yapısı .....	4
Şekil 1.5. NN bileşiğinin açık yapısı .....	4
Şekil 1.6. BN bileşiğinin açık yapısı.....	4
Şekil 1.7. NCu bileşiğinin açık yapısı.....	4
Şekil 1.8. BCu bileşiğinin açık yapısı .....	5
Şekil 1.9. NBCu bileşiğinin açık yapısı .....	5
Şekil 1.10. BBCu bileşiğinin açık yapısı .....	5
Şekil 1.11. NNCu bileşiğinin açık yapısı.....	5
Şekil 1.12. BNCu bileşiğinin açık yapısı .....	6
Şekil 2.1. Azo bileşiklerinin genel yapısı .....	7
Şekil 2.2. Bismark kahverengisinin açık yapısı .....	7
Şekil 2.3. Tartrazin molekülünün açık yapısı .....	8
Şekil 2.4. Yellow 2G molekülünün açık yapısı .....	8
Şekil 2.5. Azobenzen bileşiğinde a) cis ve b) trans konumlar .....	9
Şekil 2.6. Fenazopiridin'in açık yapısı .....	11
Şekil 2.7. Balsalazid'in açık yapısı .....	11
Şekil 2.8. Olsalazin'in açık yapısı.....	11
Şekil 2.9. Sülfasalazin'in açık yapısı .....	11
Şekil 2.10. Sülfisoksazol'ün açık yapısı .....	12
Şekil 2.11. 5-ASA'in açık yapısı .....	13
Şekil 2.12. Sülfasalazin, balsalazid, ipsalazid ve olsalazin'den 5-ASA oluşumu .....	13

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.13. Hidrosalazinin parçalanması ve ürünleri .....	15
Şekil 2.14. Aldimin oluşum tepkimesi.....	16
Şekil 2.15. Ketimin oluşum tepkimesi .....	16
Şekil 2.16. Schiff bazı tipleri a) NO b) ONO c) ONN d) ONNO e) ONS f) SNNS g) NNN h) NNNN i) N6 j) Kompartıman.....	19
Şekil 2.17. Schiff bazı oluşum mekanizması .....	20
Şekil 2.18. Schiff bazlarının hidrolizi .....	21
Şekil 2.19. Kanser patogenezinin basitleştirilmiş şekli .....	25
Şekil 2.20. Sentezlenen azo grubu içeren ligandın açık yapısı .....	27
Şekil 2.21. Sentezlenen triazolün bakır kompleksi.....	27
Şekil 2.22. Sentezlenen bakır(II) kompleksi.....	28
Şekil 2.23. Sentezlenen pirazolon bileşiklerinin açık yapısı.....	28
Şekil 2.24. Sentezlenen disazo piridon ve pirazolon türevlerinin yapısı .....	28
Şekil 2.25. Sentezlenen azo ve diazo pirazol bileşikleri.....	29
Şekil 2.26. Sentezlenen pirazolerin yapısı .....	29
Şekil 2.27. Geewely'in sentezlediği Schiff bazı ve bakır kompleksi .....	30
Şekil 2.28. Obatoclastax'ın açık yapısı .....	30
Şekil 2.29. Sentezlenen Schiff bazının yapısı.....	30
Şekil 2.30. Moksifloksasin ve yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin yapısı.....	31
Şekil 2.31. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı.....	31
Şekil 2.32. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı.....	32
Şekil 2.33. Daha yüksek aktiviteye sahip Cu(II) kompleksi.....	32
Şekil 2.34. Bakır(II) kompleksinin açık yapısı .....	32
Şekil 2.35. Sentezlenen Cu(II) kompleksleri .....	33
Şekil 2.36. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin açık yapıları .....	33

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.37. Sentezlenen diclofenac-Cu(II) kompleksinin açık yapısı .....	34
Şekil 2.38. Yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin açık yapısı.....	34
Şekil 2.39. Sentezlenen bakır(II) kompleksinin açık yapısı .....	34
Şekil 2.40. Yüksek antikanser aktivite gösteren bileşiğin açık yapısı .....	35
Şekil 2.41. Sentezlenen azometin içeren Cu(II) kompleksinin açık yapısı.....	35
Şekil 2.42. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı .....	36
Şekil 2.43. Yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin açık yapısı.....	36
Şekil 2.44. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı .....	37
Şekil 2.45. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı.....	37
Şekil 2.46. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı .....	38
Şekil 2.47. Sentezlenen Schiff bazının ve Cu(II) kompleksinin açık yapısı.....	38
Şekil 2.48. Cu(II) kompleksinin sentez tepkimesi .....	39
Şekil 4.1. N-amin bileşiğini sentez tepkimesi.....	43
Şekil 4.2. B-amin bileşiğinin sentez tepkimesi.....	44
Şekil 4.3. NB ligandının sentez tepkimesi .....	45
Şekil 4.4. BB ligandının sentez tepkimesi .....	46
Şekil 4.5. NN ligandının sentez tepkimesi.....	46
Şekil 4.6. BN ligandının sentez tepkimesi .....	47
Şekil 4.7. NCu kompleksinin sentez tepkimesi .....	48
Şekil 4.8. BCu kompleksinin sentez tepkimesi.....	49
Şekil 4.9. NBCu kompleksinin sentez tepkimesi.....	50
Şekil 4.10. BBCu kompleksinin sentez tepkimesi .....	51
Şekil 4.11. NNCu kompleksinin sentez tepkimesi.....	51
Şekil 4.12. BNCu kompleksinin sentez tepkimesi.....	52
Şekil 5.1. N-amin bileşiğinin 3 boyutlu yapısı .....	55

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.2. N-amin bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	56
Şekil 5.3. N-amin bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	57
Şekil 5.4. N-amin bileşiğinin IR spektrumu .....	57
Şekil 5.5. B-amin bileşiğinin 3 boyutlu yapısı.....	58
Şekil 5.6. B-amin bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	59
Şekil 5.7. B-amin bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	60
Şekil 5.8. B-amin bileşiğinin IR spektrumu.....	61
Şekil 5.9. NB ligandının 3 boyutlu yapısı.....	61
Şekil 5.10. NB ligandının $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	63
Şekil 5.11. NB ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu .....	64
Şekil 5.12. NB ligandının IR spektrumu.....	65
Şekil 5.13. BB ligandının 3 boyutlu yapısı .....	65
Şekil 5.14. BB ligandının $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	67
Şekil 5.15. BB ligandının $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu .....	68
Şekil 5.16. BB ligandının IR spektrumu .....	69
Şekil 5.17. NN ligandının 3 boyutlu yapısı.....	69
Şekil 5.18. NN ligandının $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	70
Şekil 5.19. NN ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu .....	71
Şekil 5.20. NN ligandının IR spektrumu .....	72
Şekil 5.21. BN ligandının 3 boyutlu yapısı.....	73
Şekil 5.22. BN ligandının $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	74
Şekil 5.23. BN ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu .....	75
Şekil 5.24. BN ligandının IR spektrumu.....	76
Şekil 5.25. NCu kompleksinin açık yapısı.....	76
Şekil 5.26. NCu kompleksinin IR spektrumu .....	77



<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.27. NCu kompleksinin kütle spektrumu .....	78
Şekil 5.28. NCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları .....	78
Şekil 5.29. NCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi .....	79
Şekil 5.30. N-amin ve NCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları.....	80
Şekil 5.31. BCu kompleksinin açık yapısı .....	81
Şekil 5.32. BCu kompleksinin IR spektrumu .....	81
Şekil 5.33. BCu kompleksinin kütle spektrumu .....	82
Şekil 5.34. BCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları .....	83
Şekil 5.35. BCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi.....	84
Şekil 5.36. B-amin ve BCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları .....	85
Şekil 5.37. NBCu kompleksinin açık yapısı .....	86
Şekil 5.38. NBCu kompleksinin IR spektrumu .....	86
Şekil 5.39. NBCu kompleksinin kütle spektrumu .....	87
Şekil 5.40. NBCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları .....	88
Şekil 5.41. NBCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi .....	89
Şekil 5.42. N-amin, NB ve NBCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları .....	90
Şekil 5.43. BBCu kompleksinin açık yapısı .....	91
Şekil 5.44. BBCu kompleksinin IR spektrumu.....	91
Şekil 5.45. BBCu kompleksinin kütle spektrumu.....	92
Şekil 5.46. BBCu kompleksinin moleküler parçalanma basamaklar.....	93
Şekil 5.47. BBCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi .....	94
Şekil 5.48. B-amin, BB ve BBCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları .....	95
Şekil 5.49. NNCu kompleksinin açık yapısı .....	96
Şekil 5.50. NNCu kompleksinin IR spektrumu .....	96
Şekil 5.51. NNCu kompleksinin kütle spektrumu .....	97

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.52. NNCu kompleksinin parçalanma basamakları .....	98
Şekil 5.53. NNCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi.....	99
Şekil 5.54. N-amin, NN ve NNCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları.....	100
Şekil 5.55. BNCu kompleksinin açık yapısı .....	101
Şekil 5.56. BNCu kompleksinin IR spektrumu .....	101
Şekil 5.57. BNCu kompleksinin kütle spektrumu .....	102
Şekil 5.58. BNCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları .....	103
Şekil 5.59. BNCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi.....	104
Şekil 5.60. N-amin, BN ve BNCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları .....	105
Şekil 5.61. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	108
Şekil 5.62. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	108
Şekil 5.63. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NBCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	109
Şekil 5.64. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BBCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	109
Şekil 5.65. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NNCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	110

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.66. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BNCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler .....	110
Şekil 6.1. NBCu kompleksinin MCF-7 (insan meme kanseri) hücrelerine karşı docking işlemi sonucunda elde edilen yüzey şeklindeki gösterimi.....	112
Şekil 6.2. NBCu kompleksinin MCF-7 (insan meme kanseri) hücrelerine karşı docking işlemi sonucunda elde edilen şerit şeklindeki gösterimi .....	112
Şekil 6.3. NBCu kompleksinin PDB ID: 1ZXM proteini ile etkileşimi (DFT (B3LYP/6-31G(d,p) temel seti)) .....	113

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

$\mu$	Manyetik moment
$\nu$	Gerilme titreşimi
$\delta$	Düzlem içi bükülme
$\Omega$	İletkenlik birimi (ohm)
$\wedge M$	Molar iletkenlik
s	Tekli (singlet) pik
d	İkili (dublet) pik
t	Üçlü (triplet) pik
m	Çoklu (multiplet) pik
br	Geniş
B.M.	Bohr magnetonu

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

$^{13}\text{C-NMR}$	$^{13}\text{C}$ Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
$^1\text{H-NMR}$	$^1\text{H}$ Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
APT	Doğrudan bağlı proton testi
ATR	Attenuated Total Reflectance
DMSO- $d_6$	Dimetil sülfoksit- $d_6$
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
IR	Infrared Spektroskopisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LC/MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
MTT	[3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)difenil tetrazolium bromid]
TGA	Termogravimetrik Analiz
UV-vis	Ultraviyole-Görünür Bölge

## 1. GİRİŞ

Birçok organik boyarmaddenin yapısında heteroaromatik bileşenler bulunmaktadır. Azo boyarmaddeleri ise yapısında azo grubu ( $R-N=N-R'$ ) bulunan organik boyar bileşiklerdir. Heteroaromatik aminlerle sentezlenen azo boyarları karboksilik kökenli olanlarına göre daha yüksek boyama gücüne sahip olmakta, daha parlak batokromik renkler vermektedir ve özellikle sarı-turuncu renk aralığında çok iyi ışık, yıkama, ağarma gibi haslık özellikleri göstermektedir. Ticari boyar maddelerin yarından fazlasını oluşturan azo bileşikleri elektronik, gıda, ilaç, plastik, kozmetik, tekstil gibi birçok farklı uygulama alanlarına sahiptir [1-3].

Bazı pirazol ve pirazolon türevlerinin dispers boyar madde sentezinde kullanılmaya başlanması, boya üretiminde son yılların en önemli gelişmelerinden biri olmuştur. Pirazolon pigmentleri açık sarı-koyu kırmızı renk aralığını kapsar [4]. Pirazol halkası içeren heteroaromatik azo bileşikleri antimikrobiyal, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antimiyosotik ve güçlü antifungal aktivitelerinden dolayı dikkat çekmektedir [5-7]. Bazı heteroaromatik azo bileşiklerin antihiperglisemik, analjezik, ateş düşürücü ve uyku verici özelliğinin yanı sıra son zamanlarda HIV-1'e karşı inhibitör aktivitesinin olduğu da bilinmektedir [8,9].

Çok dişli Schiff bazları (iminler) geniş spektrumlu biyolojik aktivite gösterirler ve geçiş metal iyonlarına bağlanma çeşitliliğinden dolayı koordinasyon kimyasında büyük ilgi çekmektedir. Bazı ilaçlarda, Schiff bazı metal komplekslerinin aktiviteyi artırdığı, bir kısmında ise metal şelatlarının tümör gelişimini durdurduğu tespit edilmiştir [10-13]. Metal komplekslerinin serbest ligandlardan daha yüksek antikanser aktivite göstermesinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır [14-16].

Bakır(II) kompleksleri biyolojik aktivite bakımından oldukça önemlidir, antitümör ve antiviral ajanlar olarak bilinmektedirler. Özellikle Schiff bazı ligandlarından oluşan bakır(II) kompleksleri, biyolojik bakır sistemlerinin fiziksel ve kimyasal davranışlarının incelenmesinde önemli model bileşikler oluşturmaktadır [17,18].

Elektron çekici gruplar (-Cl, -Br, -NO<sub>2</sub> gibi) içeren ligandların biyolojik aktivitelerinin daha fazla olduğu, tüberküloz mikrobu *Koeli basiline* karşı oldukça yüksek antimikrobik aktivite gösterdiği, bütün Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin, özellikle hidroksi sübtitüe

Schiff bazlarından oluşan şelatların ligandlarından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [19,22].

Bu çalışmada, azo pirazol grubu içeren heteroaromatik diaminlerin; 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (N-amin), 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (B-amin)'in 5-Bromosalisilaldehit ve 5-Nitro-2-furaldehit ile tepkimesi ile oluşan Schiff bazları; 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NB), 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BB), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NN), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BN) ve Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Schiff bazlarının yapısı, elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>13</sup>C-APT NMR, IR ve UV-vis ile aydınlatılmıştır. Cu(II) komplekslerinin yapı tayininde ise spektroskopik yöntemlerin (LC/MS, IR ve UV-vis) yanı sıra termal çalışmalar (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri kullanılmıştır.

Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin antikanser aktiviteleri, MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücrelerine karşı, MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) difenil tetrazolium bromid] assay yöntemi ile in vitro olarak belirlendi. Üç farklı kanserli hücre kültürleri üzerine uygulanan 1, 10, 25, 50 ve 100 µM farklı dozlardaki bileşiklerin sitotoksik etkisi 24 saat sonra % hücre canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler ile tespit edildi.

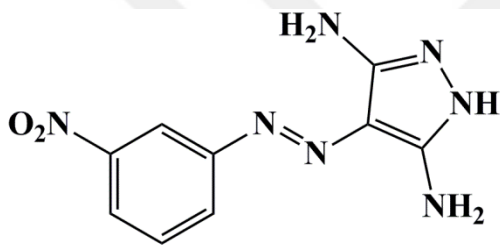
Çizelge 1.1. Sentezlenen bileşiklerin adları ve kısaltmaları

3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	N-amin
3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	B-amin
3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	NB
3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	BB
3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	NN
3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol	BN

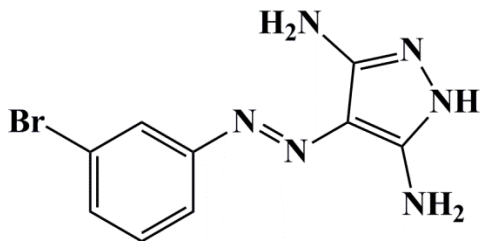
Çizelge 1.2. Sentezlenen komplekslerin adları ve kısaltmaları

Bis[3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]klorobakır(II) klorür	NCu
Bis[3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]klorobakır(II) klorür	BCu
Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]bakır(II) klorür	NBCu
Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]bakır(II) klorür monohidrat	BBCu
Bis[3-amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]bakır(II) klorür monohidrat	NNCu
Bis[3-amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1 <i>H</i> -pirazol]bakır(II) klorür trihidrat	BNCu

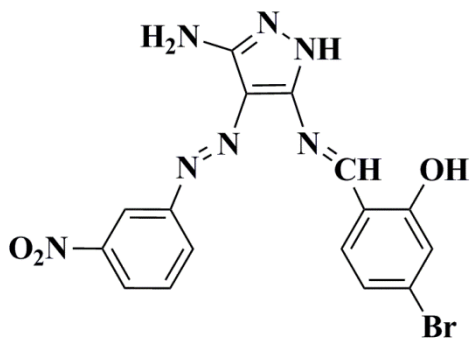
Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları Şekil 1.1-1.12’de verilmiştir.



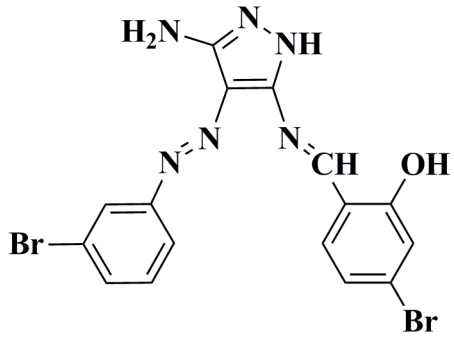
Şekil 1.1. N-amin bileşiğinin açık yapısı



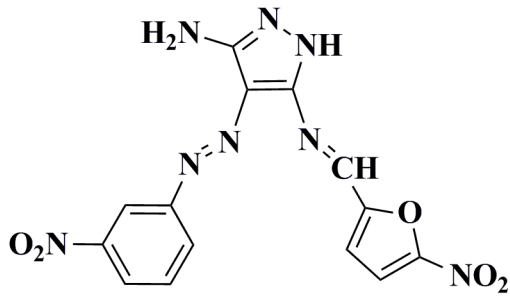
Şekil 1.2. B-amin bileşiğinin açık yapısı



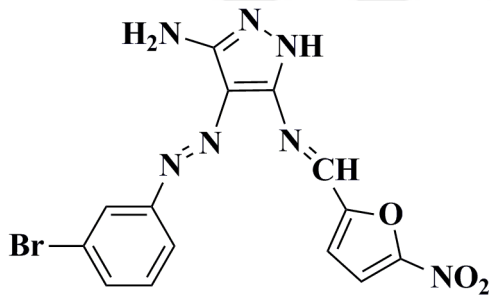
Şekil 1.3. NB bileşiğinin açık yapısı



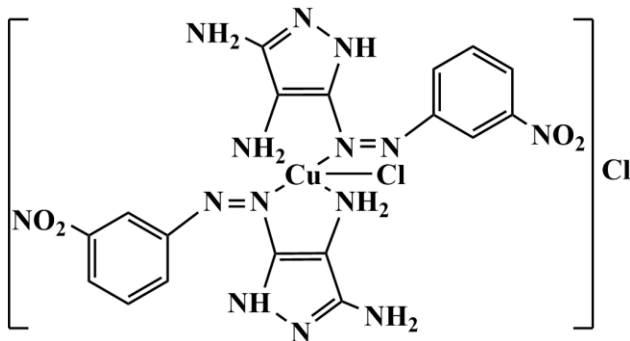
Şekil 1.4. BB bileşiğinin açık yapısı



Şekil 1.5. NN bileşiğinin açık yapısı

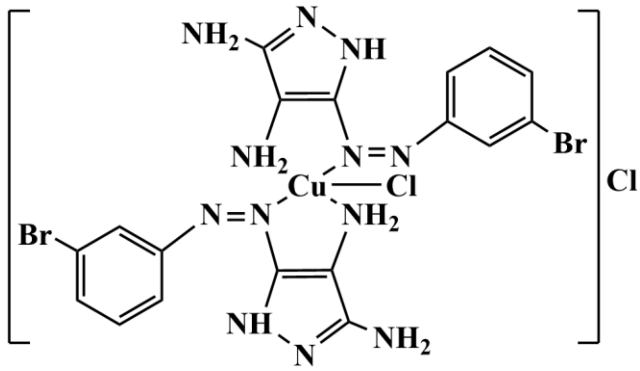


Şekil 1.6. BN bileşiğinin açık yapısı

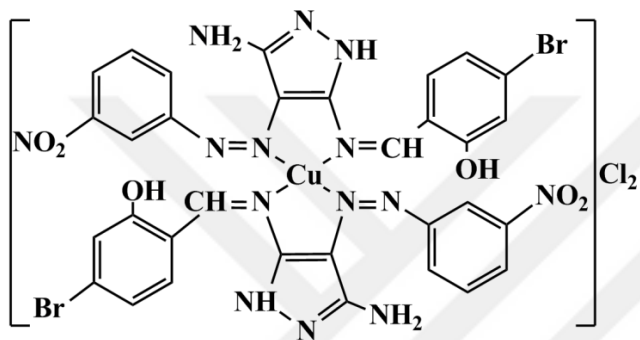


Şekil 1.7. NCu bileşiğinin açık yapısı

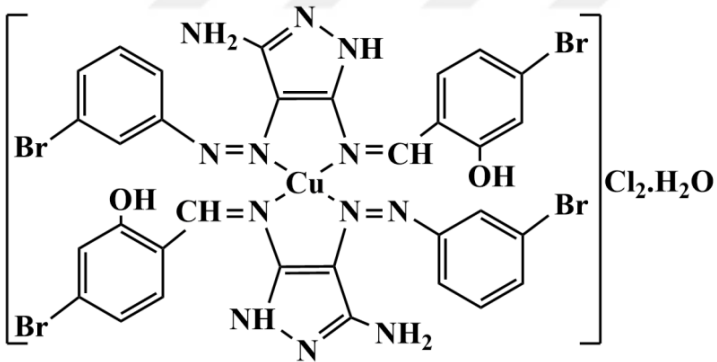




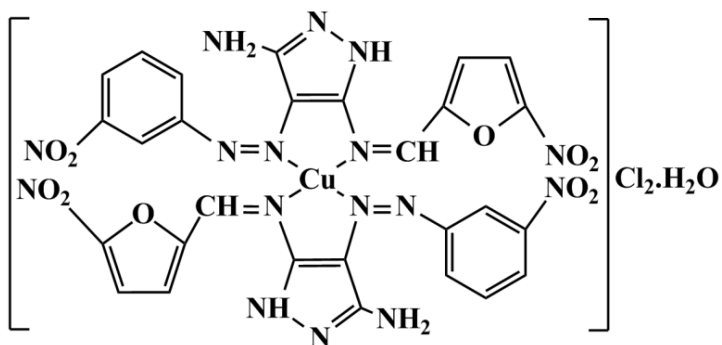
Şekil 1.8. BCu bileşiğinin açık yapısı



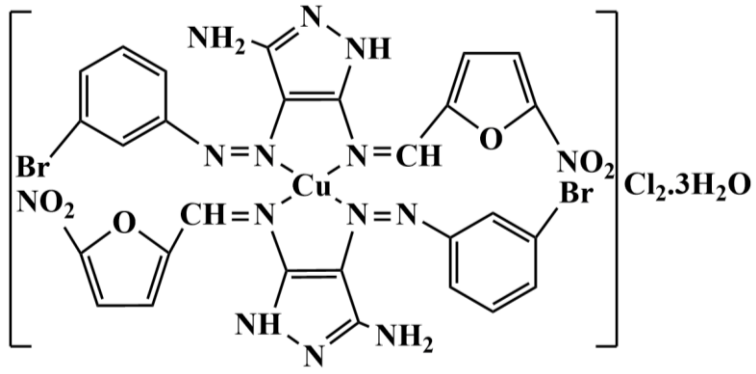
Şekil 1.9. NBCu bileşiğinin açık yapısı



Şekil 1.10. BBCu bileşiğinin açık yapısı



Şekil 1.11. NNCu bileşiğinin açık yapısı

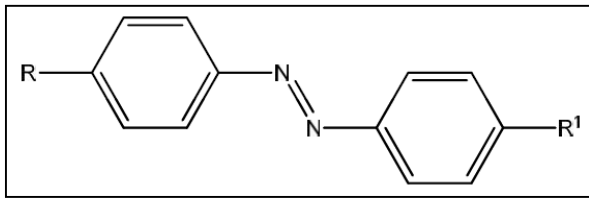


Şekil 1.12. BNCu bileşiğinin açık yapısı

## 2. KURAMSAL TEMELLER

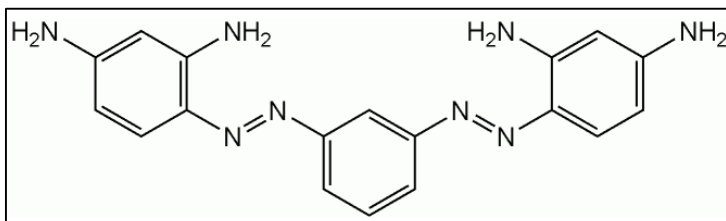
### 2.1. Azo Bileşikleri

Yapısında heteroaromatik gruplar içeren birçok azo bileşiklerinin organik boyar madde olarak geniş kullanım alanına sahip olduğu bilinmektedir. Günümüzde, endüstride kullanılan boyar maddelerin % 80'inde azo grubuna (-N=N-) rastlanır. Azo grubu,  $sp^2$  melezleşmesi yapmış karbon atomları arasında köprü görevi ile konjuge sistemin bir parçasını oluşturan kromofor gruptur. Azo bileşikleri, azo grubuna bağlı fenil halkası olan (Şekil 2.1) çok yönlü moleküller olarak da tanımlanır [3].



Şekil 2.1. Azo bileşiklerinin genel yapısı

Doğal boyar maddelerin hiçbirinde azo grubuna rastlanmaz yani bu sınıf boyar maddelerin hepsi sentetik olarak elde edilir [23]. İlk fenilazo boyar maddelerden biri olan ve adını Alman imparatorluğunun kurucusu Otto von Bismarck'tan alan Bismark kahverengisi, Alman kimyager Carl Alexander von Martius tarafından 1862'de üretilmiştir [24].

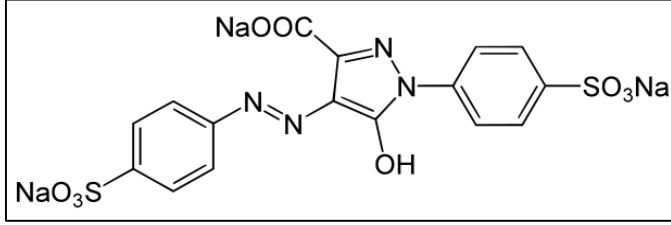


Şekil 2.2. Bismark kahverengisinin açık yapısı

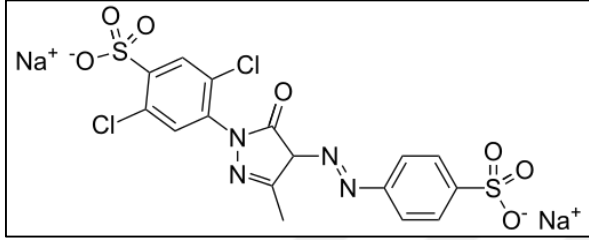
Dispers boyarlarla ilgili en önemli gelişme, pirazolon ve türevlerinin kenetlenme bileşeni olarak kullanılmalarıdır. Heterohalkalı kenetlenme bileşenleri olarak 5-metilpirazol, 2-metil, 2-fenilindol, pirimidin, pirazolon, piridon, imidazol ve barbütirik asit türevleri, ayrıca hidroksil grubu içeren kumarin, kinolin, kinolon literatürde yer almaktadır [25].

Pirazolon-azo boyar maddeleri, 1884 yılında J.H. Ziegler tarafından sarı renkli bir boya olan tartrazinin keşfinden sonra ortaya çıkan önemli bir boyarmadde grubunu oluşturur.

Bunların karakteristik özelliği, uygulama kolaylığı ve ışık haslıklarının oldukça iyi olmasıdır. Tartrazin (E102) ve yellow 2G (E107) pirazolon-azo boyar maddeleri gıda boyamada kullanılmaktadır [26-28].



Şekil 2.3. Tartrazin molekülünün açık yapısı



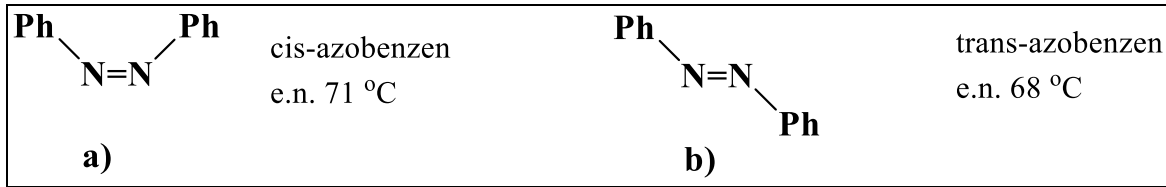
Şekil 2.4. Yellow 2G molekülünün açık yapısı

Pirazol türevleri, yüksek biyolojik aktiflikleri nedeniyle farmasötik kimyada üzerinde en fazla araştırma yapılan bileşik grupları arasına girmektedir. Antiinflamatuvar, antioksidan, analjezik, herbisidal, antiviral ve antimikrobiyal gibi geniş aktiviteye sahip olan pirazol bileşikleri hem teşhis hem de tedaviye yönelik ilaçların yapımında kullanılmaktadırlar [29-35].

### 2.1.1. Azo bileşiklerinin bazı özellikleri

Azo grubuna çeşitli aromatik grupların bağlanması ya da farklı sayıda azo grubunun bulunması hemen hemen tüm renklerin oluşması sağlanabilir. Azo boyar maddeleri genellikle görünür bölgede (400-700 nm) soğurma yapar [36]. Teorik olarak azo boyar maddeleri gökkuşağındaki tüm renkleri karşılayabilir ancak ticari olarak kırmızı, sarı ve turuncu renkler diğer renklere göre daha fazla elde edilmektedir. Bu dezavantaj azo boyar maddelerinde heterohalkalı bileşenlerin kullanılmasıyla mavi ve mor renkte azo boyaların elde edilmesiyle giderilmiştir [37]. Azo boyar maddeleri, azot atomları arasındaki çift bağ ve azot atomu üzerindeki elektron çiftleri nedeniyle geometrik izomeri göstererek cis ve trans izomerlerine sahip olurlar [3]. Azo boyarları çoğunlukla cis formundan daha kararlı

olan trans formunda bulunurlar ve bu durum azo bileşiklerinin farklı fiziksel özellikler göstermelerine neden olur. Azo benzenin cis-trans konumları Şekil 2.5'te verilmiştir [38].



Şekil 2.5. Azobenzen bileşiğinde a) cis ve b) trans konumlar

Birçok azo bileşiğinde temel kromojen yapı azo benzendir. Sübstitüe aromatik halkalar azo grubuna bağlandığında ise bu bileşik fenil azobenzen olarak adlandırılır. Benzen halkasındaki fenil azo grubunun sübstitüent etkisi, sübstitüe benzen türevleri için kullanılan Hammett bağıntısı yardımıyla belirlenmiştir. Fenil azo grubunun hem indüktif hem de mezomerik etkisiyle elektron çeken bir sübstitüent olarak davranmaktadır [39]. Azo boyar maddeleri, içerdikleri azo grubu sayısına göre; mono, bis, tris... -azo olarak adlandırılırlar. Azo grupları, başlıca benzen ve naftalin halkalarına bağlı olan bileşikleri sentezlenmiş fakat bunun yanı sıra azo grubunun heteroaromatik halkalara ve enol tipinde alifatik gruplara bağlı olduğu azo bileşikleri de sentezlenmiştir [6].

### 2.1.2. Azo bileşikleri ve komplekslerinin kullanım alanları

Azo grubu içeren bileşikler ve bunların kompleksleri, çok farklı amaçlarla kimyanın çeşitli alanlarında kullanıma sahiptir. Boyar madde olarak da kullanılan azo bileşiklerinin metal içeren bazı biyolojik reaksiyonlarda ligand olarak görev yaptığı bilinmektedir. Azo kompleksleri son zamanlarda oldukça fazla ilgi çekmektedir, bunun nedeni ise ışığa karşı daha kararlı olmaları, sübstitüent gruba bağlı olarak dalga boyu kontrollerinin daha kolay yapılabilmesi, çok iyi termal kararlılığa sahip olmaları ve birçok organik çözücüdeki çözünürlüklerinin iyi olmasıdır. Azo grubuna orto-sübstitüe bir aromatik grupların bağlı olduğu ligandlar, geçiş metalleri ile oldukça kararlı ve renkli kompleksler oluşturabilmektedir. Bu komplekslerde metal-ligand oranı 1:1 veya 1:2 olabilmektedir. Bu bileşikler, oluşturduğu şelatların kararlılığı nedeniyle ayırma ve ekstraksiyon işlemlerinde tercih edilmekte özellikle de HPLC ve kapiler elektroforez yöntemlerinde metallerin ayrılması ve tayininde ligand olarak kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, azo bileşiklerinin metal komplekslerinde heterohalkalı yapılar içermesi bazı avantajlar sağlamaktadır. Bunlardan bazılarının azo grupları fotokromik özellik gösterir, yükseltgenme indirgenme

özellikleri vardır, pH'ya karşı hassastır, azo merkezinde düşük enerji seviyeli  $\pi^*$  molekül orbitallerinin bulunması sebebiyle düşük yükseltgenme basamağındaki metaller ile kararlı kompleksler oluştururlar [40-44].

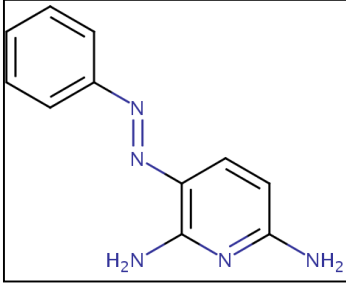
Ligandlarda azo imin ( $N=C-N=N^-$ ) grubunda bulunan elektron verici azot atomundan dolayı bu tür ligandlar kuvvetli  $\pi$  asitliği ve zayıf  $d$  verici özelliği kazanırlar. Bu özellikleri dolayısıyla da düşük yükseltgenme basamağındaki metaller ile kararlı kompleksler oluşturabilirler [45,46]. Organik ligandların heterosiklik halkasındaki heteroatomlar, halka yapısı ve süstitüentler değiştirildiğinde komplekslerin  $\pi$  asitliği, fiziksel ve kimyasal özellikleri etkilenmektedir. Azo grubu içeren bileşiklerinin DNA, RNA inhibisyonu, protein sentezleri, azot bağlayıcı ve karsinogenezis olarak da birçok biyolojik reaksiyonda kullanıldığı bilinmektedir [47].

### **2.1.3. Azo bileşiklerinin spektroskopik özellikleri**

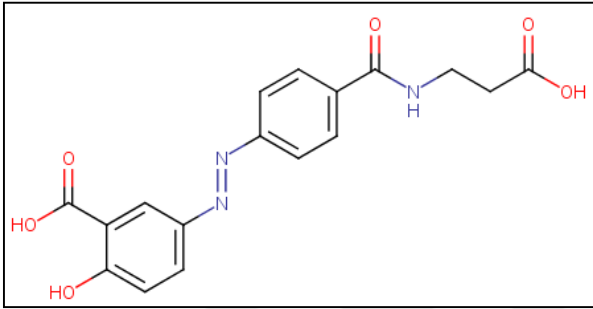
Azo boyar maddelerde kromofor ve oksokrom grupların varlığı bu grupların görünür bölgede ışık absorblama yeteneklerini sağlar.  $R-N=N-R$  kromofor grubu  $\lambda_{\text{mak}}$  252-371 nm ( $\sigma \rightarrow \pi^*$ ) civarında absorpsiyon yapar. Azo boyarmaddelerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan en iyi yöntemlerden biri NMR yöntemidir. Bu yöntemle molekülün yapısındaki protonların yerleri ve sayıları belirlenerek yapı aydınlatılır. Ancak, özellikle paramanyetik metal komplekslerin yapısı karmaşık olduğundan yapı aydınlatılmasında NMR dışında elementel analiz, infrared ve kütle spektroskopisi, X-ışını kırınımı teknikleri, manyetik ölçümler de yaygın şekilde kullanılmaktadır [48-50].

### **2.1.4. Azo grubu içeren ilaçlar**

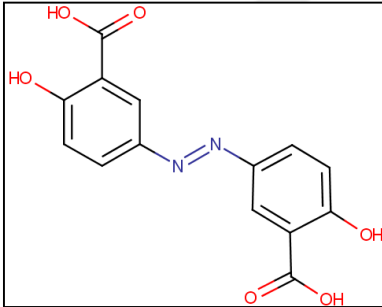
Azo grubu içeren ilaçların içerisinde genelde fenilazopiridin, sülfasalazin, balsalazid ya da olsalizin bulunmaktadır. Fenilazopiridin dışındaki ilaçlar 5-aminosalisiklik asit türevleridir. Şekil 2.6-2.9'da açık yapıları gösterilmiştir [51,52].



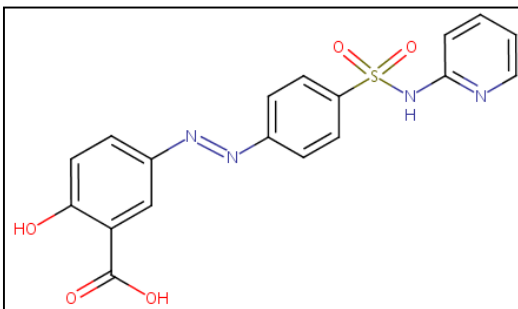
Şekil 2.6. Fenazopiridin'in açık yapısı



Şekil 2.7. Balsalazid'in açık yapısı



Şekil 2.8. Olsalazin'in açık yapısı



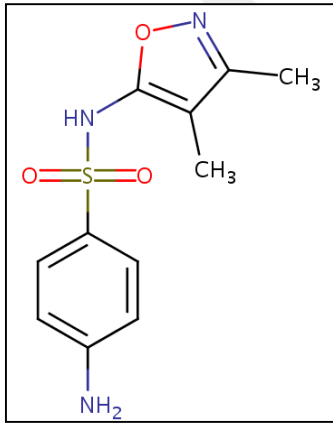
Şekil 2.9. Sülfasalazin'in açık yapısı

### Fenilazopiridin içeren ilaçlar

AZO-standard, azosilin, uriseptin, azo gantrisin, baridium, prodium, pyridiate, pyridium, sedural, uristat, urogesic ve viridium örnek olarak verilebilir.

#### *AZO gantrisin®*

Fenazopiridin (Şekil 2.6) ve Sülfisoksazol (Şekil 2.10) etken maddelerini içeren bir ilaçtır. *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* ve *Staphylococcus aureus* gibi duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolları enfeksiyonlarının başlangıç tedavisi; sistit, prostatit, üretrit, özellikle ağrı ve yanma semptomların giderilmesi; ürolojik müdahaleler, kateterizasyon ve sistoskopi sonucu görülebilecek idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılır [53].

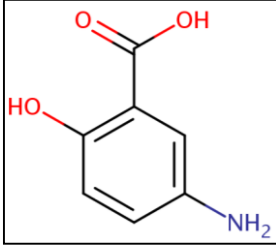


Şekil 2.10. Sülfisoksazol'ün açık yapısı

#### 5-ASA (5-aminosalisiklik asit) türevleri

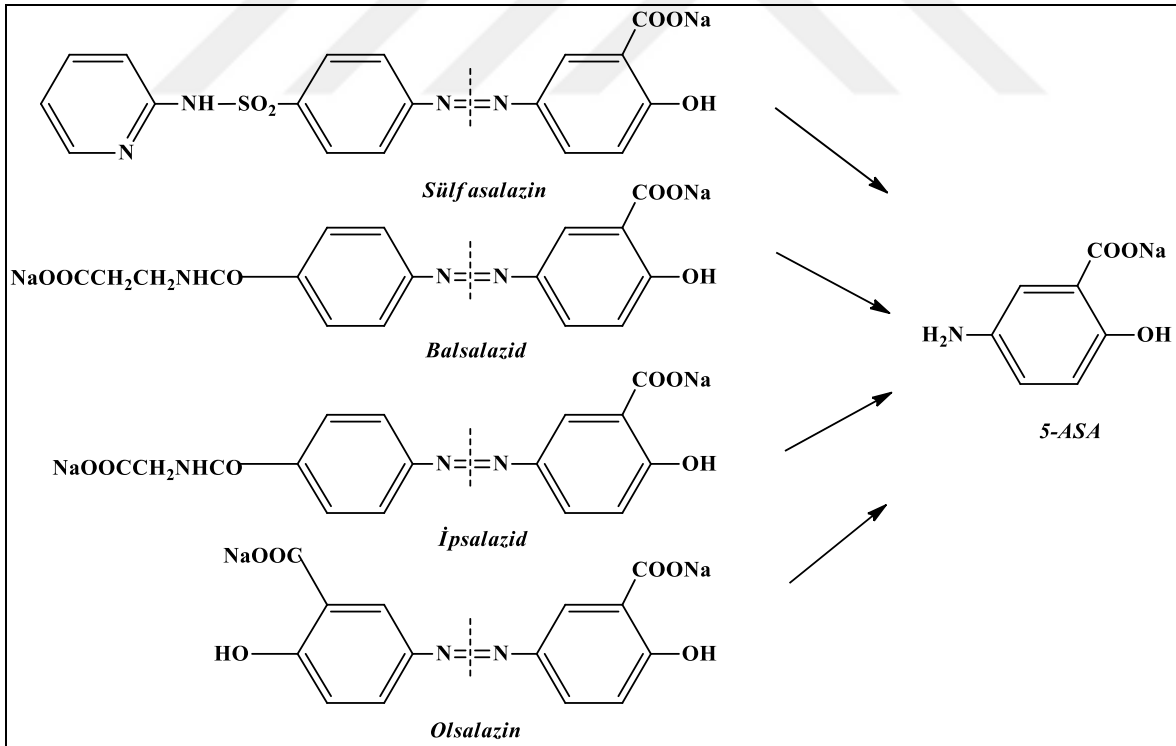
5-ASA (Şekil 2.11), 5-(meta) pozisyonunda bir amino grubu içeren salisilik asidin bir analogudur ve 5-aminosalisilik asit olarak adlandırılır. Bu bileşik antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılır. Daha az toksik taşıyıcı parça içeren ilaçlara ihtiyaç duyulduğu için, taşıyıcı molekülleri değiştirilerek azo bağları içeren ön ilaçlar (ön ilaç; ana etkin maddenin farmakolojik olarak aktif olmayan bir türevi, başka bir deyişle etkin maddenin taşıyıcı moleküllerle hazırlanan konjugatı) geliştirilmiştir [54].





Şekil 2.11. 5-ASA'nın açık yapısı

Azo bağları, azo molekülünün en kararsız bölümünü oluşturur ve bu bağlar memelilerde kolayca enzimatik bozulmalara yol açar. Bu bağlar indirgenebilir ve bölünebilir, sonucunda molekül iki parçaya ayrılarak iki farklı tersiyer amin oluşur. Bu reaksiyon azoredüktaz enzimi tarafından gerçekleşir. Bu enzim, özel bir enzim olmayıp çeşitli mikroorganizmalarda ve memelilerde mevcuttur. Azo boyar maddelerinin bölünmesinden sonra aromatik amin bileşiklerinin bağırsakta emilimi gerçekleşir ve idrarla vücuttan dışarı atılır [55]. Taşıyıcı molekülleri değiştirilen ve barsakta bakteriyel değişime uğrayarak 5-ASA'yı oluşturan bazı ilaç etken maddeleri Şekil 2.12'de verilmektedir [56].



Şekil 2.12. Sülfasalazin, balsalazid, ipsalazid ve olsalazin'den 5-ASA oluşumu

### Sülfasalazin içeren ilaçlar

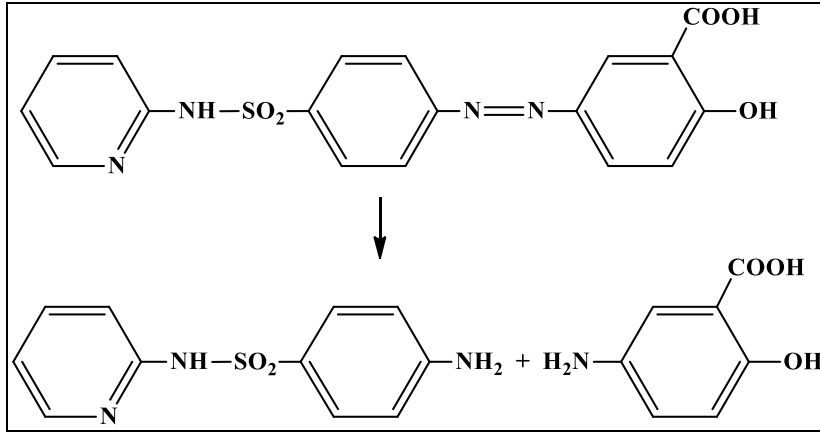
Asasurfan, azulfın, bomecon, eminaryrin, lanofen, lazafin, pleon, reumazin, salasopyrine, salazidin, salazopirina, salazoprin, salazopyrin, ve zopyrin örnek olarak verilebilir.

Sülfasalazin, bir antibiyotik olan sülfapiridin'e azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asit'in (5-ASA) birleşmesiyle oluşur. Bu bileşikteki sülfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif kısım 5-ASA'dır [57]. Azoredüktaz enzimi aracılığıyla sülfasalazin ve 5-ASA arasındaki azo bağı parçalar ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sülfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın % 25 kadarı kolondan emilir, geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır. Kolonda açığa çıkan mesalamin (5-ASA) sülfapiridin sağaltım etkilerine sahiptir ve sülfapiridin yan etkilerini içermez. İlacın etkili maddesinin salisilat bölümü olduğunun gösterilmesi; 5-ASA ilacının geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

### *AZULFİDİN®*

Sülfasalazin (Bkz. Şekil 2.9) etken maddesi içeren bir ilaçtır. Romatoid artirit ve antiinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır. Barsakta yer alan azoredüktazlar tarafından azo bileşiklerinin parçalanması en fazla çalışılan bakteriyel metabolik işlemdir. Çünkü azoredüktaz enzimi barsakta diğer enzimlere oranla daha çok bulunmakta, hem intrasellüler hem de ekstrasellüler redüksiyon gözlenebilmektedir.

Yapılan çalışmalar sülfasalazin'in 5-ASA için önilaç etkisinde olduğunu göstermektedir. 5-ASA tek başına kullanıldığında ince bağırsaklarda yüksek oranda ve hızlıca absorbe olmakta ancak etkisini göstermemektedir. Sülfapiridin ise önilaç ile birlikte oluşturduğu 5-ASA'yı barsağa kadar taşımaktadır. 5-ASA ile sülfapiridin arasındaki azo-bağı (-N=N-) barsakta azoredüktaz tarafından parçalanmaktadır. Şekil 2.13'te hidrosalazinin parçalanması ve ürünleri verilmektedir [58,59].



Şekil 2.13. Hidrosalazinin parçalanması ve ürünleri

### Balsalazid içeren ilaçlar

#### *COLAZAL™*

Colazal'ın etken maddesi balsalazid disodyum'dur. (Bkz. Şekil 2.7). Barsakta enzimatik olarak parçalanarak mesalamin yani 5-aminosalisilik asit (5-ASA) oluşur, antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılır [60].

### Olsalazin içeren ilaçlar

#### *DİPENTUM®*

Dipentum'un etken maddesi olsalazin sodyum'dur. (Bkz. Şekil 2.8). Ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ilaçtır ve özellikle Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılık görülen hastalarda kullanılır [61].

## **2.2. Schiff Bazları**

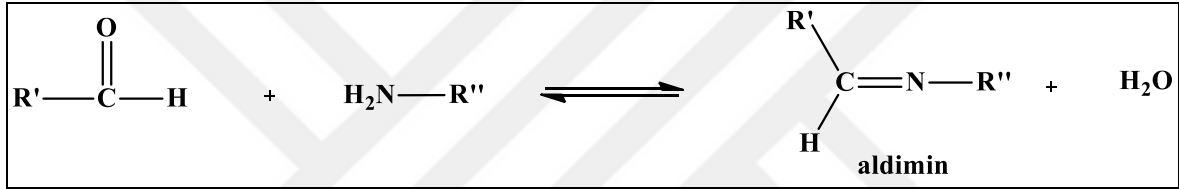
İlk kez 1869 yılında Alman kimyager Hugo Schiff (1834-1915) tarafından Schiff bazları sentezlendi ve ilerleyen yıllarda schiff bazları ve onların geçiş metali kompleksleri büyük önem kazandı [62]. İlk kez 1932 yılında Paul Pfeiffer (1875-1951) Schiff bazlarını ligand olarak kullandı. Son 30 yıl içinde Schiff bazları ve kompleksleri üzerine çok sayıda ilgi çekici çalışmalar yapılmıştır [63].

### **2.2.1. Schiff bazlarının özellikleri**

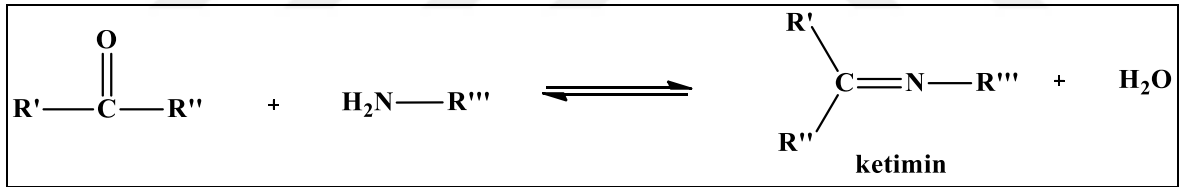
Schiff bazları, organometalik bileşiklere nükleofilik katılmada, halka katılma reaksiyonlarında ve lipoksigenaz inhibitörleri, antibiyotik, antiflojistik, antialerjik,

antitümör ajanları gibi önemli ilaçların sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılırlar [64,65].

Schiff bazları yapısal ve biyolojik özelliklerinden dolayı koordinasyon kimyasında önemli bir yere sahiptir. Schiff bazları, primer aminlerin karbonil bileşikleri ile verdiği katılma tepkimesi sonucunda oluşan bileşiklerdir. Karbonil bileşikleri (C=O) olan aldehit ve ketonlar amin grupları ile katılma reaksiyonları verir ve karbon azot çift bağı (RC=NR') meydana gelir (R ve R' alkil veya aril sübstitüentleridir). Bu bağa imin veya azometin bağı denir. Karbonil bileşiği, aldehit ise oluşan bağ azometin (aldimin), keton ise oluşan bağ imin (ketimin) adı verilir. Aldimin oluşum tepkimesi Şekil 2.19'da ve ketimin oluşum tepkimesi Şekil 2.20'de gösterilmiştir [66-69].



Şekil 2.14. Aldimin oluşum tepkimesi



Şekil 2.15. Ketimin oluşum tepkimesi

1950'li yıllarda koordinasyon kimyası büyük gelişmeler göstermiştir. Sonraki yıllarda kompleksler üzerine yapılan araştırmalar, metaller ve ligandlar arasındaki metal-karbon ve metal-metal bağları birçok inorganik kimyacının dikkatini çekmiştir [70]. Schiff bazlarının metal iyonları ile kompleksleşme yeteneğinden dolayı analitik amaçlı kullanılmaktadır. Uzun zamandır nikel tayininde kullanılan dimetilioksim, bakır tayininde kullanılan salisilaldoksim gibi organik çöktürücüler buna en iyi örnektir. Bu nedenle koordinasyon kimyası çalışmalarıyla analitik kimya çalışmaları çoğu kez iç içedir [71,72].

### 2.2.2. Schiff bazlarının sınıflandırılması

Schiff bazları, yapılarında bulunan N, S, O gibi donör atomlar vasıtasıyla rahatlıkla kompleks yapısı oluşturabilmektedir. Donör atomlarının türü ve sayısı, kompleks yapısı ve

çeşitliliği üzerine büyük etkiye sahiptir, ancak oluşan komplekslerin yapısı sadece donör atomlarına değil reaksiyona giren metal tuzu ve ligand türü ile bileşim oranlarına bağlıdır. Schiff bazları, şelatlaşmaya katılan donör atomlarına göre NO, ONO, ONN, ONNO, ONS, SNNS, NNN, NNNN, NNNNNN(N6) tipi ligandlar olarak sınıflandırılabilir [73-82]. Bu tür şelatasyona sahip Schiff bazlarına ait örnekler aşağıda verilmiştir.

#### NO tipi Schiff bazları

p-Metoksisalisilaldehit ve 2-(metiltiyometil)anilin'in katılma tepkimesi ile oluşan 2-((2-((metiltiyometil)fenilimino)metil)-5-metoksifenol NO tipi Schiff bazına örnek olarak verilebilir (Bkz. Şekil 2.16) [73].

#### ONO tipi Schiff bazları

2-Hidroksi-naftalen-1-karbaldehit ve antranilik asit'ten oluşan 2-[(2-hidroksi-naftalen-1-ylmetilen)-amino]-benzoik asit ONO tipi Schiff bazlarına örnek olarak verilebilir (Bkz. Şekil 2.16) [74].

#### ONN tipi Schiff bazları

N-(Glisil)- $\alpha$ -pikolilamin ile salisilaldehitten oluşan ürün N-(salisilideniminoaset)- $\alpha$ -pikolil bileşiği, ONN tipi Schiff bazı komplekslerine örnektir (Bkz. Şekil 2.16) [75].

#### ONNO tipi Schiff bazları

2-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit ve 1,2-diaminobenzen'in kondenzasyon tepkimesi ile oluşan N,N'-bis(2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit)benzen-1,2-diamine ONNO tipi Schiff bazlarına örnek olarak verilebilir (Bkz. Şekil 2.16) [76].

#### ONS tipi Schiff bazları

5-Bromo-2-hidroksi benzaldehit ve 2-(Benziltiyio) anilin'in kondenzasyon tepkimesi ile oluşan 5-bromoN-[(2-benziltiyio)-fenil] salisilaldimin üç dişli ONS tipi Schiff bazlarına örnektir (Bkz. Şekil 2.16) [77].

### SNNS tipi Schiff bazları

Ftaladehit ve 4N-metil-3-tiyosemikarbazitin kondenzasyon tepkimesi ile oluşan ftalaldehit bis(S-metilditiyokarbazonat) dört dişli SNNS tipi Schiff bazlarına örnektir (Bkz. Şekil 2.16) [78].

### NNN tipi Schiff bazları

2,6-Dikloropiridin ve 3,4,5-trimetilpirazol'un kondenzasyon tepkimesi ile oluşan 2,6-bis(3,4,5-trimetilpirazol)piridin üç dişli NNN tipi Schiff bazlarına örnektir (Bkz. Şekil 2.16) [79].

### NNNN tipi Schiff bazları

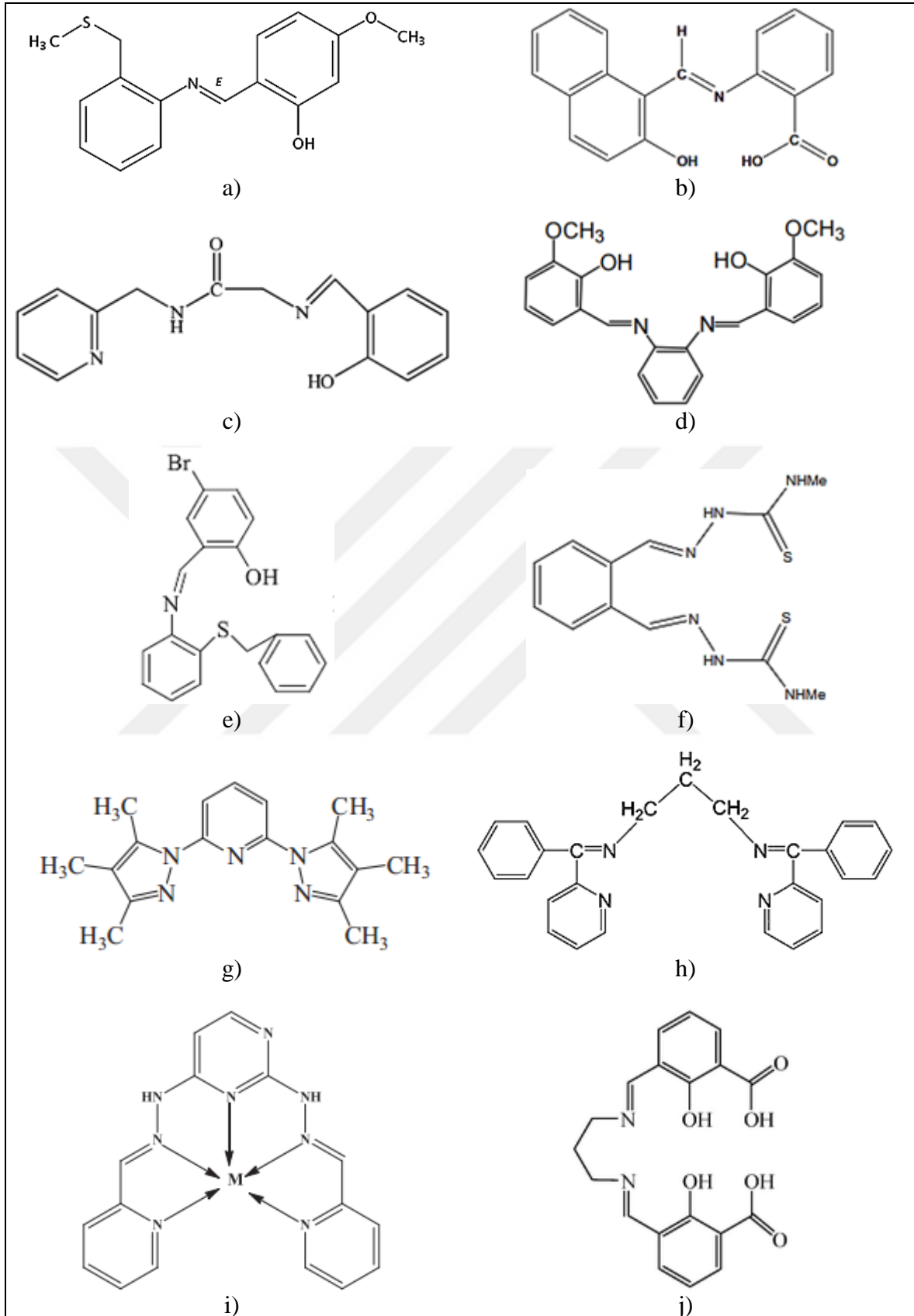
2-Piridil keton ve propan-1,3-diamin'in kondenzasyon tepkimesi ile oluşan N,N'-bis-(piridin-2-yl-benziliden)-propan-1,3-diamin dört dişli NNNN tipi Schiff bazlarına örnektir. (Bkz. Şekil 2.16) [80].

### NNNNN (N6) tipi Schiff bazları

2,4-Dihidrazino pirimidin ve piridin-2-karbaldehit'in kondenzasyon tepkimesi ile oluşan 2,4-bis[2-(piridin-2-ylmetiliden) hidrazinil] pirimidin altı dişli N6 tipi Schiff bazlarına örnektir (Bkz. Şekil 2.16) [81].

### Kompartıman tipi Schiff bazları

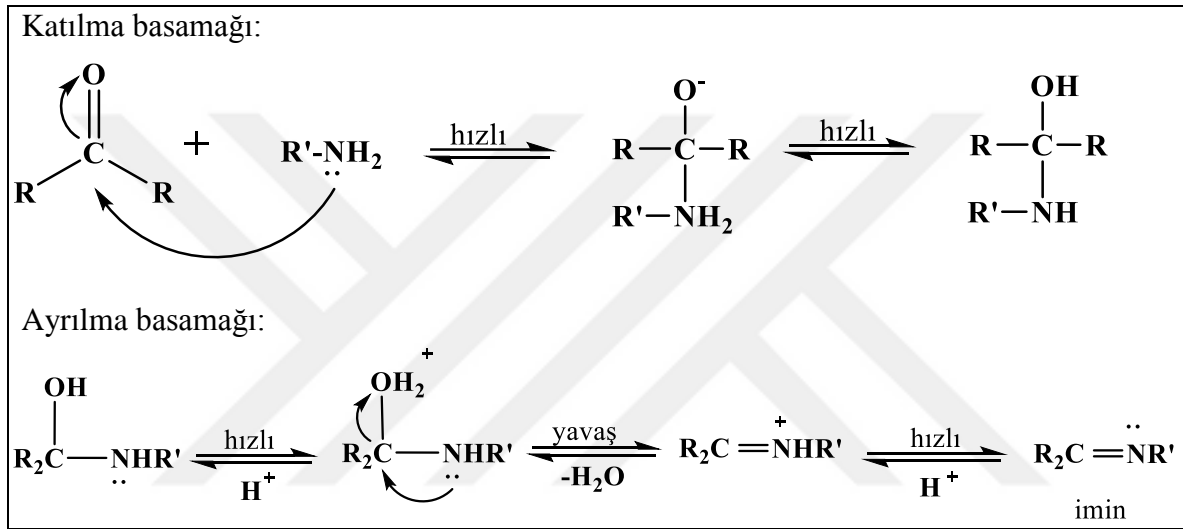
Schiff bazı ligandları iki metali bir arada tutabilirler. Metalleri yan yana tutabilen ligand çeşitleri kompartıman olarak adlandırılır. Bu tip ligandlar örnek olarak 2,6-diformil-4-metilfenol ve 3-formil-salisilik asit'in kondenzasyon tepkimesi ile oluşan schiff bazı verilebilir (Bkz. Şekil 2.16) [82].



Şekil 2.16. Schiff bazı tipleri a) NO b) ONO c) ONN d) ONNO e) ONS f) SNNS g) NNN h) NNNN i) N6 j) Kompartıman

### 2.2.3. Schiff bazlarının oluşum mekanizması

Schiff bazlarının sentezi için çeşitli sentez yöntemleri bulunmaktadır. Schiff bazları diğer adıyla iminler (CH=N) primer amin grubu içeren bileşiklere aldehit veya ketonların katılarak su ayrılması sonucu elde edilebilir. Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin tepkimesinden elde edilen Schiff bazlarının sentezi iki ana basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondensasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği, ikinci basamakta ise ara bileşiğin dehidratasyonundan Schiff bazı oluşur [83].



Şekil 2.17. Schiff bazı oluşum mekanizması

İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden daha az reaktiftirler. Katalizör kullanarak yüksek reaksiyon sıcaklığında ve çok uzun reaksiyon süresinde oluşan suyun uzaklaştırılmasıyla hidroliz olması engellenebilir [84] ve yüksek verimle Schiff bazları elde edilebilir. Ketonların daha az reaktif oluşları, aldehitlere nazaran sterik bakımdan engelli bir yapıda olmasıyla açıklanabilir. Alifatik aldehit, aromatik aldehit, aromatik keton ve alifatik ketonların aynı primer aminle verdikleri reaksiyonların hızları karşılaştırıldığında reaksiyon hızı sıralaması; aromatik aldehit > alifatik aldehit > alifatik keton > aromatik keton olarak bulunmuştur.

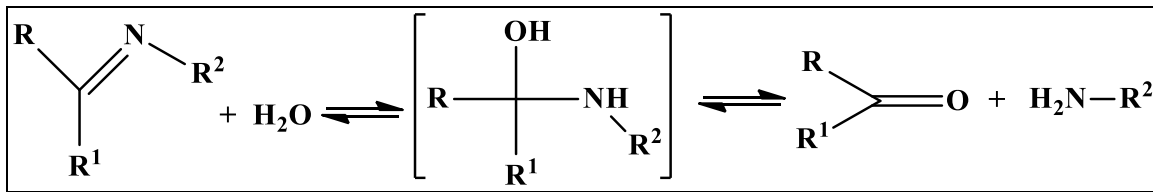
Schiff bazları çoğunlukla kristal yapıları bileşiklerdir. Bu sebeple keskin bir erime noktasına sahiptirler. Fakat alifatik aminlerden elde edilen iminlerin bazıları yağimsidir ve bunlar bozunmadan destillenebilirler. Zayıf bazik özelliğe sahip olan bu bileşiklerin tuz oluşturma özellikleri düşük olmakla birlikte kuvvetli asitlerde çözümleri mümkündür [85].



İminler bir  $sp^2$  karbon atomu ve bir  $sp^2$  azot atomunun düzlemsel üç köşeli yapısına sahiptir. Her biri diğer atomla bir  $\sigma$  bağı oluşturmak için bir  $sp^2$  orbitalini ve bir  $\pi$  bağı oluşturmak için dik p-orbitalini kullanır. Karbon diğer iki  $sp^2$  orbitalini azot ise birini gruplarla bağ yapmada kullanır. Ayrıca azot atomu üzerinde bir serbest elektron çifti vardır [86].

#### 2.2.4. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi

İmin oluşumu bir takım denge reaksiyonları içerir ve sonunda su ayrılarak ürün oluşur. İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'da yavaştır ve genel olarak pH 4-5 arasında en hızlı gerçekleşir. Bunun sebebi ise önerilen mekanizmada yavaş basamak, protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Asit, alkol grubunu protonlayarak, zayıf bir ayrılan grubu (-OH grubu) iyi ayrılan gruba ( $OH_2^+$  gruba) çevirir. Eğer hidronyum iyonu derişimi çok yüksekse tepkime daha yavaş ilerler. Çünkü aminin kendisi önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkidir. Hidronyum iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar çünkü protonlanmış aminoalkol derişimi azalır. Bu sebeple seyreltik sulu asit veya bazik ortamlarda reaksiyon geri çevrilebilir ve başlangıç ürünleri olan aldehit veya keton bileşiği ve amin bileşiği yeniden meydana gelir (Şekil 2.18). Böylece pH'ın 4-5 arasında olması en uygun olanıdır [87,88].



Şekil 2.18. Schiff bazlarının hidrolizi

#### 2.2.5. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

Günümüzde Schiff bazı kompleksleri biyokimya, tıp, sanayi, çevre kimyası, elektronik ve optik alanlarda kullanılmaktadır [83,89,90]. Azo bağı Schiff bazı (imin) geçiş metal komplekslerinin elektronik ve optik özelliklerinin yanı sıra yapı-redoks ilişkileri, mezogenik karakterlerinden dolayı geniş uygulama alanlarına sahiptir [91]. Schiff bazı ilaç, sentetik patlayıcı olan siklonit (RDX)'in hazırlanmasında, lastiğin volkanizasyonunda hızlandırıcı ve ayrıca antioksidan olarak kullanılır [92]. Genelde renksiz saydam katılar

olmasına rağmen bazıları renklidir. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde (fenilen mavisi, naftol mavisi gibi), parfüm ve ilaç endüstrisinde oldukça fazla kullanılmaktadır. Ayrıca, biyokimya ve analitik kimyada gittikçe önem kazanmaktadır. Bu bileşiklerin enzimatik reaksiyonlarda kullanımının yanı sıra bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanım alanına sahiptir. Oluşan Schiff bazları keskin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle de metal miktarlarının tayininde de kullanılmaktadırlar. Schiff bazı metal komplekslerinin ligandlarına göre daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiği saptanmıştır [93,94].

### 2.2.6. Schiff bazlarının Spektroskopik Özellikleri

Schiff bazlarının IR spektrumlarında görülen başlıca karakteristik pikler C=N (imin) gerilme titreşimi, O-H gerilme ve eğilme titreşimi, imin karbonundaki CH titreşimidir. Ayrıca orto-hidroksi grubu hidrojeni ile imin azotu arasındaki muhtemel hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanan OH gerilme titreşimindeki kaymalar da göz önüne alınması gereken özelliklerdir [71,95]. Schiff bazlarında C=N gerilme titreşimleri genellikle 1610-1640  $\text{cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmektedir. Fakat imin grubuna bağlı metilen grubu taşıyan Schiff bazlarında bu pik 1625-1640  $\text{cm}^{-1}$  de, metilen grubu taşımayanlarda yani doğrudan aromatik halkaya bağlı olanlarda ise 1600-1627  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmektedir. Schiff bazı komplekslerinin IR spektrumlarında karakteristik bazı piklerin kaybolduğu ya da yerlerinin değişmektedir. Buna göre C=N titreşim piklerinin kompleks oluşumunda 1025  $\text{cm}^{-1}$  dalga sayısı kadar daha düşük dalga sayılarına kaydığı gözlenmiştir. Bu durum, imin grubuna ait çifte bağı elektron yoğunluğunun azalması ile ilgilidir. Ayrıca ligandın IR spektrumunda, kompleks oluşumuyla gözlenen yeni pikin imin azotu ile metal koordinasyonuna ait M-N gerilme titreşimidir [96]. Genellikle 3500  $\text{cm}^{-1}$  de görülen O-H titreşimleri, O-H grubunun hidrojen bağı vermeye yatkın olmasından dolayı 2700  $\text{cm}^{-1}$  e kadar kaymaktadır [97,71]. Literatürde halka deformasyon titreşim piklerine de rastlanmıştır. Bu tip titreşimler ilk olarak Nakamoto tarafından bakır ve demir(II)'nin asetilaseton ile verdiği komplekslerde ve asetilasetonun kendisinde gözlenmiştir. Ayrıca Schiff bazlarına metal bağlanması durumunda ise bu piklerin tamamen ortadan kaybolması kompleksin oluştuğunu gösteren önemli bir kriterdir [98]. Metal komplekslerinde imin

azotundan bağlanma ile donör atom üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması çifte bağı zayıflatır ve  $\nu(\text{C}=\text{N})$  titreşimi düşük frekansa kayar.

$^1\text{H-NMR}$  çalışmaları, imin ve bağlı gruplara ait kimyasal kayma değerlerinin tespitine yöneliktir. İmin protonuna ait pik düşük alanda singlet olarak gözlenir ve kimyasal kayma değeri ( $\delta$ , ppm) bağlı aromatik gruplardan daha yüksektir. Turan ve arkadaşları sentezledikleri 4-[(3-Bromofenil)diazenil]-3-(2-hidroksibenzilidenamino)-1*H*-pirazol-5-ol isimli Schiff bazına ait  $^1\text{H-NMR}$  de imin protonunu 9,50 ppm de,  $^{13}\text{C-NMR}$  de imin karbonunu 161,80 ppm de ve IR spektrumunda ise  $\nu(\text{CH}=\text{N})$  gerilme titreşimini  $1678\text{ cm}^{-1}$  de tespit etmiştir. [99]

Schiff bazlarının UV-görünür bölge spektrumlarında imin grubunun  $\pi\rightarrow\pi^*$  geçişine ait absorpsiyon pikleri UV bölgede 200-300 nm aralığında gözlenmektedir. Metal komplekslerinde  $\pi\rightarrow\pi^*$  geçişlerinin yanı sıra  $\text{L}\rightarrow\text{M}$  veya  $\text{M}\rightarrow\text{L}$  yük transfer geçişleri görünür bölgede 400 nm civarında gözlenmektedir. Geçiş metallerinde d-d geçişleri ( $d^5$  ve  $d^{10}$  hariç) 400-1200 nm aralığında gözlenmektedir.  $d^9$  elektron dizilişindeki dörtlü koordinasyona sahip Cu(II) komplekslerinde d-d geçişi 600 nm de gözlenmektedir [95].

### 2.3. Kanser Hakkında Genel Bilgi

Kanser terimi ilk defa Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-377) organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanılmıştır. Vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülseratif olan, kırmızı, sıcak, ağrılı, diğerlerinden farklı karakterde olup daha yavaş büyüyen şişliklere Hipokrat, “karkinos” ya da “karkinoma”, Galen (M.S. 2. yüzyıl) ise yengece benzettiği görünümü nedeni ile “kanser” adını verdi. Yunan tıbbında, “praeter naturam” adı verilen anormal patolojik büyüme ise tümör olarak adlandırıldı [100]. Kanser, hücre döngüsünün kontrolündeki işlev bozuklukları ve mutasyonların birikimi nedeniyle ölmesi gereken hasarlı ve mutant hücrelerin hücre döngüsü boyunca ilerleyerek meydana gelen genetik ve/veya epigenetik değişiklikleri biriktirmesi sonucunda ortaya çıkabilen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [101,102]. Genomda meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak, normal hücrelerde malign özelliklerin artması sonucunda kanserin oluştuğu bilinmektedir. DNA hasarı, replikasyon hataları ve metabolizmada oluşan zararlı yan ürünler gibi iç etmenler ya da iyonize radyasyon, UV ışınları ve karsinojenler gibi dış etmenler kansere neden olmaktadır [103].

### **2.3.1. Kanser çeşitleri**

Çoğalan hücrenin kaynağına, tipine ve oluştuğu organa göre kanserin çok çeşitli şekilleri vardır ve ayrıca 200 den fazla kanser çeşidi bulunmaktadır.

#### İyi huylu tümör (Benign)

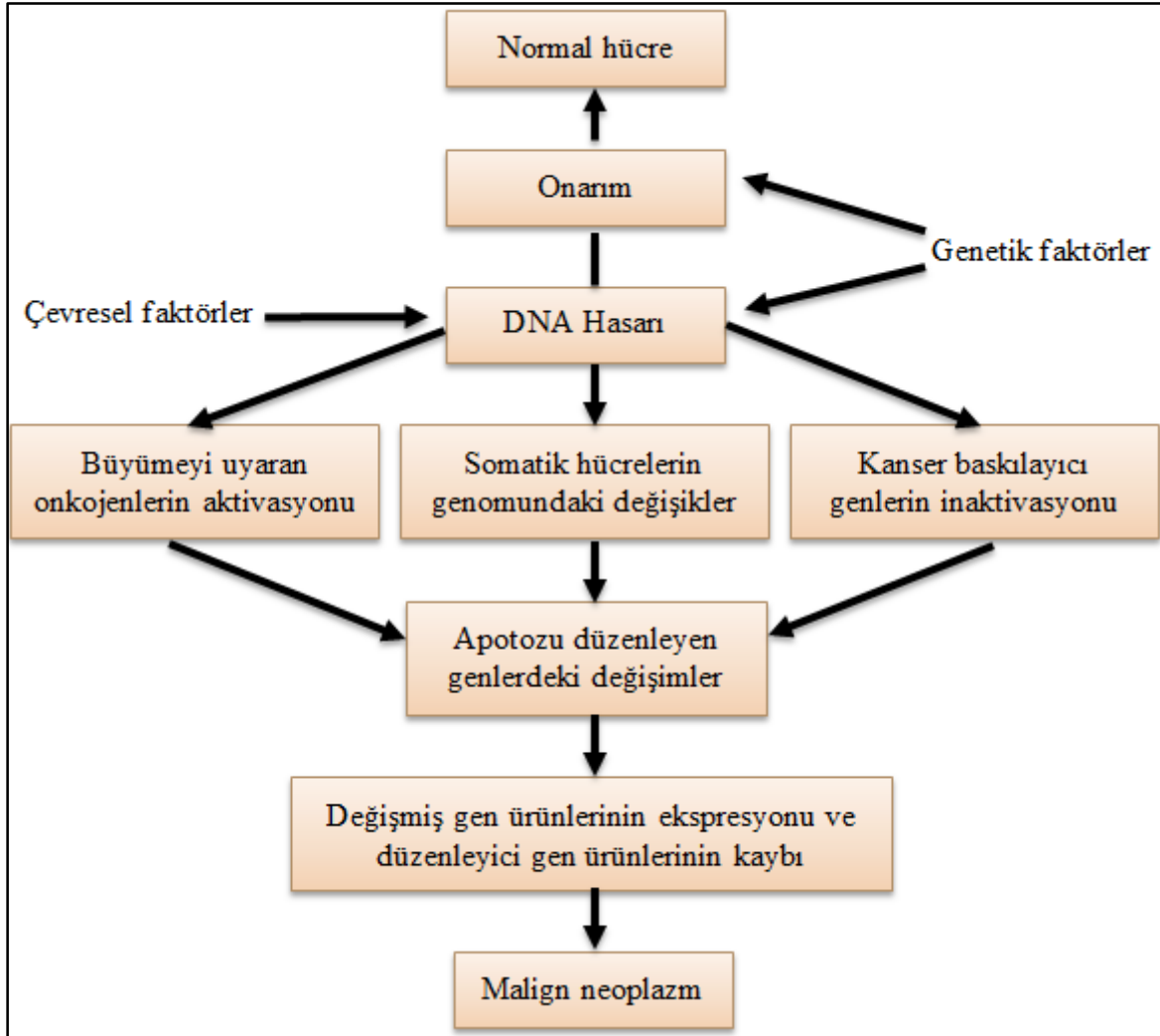
Başlangıç noktalarıyla sınırlı kalarak oldukça yavaş çoğalan hücrelerden meydana gelen tümördür. Bunlar vücudun diğer bölgelerine yayılma göstermezler. Cerrahi müdahale ile tamamı çıkarılırsa tekrar oluşma ihtimalleri oldukça azdır. Kistler, siğiller ve benler bu grupta yer almaktadır.

#### Kötü huylu tümör (Malign)

Sayılarını çok kısa bir sürede artıran hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler başlangıç noktalarıyla sınırlı kalmayıp diğer doku ve organlara ulaşarak oradaki sağlam hücreleri yok etme eğilimindedir. Bu hücrelerin sahip olduğu normal genetik yapıları bozulduğundan ürettikleri protein çeşidi değişmektedir. Ayrıca bu hücreler sayılarını çok hızlı bir şekilde artırma eğilimine sahip olduğundan kanserin tedavi sürecini zora sokmaktadırlar. Bu özellikleri sayesinde patolojik olarak diğer hücrelerden kolayca ayırt edilebilirler [104].

### **2.3.2. Kanser oluşumu**

Kanserli hücreler vücut içerisinde kısa sürede gelişimlerini tamamlayamaz. Sağlıklı bir hücrenin kanserli hücreye dönüşme işleminden önce sahip olduğu genetik bilgisinde birçok önemli değişikliğin olması gerekmektedir. Meydana gelecek her genetik değişiklik hücreyi biraz daha kanserli hücre olma yolunda ilerletecektir. Bütün hücreler farklı genetik özelliklere sahip olduklarından her hücrenin kanserleşme süreleri de birbirlerinden farklı olacaktır [104].



Şekil 2.19. Kanser patogenezinin basitleştirilmiş şekli

### 2.3.3. Kanser evreleri

Kanserin vücuttaki ilerleyişi 4 evrede gerçekleşir. Birinci evre, başladığı yerde sınırlı kalmış çevre ortama geçmemiştir. İkinci evre, başladığı ortamdan etrafındaki dokulara ve çıktığı yörenin lenf yollarına doğru ilerlemiştir. Üçüncü evre, bölgesel dokulara ve lenf bezlerine tam yayılmıştır. Dördüncü evre, kan ve lenf yoluyla diğer dokular ve organlara ulaşmasıyla metastaz denilen olay gelişmiştir [104].

### 2.3.4. Kanser tedavisi

Günümüzde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi, hormon ile standart tümör tedavileri devam etmektedir. Yeni tedavi yöntemleri (immünoterapibiyolojik tedavi, anjiogenez inhibitörleri, sinyal ileti sistemi inhibitörleri, gen tedavisi vb.) mevcuttur. Bunun yanında radyoloji ve patoloji yardımcı rol oynamaktadır. Kanser tedavisinde amaç hastalısız

yaşam, yaşam süresinde uzama ve kaliteli yaşamdır. Cerrahi, radyasyon ve sitotoksik kemoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleri, ne kanseri tamamen yenmeye, ne de hastanın yaşam kalitesine yeterli katkı sağlayamamaktadır. Bu durum kanser hücrelerine selektif etki gösterecek, minimal yan etkiye sahip ve hastanın yaşam kalitesine optimum katkı sağlayacak yeni ajanlara ihtiyacı göz önüne sermektedir. Mevcut tedavilere rağmen kanser hastalarının % 30-40'ı ölmektedir. Derinin bazal hücreli karsinoma ve squamöz kanseri v.b hemen hemen her zaman metastazdan önce tespit edilir ve lokal cerrahi, radyoterapi veya ilaç tedavisi ile tedavi edilebilir. Testiküler kanserler gibi genellikle birkaç geç metastaz yapan öldürücü tümörler, Wilms tümörleri, bazı hemotolojik kanserler mevcut tedavilere mükemmel bir cevap verir [105-109]. Gelişmiş ülke insanların da en önemli sağlık sorunlarının başında kanser ve kanserin tedavisi gelmektedir. Günümüzde, tek başına cerrahi veya radyasyonla tedavi başarısı % 20 iken, kemoterapi ile tedavi başarısı % 75'lere kadar çıkmıştır. Kanserler, önce cerrahi olarak veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya gelişimi yavaşlatılır. Bunu kemoterapi, immünoterapi veya bu tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması takip eder [110,111].

Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globocan 2012 verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2'de verilmiştir [112].

Çizelge 2.1. Erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

Türkiye*	Dünya	IARC (24 ülke)	AB (28 ülke)	ABD
1 Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2 Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3 Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4 Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5 Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

\*Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011

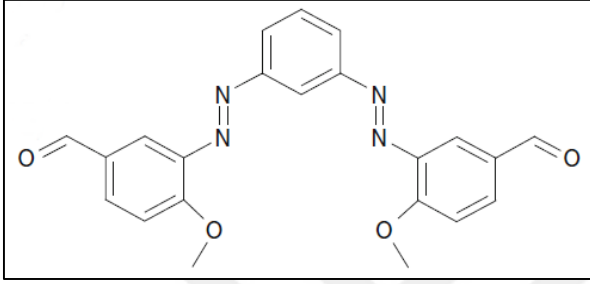
Çizelge 2.2. Kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

Türkiye*	Dünya	IARC (24 ülke)	AB (28 ülke)	ABD
1 Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2 Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3 Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4 Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5 Mide	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

\*Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011

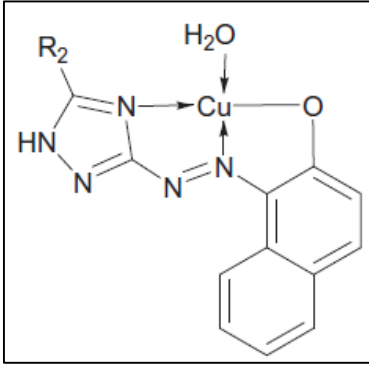
## 2.4. Kaynak Araştırması

Walaa ve arkadaşları, yeni azo grubu içeren liganlar ve bunların Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksinin sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerini insan meme kanserine (MCF-7) karşı çalışmışlardır. Mn(II), Ni(II) ve Zn(II) metal kompleksleri ligandlara nazaran daha yüksek anti kanseri aktivitesi göstermiştir [113].



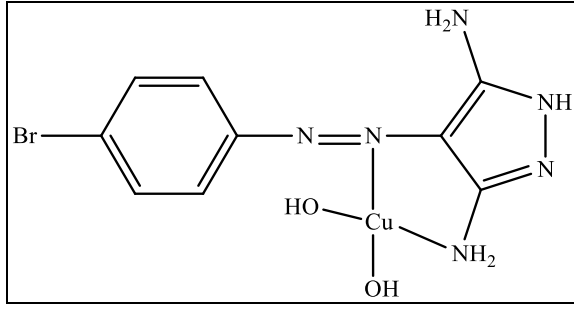
Şekil 2.20. Sentezlenen azo grubu içeren liganın açık yapısı

Gaber ve arkadaşları, triazol ve tiadiazol türevi bileşikler ve Cu(II) kompleksleri sentezlemiş, yapılarını spektroskopik yöntemlerle belirlemiş ve termal özelliklerini incelemiştir [5].



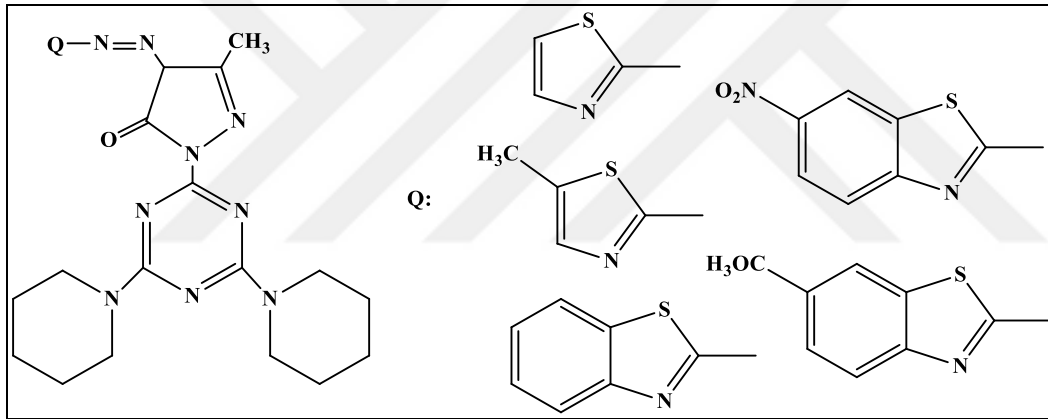
Şekil 2.21. Sentezlenen triazolün bakır kompleksi

Turan ve arkadaşları, 2-(4-bromo-fenilazo)-malononitril ve hidrazin hidrattan türetilen 3,5-Diamino-4-(4-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol bileşiği ve Cu(II), Ni(II), Cd(II) kompleksleri sentezlemiştir. Sentezlenen kare düzlem bakır kompleksinin açık yapısı Şekil 2.23'te verilmiştir. Bu maddelerin elementel analizi, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV-Vis., TGA, DTA analizleri yapılmış ve manyetik özellikleri incelenmiştir [114].

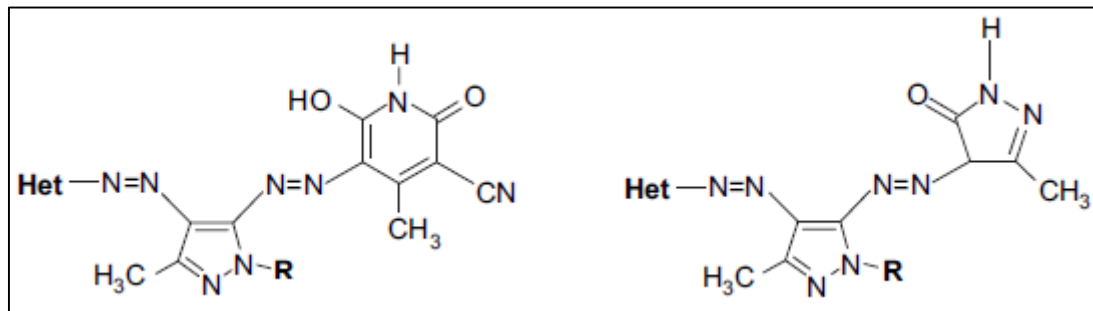


Şekil 2.22. Sentezlenen bakır(II) kompleksi

Karcı ve arkadaşları, yeni azo/disazo pirazolon ve piridon bileşikleri sentezlemiş, yapılarını çeşitli spektroskopik yöntemle aydınlatmıştır. 5-Pirazolon ve 2-piridon türevlerinden elde ettikleri boyarmaddelerinin farklı çözücüler içindeki absorpsiyon spektrumlarını incelemişlerdir [115,116].



Şekil 2.23. Sentezlenen pirazolon bileşiklerinin açık yapısı

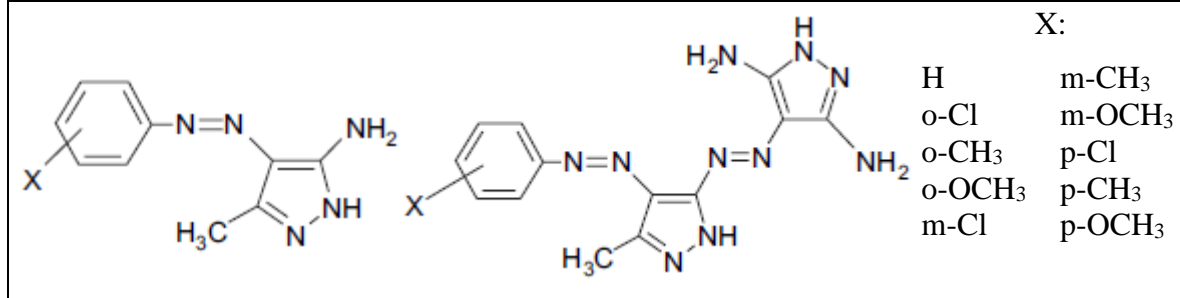


Şekil 2.24. Sentezlenen disazo piridon ve pirazolon türevlerinin yapısı

Ayrıca, heteroaromatik azo-diazo pirazol bileşiklerine eletron çekici ve eletron verici gruplar bağlayarak antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve antifungal aktivite çalışmaları için umut vaat edildiği belirtilmiştir. *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. luteus*, *E. faecium*, *E. coli* ve

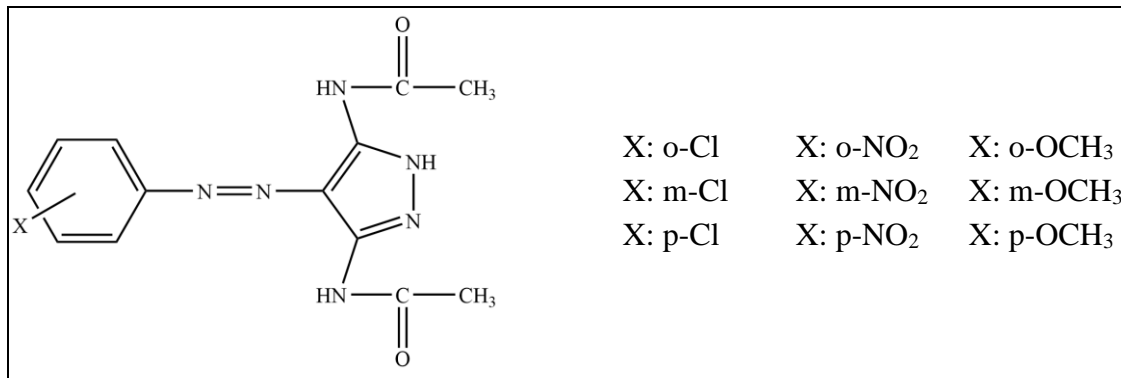


mantara; *C. albicans*, *C. glabrata* karşı antimikrobiyal aktivitelerinin tayininde mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış, bazı bileşiklerin pozitif kontrol “fluconazole” ilacından daha yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [8].



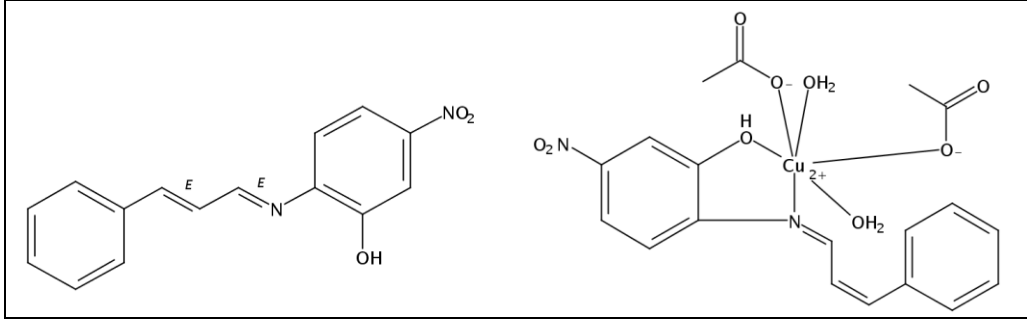
Şekil 2.25. Sentezlenen azo ve diazo pirazol bileşikleri

K. Demirci ve arkadaşları, nitrillerin hidrazin hidratla tepkimesiyle azo pirazol boyar bileşiklerinin çeşitli çözücü ortamlarında boyar özellik için belirleyici olan UV-görünür bölge absorpsiyonunu incelemiştir. Ayrıca azo boyalarının bazı bakteri türleri *B. cereus* (RSKK 863), *S. aureus* (ATCC 259231), *M. luteus* (NRRL B-4375), *E. coli* (ATCC 11230) ve mantar *C. albicans* (ATCC 10239)’a karşı antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon yöntemine göre incelemiş ve bileşiklerin geniş bir aralıkta aktivite gösterdiğini belirlemiştir [2].



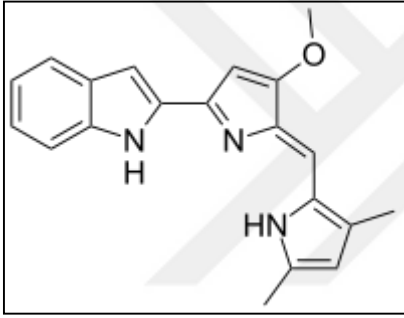
Şekil 2.26. Sentezlenen pirazolerin yapısı

Geweely, Schiff bazı ve metal komplekslerinin (Zn(II), Cu(II), Co(II), ve Ni(II)) maya türlerine karşı sitotoksik ve antitümör aktivitelerinde dâhil olmak üzere antikandidal etkisini belirlemiştir. Yapılan çalışma sonucunda metal komplekslerinin antitümör ve sitotoksik etki gösterdiği, antikandidal ilaç tasarımında kullanılabileceği ve Zn(II) kompleksinin koordinasyon yapısından dolayı daha etkili olduğunu belirtmiştir [117].



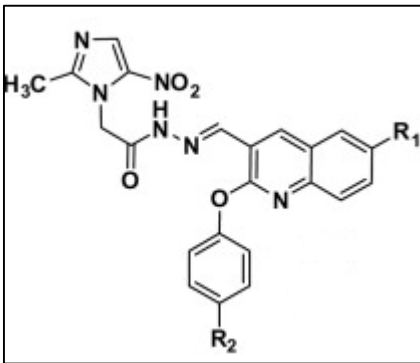
Şekil 2.27. Geewely'in sentezlediği Schiff bazı ve bakır kompleksi

Su ve arkadaşları, indol/pirrol bileşiği olan obatoclax'ın türevlerini ve Cu(II) komplekslerini sentezlemiş, Cu(II) komplekslerinin hematolojik ve solid tümörlerde aktivite gösterdiğini belirlemiştir [118].



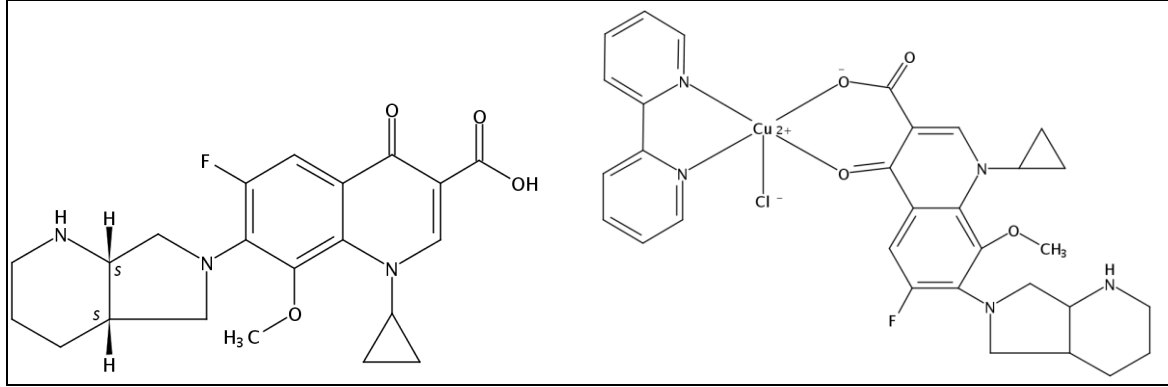
Şekil 2.28. Obatoclax'ın açık yapısı

Makawana ve arkadaşları, 2-fenokskinolin-3-karbaldehit ile 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)asetohidrazit'ten Schiff bazları ve türevlerini sentezlemiştir. Bileşiklerin antikanser aktivitesi incelenmiş ve meme kanserine karşı etki gösterdiği, bağlı yan grupların ( $R_1$ :  $CH_3$  ve  $R_2$ :  $OCH_3$ ) varlığında ise aktivitenin daha da yükseldiği belirlenmiştir [119].



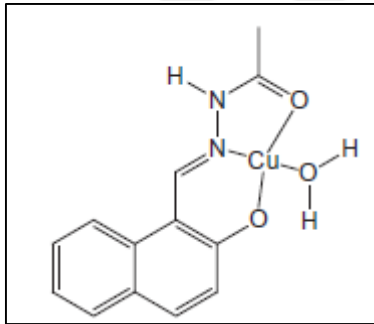
Şekil 2.29. Sentezlenen Schiff bazının yapısı

Patitungkho ve arkadaşları, moksifloksasin-bakır kompleksi sentezlemiş ve meme kanseri üzerinde antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [120].



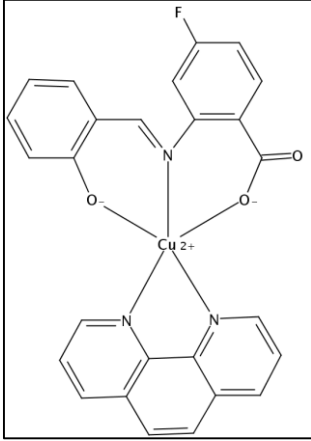
Şekil 2.30. Moksifloksasin ve yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin yapısı

Ebrahimipour ve arkadaşları, ONO tipi (E)-N'-((2-hidroksinaftalen-1-il)metilen) asetohidrazit ligandını ve Cu(II) kompleksini sentezlemiş, meme kanseri üzerine aktivitesini incelemiştir.  $[Cu(L)(H_2O)]NO_3$  kompleksinin diğerlerine göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [121].



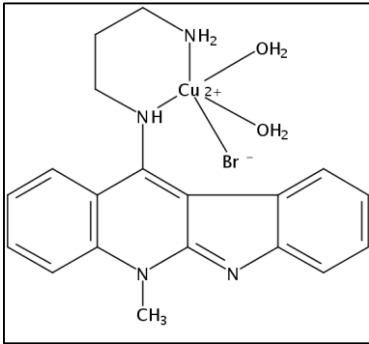
Şekil 2.31. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı

Li ve arkadaşları, iki yeni bakır(II) kompleksi sentezlemiş ve kare piramit geometriye sahip komplekslerin antikanser aktivitesi incelenmiştir. Bu bileşiklerin potansiyel bir antikanser ilacı olabileceği öne sürülmüştür [122].



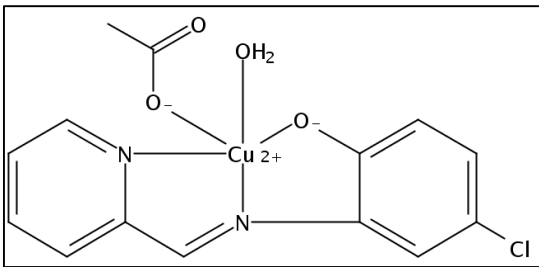
Şekil 2.32. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı

Emam ve arkadaşları, sentezledikleri bakır(II) komplekslerinin antikanser aktivitesini in vitro incelemiş ve merkez atoma bağlı bromo ligandı içeren bileşiğin daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir [123].



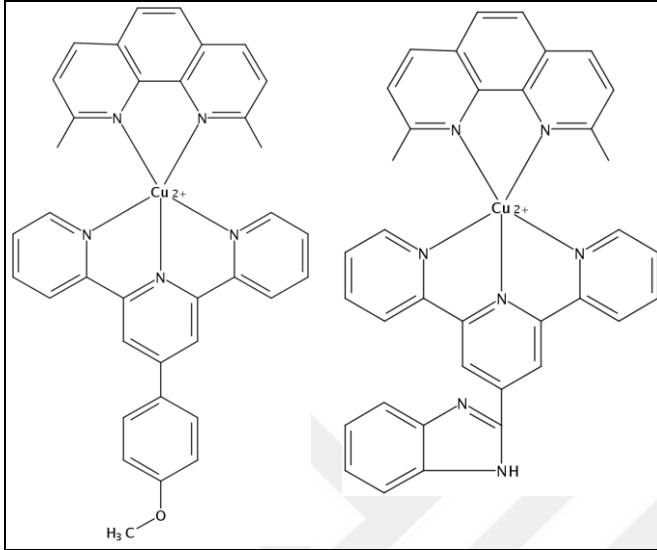
Şekil 2.33. Daha yüksek aktiviteye sahip Cu(II) kompleksi

Ma ve arkadaşları, piridin türevi heteroaromatik Schiff bazı ve bakır(II) kompleksi sentezlemiş ve MCF-7 (insan meme kanseri) üzerine etkisini incelemiştir. Aktivite sonuçları, bileşiklerin tümörün büyümesini etkili bir şekilde engellediğini ve öldürdüğünü göstermiştir [124].



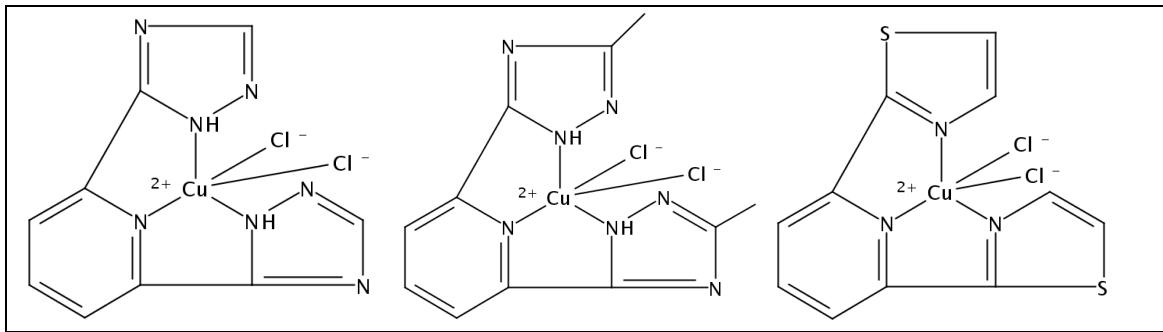
Şekil 2.34. Bakır(II) kompleksinin açık yapısı

Rajalakshmi ve arkadaşları, terpiridin türevi ligandlar ve bunların Cu(II) şelatlarını sentezlemiş, meme kanseri üzerine aktivitelerini incelemiştir. Bileşiklerin basit kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [125].



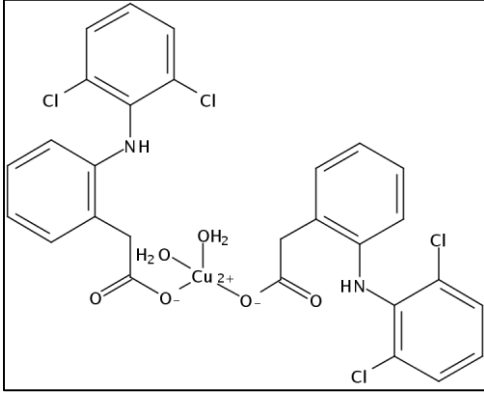
Şekil 2.35. Sentezlenen Cu(II) kompleksleri

Li ve arkadaşları, üç dişli şelatlaştırıcı olarak davranan heteroaromatik ligandların Cu(II) komplekslerinin antikanser ajan olarak kullanılabileceğini belirtmiştir [126].



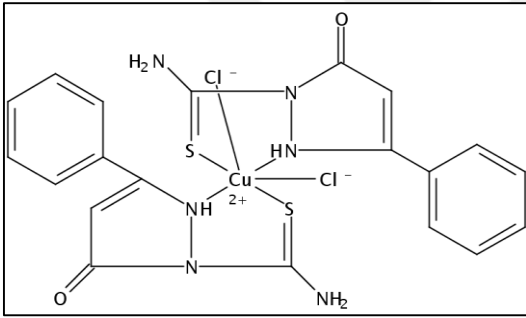
Şekil 2.36. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin açık yapıları

Sayen ve arkadaşları, antiinflamatuar ilaç olan diclofenacın mononükleer bakır(II) kompleksini sentezlemiş, kompleksin antikanser aktivitesinin diclofenac'a göre daha yüksek olduğunu belirlemiştir [127].



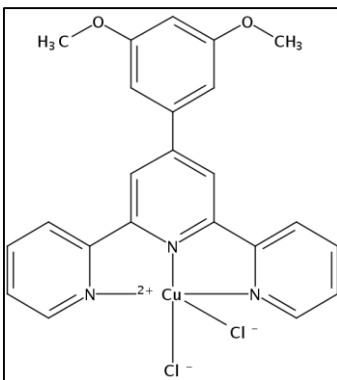
Şekil 2.37. Sentezlenen diclofenac-Cu(II) kompleksinin açık yapısı

Grazul ve arkadaşları, 3 yeni pirazol türevi bakır(II) kompleksleri sentezlemiş ve bunlar içerisinde dikloritbis{1-[amino(tiyokso)metil]-5-hidroksi-3-fenil-1*H*-pirazol-κN2}bakır(II) kompleksinin daha yüksek antikanser aktivite sahip olduğunu belirlemiştir [128].



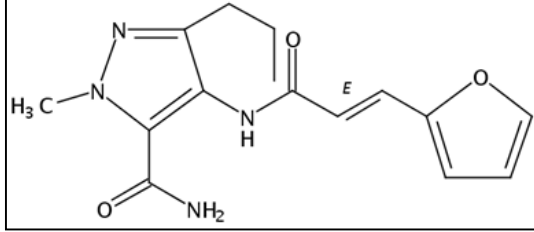
Şekil 2.38. Yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin açık yapısı

Liang ve arkadaşları, 4'-phenyl-2,2':6',2''-terpiridin türevlerini ve bunların Cu(II) komplekslerini sentezlemiş, karakterizasyonunu yapmış ve antikanser aktivitesini incelenmişlerdir. Sentezlenen kompleksler cis-platine göre DNA hasarına sebep olan HELa hücrelerinin apoptozisini daha fazla artırmıştır [129].



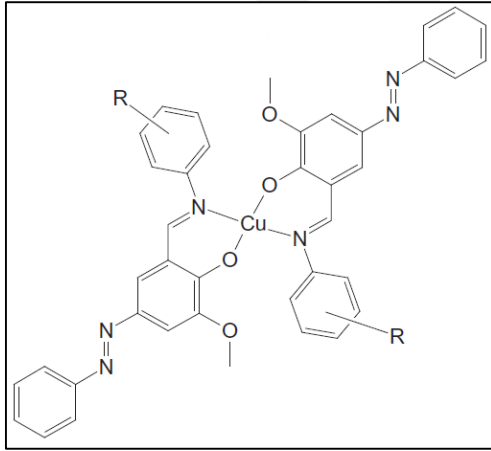
Şekil 2.39. Sentezlenen bakır(II) kompleksinin açık yapısı

Shi ve arkadaşları, furan halkası içeren yeni pirazol-5-karboksamit ve pirazol-pirimidin türevleri sentezlemiş ve antikanser aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü antiproliferatif aktivite göstermiş, bir kısmı ise MGC-803 (insan mide kanseri) hücrelerine karşı güçlü inhibitör etki göstermiştir [130].



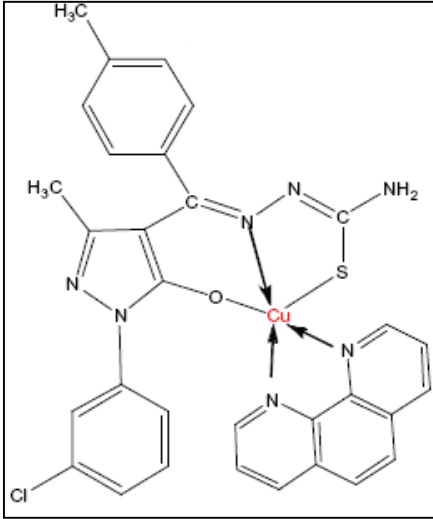
Şekil 2.40. Yüksek antikanser aktivite gösteren bileşiğin açık yapısı

Sarıgül ve arkadaşları, azometin ligandları ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bütün bileşiklerin HeLa (insan rahim kanseri) hücre kültürüne karşı sitotoksik etki gözlenmiştir [131].



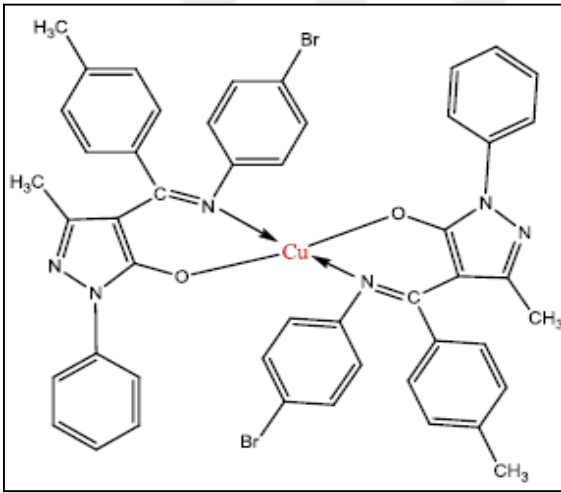
Şekil 2.41. Sentezlenen azometin içeren Cu(II) kompleksinin açık yapısı

Vyas ve arkadaşları, pirazolon ve semikarbozon türevlerinin Cu(II) komplekslerini sentezlemiş, A549 kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksikite gösterdiği ve kansere karşı terapötik bir ajan olarak geliştirilebileceği belirtilmiştir [132].



Şekil 2.42. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı

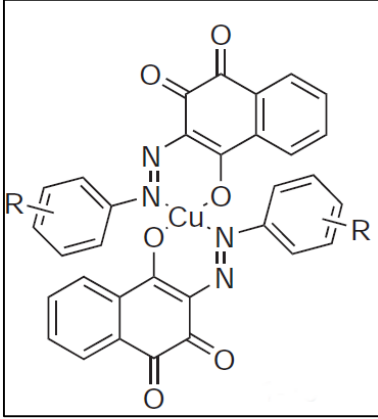
Yine Vyas ve arkadaşları, pirazolon türevi bakır(II) kompleksleri sentezlemiş ve komplekslerin DNA bağlanma, protein bağlanma ve antikanser özelliklerini incelemiştir. İnsan akciğer kanser hücresinde (A549) çalışılmış ve sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [133].



Şekil 2.43. Yüksek aktivite gösteren Cu(II) kompleksinin açık yapısı

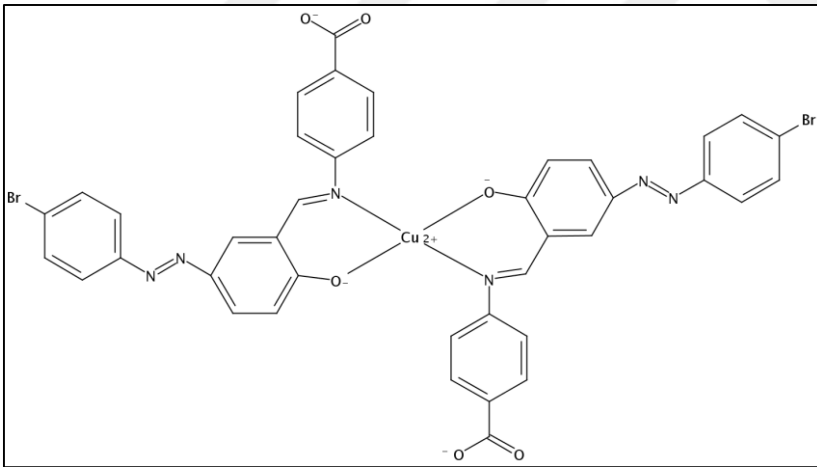
Francisco ve arkadaşları, 3-(2-fenilhidrazon)-naftalen-1,2,4-trion türevlerini ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler; SF-295, HCT-8, MDAMB-435 ve HL-60 kanser hücrelerine karşı aktiflik göstermiştir [134].





Şekil 2.44. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı

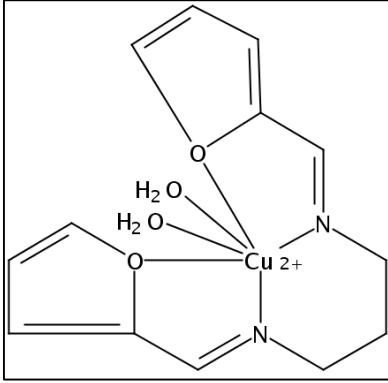
Pradeepa ve arkadaşları, azo grubu içeren Schiff bazları ve Cu(II), Co(II) komplekslerini sentezlemiş ve bunların sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin MCF-7 ve A549 tümör hücrelerine karşı fotositotoksite göstermiştir. Cu(II) kompleksleri Co(II) komplekslerinden daha fazla fotositotoksik etki göstermiştir ve bu sonuçlar DNA bağlanma yetenekleriyle aynıdır [135].



Şekil 2.45. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin yapısı

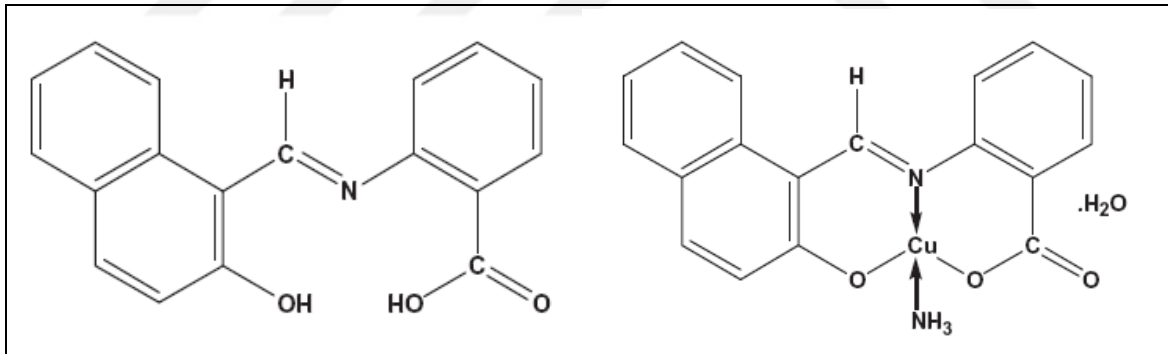
Mohamed ve arkadaşları, 2-furan karboksaldehit ve propan-1,3-diamin'den elde edilen Schiff bazları ve bunların Mn(II), Cd(II), Ni(II), Co(II), Fe(III), Zn(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemiştir. Bileşiklerin spektroskopik, termal, antikanser ve antibakteriyel aktivite çalışmaları yapılmıştır. Antikanser çalışmaları, kolorektal kanser (HCT), hepatik kanser (HepG2) ve meme kanseri (MCF-7) hücre kültürleri üzerinde yapılmıştır. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre metal kompleksleri ligandlarından daha

yüksek aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, Co(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri, standart antibiyotik amikasine göre önemli aktivite göstermiştir [136].



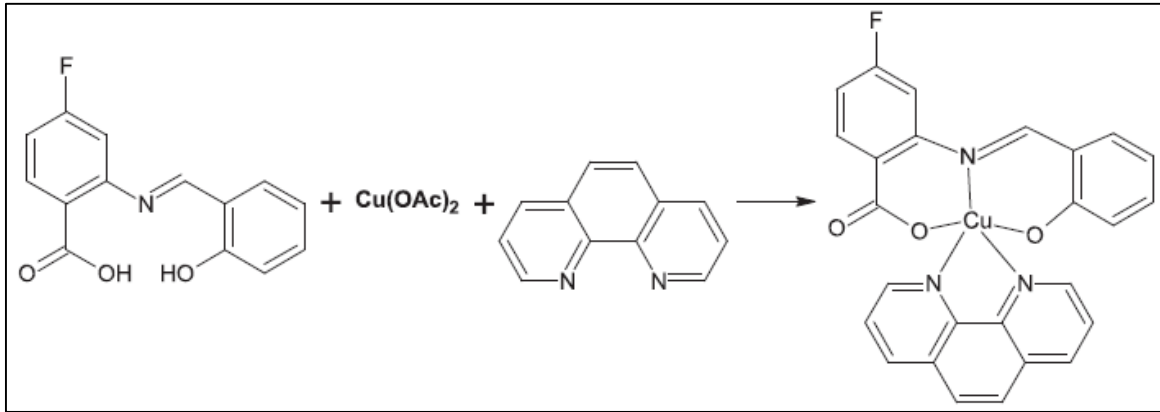
Şekil 2.46. Sentezlenen Cu(II) kompleksinin açık yapısı

Belal ve arkadaşları, ONO tipi üç dişli aromatik Schiff bazı ve bunların Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerini sentezlemiş, antifungal, antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Mn(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri meme kanseri için potansiyel aday kemoterapik ilaç olabileceği öngörülmüştür [74].



Şekil 2.47. Sentezlenen Schiff bazının ve Cu(II) kompleksinin açık yapısı

Yine Li ve arkadaşları, 2-amino-4-fluorobenzoik asit ve salisilaldehit'ten sentezlenen Schiff bazları ve bunların Cu(II) komplekslerini sentezlemiştir. İnsan meme kanseri (MDAMB-231) üzerine yapılan çalışmalar, Cu(II) komplekslerinin güçlü proteazom inhibitörü olarak yeni antikanser ilaç olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [137].



Şekil 2.48. Cu(II) kompleksinin sentez tepkimesi



### 3. MATERYAL VE METOTLAR

#### 3.1. Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada, 5-Bromosalisilaldehit, 5-Nitro-2-furaldehit ve bakır (II) klorür kimyasalları Aldrich marka, çözücüler ise analitik saflıkta olmak üzere Merck marka olarak temin edilmiştir.

#### 3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri Thermo Scientific ICAP 6500 ICP-OES Optik Emisyon Spektrometresi ile Hitit Üniversitesi HÜBTUAM'da alınmıştır.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi ile alınmıştır.  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumları Bruker 75 MHz NMR spektrometresi ile alınmıştır. IR spektrumları (ATR) Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'ndeki Thermo Scientific Nicolet IS10 IR spektrofotometresi alınmıştır. UV/GB spektrumları T80+ UV/VIS model spektrofotometre ile alınmıştır. Bileşiklerin erime noktası Optimelt MPA100 erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. Kütle ölçümleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile yapılmıştır. İletkenlik ölçümleri Thermo Scientific Orion 5 Star marka multimedre cihazı ile DMSO ortamında  $1 \times 10^{-3}$  M'lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. Komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümleri için Sherwood Scientific MK I model Evans terazisi kullanılmıştır. Komplekslerin TG/DTA eğrileri EXSTAR-TG/DTA 7000 cihazı ile alınmıştır.



## 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

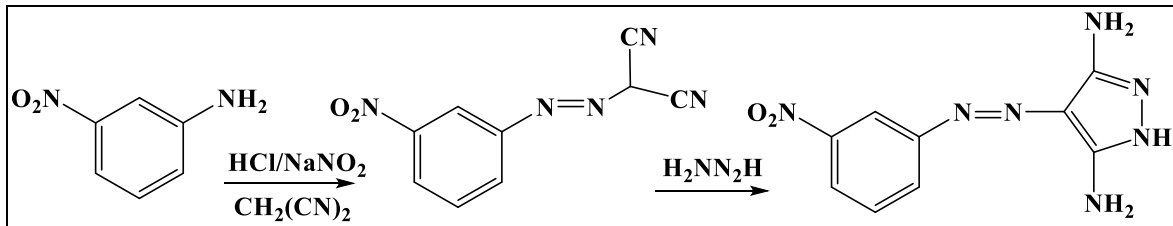
### 4.1. Aminlerin Sentezi

3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (N-amin) ve 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (B-amin) bileşikleri 3-Nitroanilin ve 3-Bromoanilin malononitril ile kenetlenerek Hidrazin ile halka kapanması sonucu elde edilmiştir [138].

#### 4.1. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (N-amin) sentezi:

3-Nitroanilin (0,010 mol; 1,38 g) üzerine 2,5/10 mL derişik HCl/su ilave edilir ve çözelti -5,0 °C ye kadar soğutulur. Üzerine NaNO<sub>2</sub> (0,010 mol; 0,69 g)'in sudaki çözeltisi damla damla ilave edilir ve 10 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Aynı çözeltiye, malononitril (0,010 mol; 0,66 g) (sulu) ve daha sonra sodyum asetat (0,010 mol; 0,82 g) (sulu) eklendikten sonra 3 saat boyunca karıştırılarak 3-nitroanilin malononitrille kenetlenmesi ve 10 mL su ilavesiyle ürünün kristallendirilmesi sağlanır.

Kenetleme ürününün (0,010 mol; 2,15 g) 25 mL etil alkoldeki çözeltisinin üzerine hidrazin hidrat (0,010 mol; 0,50 g) ilavesiyle pirazol halka kapanması gerçekleşir ve geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edilir. Oluşan turuncu renkli kristaller süzülerek ayrılır ve etil alkol içerisinde yeniden kristallendirilir [115].



Şekil 4.1. N-amin bileşimini sentez tepkimesi

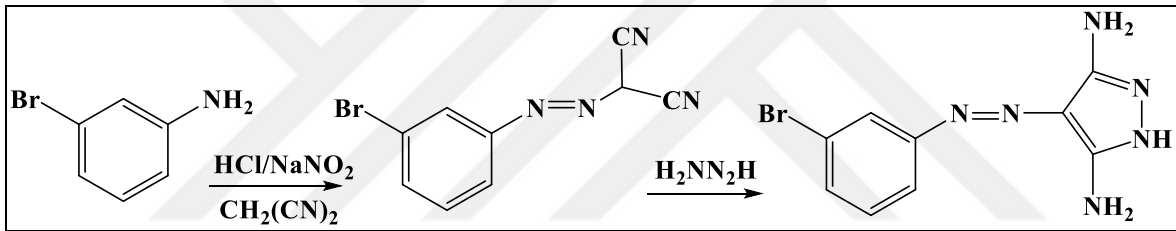
Çizelge 4.1. N-amin bileşiğine ait veriler

Molekül formülü	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>A</sub>	247,01 g/mol
Erime noktası	231 °C
% Verim	88
Renk	Turuncu
λ(N=N)	358 nm

#### 4.2. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (B-amin) sentezi

3-Bromoanilin (0,010 mol; 1,72 g) üzerine 2,5/10 mL derişik HCl/su ilave edilir ve çözelti -5,0 °C ye kadar soğutulur. Üzerine NaNO<sub>2</sub> (0,010 mol; 0,69 g)'in sudaki çözeltisi damla damla ilave edilir ve 10 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Aynı çözeltiye, malononitril (0,010 mol; 0,66 g) (sulu) ve daha sonra sodyum asetat (0,010 mol; 0,82 g) (sulu) eklendikten sonra 3 saat boyunca karıştırılarak 3-bromoanilin malononitrille kenetlenmesi ve 10 mL su ilavesiyle ürünün kristallendirilmesi sağlanır.

Kenetleme ürününün (0,010 mol; 2,15 g) 25 mL etil alkoldeki çözeltisinin üzerine hidrazin hidrat (0,010 mol; 0,50 g) ilavesiyle pirazol halka kapanması gerçekleşir ve geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edilir. Oluşan turuncu renkli kristaller süzülerek ayrılır ve etil alkol içerisinde yeniden kristallendirilir [115].



Şekil 4.2. B-amin bileşığının sentez tepkimesi

Çizelge 4.2. B-amin bileşğine ait veriler

Molekül formülü	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>6</sub> Br
M <sub>A</sub>	280,91 g/mol
Erime noktası	260 °C
% Verim	85
Renk	Sarı
λ(N=N)	366 nm

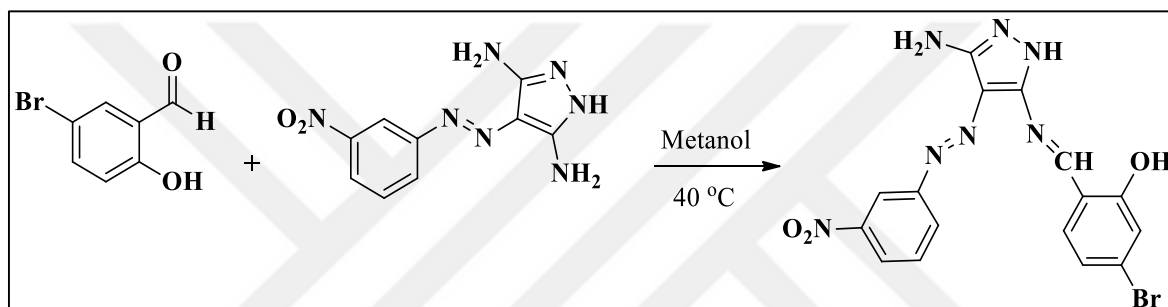
#### 4.3. Ligandların Sentezi

Azo pirazol grubu içeren bazı heteroaromatik ligandlar; 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (NB), 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BB), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (NN) ve 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BN) sentezlenmiştir.



#### 4.3.5. NB ligandının sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (N-amin) (4 mmol; 0,988 g) bileşiği 100 mL metanolde çözülür. Çözelti manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırılırken 25 mL metanolde çözülmüş 5-Bromosalisilaldehit (4 mmol; 0,804 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C de 4 gün boyunca reflux işlemine tabi tutulur ve tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edilir. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır ve elde edilen katı ürün deiyonize su ile yıkanır, metanol/dieterleter ile yeniden kristallendirilir ve oluşan renkli kristaller bir gece boyunca vakum etüvünde kurutulur.



Şekil 4.3. NB ligandının sentez tepkimesi

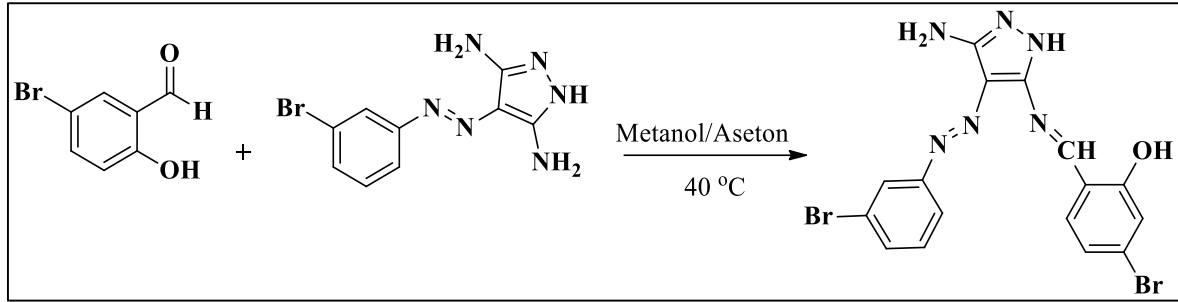
Çizelge 4.3 NB ligandına ait veriler

Bileşiğin molekül formülü	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>A</sub>	430,22 g/mol
Erime noktası	286-288 °C
% Verim	70
Renk	Sarı
λ(N=N)	385 nm

#### 4.3.6. BB ligandının sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (B-amin) (4 mmol; 1,124 g) bileşiği 100 mL 9/1 (V/V) metanol/aseton karışımında çözülür. Çözelti manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırılırken üzerine 25 mL metanolde çözülmüş 5-Bromosalisilaldehit (4 mmol; 0,804 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C de 4 gün boyunca reflux işlemine tabi tutulur ve tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edilir. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak

uzaklaştırılır ve elde edilen katı ürün deiyonize su ile yıkanır, metanol/dieteriler ile yeniden kristallendirilir ve oluşan renkli kristaller bir gece boyunca vakum etüvünde kurutulur.



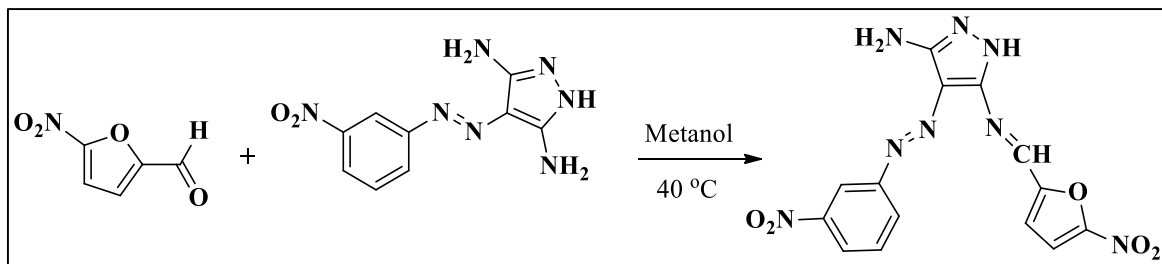
Şekil 4.4. BB ligandının sentez tepkimesi

Çizelge 4.4. BB ligandına ait veriler

Molekül formülü	$C_{16}H_{12}Br_2N_6O$
$M_A$	464,11 g/mol
Erime noktası	291 °C
% Verim	68
Renk	Turuncu
$\lambda(N=N)$	380 nm

#### 4.3.7. NN ligandının sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-amin) (5 mmol; 1,235 g) bileşiği 100 mL metanolde çözülür. Çözelti manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırılırken üzerine 25 mL metanolde çözülmüş 5-Nitro-2-furaldehit (5 mmol; 526  $\mu$ L) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C de 4 gün boyunca reflux işlemine tabi tutulur ve tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edilir. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır ve elde edilen katı ürün deiyonize su ile yıkanır, metanol/dieteriler ile yeniden kristallendirilir ve oluşan renkli kristaller bir gece boyunca vakum etüvünde kurutulur.



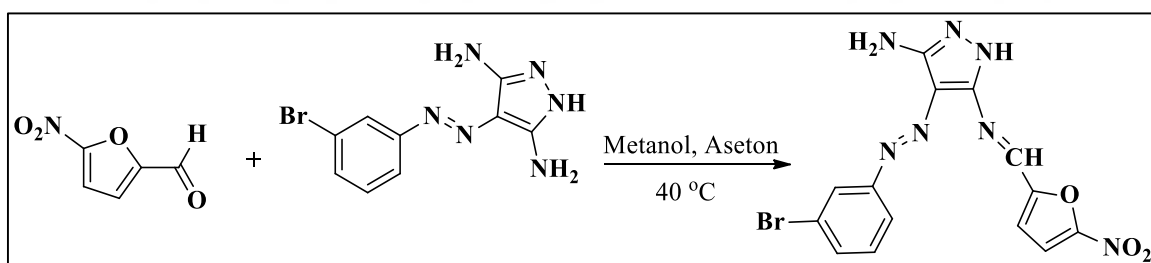
Şekil 4.5. NN ligandının sentez tepkimesi

Çizelge 4.5. NN ligandına ait veriler

Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>
M <sub>A</sub>	370,28 g/mol
Erime noktası	194-195 °C
% Verim	57
Renk	Kırmızı
λ(N=N)	370 nm

#### 4.3.8. BN ligandının sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (B-amin) (5 mmol; 1,405 g) bileşiği 100 mL 9/1 (V/V) metanol/aseton karışımında çözülür. Çözelti manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırılırken üzerine 25 mL metanolde çözülmüş 5-Nitro-2-furaldehit (5 mmol; 526 µL) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C de 4 gün boyunca reflux işlemine tabi tutulur ve tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edilir. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır ve elde edilen katı ürün deiyonize su ile yıkanır, metanol/dietileter ile yeniden kristallendirilir ve oluşan renkli kristaller bir gece boyunca vakum etüvünde kurutulur.



Şekil 4.6. BN ligandının sentez tepkimesi

Çizelge 4.6. BN ligandına ait veriler

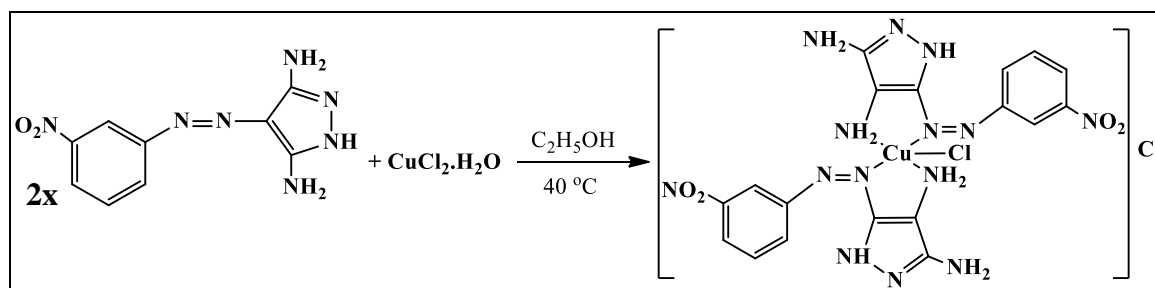
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>A</sub>	404,18 g/mol
Erime noktası	204-206 °C
% Verim	51
Renk	Kırmızı
λ(N=N)	380 nm

#### 4.4. Komplekslerin Sentezi

Aminlerin ve ligandlarının Cu(II) kompleksleri; Bis[3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]klorobakır(II) klorür (NCu), Bis[3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]klorobakır(II) klorür (BCu), Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür (NBCu), Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür monohidrat (BBCu), Bis[3-amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür monohidrat (NNCu) ve Bis[3-amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür trihidrat (BNCu) sentezlenmiştir.

##### 4.4.1. NCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 30 mL etanol içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-amin) (1,42 mmol; 0,35 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözülmüş  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,71 mmol; 0,12 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL dietiler içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan koyu kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



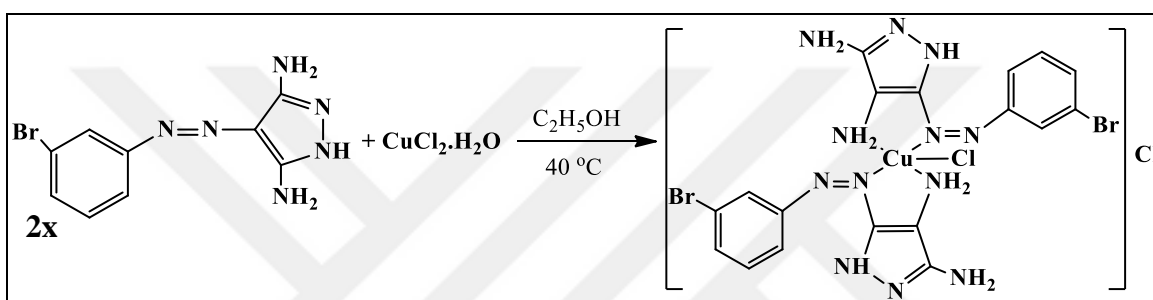
Şekil 4.7. NCu kompleksinin sentez tepkimesi

Çizelge 4.7. NCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	$[\text{Cu}(\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_2)_2\text{Cl}]\text{Cl}$
$M_A$	628,88 g/mol
Erime noktası	226 °C
% Verim	75
Renk	Koyu Kahve
$\mu_{\text{et}}$	1,44 B.M.
$\lambda$ (N=N)	355 nm, 370 nm
$\wedge_M$	23,58 $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

#### 4.4.2. BCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 30 mL etanol içerisindeki 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (B-amin) (1,25 mmol; 0,35 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözülmüş  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,71 mmol; 0,12 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL dietileter içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan koyu kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



Şekil 4.8. BCu kompleksinin sentez tepkimesi

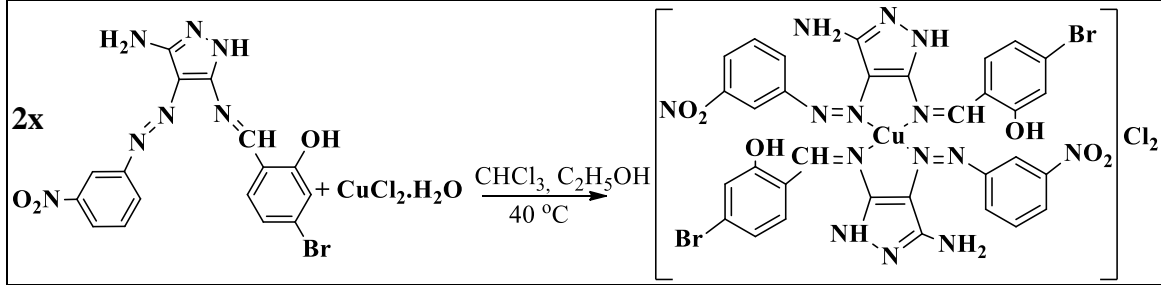
Çizelge 4.8. BCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	$[\text{Cu}(\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_6\text{Br})_2\text{Cl}]\text{Cl}$
$M_A$	696,68 g/mol
Erime noktası	210 °C
% Verim	70
Renk	Koyu kahve
$\mu_{\text{et}}$	1,61 B.M.
$\lambda$ (N=N)	355 nm, 370 nm
$\wedge_M$	30,50 $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

#### 4.4.3. NBCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 50 mL kloroform içerisindeki 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (NB) (0,5 mmol; 0,215 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözülmüş  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,25 mmol; 0,0381 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL

dietileter içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan koyu kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



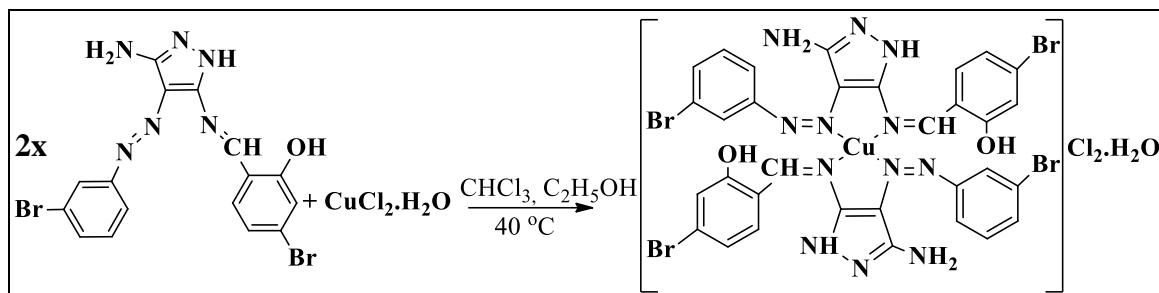
Şekil 4.9. NBCu kompleksinin sentez tepkimesi

Çizelge 4.9. NBCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	[Cu(C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
M <sub>A</sub>	994,88 g/mol
Erime noktası	185-187 °C
% Verim	62
Renk	Koyu kahve
μ <sub>et</sub>	1,85 B.M.
λ (N=N)	355 nm, 370 nm
Λ <sub>M</sub>	68,60 ohm <sup>-1</sup> .cm <sup>2</sup> .mol <sup>-1</sup>

#### 4.4.4. BBCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 50 mL kloroform içerisindeki 3-Amino-5-(5-bromosalicylaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BB) (0,5 mmol; 0,232 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözünmüş CuCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,25 mmol; 0,0381 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL dietileter içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



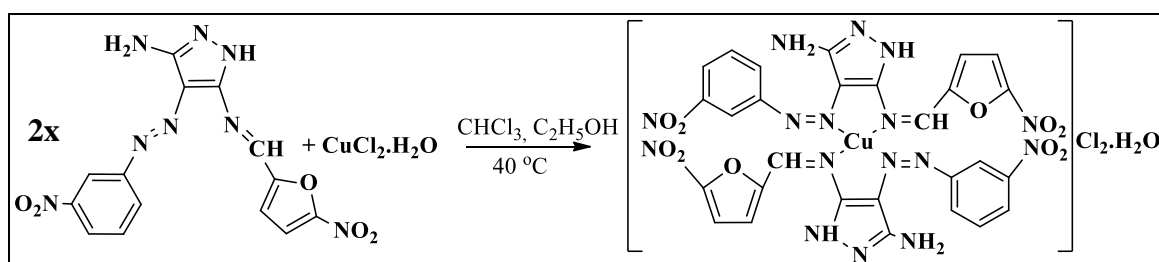
Şekil 4.10. BBCu kompleksinin sentez tepkimesi

Çizelge 4.10. BBCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	$[\text{Cu}(\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
$M_A$	1080,68 g/mol
Erime noktası	163-165 °C
% Verim	50
Renk	Kahve
$\mu_{\text{et}}$	1,73 B.M.
$\lambda$ (N=N)	340 nm, 375 nm
$\wedge_M$	78,70 $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

#### 4.4.5. NNCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 50 mL kloroform içerisindeki 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NN) (0,5 mmol; 0,185 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözünmüş  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,25 mmol; 0,0381 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL dietileter içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan açık kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



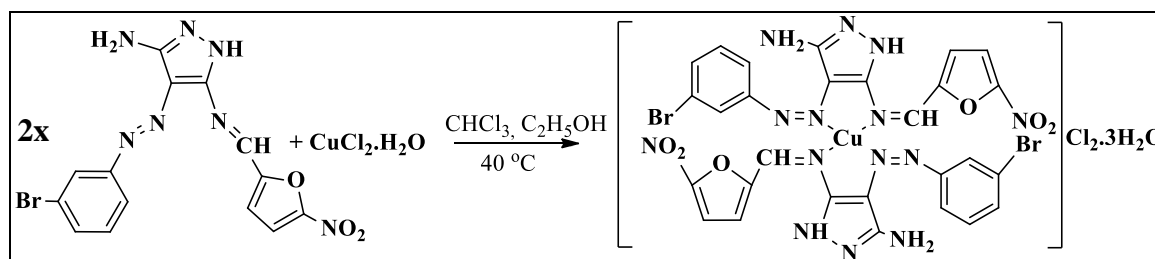
Şekil 4.11. NNCu kompleksinin sentez tepkimesi

Çizelge 4.11. NNCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	$[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_5)_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
$M_A$	893,01 g/mol
Erime noktası	135-138 °C
% Verim	60
Renk	Açık kahve
$\mu_{\text{et}}$	1,52 B.M.
$\lambda$ (N=N)	355 nm, 370 nm
$\wedge_M$	75,30 $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$

#### 4.4.6. BNCu kompleksinin sentezi

100 mL'lik balonda 50 mL kloroform içerisindeki 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (BN) (0,5 mmol; 0,202 g) manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL etanolde çözülmüş  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,25 mmol; 0,0381 g) damla damla ilave edilir, geri soğutucu altında 40 °C sıcaklıkta reflux işlemine tabi tutulur ve çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır. Elde edilen katı ürün 30 mL dietileter içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan kahve renkli kristaller 50 °C de etüvde kurutulur.



Şekil 4.12. BNCu kompleksinin sentez tepkimesi

Çizelge 4.12. BNCu kompleksine ait veriler

Molekül formülü	$[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_7\text{O}_3)_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
$M_A$	996,81 g/mol
Erime noktası	160 °C
% Verim	55
Renk	Kahve
$\mu_{\text{et}}$	1,91 B.M.
$\lambda$ (N=N)	340 nm, 385 nm
$\wedge_M$	76,00 $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$



Çizelge 4.13. Sentezlenen bileşiklere ait deneysel sonuçlar

Sembol	Molekül Formülü	M <sub>A</sub> (g/mol)	% Verim	E.N. (°C)	μ <sub>et</sub> (B.M.)	λ (N=N) (nm)	Λ <sub>M</sub> (ohm <sup>-1</sup> .cm <sup>2</sup> .mol <sup>-1</sup> ) (Elektrolit tipi)
N-amin	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	247,01	88	231	-	358	1,76 (-)
B-amin	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>6</sub> Br	280,91	85	260	-	366	1,34 (-)
NB	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	430,22	70	286-288	-	385	2,46 (-)
BB	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O	464,11	68	291	-	380	1,65 (-)
NN	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	370,28	57	194-195	-	370	1,72 (-)
BN	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	404,18	51	204-206	-	380	1,71 (-)
NCu	[Cu(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl]Cl	628,88	75	226	1,44	355,370	23,58 (1:1)
BCu	[Cu(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>6</sub> Br) <sub>2</sub> Cl]Cl	696,68	70	210	1,61	355,370	30,50 (1:1)
NBCu	[Cu(C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	994,89	62	185-187	1,85	355,370	68,60 (1:2)
BBCu	[Cu(C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	1080,70	50	163-165	1,73	340,375	78,70 (1:2)
NNCu	[Cu(C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	893,03	60	135-138	1,52	355,370	75,30 (1:2)
BNCu	[Cu(C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .3H <sub>2</sub> O	996,86	55	160	1,91	340,385	76,00 (1:2)

#### 4.5. Antikanserojen Özelliklerinin İncelenmesi

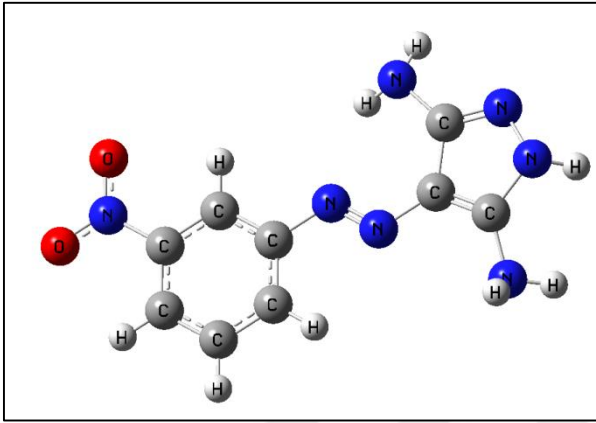
*MTT Testi:* Sitotoksik etkiler, yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)difenil tetrazolium bromid] assay yöntemi ile belirlenmiştir [139]. Bu yöntem, MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilme ilkesine dayanmaktadır. MTT canlı hücrelerde aktif bir şekilde absorbe olarak reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından kataliz edilir ve mavi-mor renkli suda çözünmeyen formazana indirgenir. Formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülür, hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilir ve spektrofotometrik olarak belirlenen değer yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir [139,140]. Steril PBS içerisinde hazırlanan stok MTT solüsyonundan, 0,5 mg/mL MTT çalışma solüsyonu hazırlanır ve 96 kuyucuklu plaklara ilave edilir. İnkübatörde 3 saat bekletildikten sonra plakalardaki hücrelerin optik dansiteleri ELISA cihazında (Bio-Rad, ABD) 540 nm dalga boyunda okutulur [141]. Kontrol kuyucukları okutularak elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alınır ve bu değer % 100 canlı hücre olarak kabul edilir. Çözücü ve ajan uygulanan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri kontrol absorbans değerine oranlanır ve yüzde canlılık olarak kabul edilir. MTT denemeleri 1, 10, 25, 50 ve 100 µM farklı dozlarda, farklı günlerde en az 10 kez tekrarlanır ve çalışılan bileşiklerin MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığı tespit edilmeye çalışılır.

## 5. SONUÇLAR

### 5.1. Aminlerin Yapı Tayini

#### 5.1.7. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-amin)

3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-amin) bileşiğinin yapı tayininde  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve IR spektrumları kullanılmıştır.



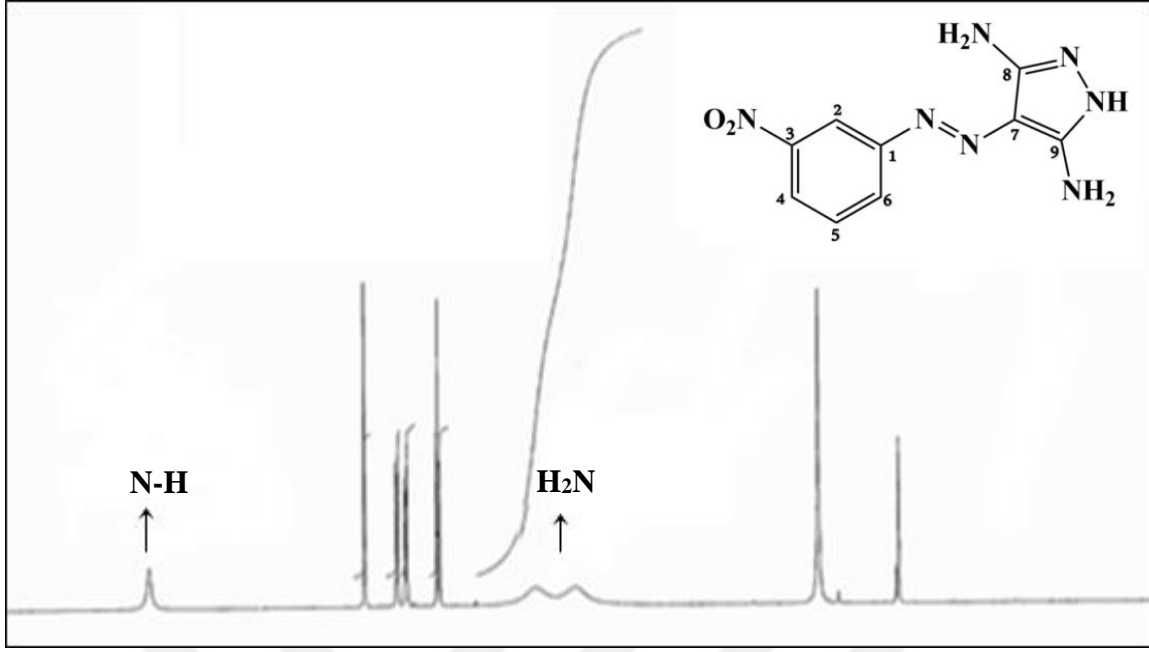
Şekil 5.1. N-amin bileşiğinin 3 boyutlu yapısı

#### N-amin bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ yorumu

Bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1’de ve  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 5.2’de verilmiştir. Pirazol halkasındaki N-H protonu 10,87 ppm de tekli pik,  $\text{NH}_2$  protonları ise 6,58-6,22 ppm de geniş ikili pik olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik protonlar 8,46-7,65 ppm aralığında gözlenmiştir [115].

Çizelge 5.1. N-amin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	NH (br,1H)	10,87
	$\text{NH}_2$ (br,2H)	6,58-6,22
	$(\text{CH})_{\text{arom}}$ (m,4H)	8,46-7,65



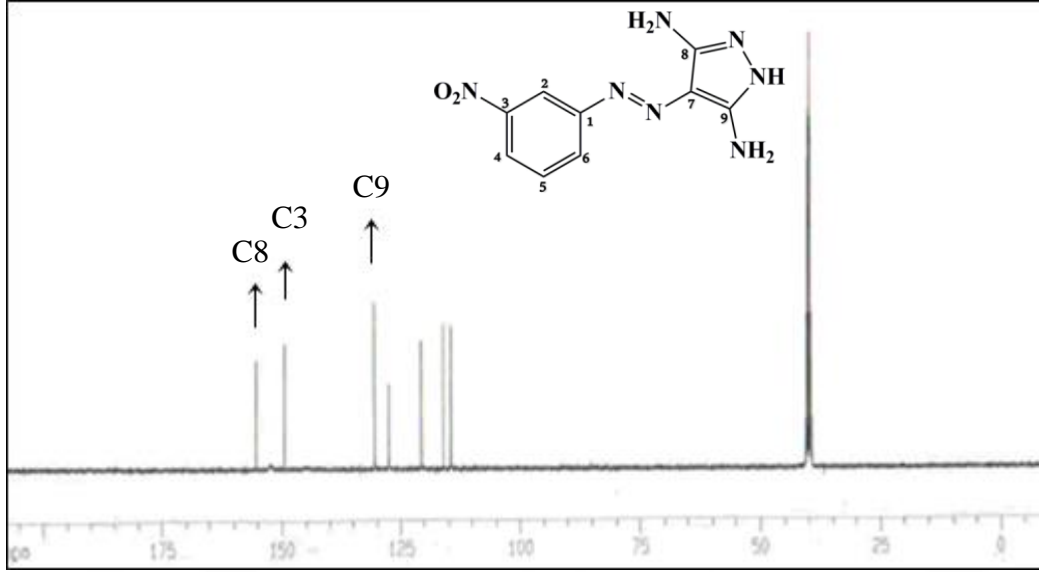
Şekil 5.2. N-amin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

#### N-amin bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ yorumu

Bileşiğin  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.2’de ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu Şekil 5.3’de verilmiştir. Fenil ve pirazol halkasına ait aromatik karbonlar 155,21-114,42 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir [115].

Çizelge 5.2. N-amin bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri

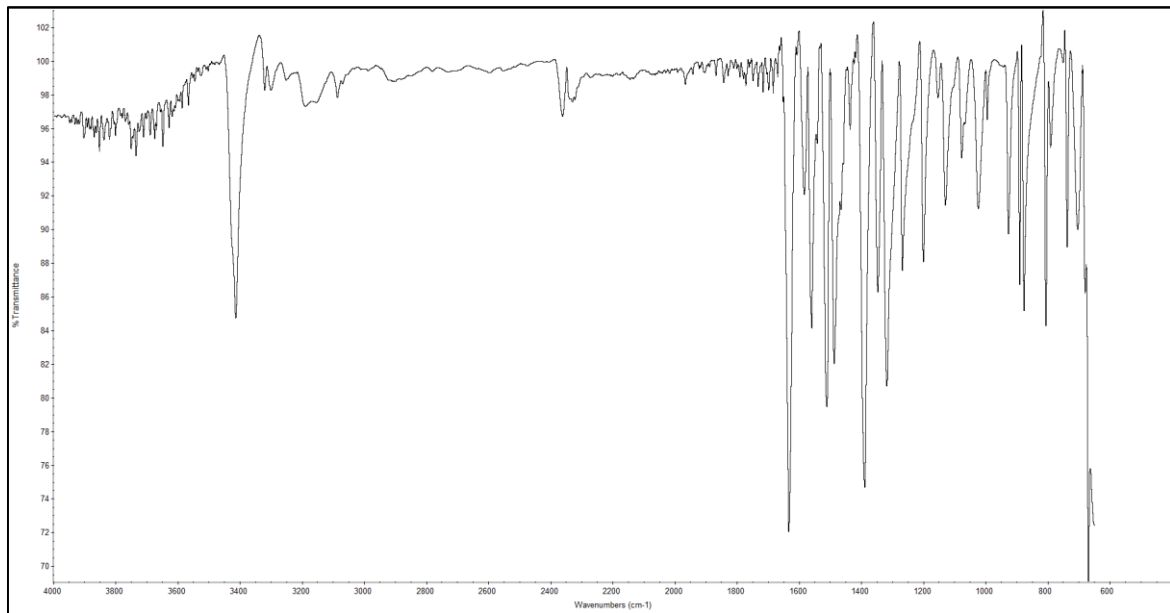
	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	C8(-NH <sub>2</sub> )	155,21
	C3(-NO <sub>2</sub> )	149,27
	C9(-NH <sub>2</sub> )	130,49
	C1-C7(arom.)	127,43-114,42



Şekil 5.3. N-amin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### N-amin bileşiğinin IR yorumu

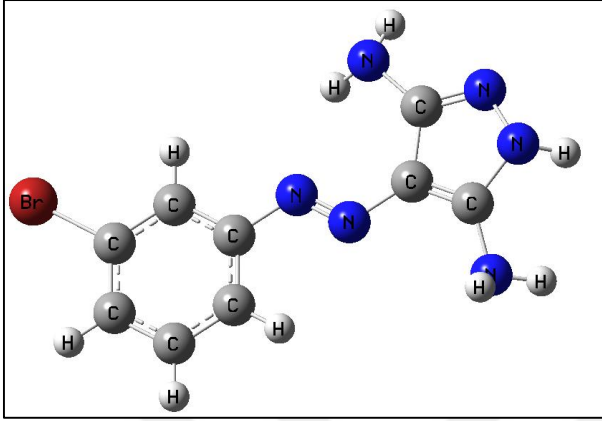
Bileşiğin IR spektrumu Şekil 5.4'de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. Pirazol halkasındaki NH grubuna ait gerilme titreşimi,  $\nu(\text{NH})$   $3414\text{ cm}^{-1}$  de keskin band olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimleri  $\nu(\text{NH}_2)$   $3321\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  de ikili geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik C-H titreşimleri,  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3189\text{ cm}^{-1}$  ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $806\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo grubuna ait karakteristik  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı ise  $1512\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



Şekil 5.4. N-amin bileşiğinin IR spektrumu

### 5.1.8. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (B-amin)

3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (B-amin) bileşiğinin yapı tayininde  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve IR spektrumları kullanılmıştır.

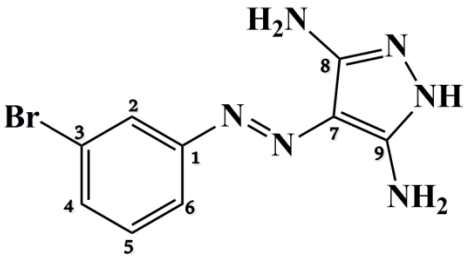


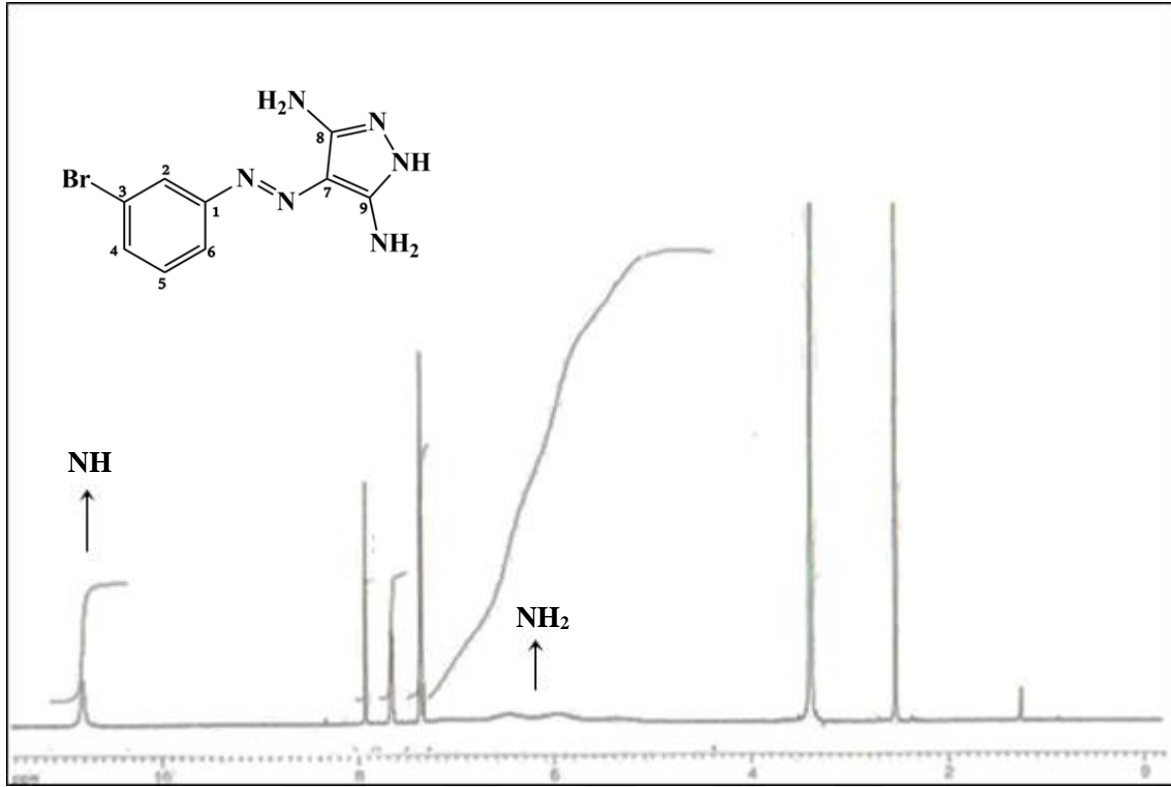
Şekil 5.5. B-amin bileşiğinin 3 boyutlu yapısı

#### B-amin bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR yorumu

Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3’de ve  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 5.6’da verilmiştir. Pirazol halkasındaki NH grubu 11,82 ppm aralığında geniş bir pik, C(8) ve C(9) karbonuna bağlı  $\text{NH}_2$  grupları ise 6,46-5,92 ppm aralığında geniş iki pik olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik protonlar 7,91-7,34 ppm aralığında gözlenmiştir [115].

Çizelge 5.3. B-amin bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	NH (br,1H)	11,82
	$\text{NH}_2$ (br,2H)	6,46-5,92
	$(\text{CH})_{\text{arom}}$ (m,4H)	7.91-7.34



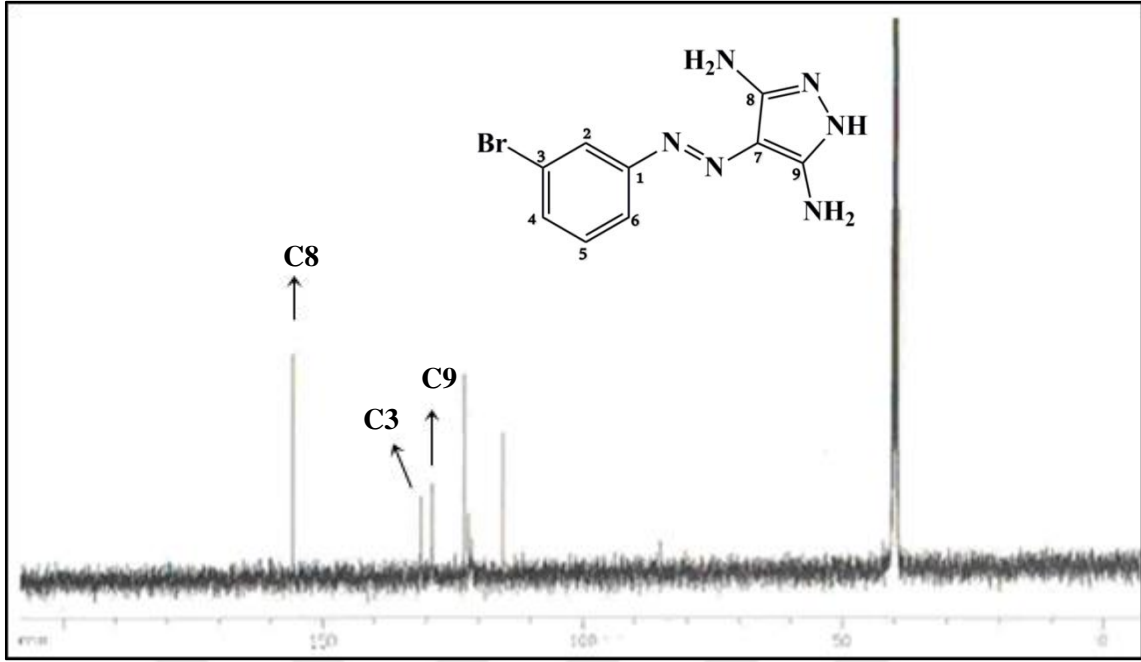
Şekil 5.6. B-amin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

#### B-amin bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ yorumu

Bileşiğin  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4’de ve  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 5.7’de verilmiştir. Fenil ve pirazol halkasına ait aromatik karbonlar 155,21-115,33 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir [115].

Çizelge 5.4. B-amin bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	C8(-NH <sub>2</sub> )	155,61
	C3(-Br)	131,16
	C9(-NH <sub>2</sub> )	129,02
	C1-C7(aromatik)	122,87-115,33

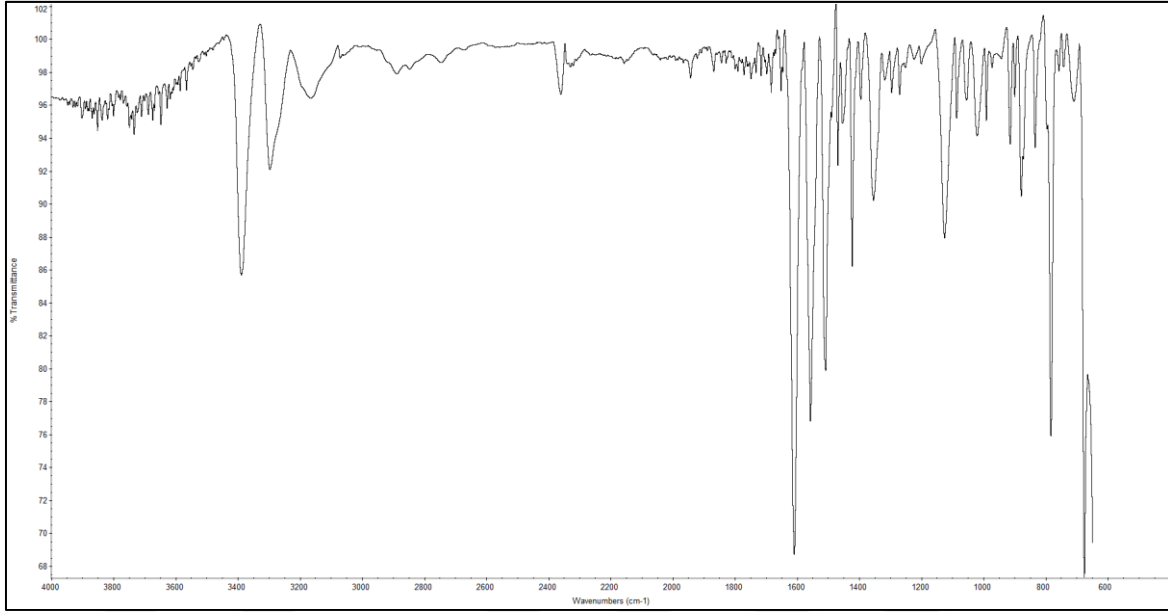


Şekil 5.7. B-amin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### B-amin bileşiğinin IR yorumu

Bileşiğin IR spektrumu Şekil 5.8’de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13’te verilmiştir. Pirazol halkasındaki NH grubuna ait gerilme titreşimi,  $\nu(\text{NH})$   $3389\text{ cm}^{-1}$  de keskin band olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimleri  $\nu(\text{NH}_2)$   $3299\text{ cm}^{-1}$  de geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik C-H titreşimleri,  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3165\text{ cm}^{-1}$  ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $784\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo grubuna ait karakteristik  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı ise  $1509\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



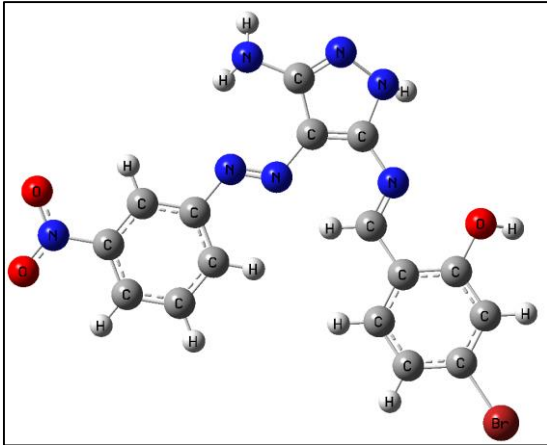


Şekil 5.8. B-amin bileşiğinin IR spektrumu

## 5.1. Ligandların Yapı Tayini

### 5.1.1. NB ligandının yapı tayini

3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NB) ligandının yapısı elementel analiz,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-APT NMR}$ , IR ve UV-vis ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin üç boyutlu yapısı Şekil 5.9’da verilmiştir.



Şekil 5.9. NB ligandının 3 boyutlu yapısı

### NB ligandının element analizi

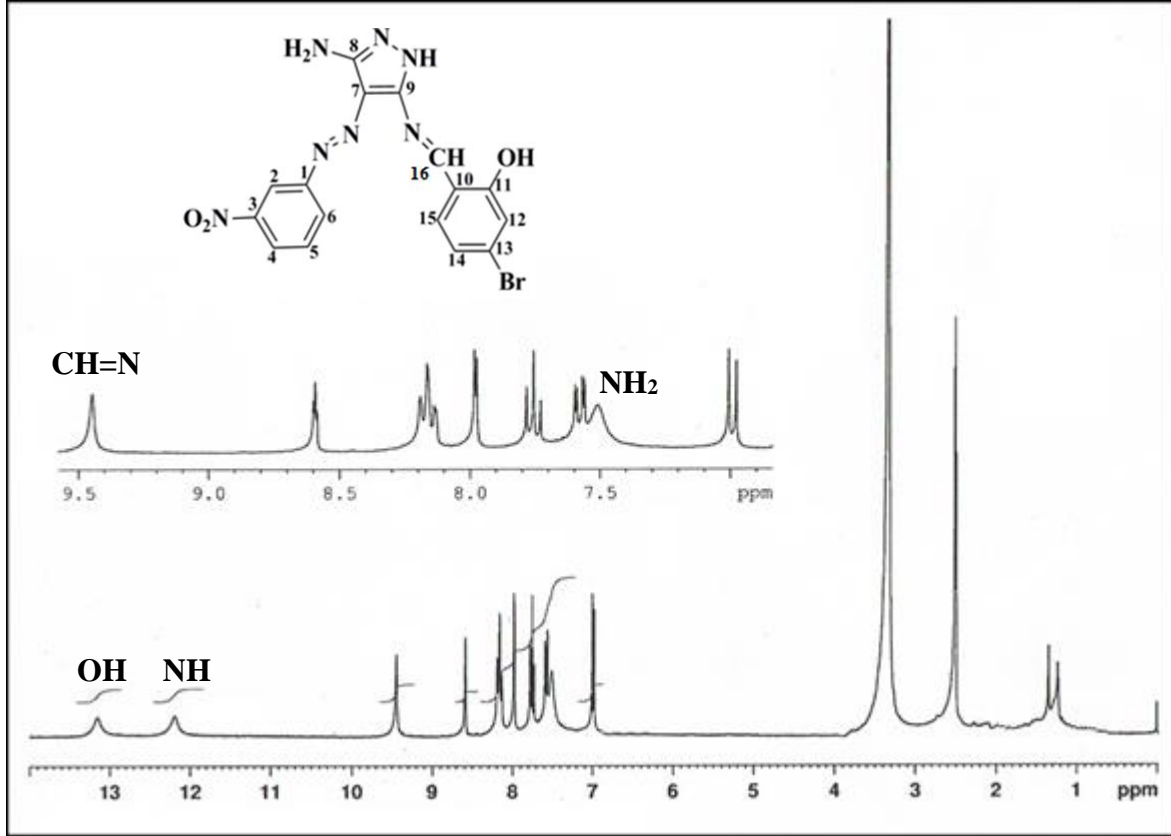
Bileşiğe ait deneysel olarak elde edilen % C,H,N değerleri; % 44,67 C, % 3,03 H, % 22,80 N, teorik olarak hesaplanan % C,H,N değerleri; % 44,67 C, % 2,81 H, % 22,79 N şeklinde bulunmuştur.

### NB ligandının <sup>1</sup>H-NMR yorumu

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.5’de ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.10’da verilmiştir. Fenolik OH protonu 13,20 ppm de ve pirazol halkasındaki N-H protonu 12,20 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin (CH=N) protonu 9,45 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH<sub>2</sub> protonları 7,52 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir. Diğer aromatik protonlar ise 8,60-6,90 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.5. NB ligandının <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	δ (ppm)
	OH (br, 1H)	13,20
	NH (br, 1H)	12,20
	CH=N(s, 1H)	9,45
	NH <sub>2</sub> (br, 2H)	7,52
	(CH) <sub>arom</sub> (m, 7H)	8,60-6,90



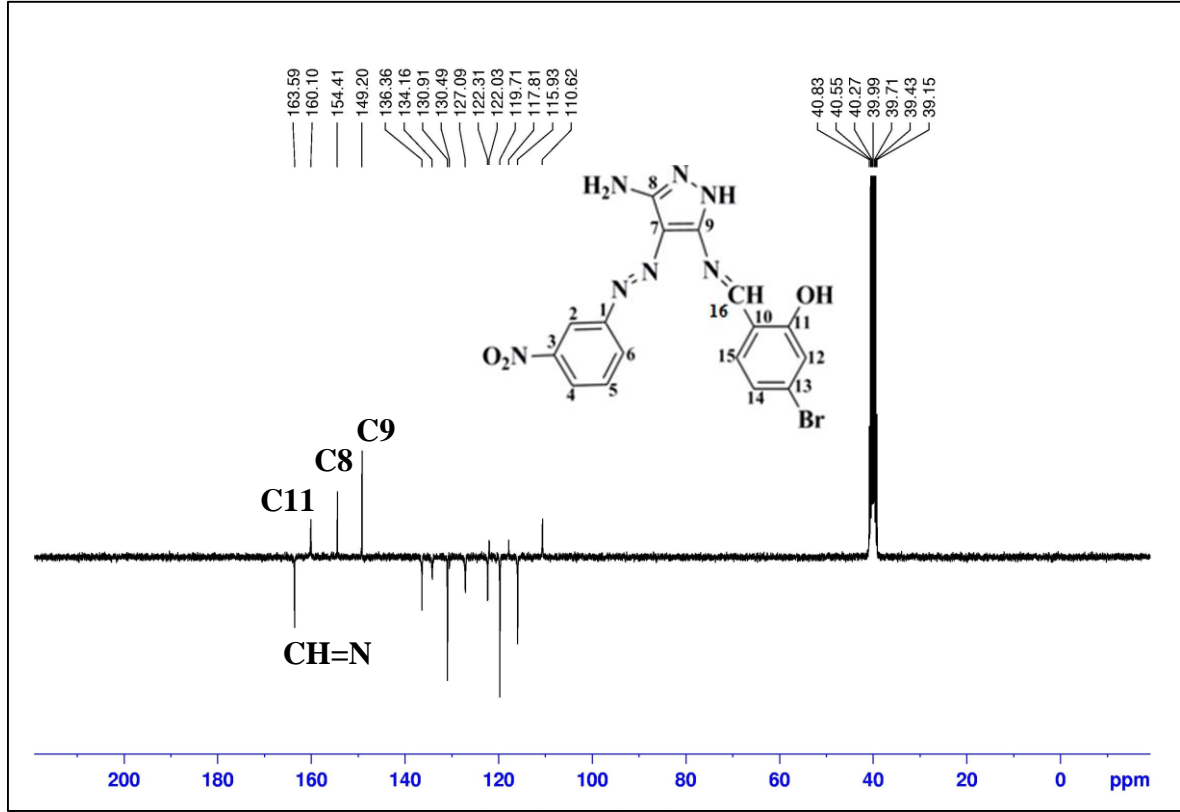
Şekil 5.10. NB ligandının  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

#### NB ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR yorumu

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6'da ve  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu Şekil 5.11'de verilmiştir. İmin ( $\text{CH}=\text{N}$ ) karbonu 163,59 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. OH bağlı fenolik karbon atomu (C11) 160,10 ppm de, pirazol halkasındaki  $\text{NH}_2$  bağlı karbon atomu C(8) 154,41 ppm de ve fenil halkasındaki  $\text{NO}_2$  bağlı karbon atomu (C3) 149,20 ppm de pozitif genlikte gözlenmiştir. Fenil, pirazol ve fenol halkasına ait diğer karbonlar 136,36-110,62 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

Çizelge 5.6. NB ligandının  $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri

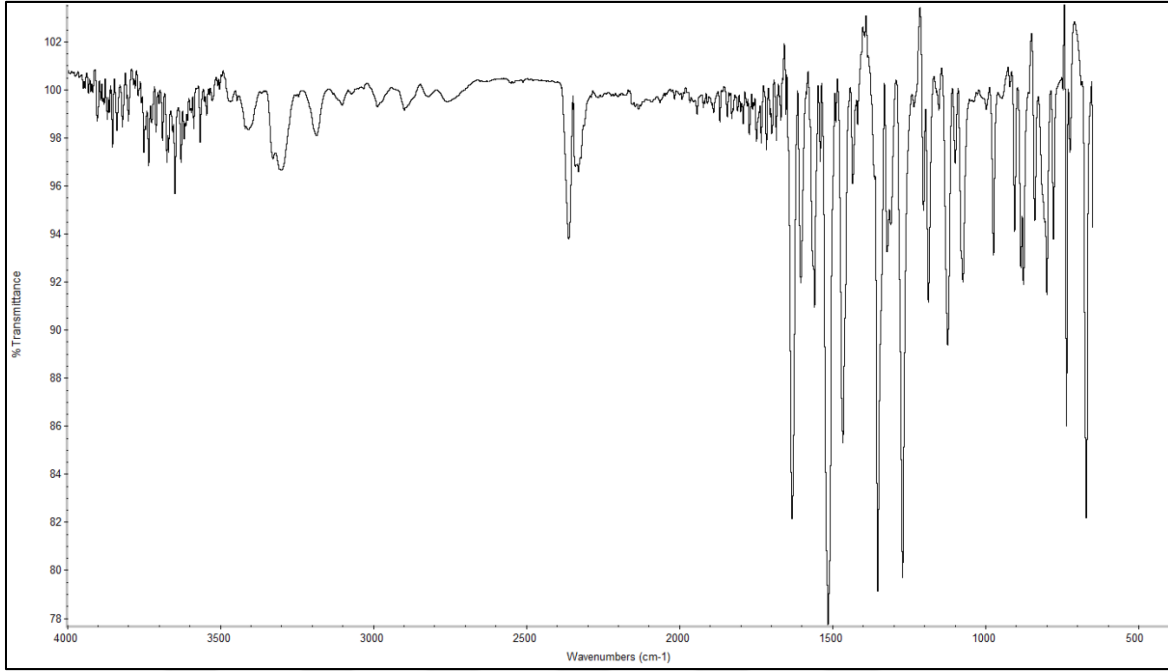
	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	HC=N(imin)	163,59
	C11 (-OH)	160,10
	C8 (- $\text{NH}_2$ )	154,41
	C3 (- $\text{NO}_2$ )	149,20
	C1-C15(arom.)	136,36-110,62



Şekil 5.11. NB ligandının  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu

#### NB ligandının IR yorumu

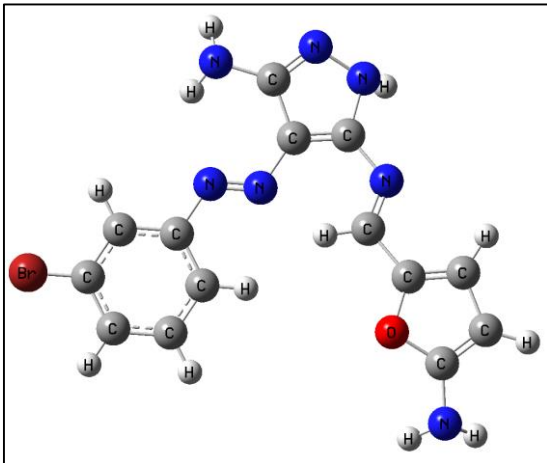
Bileşiğin IR spektrumu Şekil 5.12'de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C}=\text{N})$   $1633\text{ cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi  $\nu(\text{NH})$   $3409\text{ cm}^{-1}$  de, pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimleri  $\nu(\text{NH}_2)$   $3329\text{-}3301\text{ cm}^{-1}$  de ikili band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3186\text{ cm}^{-1}$  de ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $800\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{N}=\text{N})$   $1516\text{ cm}^{-1}$  de ve fenolik C-O grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C-O})$   $1187\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



Şekil 5.12. NB ligandının IR spektrumu

### 5.1.2. BB ligandının yapı tayini

3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BB) ligandının yapısı elementel analiz,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR ve UV-vis ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin üç boyutlu yapısı Şekil 5.13'te verilmiştir.



Şekil 5.13. BB ligandının 3 boyutlu yapısı

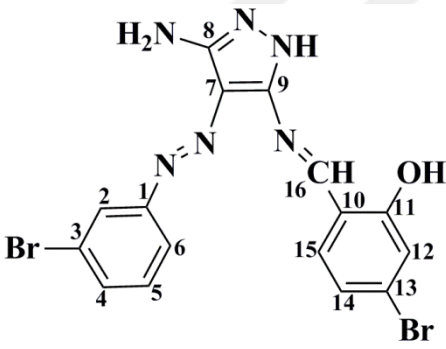
### BB ligandının element analizi

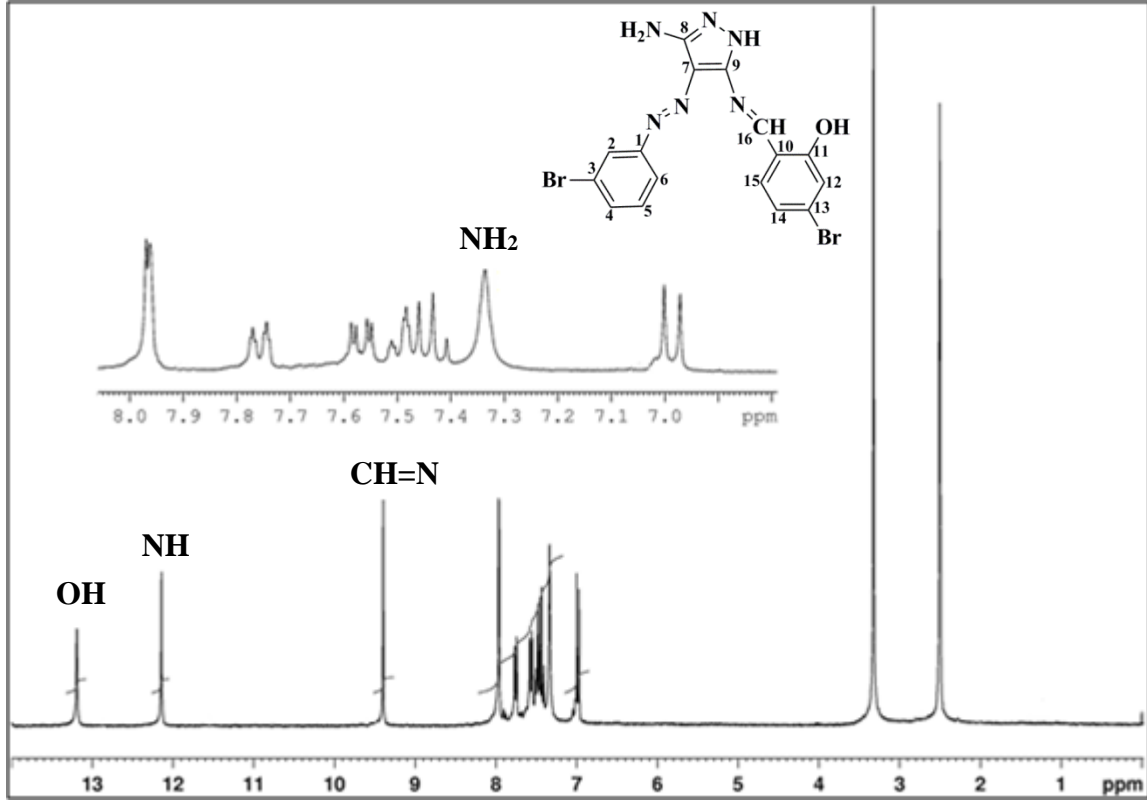
Bileşiğe ait deneysel olarak elde edilen % C,H,N değerleri; % 40,52 C, % 3,13 H, % 17,22 N, teorik olarak hesaplanan % C,H,N değerleri; % 41,41 C, % 2,61 H, % 18,11 N şeklinde bulunmuştur.

### BB ligandının <sup>1</sup>H-NMR yorumu

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7’de ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.14’te verilmiştir. Fenolik OH protonu 13,20 ppm de ve pirazol halkasındaki N-H protonu 12,20 ppm de tekli pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin (CH=N) protonu 9,40 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH<sub>2</sub> protonları 7,34 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir. Diğer aromatik protonlar ise 7,97-6,97 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.7. BB ligandının <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	δ (ppm)
	OH (s, 1H)	13,20
	NH (s,1H)	12,20
	CH=N (s,1H)	9,40
	NH <sub>2</sub> (br,2H)	7,34
	(CH) <sub>arom</sub> (m,7H)	7,97-6,97



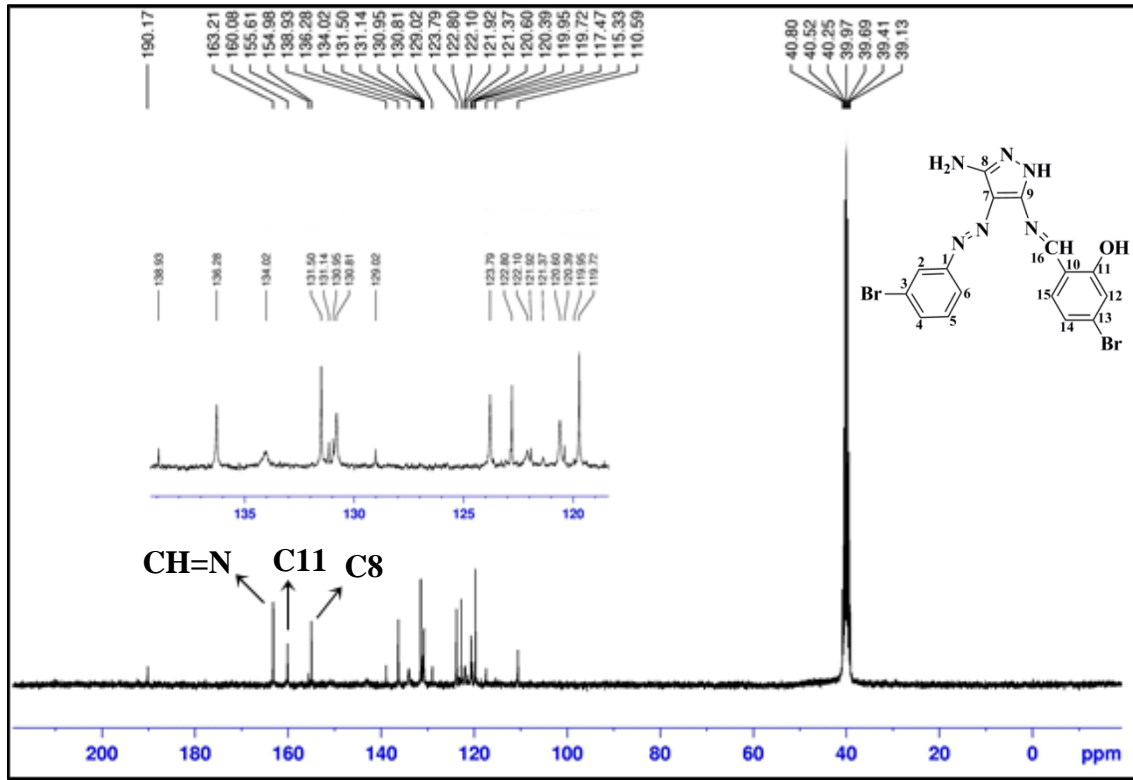
Şekil 5.14. BB ligandının <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### BB ligandının <sup>13</sup>C-NMR yorumu

Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.8’de ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil, 5.15’te verilmiştir. İmin (CH=N) karbonu 163,21 ppm de zayıf alanda gözlenmiştir. OH bağlı fenolik karbon atomu (C11) 160,08 ppm de, pirazol halkasındaki NH<sub>2</sub> bağlı karbon atomu C(8) 155,61 ppm de zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil, pirazol ve fenol halkasına ait diğer karbonlar 154,98-110,59 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

Çizelge 5.8. BB ligandının <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	δ (ppm)
	HC=N (imin)	163,21
	C11(-OH)	160,08
	C8 (-NH <sub>2</sub> )	155,61
	C1-C15 (arom.)	154,98-110,59

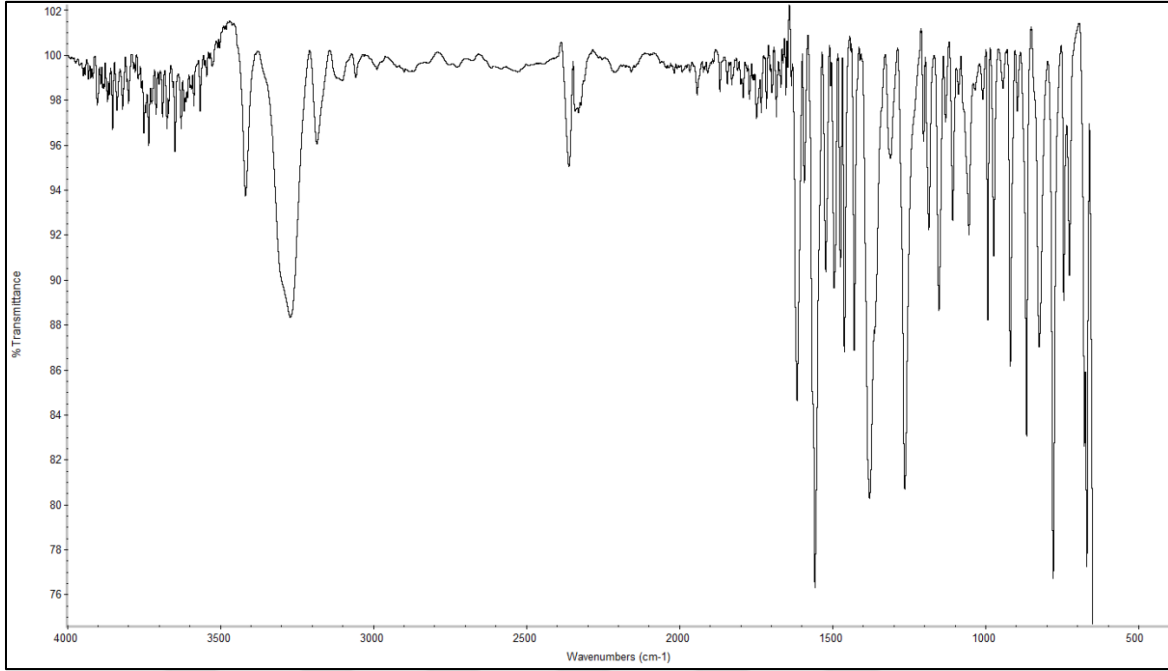


Şekil 5.15. BB ligandının  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### BB ligandının IR yorumu

Bileşiğin IR spektrumu Şekil 5.16'da ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C}=\text{N})$   $1616\text{ cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi  $\nu(\text{NH})$   $3419\text{ cm}^{-1}$  de ve pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimleri,  $\nu(\text{NH}_2)$   $3276\text{ cm}^{-1}$  de geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3185\text{ cm}^{-1}$  de ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $780\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{N}=\text{N})$   $1523\text{ cm}^{-1}$  de ve fenolik C-O grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C-O})$   $1153\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.

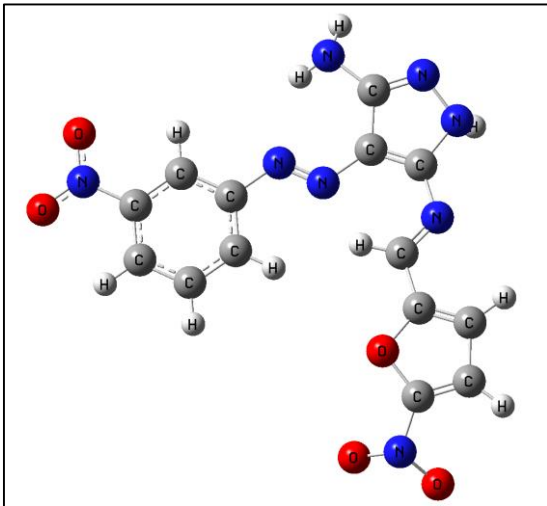




Şekil 5.16. BB ligandının IR spektrumu

### 5.1.3. NN ligandının yapı tayini

3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NN) ligandının yapısı elemental analiz,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-APT}$ , IR ve UV-vis ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin üç boyutlu yapısı Şekil 5.17’de verilmiştir.



Şekil 5.17. NN ligandının 3 boyutlu yapısı

### NN ligandının element analizi

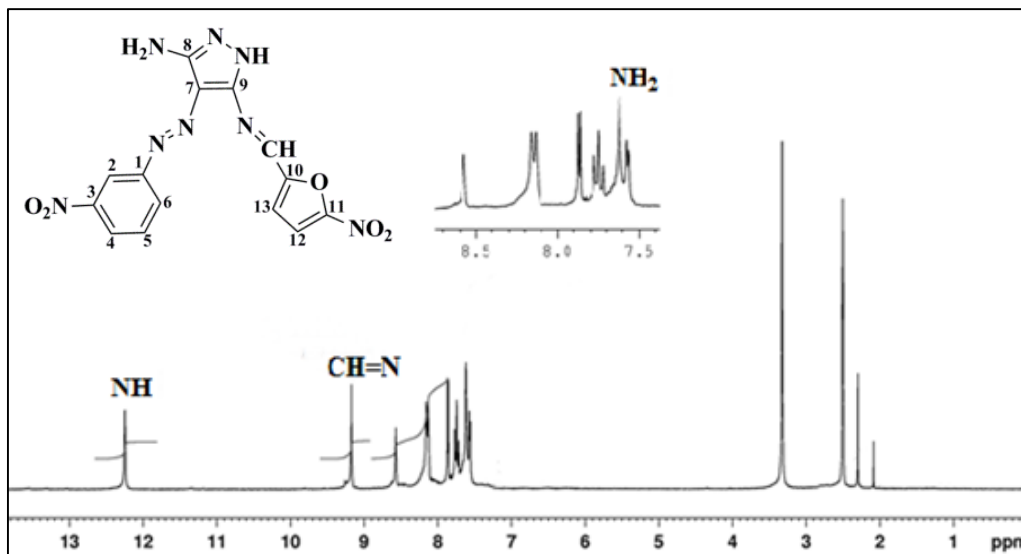
Bileşiğe ait deneysel olarak elde edilen % C,H,N değerleri; % 46,14 C, % 2,93 H, % 29,30 N, teorik olarak hesaplanan % C,H,N değerleri; % 45,41 C, % 2,72 H, % 30,26 N şeklinde bulunmuştur.

### NN ligandının <sup>1</sup>H-NMR yorumu

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.9'de ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.18'te verilmiştir. Pirazol halkasındaki N-H protonu 12,20 ppm de ve Schiff bazı oluşumunu gösteren imin (CH=N) protonu 9,26 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH<sub>2</sub> protonları 7,62 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir. Diğer aromatik protonlar ise 8,63-7,56 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.9. NN ligandının <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	δ (ppm)
	NH (s,1H)	12,20
	CH=N (s,1H)	9,26
	NH <sub>2</sub> (s,2H)	7,62
	(CH) <sub>arom</sub> (m,6H)	8,63-7,56



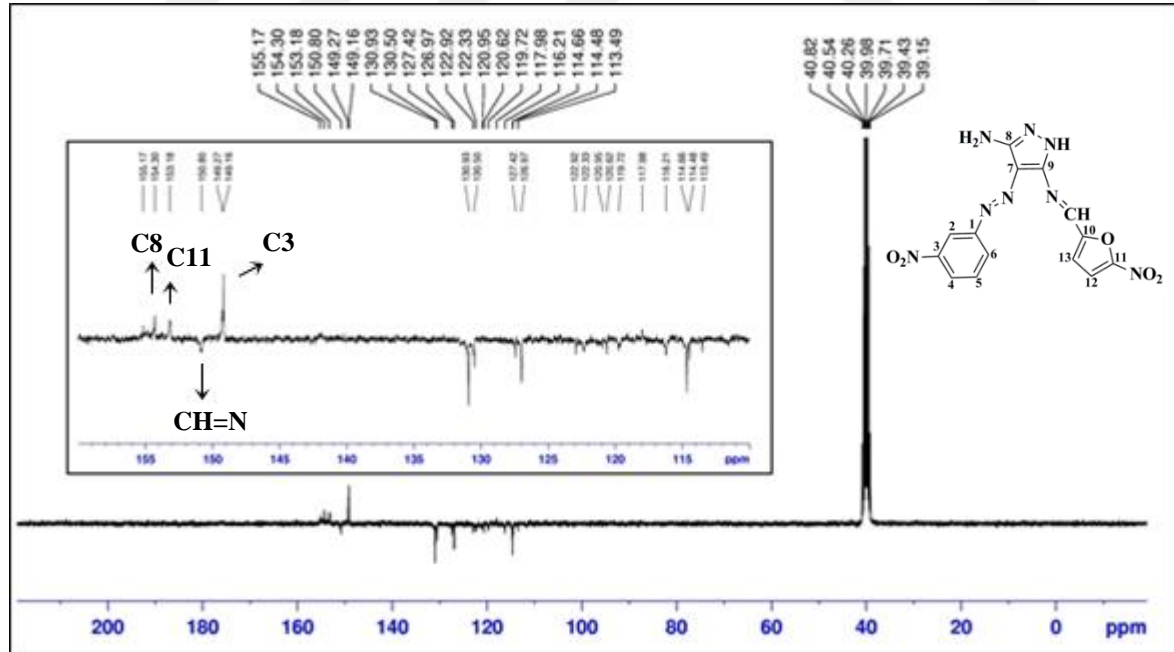
Şekil 5.18. NN ligandının <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### NN ligandının $^{13}\text{C}$ -APT NMR yorumu

Bileşğin  $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10'da ve  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu Şekil 5.19'da verilmiştir. Pirazol halkasındaki  $\text{NH}_2$  bağlı karbon atomu 154,30 ppm de, furan halkasındaki  $\text{NO}_2$  bağlı karbon atomu 153,18 ppm de ve fenil halkasındaki  $\text{NO}_2$  bağlı karbon atomu 149,27 ppm de pozitif genlikte gözlenmiştir. İmin ( $\text{CH}=\text{N}$ ) karbonu 150,80 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. Fenil, pirazol ve furan halkasına ait karbonlar 155,17-113,49 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

Çizelge 5.10. NN ligandının  $^{13}\text{C}$ -APT NMR kimyasal kayma değerleri

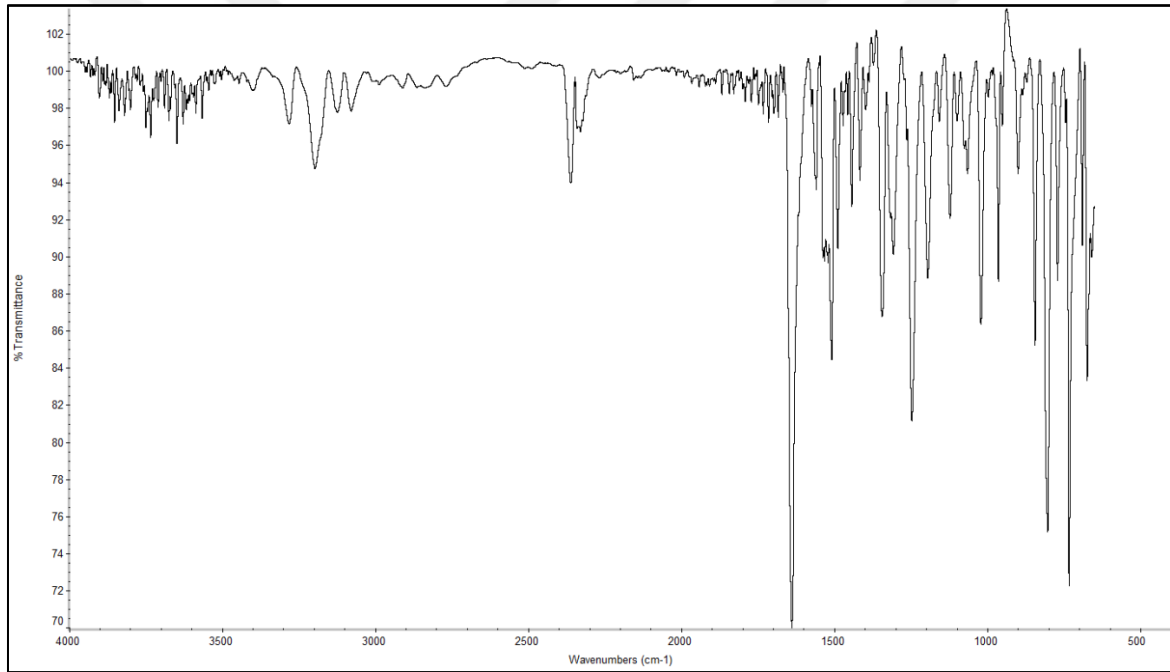
İşaretleme	$\delta$ (ppm)
C8 (-NH <sub>2</sub> )	154,30
C11 (-NO <sub>2</sub> )	153,18
CH=N (imin)	150,80
C3 (-NO <sub>2</sub> )	149,27
C1-C13 (arom.)	155,17-113,49



Şekil 5.19. NN ligandının  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu

### NN ligandının IR yorumu

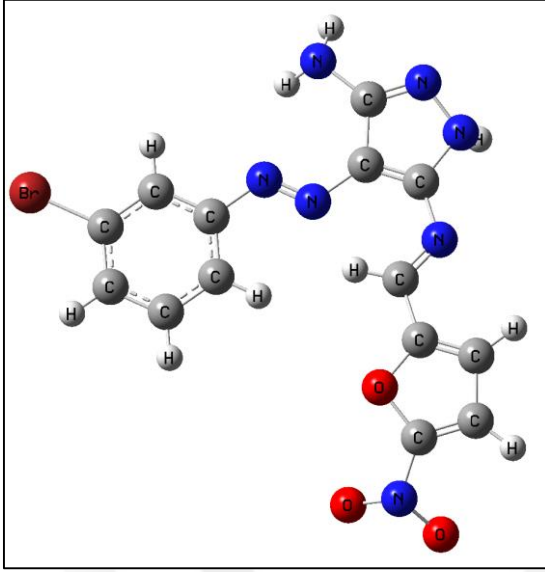
Bileşğin IR spektrumu Şekil 5.20’de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13’te verilmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin grubuna ait gerilme titreşimi,  $\nu(\text{C}=\text{N})$   $1639 \text{ cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi  $\nu(\text{NH})$   $3402 \text{ cm}^{-1}$  de ve pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimleri  $\nu(\text{NH}_2)$   $3283 \text{ cm}^{-1}$  de geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3198 \text{ cm}^{-1}$  de ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $804 \text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{N}=\text{N})$   $1539\text{-}1533 \text{ cm}^{-1}$  de ve furan halkasındaki C-O-C grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C-O-C})$   $1123 \text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



Şekil 5.20. NN ligandının IR spektrumu

#### **5.1.4. BN ligandının yapı tayini**

3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BN) ligandının yapısı elementel analiz,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-APT}$ , IR ve UV-vis ile aydınlatılmıştır. Bileşğin üç boyutlu yapısı Şekil 5.21’de verilmiştir.



Şekil 5.21. BN ligandının 3 boyutlu yapısı

#### BN ligandının element analizi

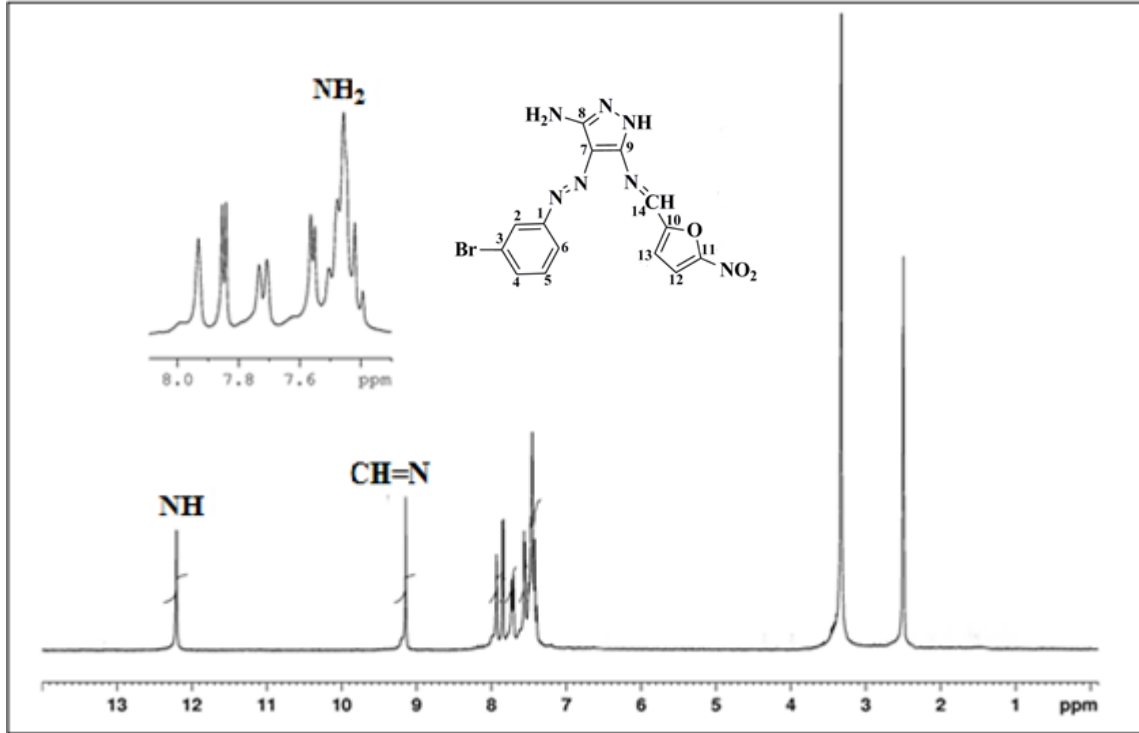
Bileşiğe ait deneysel olarak elde edilen % C,H,N değerleri; % 39,52 C, % 2,80 H, % 24,65 N, teorik olarak hesaplanan % C,H,N değerleri; % 41,60 C, % 2,49 H, % 24,26 N şeklinde bulunmuştur.

#### BN ligandının <sup>1</sup>H-NMR yorumu

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.11’de ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.22’de verilmiştir. Pirazol halkasındaki N-H protonu 12,20 ppm de ve Schiff bazı oluşumunu gösteren imin (CH=N) protonu 9,15 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH<sub>2</sub> protonları 7,46 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir. Diğer aromatik protonlar ise 7,93-7,40 ppm aralığında çoklu pik olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.11. BN ligandının <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri

	İşaretleme	δ (ppm)
	NH (s,1H)	12,20
	CH=N (s,1H)	9,15
	NH <sub>2</sub> (s,2H)	7,46
	(CH) <sub>arom</sub> (m,6H)	7,93-7,40



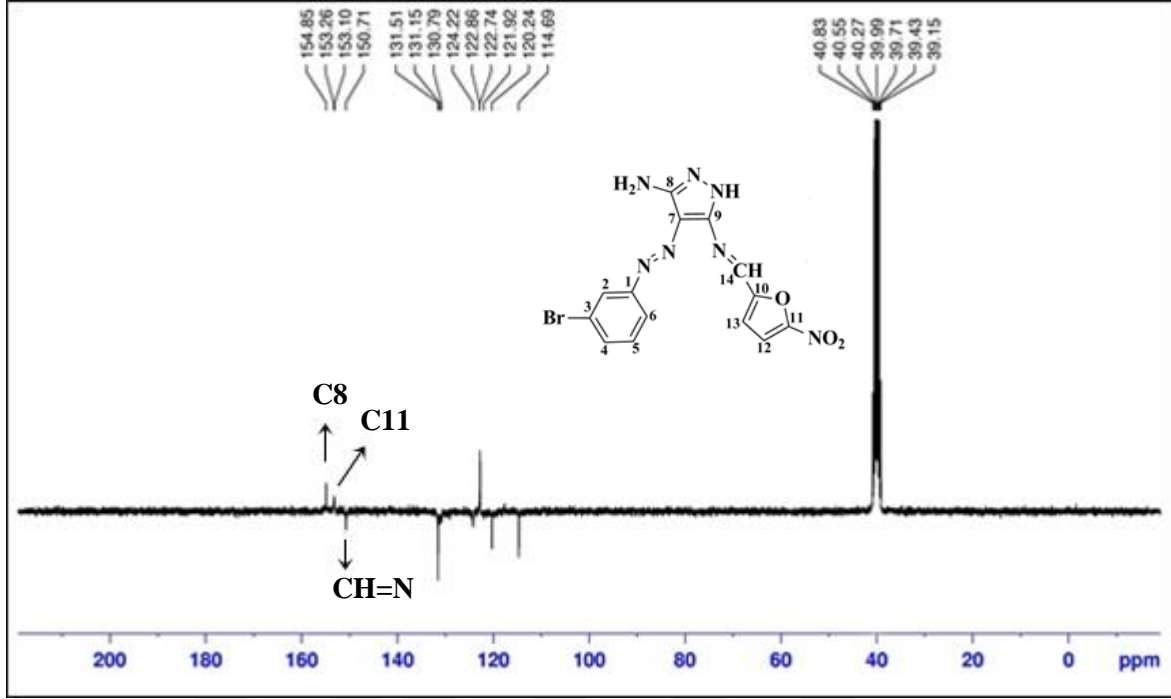
Şekil 5.22. BN ligandının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

#### BN ligandının $^{13}\text{C-APT}$ NMR yorumu

Bileşiğin  $^{13}\text{C-APT}$  NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.12’de ve  $^{13}\text{C-APT}$  NMR spektrumu Şekil 5.23’te verilmiştir. Pirazol halkasındaki  $\text{NH}_2$  bağlı karbon atomu 154,85 ppm de, furan halkasındaki  $\text{NO}_2$  bağlı karbon atomu 153,26 ppm de pozitif genlikte gözlenmiştir. İmin ( $\text{CH}=\text{N}$ ) karbonu 150,71 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. Fenil, pirazol ve furan halkasına ait karbonlar 153,10-114,69 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

Çizelge 5.12. BN ligandının  $^{13}\text{C-APT}$  NMR kimyasal kayma değerleri

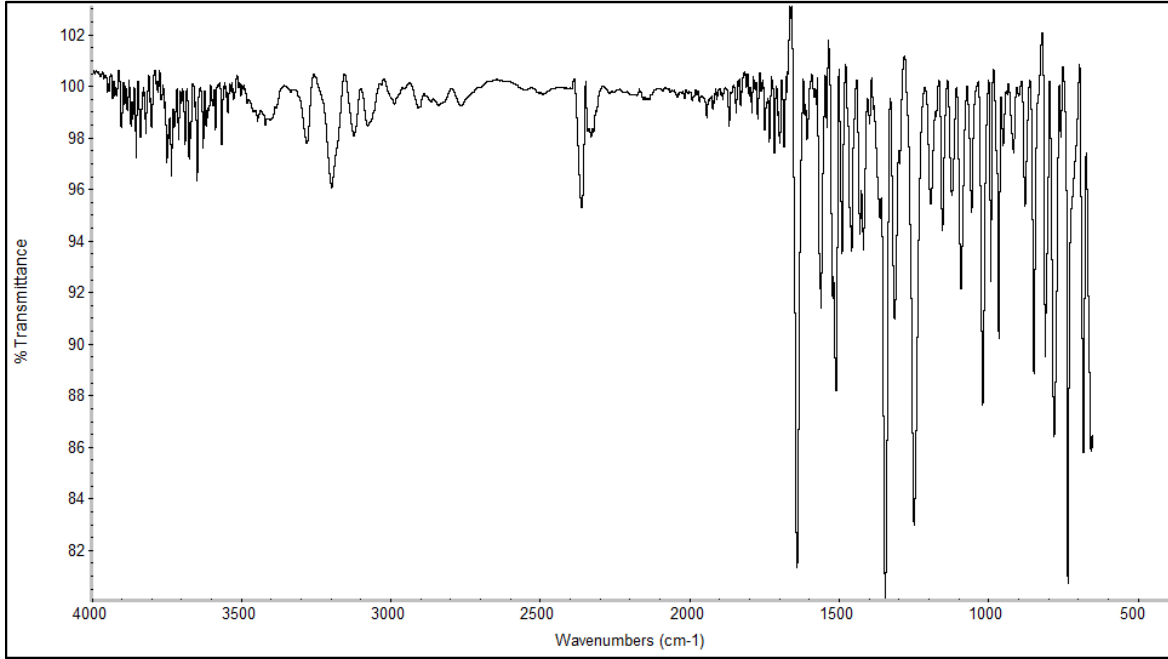
	İşaretleme	$\delta$ (ppm)
	C8 (- $\text{NH}_2$ )	154,85
	C11 (- $\text{NO}_2$ )	153,26
	$\text{CH}=\text{N}$ (imin)	150,71
	C1-C13 (arom.)	153,10-114,69



Şekil 5.23. BN ligandının  $^{13}\text{C}$ -APT NMR spektrumu

#### BN ligandının IR yorumu

Bileşiğin IR spektrumu Şekil 5.24'de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren imin grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C}=\text{N})$   $1643\text{ cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi  $\nu(\text{NH})$   $3421\text{ cm}^{-1}$  de ve pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimleri  $\nu(\text{NH}_2)$   $3281\text{ cm}^{-1}$  de geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $3198\text{ cm}^{-1}$  de ve  $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$   $810\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{N}=\text{N})$   $1512\text{ cm}^{-1}$  de ve furan halkasındaki C-O-C grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu(\text{C-O-C})$   $1155\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.

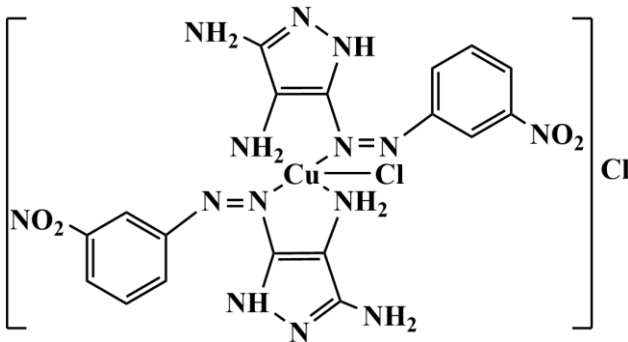


Şekil 5.24. BN ligandının IR spektrumu

## 5.2. Komplekslerin Yapı Tayini

### 5.2.1. NCu kompleksinin yapı tayini

Bis[3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol]klorobakır(II) klorür (NCu) kompleksinin yapısı elementel analiz, IR, LC/MS, UV-vis, termal çalışma (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksinin açık yapısı Şekil 5.25'te verilmiştir.



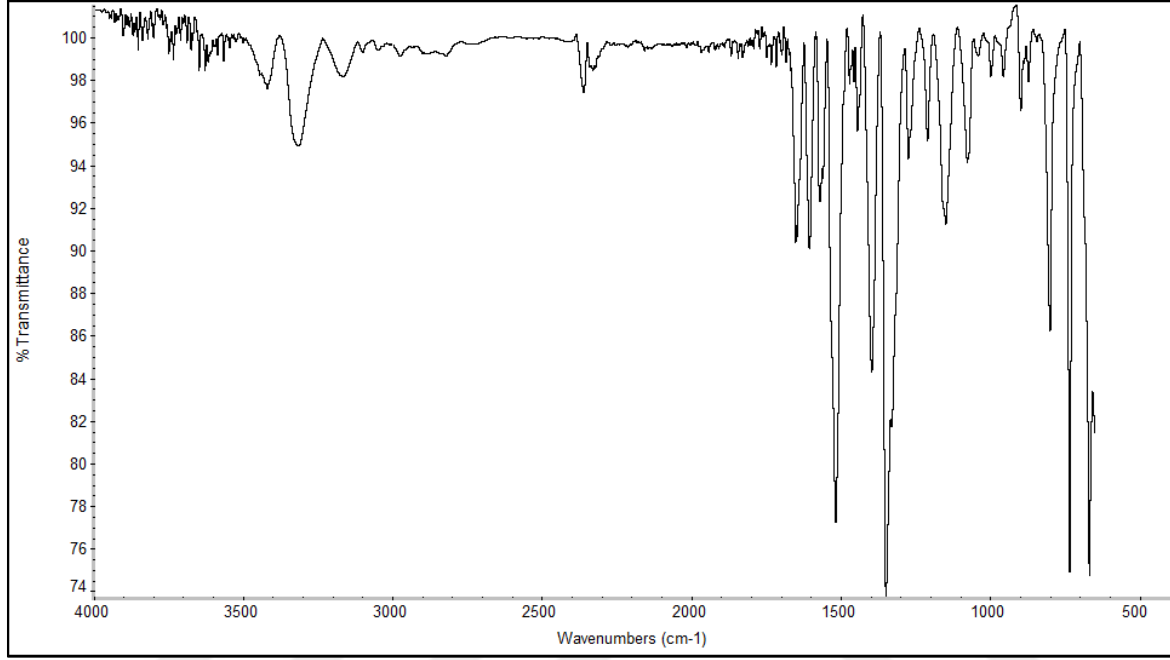
Şekil 5.25. NCu kompleksinin açık yapısı

### NCu kompleksinin IR yorumu

Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.26'da ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. N-amin bileşiğinde  $1512\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı azo (N=N)



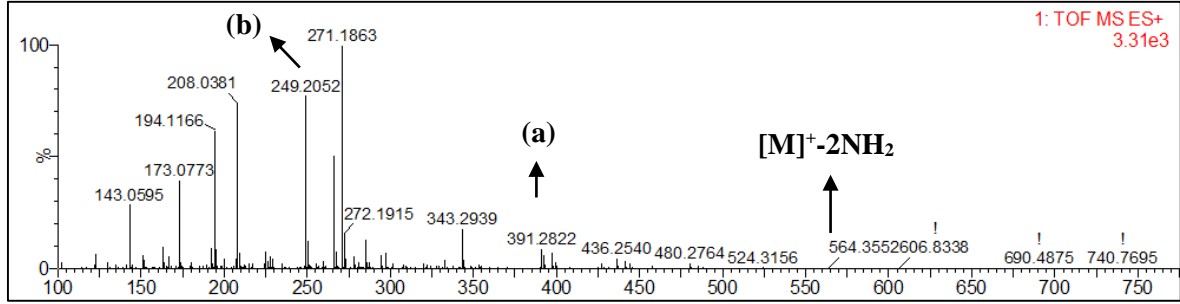
grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $1518\text{ cm}^{-1}$  de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. N-amin bileşiğinde  $3321\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{NH}_2)$  bandı NCu kompleksinde  $\text{NH}_2$  grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $3332\text{-}3307\text{ cm}^{-1}$  de geniş bir band olarak gözlenmiştir.



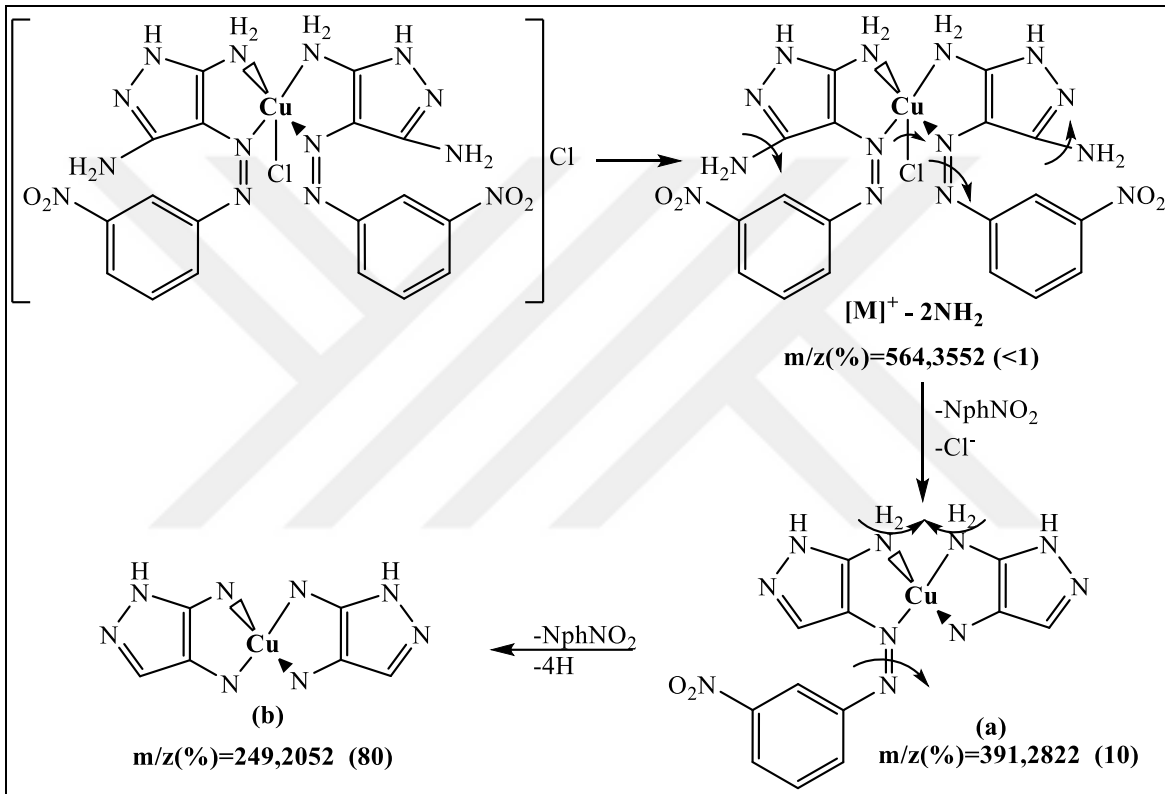
Şekil 5.26. NCu kompleksinin IR spektrumu

#### NCu kompleksinin LC/MS yorumu

$[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  (NCu;  $M_A:628,8820\text{ g/mol}$ ) kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.27’de ve parçalanma basamakları Şekil 5.28’de verilmiştir. Karşıt iyonun ayrılmasıyla katyonik komplekse  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]^+$  ait moleküler iyon piki  $[\text{M}]^+ - 2\text{NH}_2$  parçalanma ürünü  $564,3552$  de düşük bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleksten pirazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$ , koordine  $\text{Cl}^-$ , fenilazo grubunun azo bağından ayrılmasıyla kalan gruba ait pik (a)  $391,2822$  de % 10 bollukta ve her iki pirazol halkasına bağlı şelatasyon merkezine ait parçalanma ürünü (b) % 80 bollukta  $249,2052$  de gözlenmiştir.



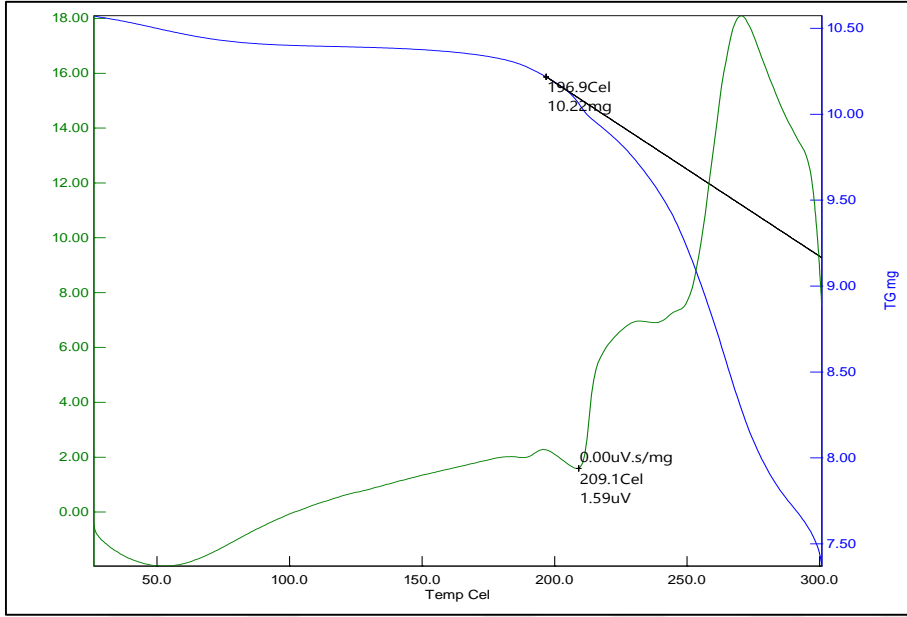
Şekil 5.27. NCu kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.28. NCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları

### NCu kompleksinin termal analizi

[Cu(N-amin)<sub>2</sub>Cl]Cl (M<sub>A</sub>: 628.88 g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.29), N<sub>2</sub> atmosferinde ve 26-301 °C aralığında alınmıştır. Kompleksin TG eğrisinde yaklaşık 200 °C'a kadar kristal ve koordinasyon suyunun uzaklaşmasına ait herhangi bir kütle kaybı gözlenmezken devamında organik kısmın bozunmasına ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir.



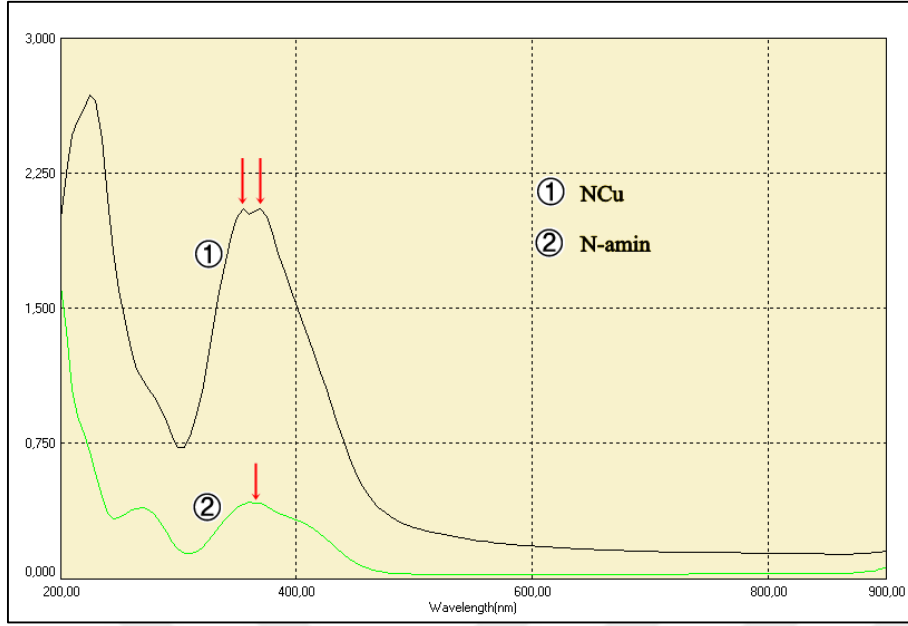
Şekil 5.29. NCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

#### NCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\Lambda_M$ ) ölçümlerinde, N-amin ve  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3}$  M'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\Lambda_M$ )  $1,76 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $23,58 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar N-amin bileşiğinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin (1:1 iyonik) iletken olduğunu göstermektedir.

#### NCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Bkz. Şekil 5.30), N-amin ve  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  bileşiklerinde azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi N-amin bileşiğinde 360 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinde 350-370 nm de gözlenmiştir.



Şekil 5.30. N-amin ve NCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

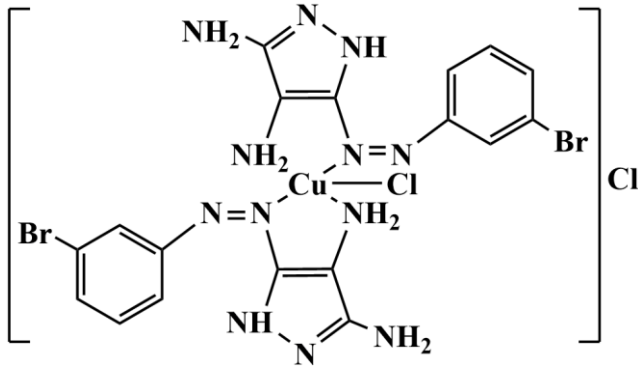
#### NCu kompleksinin Manyetizması

Manyetizma ölçümleri,  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin paramanyetik olduğunu ( $\mu = 1,44$  B.M.) ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip olan Cu(II) iyonunun eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında, N-amin ligandının Cu(II) iyonuna imin ( $\text{CH}=\text{N}$ ) ve  $\text{NH}_2$  ucundan bağlandığı düşünülmektedir. Beşli koordinasyona sahip olan Cu(II) kompleksinde klorür iyonlarından birinin merkez iyonu ile koordine olduğu diğerinin ise karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{N-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.25'te verilmiştir.

#### **5.2.2. BCu kompleksinin yapı tayini**

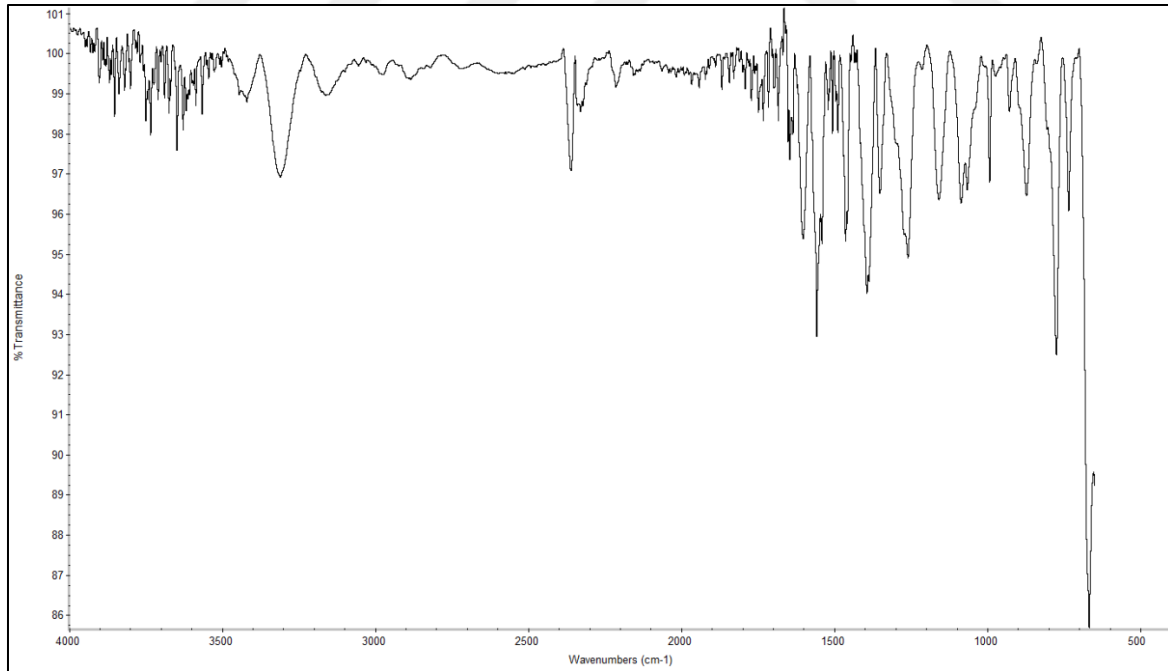
Bis[3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol]klorobakır(II) klorür (BCu) kompleksinin yapısı, IR, LC/MS, UV-vis, termal çalışma (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksinin açık yapısı Şekil 5.31'de verilmiştir.



Şekil 5.31. BCu kompleksinin açık yapısı

#### BCu kompleksinin IR yorumu

Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.32’de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13’te verilmiştir. B-amin bileşiğinde  $1509\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı BCu kompleksinde azo grubu  $1507\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. B-amin bileşiğinde  $3299\text{ cm}^{-1}$  deki  $\nu(\text{NH}_2)$  bandı BCu kompleksinde  $\text{NH}_2$  grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $3313\text{ cm}^{-1}$  de geniş band olarak gözlenmiştir.

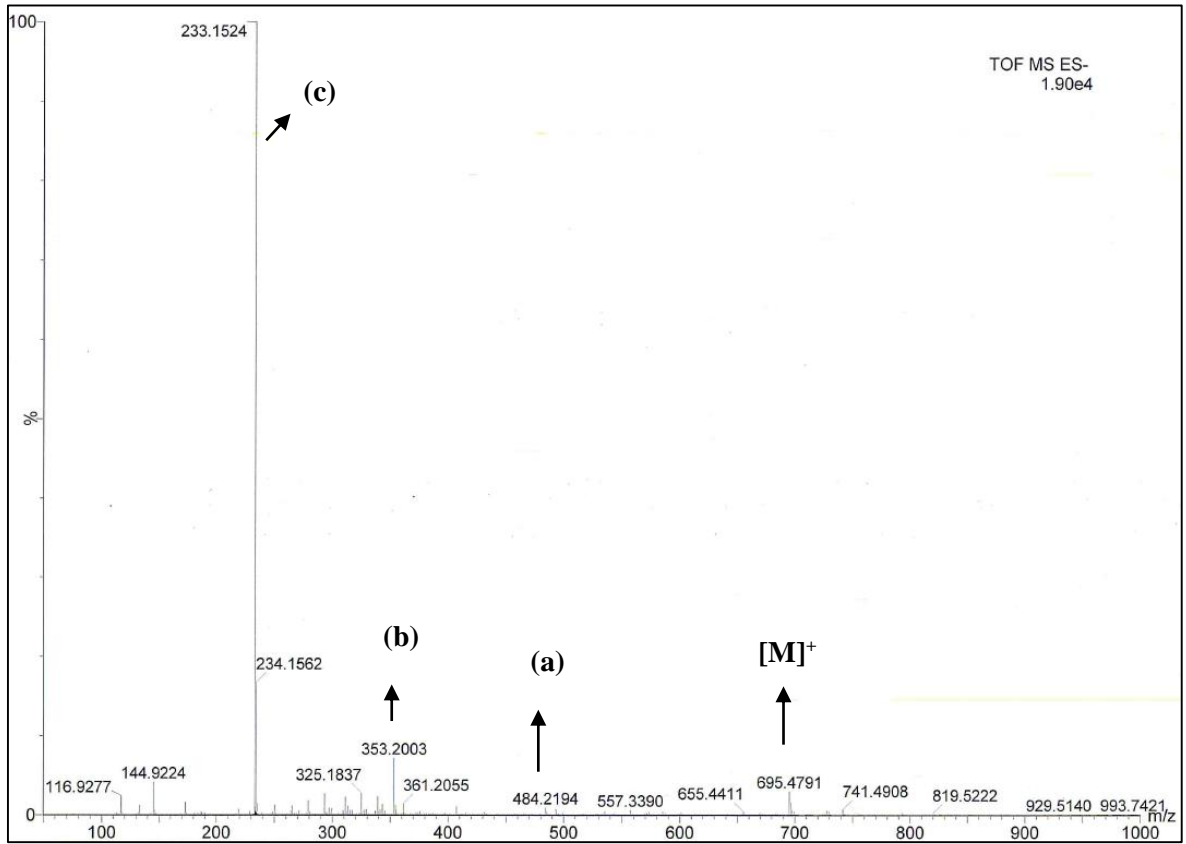


Şekil 5.32. BCu kompleksinin IR spektrumu

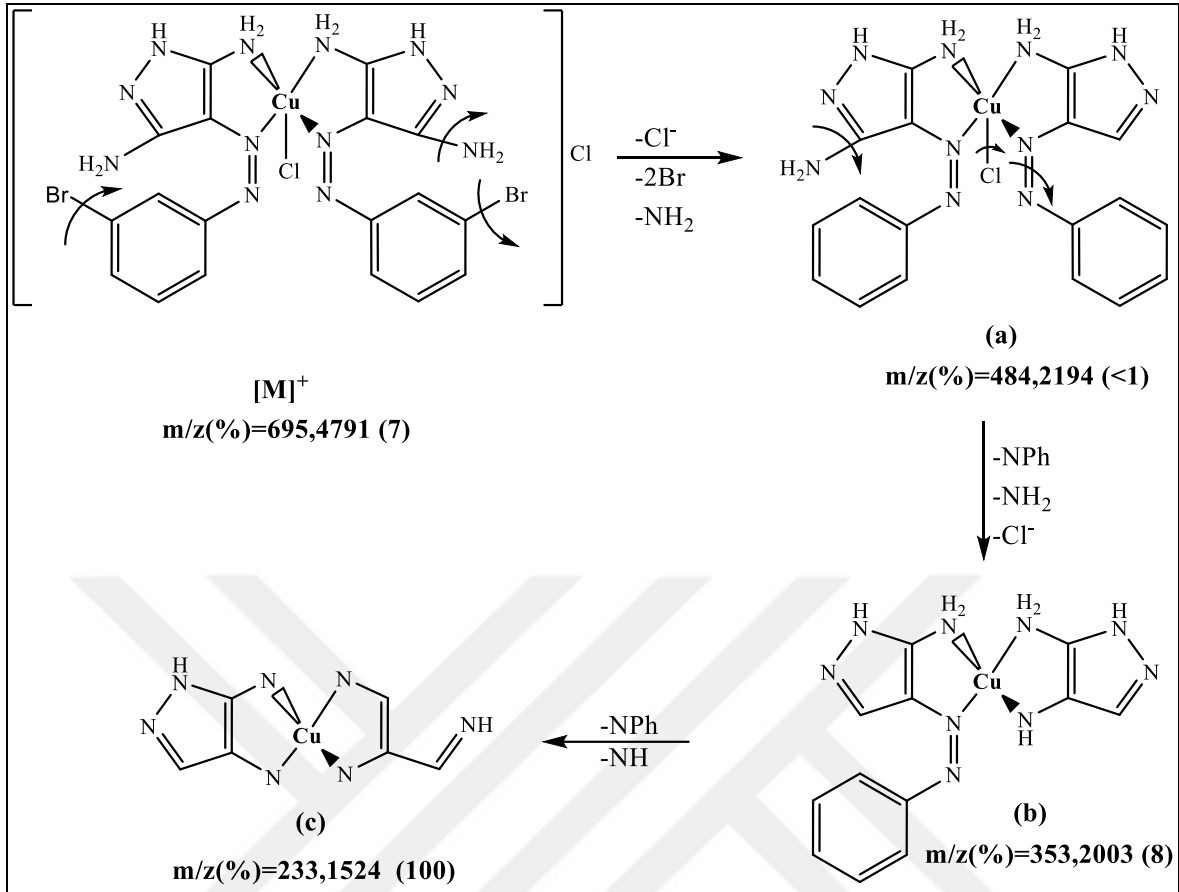
#### BCu kompleksinin LC/MS yorumu

$[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  (BCu,  $M_A:696,6800\text{ g/mol}$ ) kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.33’te ve parçalanma basamakları Şekil 5.34’de verilmiştir. Koordine su içermeyen BCu

kompleksine ait moleküler iyon piki,  $[M]^+$  ( $m/z$ ) 695,4791 de % 7 bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleksten 2 tane  $Br^-$  ve 1 tane  $NH_2$  grubun ayrılmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (a) 484,2194 de düşük bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleksten pirazol halkasına bağlı  $NH_2$ , koordine  $Cl^-$ , fenilazo grubunun azo bağından ayrılmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (b) 353,2003 de % 8 bollukta ve her iki pirazol halkasına bağlı şelatasyon merkezine ait parçalanma ürünü % 100 bollukta temel pik olarak (c) 233,1524 de gözlenmiştir.



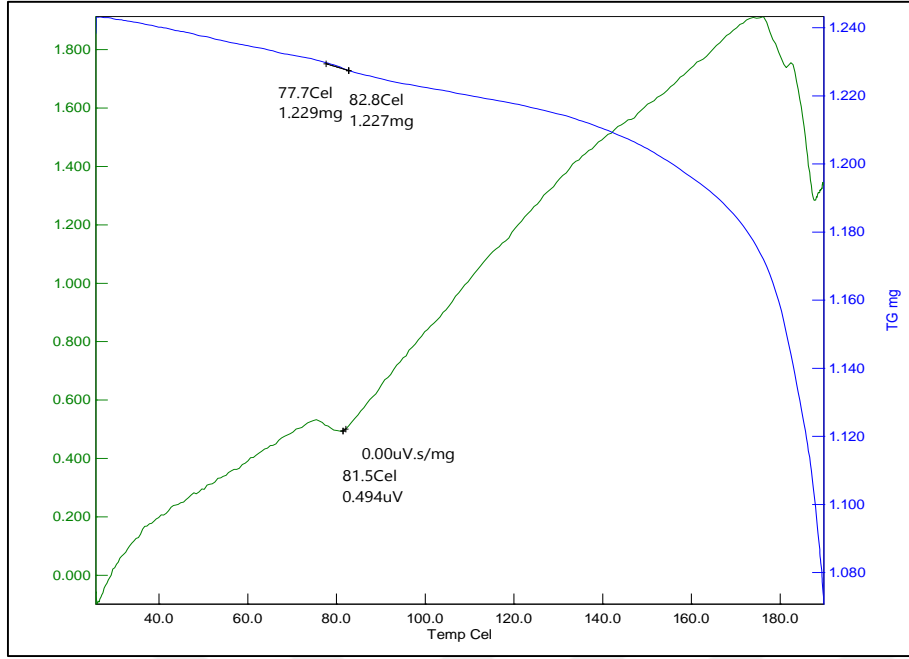
Şekil 5.33. BCu kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.34. BCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları

#### BCu kompleksinin termal analizi

$[Cu(B\text{-amin})_2Cl]Cl$  ( $M_A:696,68$  g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.35),  $N_2$  atmosferinde ve  $25\text{-}190$  °C aralığında alınmıştır. Kompleksin TG eğrisinde yaklaşık  $160$  °C'a kadar kristal ve koordinasyon suyunun uzaklaşmasına ait kütle kaybı gözlenmezken devamında organik kısmın bozunmasına ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir.



Şekil 5.35. BCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

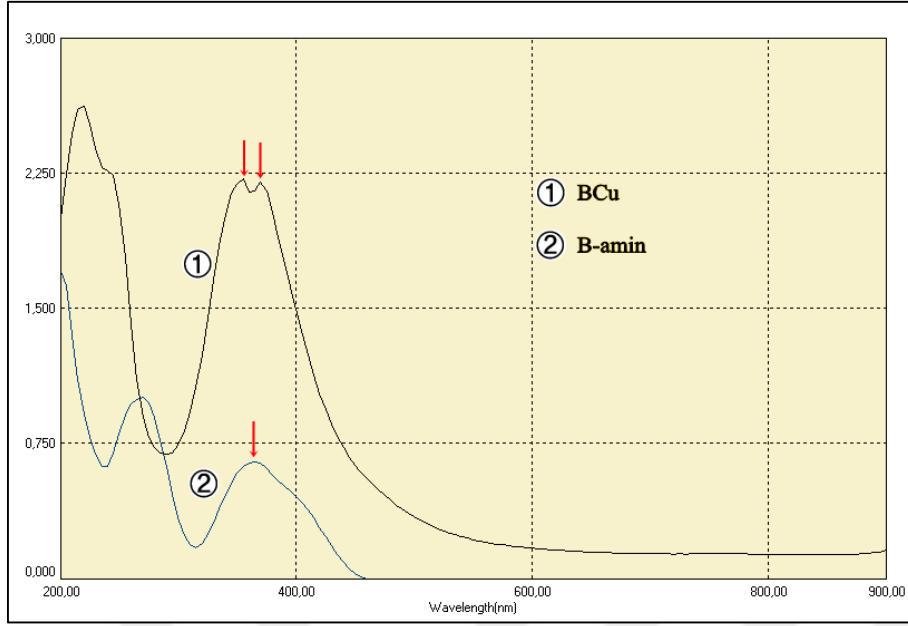
#### BCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\Lambda_M$ ) ölçümlerinde, B-amin ve  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3}$  M'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\Lambda_M$ )  $1,34 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $30,50 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, B-amin bileşiğinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin (1:1 iyonik) iletken olduğunu göstermiştir.

#### BCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Bkz. Şekil 5.36), B-amin ve  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  bileşiklerinin azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi B-amin bileşiğinde 365 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinde ise 355-370 nm gözlenmiştir.





Şekil 5.36. B-amin ve BCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

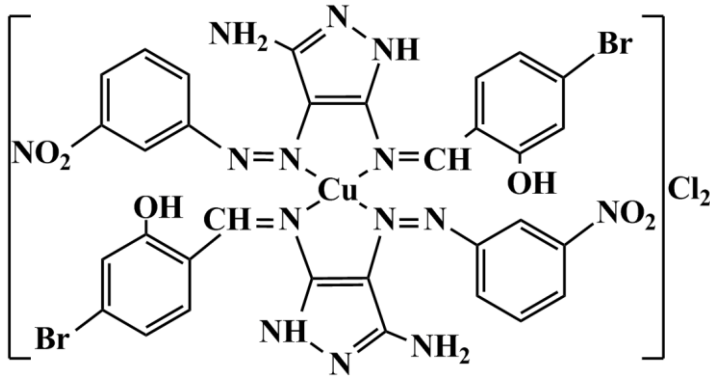
#### BCu kompleksinin Manyetizması

Manyetizma ölçümleri,  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin paramanyetik olduğunu ( $\mu=1,61$  B.M.) ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip olan Cu(II) iyonunun eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında, B-amin ligandının Cu(II) iyonuna imin ( $\text{CH}=\text{N}$ ) ve  $\text{NH}_2$  ucundan bağlandığı düşünülmektedir. Beşli koordinasyona sahip olan Cu(II) kompleksinde klorür iyonlarından birinin merkez iyonu ile koordine olduğu diğerinin ise karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{B-amin})_2\text{Cl}]\text{Cl}$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.31’de verilmiştir.

#### **5.2.3. NBCu kompleksinin yapı tayini**

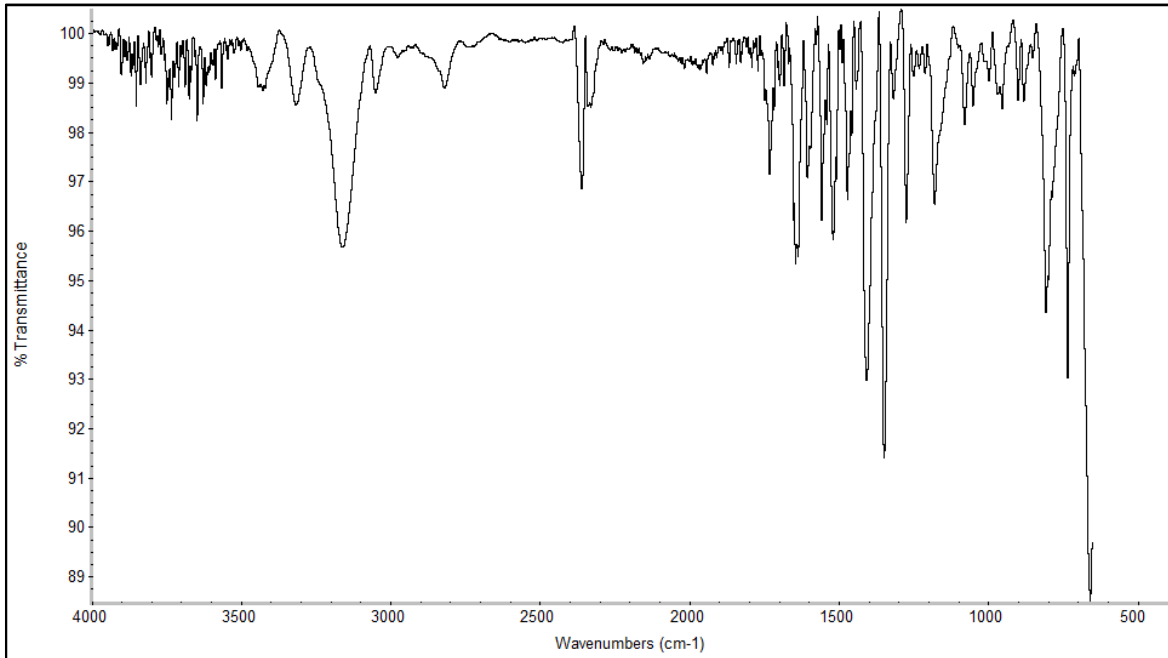
Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol]bakır(II) klorür (NBCu) kompleksinin yapısı IR, LC/MS ve UV-vis spektrumları, termal çalışmalar (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksin tahmini açık yapısı Şekil 5.37’de verilmiştir.



Şekil 5.37. NBCu kompleksinin açık yapısı

#### NBCu kompleksinin IR yorumu

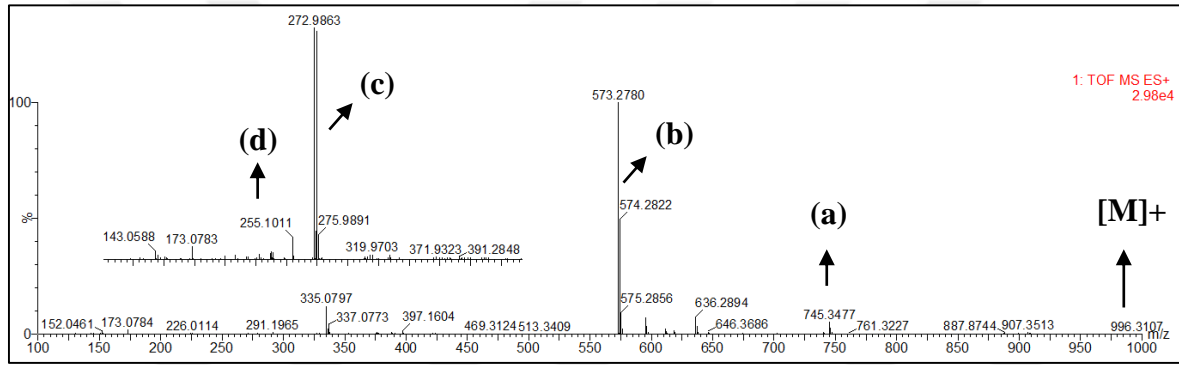
Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.38’de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13’te verilmiştir. NB ligandında  $1633\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen yüksek şiddetli  $\nu(\text{C}=\text{N})$  bandı NBCu kompleksinde imin-N’den koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $1652\text{-}1636\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddetli ikili pik olarak gözlenmiştir [84,85]. NB ligandında  $1516\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı azo (N=N) grubundan koordinasyon nedeniyle  $1521\text{-}1508\text{ cm}^{-1}$  e kaymıştır.



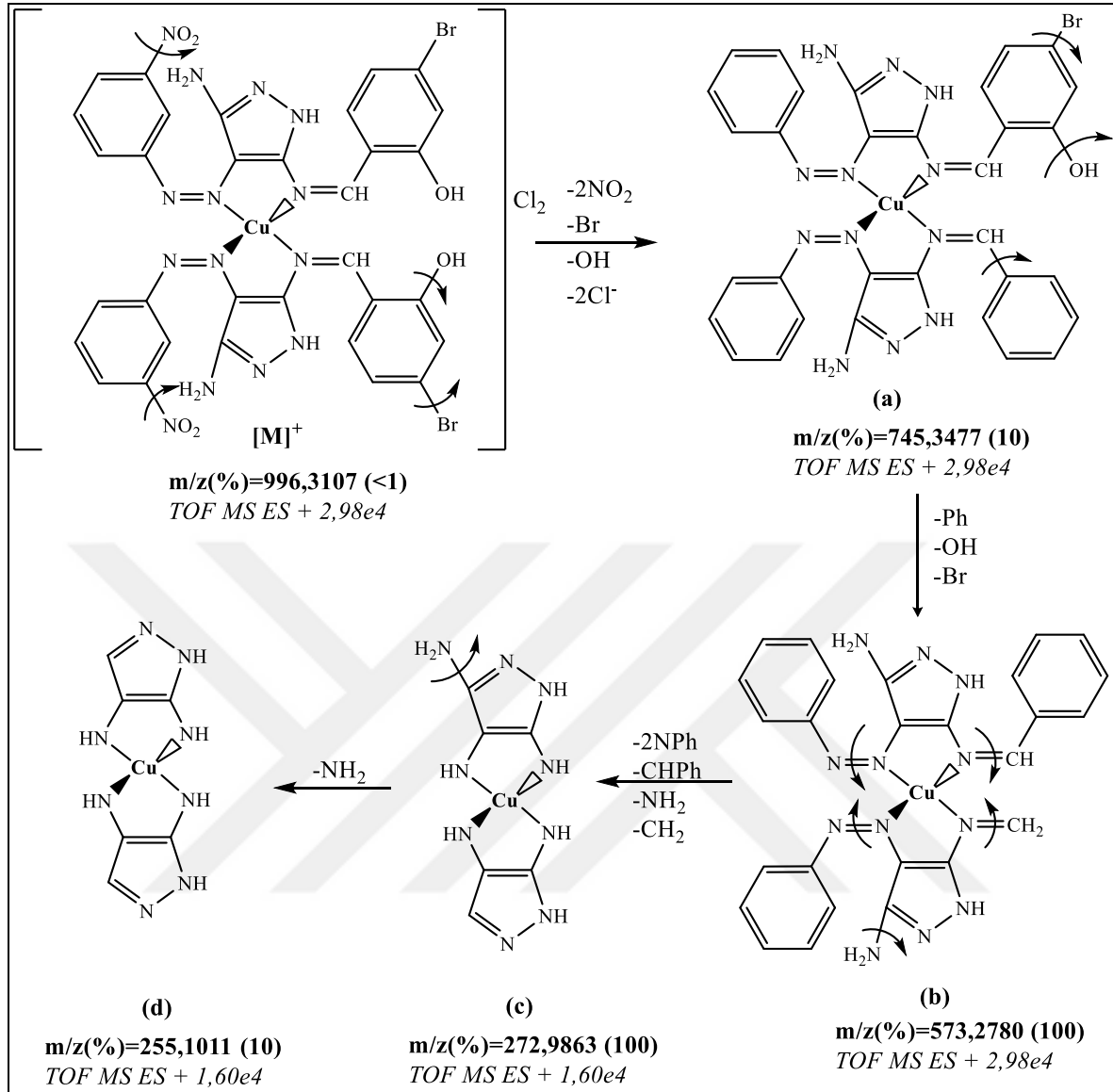
Şekil 5.38. NBCu kompleksinin IR spektrumu

### NBCu kompleksinin LC/MS yorumu

NBCu kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.39’da ve parçalanma basamakları Şekil 5.40’da verilmiştir.  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  ( $M_A:994,8900$  g/mol) kompleksine ait moleküler iyon piki  $[\text{M}+2\text{H}]^+$  996,3107 de (TOF MS ES+ 2,98e4) düşük bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleksten 2 tane  $\text{NO}_2$ , 1 tane Br ve OH grubunu ayrılmasına ait pik (a) 745,3510 da (TOF MS ES+ 2,15e4) % 10 bollukta, bu parçalanma ürününden 1 tane fenil, Br ve OH grubunun ayrılmasına ait pik (b) 573,2780 de (TOF MS ES+ 2,98e4) % 100 bollukta, şelatasyon halkasına ait parçalanma ürünleri ise (c) 273,9863 de (TOF MS ES+ 1,60e4) % 100 bollukta ve (d) 255,1011 de (TOF MS ES+ 1,60e4) % 10 bollukta gözlenmiştir.



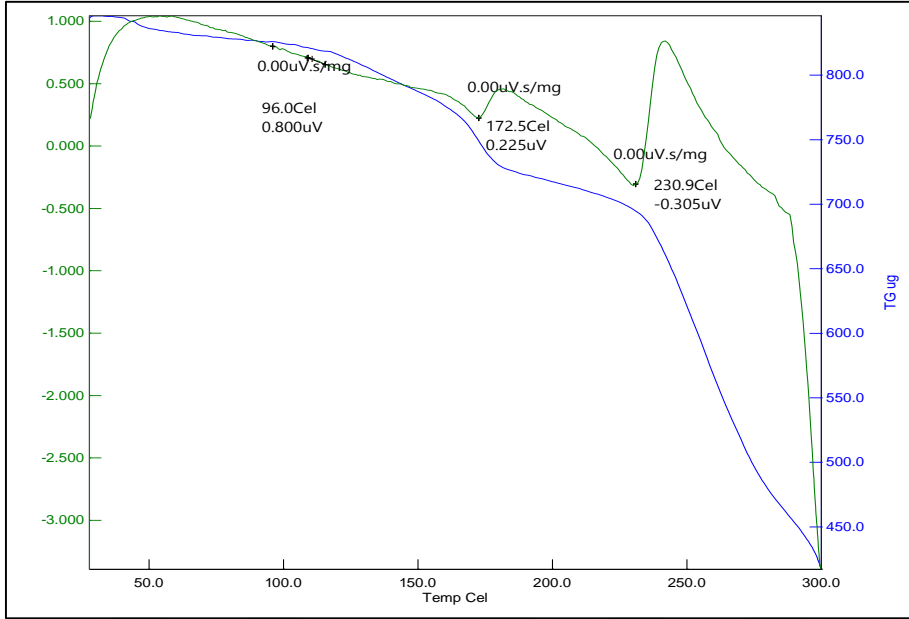
Şekil 5.39. NBCu kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.40. NBCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları

#### NBCu kompleksinin termal analizi

$[Cu(NB)_2]Cl_2$  ( $M_A$ :994,88 g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.41),  $N_2$  atmosferinde ve 27-300 °C aralığında alınmıştır. 172,5 °C ve 230,9 °C deki endotermik pikler, büyük kütle kaybıyla gözlenen organik bozunmaya aittir.



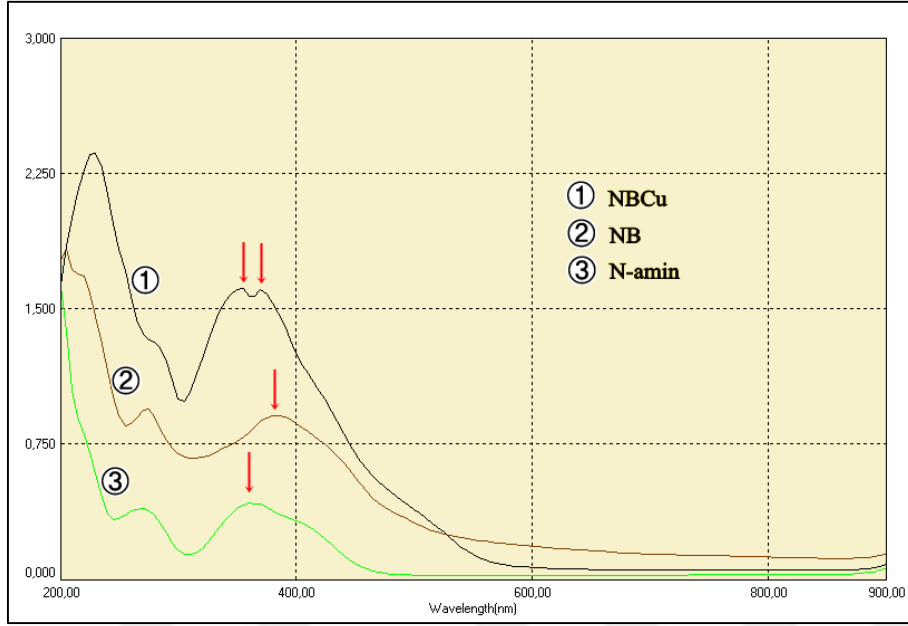
Şekil 5.41. NBCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

#### NBCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\Lambda_M$ ) ölçümlerinde, N-amin, NB ve  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3}$  M'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\Lambda_M$ ) sırasıyla  $1,76 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $2,46 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $68,60 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, N-amin ve NB bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinin iletken olduğunu (1:2 iyonik) göstermektedir.

#### NBCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.42), bileşiklerin azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi N-amin bileşiğinde 360 nm de ve NB ligandında 385 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinde 355-370 nm de gözlenmiştir.



Şekil 5.42. N-amin, NB ve NBCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

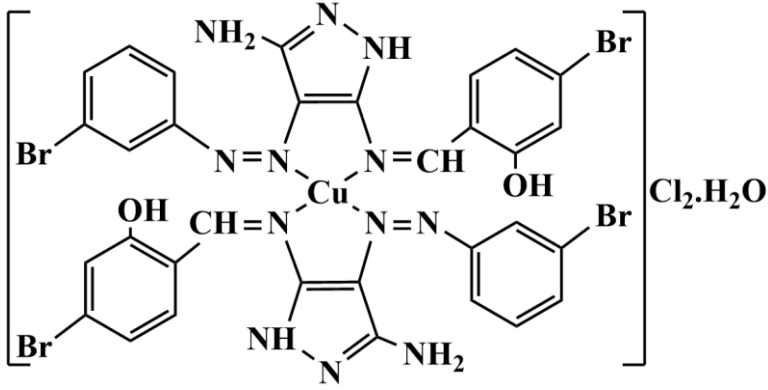
#### NBCu kompleksinin Manyetizması

Manyetizma ölçümleri,  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinin paramanyetik ( $\mu=1,85$  B.M.) olduğunu ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip Cu(II) iyonunda eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında, NB ligandının Cu(II) iyonuna imin-N' dan ve azo-N dan bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{NB})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.37'de verilmiştir.

#### **5.2.4. BBCu kompleksinin yapı tayini**

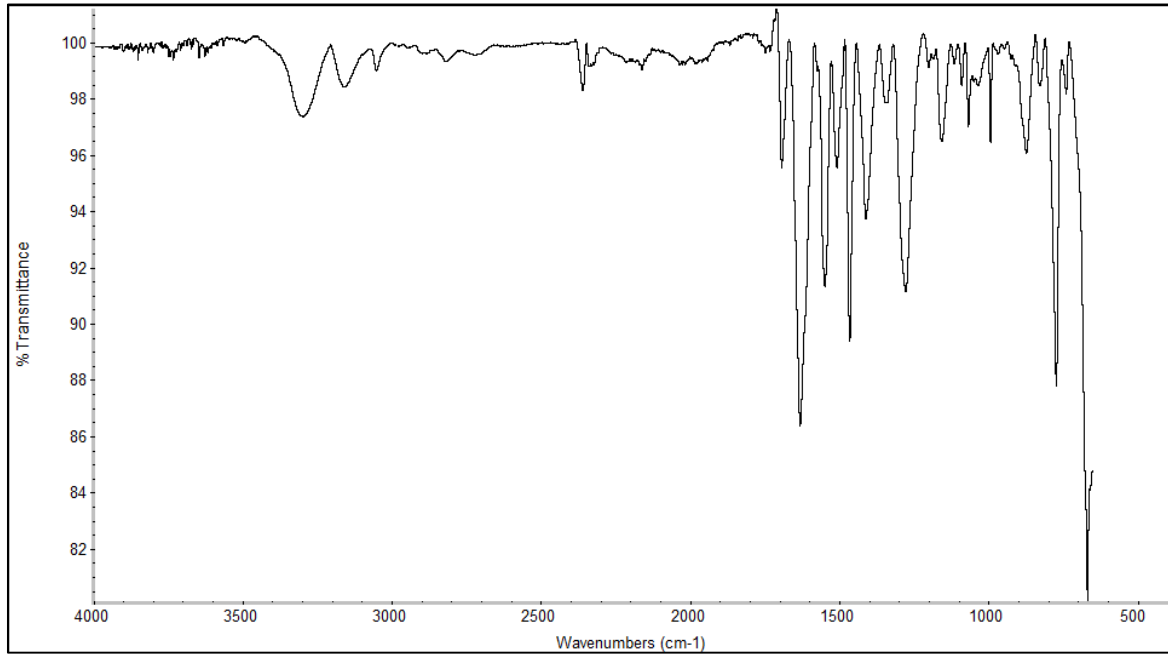
Bis[3-amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür monohidrat (BBCu) kompleksinin yapısı elementel analiz, IR, LC/MS, UV-vis, termal çalışma (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksinin açık yapısı Şekil 5.43'de verilmiştir.



Şekil 5.43. BBCu kompleksinin açık yapısı

#### BBCu kompleksinin IR yorumu

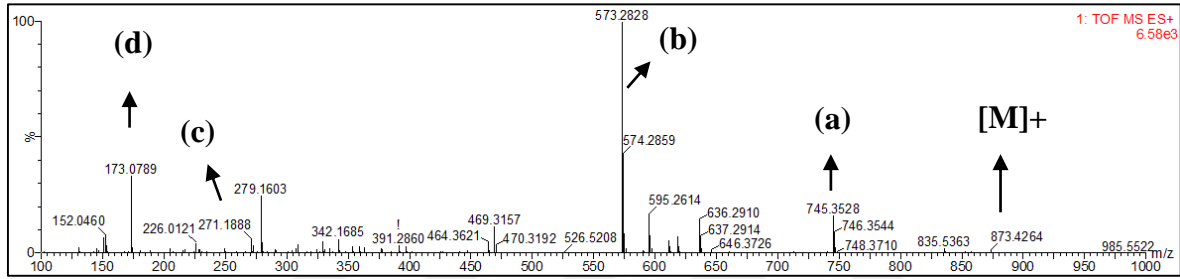
Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.44'te ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. BB ligandında  $1616\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen yüksek şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  bandı BBCu kompleksinde imin-N'dan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $1633\text{ cm}^{-1}$  de keskin ve şiddetli bir pik olarak gözlenmiştir [84,85]. BB ligandında  $1523\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı Cu(II) kompleksinde azo (N=N) grubundan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve  $1508\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



Şekil 5.44. BBCu kompleksinin IR spektrumu

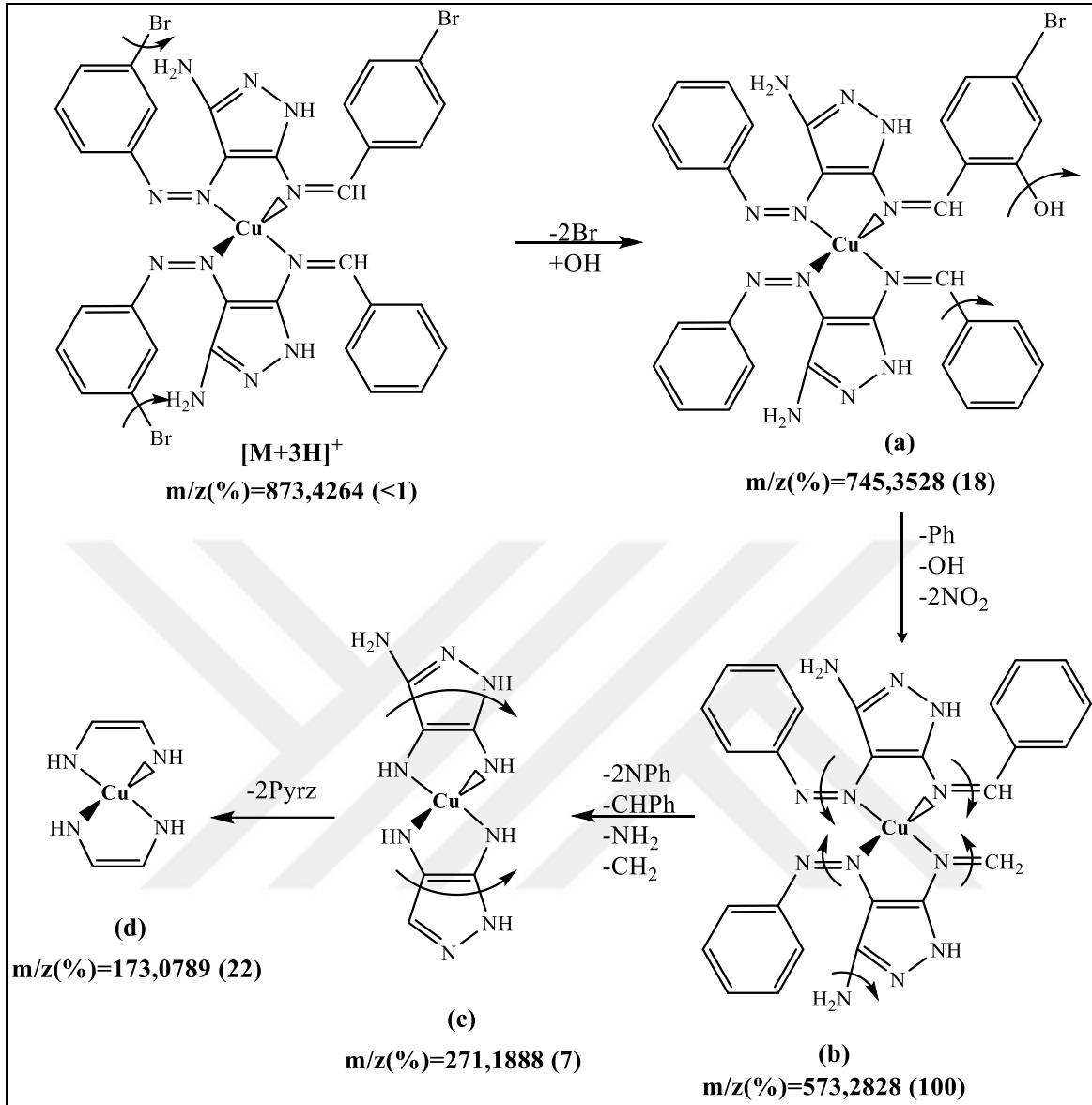
### BBCu kompleksinin LC/MS yorumu

[Cu(BB)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (BBCu, M<sub>A</sub>:1080,7030 g/mol) kompleksinin kütle spektrum Şekil 5.45'te ve parçalanma basamakları Şekil 5.46'da verilmiştir. [Cu(BB)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> katyonik kompleksinden 1 tane Br ve 2 tane OH grubunun ayrılmasıyla oluşan moleküler iyon piki, [M+3H]<sup>+</sup> 873,4264 de düşük bollukta gözlenmiştir. Bu parçalanma ürününden bazı sübtüentlerin ve devamında fenil grubunun ayrılmasına ait pikler (a) 745,3528 de % 18 bollukta ve (b) 573,2828 % 100 bollukta gözlenmiştir. Şelatasyon halkasına ait parçalanma ürünleri (c) 271,1888 de % 7 bollukta ve (d) 173,0789 da % 22 bollukta gözlenmiştir.



Şekil 5.45. BBCu kompleksinin kütle spektrumu

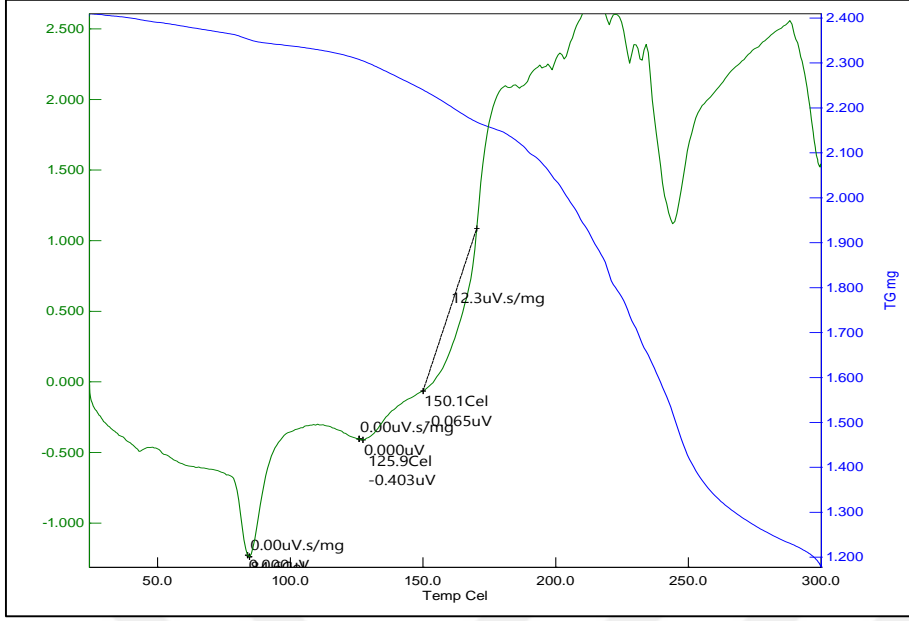




Şekil 5.46. BBCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları

#### BBCu kompleksinin termal analizi

[Cu(BB)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (M<sub>A</sub>:1080,68 g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.47), N<sub>2</sub> atmosferinde ve 24-300 °C aralığında ve alınmıştır. 125,9 °C de gözlenen endotermik pik yaklaşık 1 mol kristal suyun (% 1,79 kütle kaybı) uzaklaşmasına aittir. Devamında kompleksin yapısındaki organik kısmın bozunmasına ait büyük kütle kayıpları gözlenmiştir.



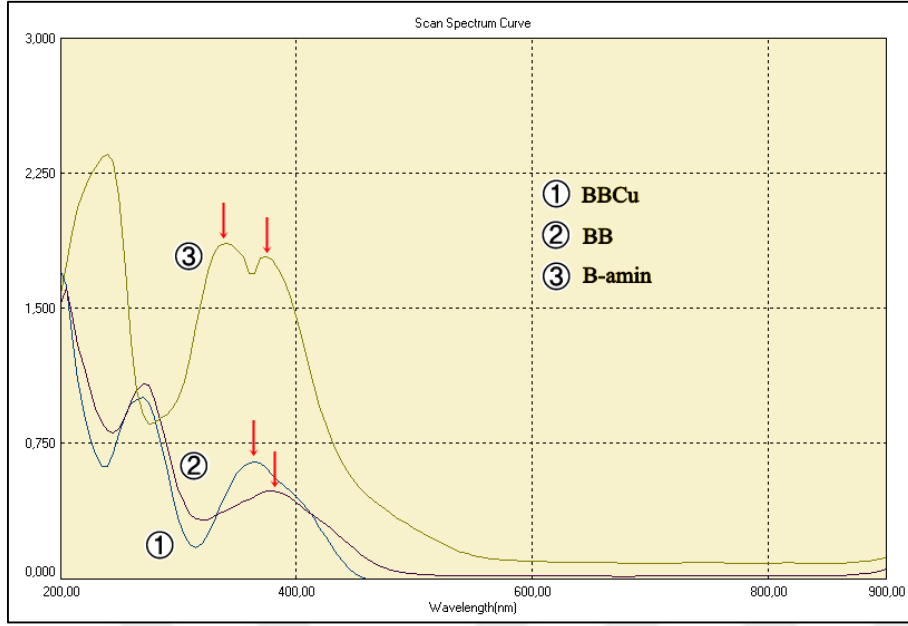
Şekil 5.47. BBCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

#### BBCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\Lambda_M$ ) ölçümleri, B-amin, BB ve  $[\text{Cu}(\text{BB})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3}$  M'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\Lambda_M$ )  $1,34 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $1,65 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $78,70 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, B-amin ve BB bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{BB})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin iletken olduğunu (1:2 iyonik) göstermektedir.

#### BBCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.48), bileşiklerin azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi B-amin bileşiğinde 365 nm de, BB bileşiğinde 380 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{BB})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinde 340-375 nm ye kaymıştır.



Şekil 5.48. B-amin, BB ve BBCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

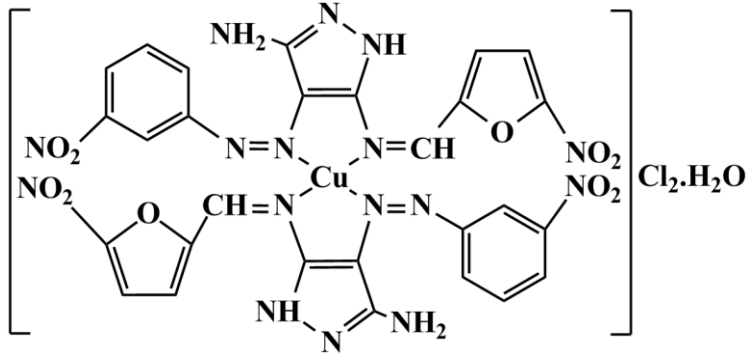
#### BBCu kompleksinin Manyetizması

Manyetizma ölçüm sonucu,  $[\text{Cu}(\text{BB})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin paramanyetik ( $\mu=1,73$  B.M.) olduğunu ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip Cu(II) iyonunda eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında BB ligandının Cu(II) iyonuna imin-N' dan ve azo-N dan bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{BB})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.43'te verilmiştir.

#### **5.2.5. NNCu kompleksinin yapı tayini**

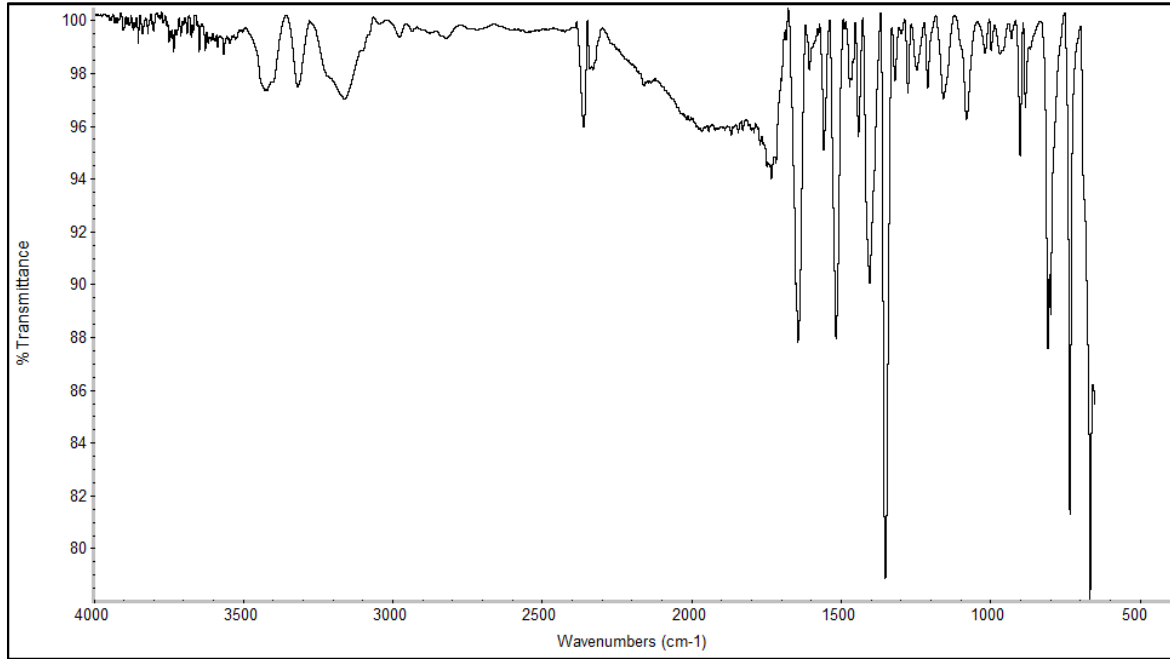
Bis[3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır (II) klorür monohidrat (NNCu) kompleksinin yapısı elementel analiz, IR, LC/MS, UV-vis, termal çalışma (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksinin açık yapısı Şekil 5.49'da verilmiştir.



Şekil 5.49. NNCu kompleksinin açık yapısı

#### NNCu kompleksinin IR yorumu

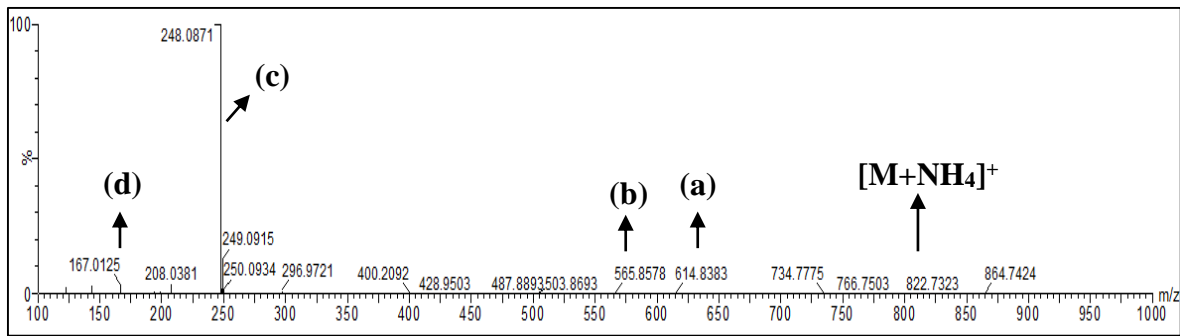
Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.50’de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13’te verilmiştir. NN ligandında  $1639\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen yüksek şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  bandı NNCu kompleksinde imin-N’den koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve  $\nu(\text{C}=\text{N})$  bandı  $1653\text{-}1645\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddetli bir pik olarak gözlenmiştir [84,85]. NN ligandında  $1539\text{-}1533\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı Cu(II) kompleksinde azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubundan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve  $1518\text{ cm}^{-1}$  de keskin bir pik olarak gözlenmiştir.



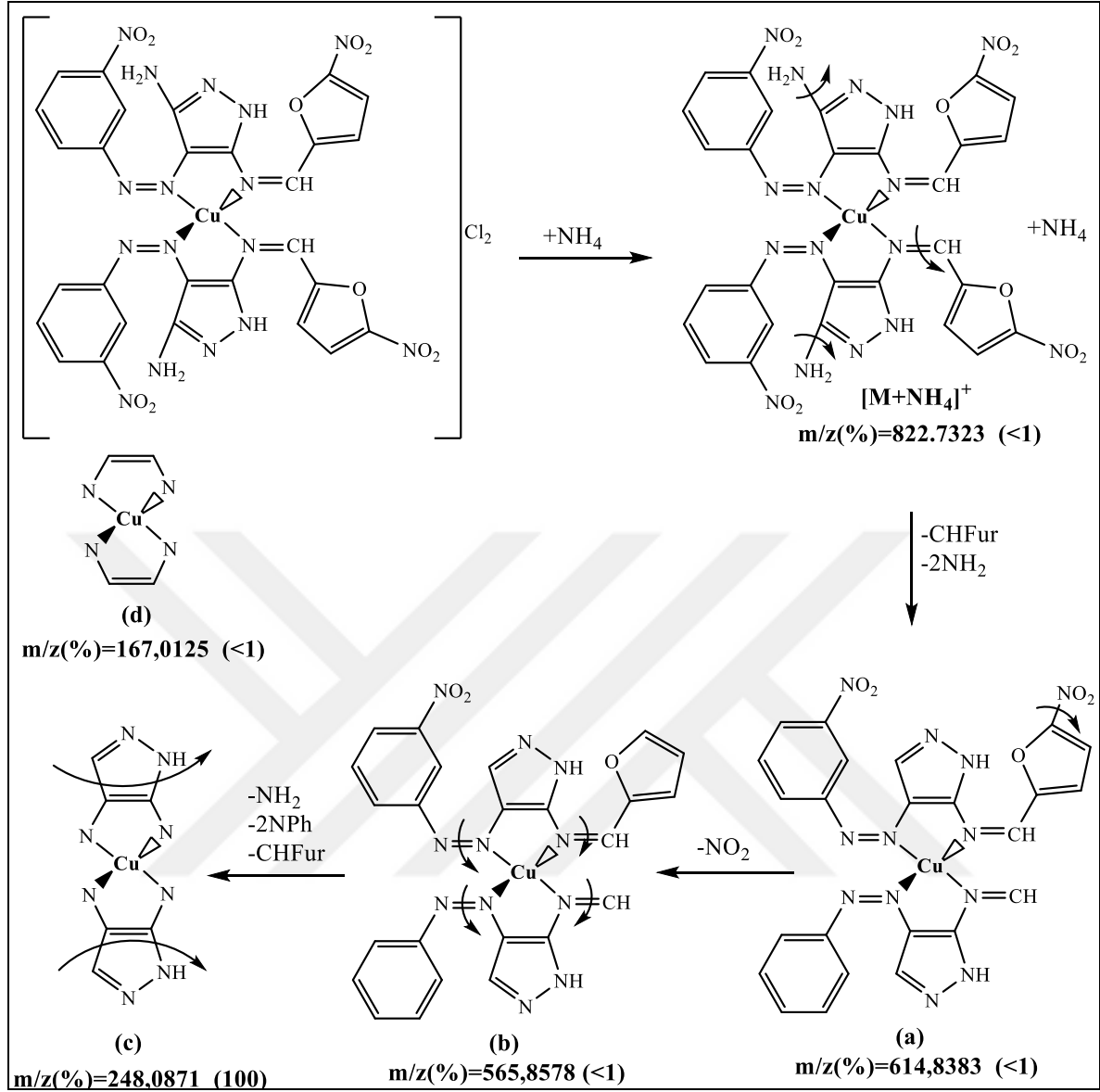
Şekil 5.50. NNCu kompleksinin IR spektrumu

### NNCu kompleksinin LC/MS yorumu

[Cu(NN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (NNCu, M<sub>A</sub>:893,0310 g/mol) kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.51'de ve parçalanma basamakları Şekil 5.52'de verilmiştir. [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> kompleksine ait moleküler iyon [M]<sup>+</sup> piki (a) 822,7323 de düşük bollukta gözlenmiştir. Bu parçalanma ürününden bazı sübstüentlerin ve devamında furan grubunun ayrılmasına ait pik (b) 614,8383 de düşük bollukta gözlenmiştir. Şelatasyon halkasına ait parçalanma ürünleri (c) 248,0871 de % 100 bollukta (temel pik) ve (d) 167,0125 de % 5 bollukta gözlenmiştir.



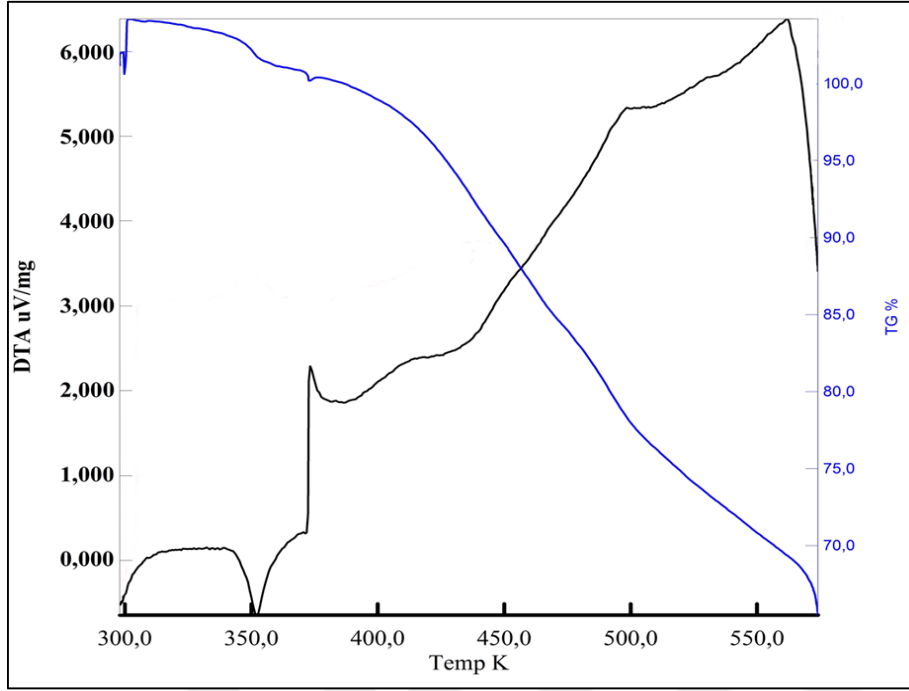
Şekil 5.51. NNCu kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.52. NNCu kompleksinin parçalanma basamakları

#### NNCu kompleksinin termal analizi

[Cu(NN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (M<sub>A</sub>:893,01 g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.53), N<sub>2</sub> atmosferinde ve 30-300 °C aralığında alınmıştır. Yaklaşık 113 °C de gözlenen endotermik pik % 1,75 lık kütle kaybı ile 1 mol kristal suyun uzaklaşmasına aittir. Devamında kompleksin yapısındaki organik kısmın bozunmasına ait büyük kütle kayıpları gözlenmiştir.



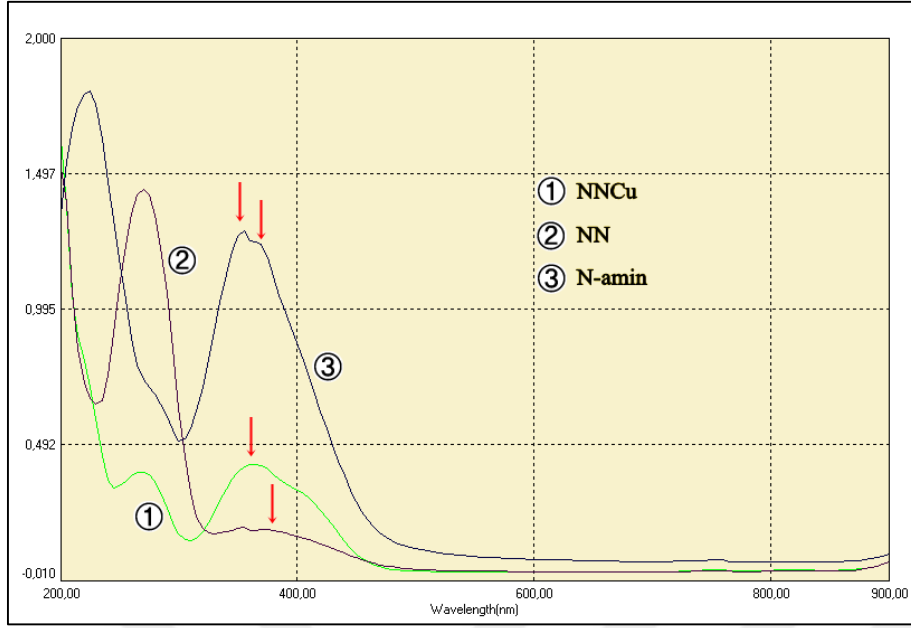
Şekil 5.53. NNCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

#### NNCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\wedge_M$ ) ölçümlerinde, N-amin, NN ve  $[\text{Cu}(\text{NN})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3}$  M'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\wedge_M$ )  $1,76 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $1,72 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $75,30 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar N-amin ve NN bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{NN})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin iletken olduğunu (1:2 iyonik) göstermektedir.

#### NNCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.54) bileşiklerin azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi N-amin bileşiğinde 360 nm de, NN bileşiğinde 370 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{NN})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinde 355-370 nm ye kaymıştır.



Şekil 5.54. N-amin, NN ve NNCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

#### NNCu kompleksinin Manyetizması

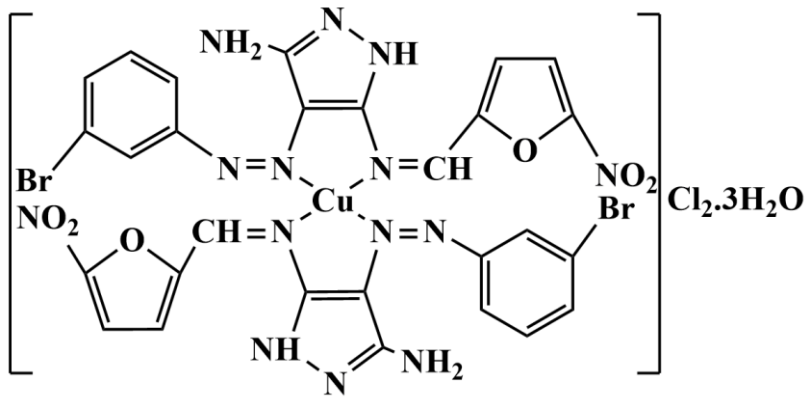
Manyetizma ölçüm sonucu,  $[\text{Cu}(\text{NN})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin paramanyetik ( $\mu=1,52$  B.M.) olduğunu ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip Cu(II) iyonunda eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında, NN ligandının Cu(II) iyonuna imin-N' dan ve azo-N dan bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{NN})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.49'da verilmiştir.

#### **5.2.6. BNCu kompleksinin yapı tayini**

Bis[3-amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır (II) klorür trihidrat (BNCu) kompleksinin yapısı elementel analiz, IR, LC/MS, UV-vis, termal çalışma (TGA/DTA eğrisi), molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Kompleksinin açık yapısı Şekil 5.55'te verilmiştir.

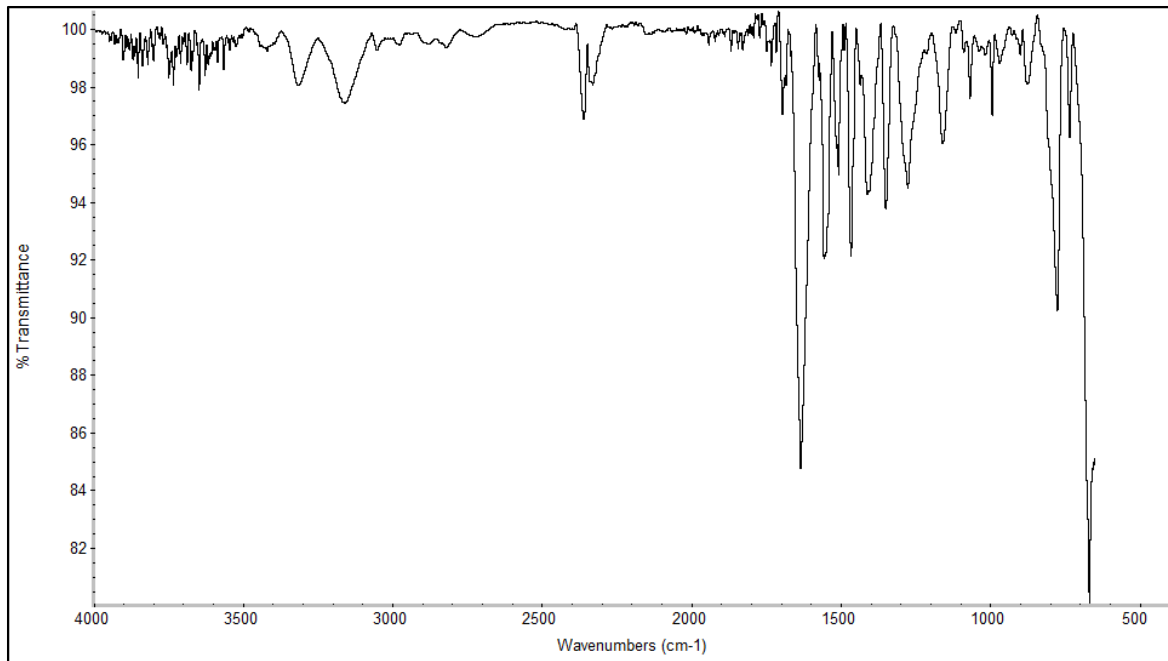




Şekil 5.55. BNCu kompleksinin açık yapısı

#### BNCu kompleksinin IR yorumu

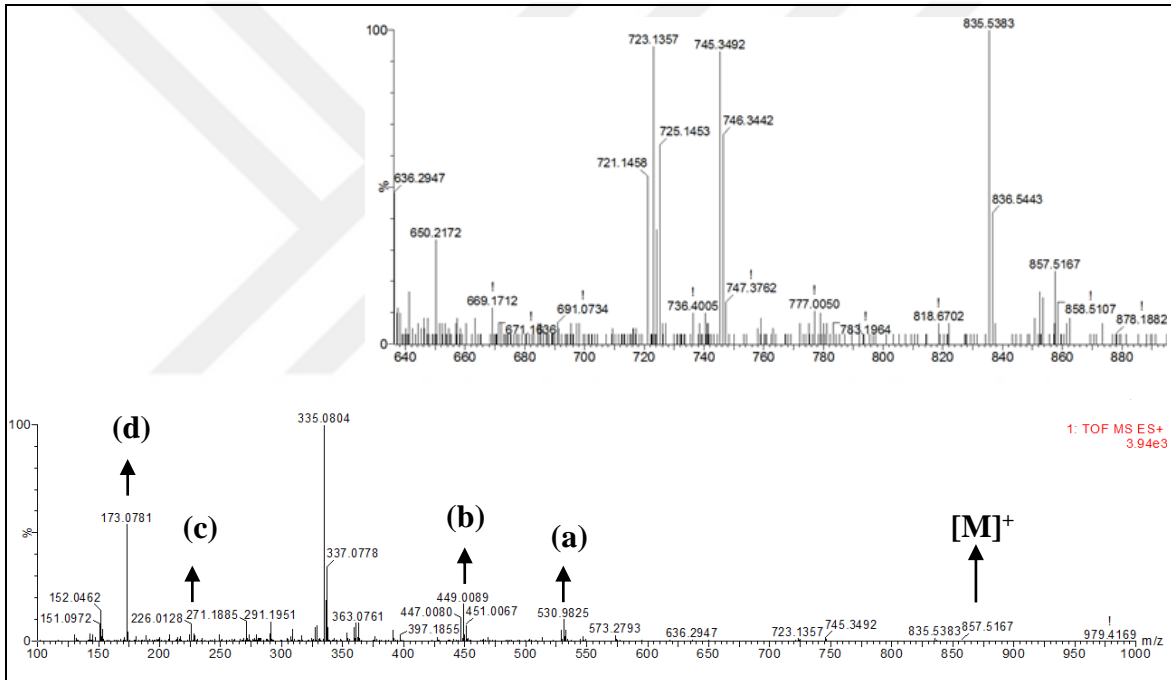
Kompleksin IR spektrumu Şekil 5.56'da ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.13'te verilmiştir. BN ligandında  $1643\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen yüksek şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  bandı BNCu kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve  $\nu(\text{C}=\text{N})$   $1636\text{ cm}^{-1}$  de keskin ve şiddetli bir pik olarak gözlenmiştir [84,85]. BN ligandında  $1512\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen  $\nu(\text{N}=\text{N})$  bandı Cu(II) kompleksinde azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubundan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve  $1508\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir.



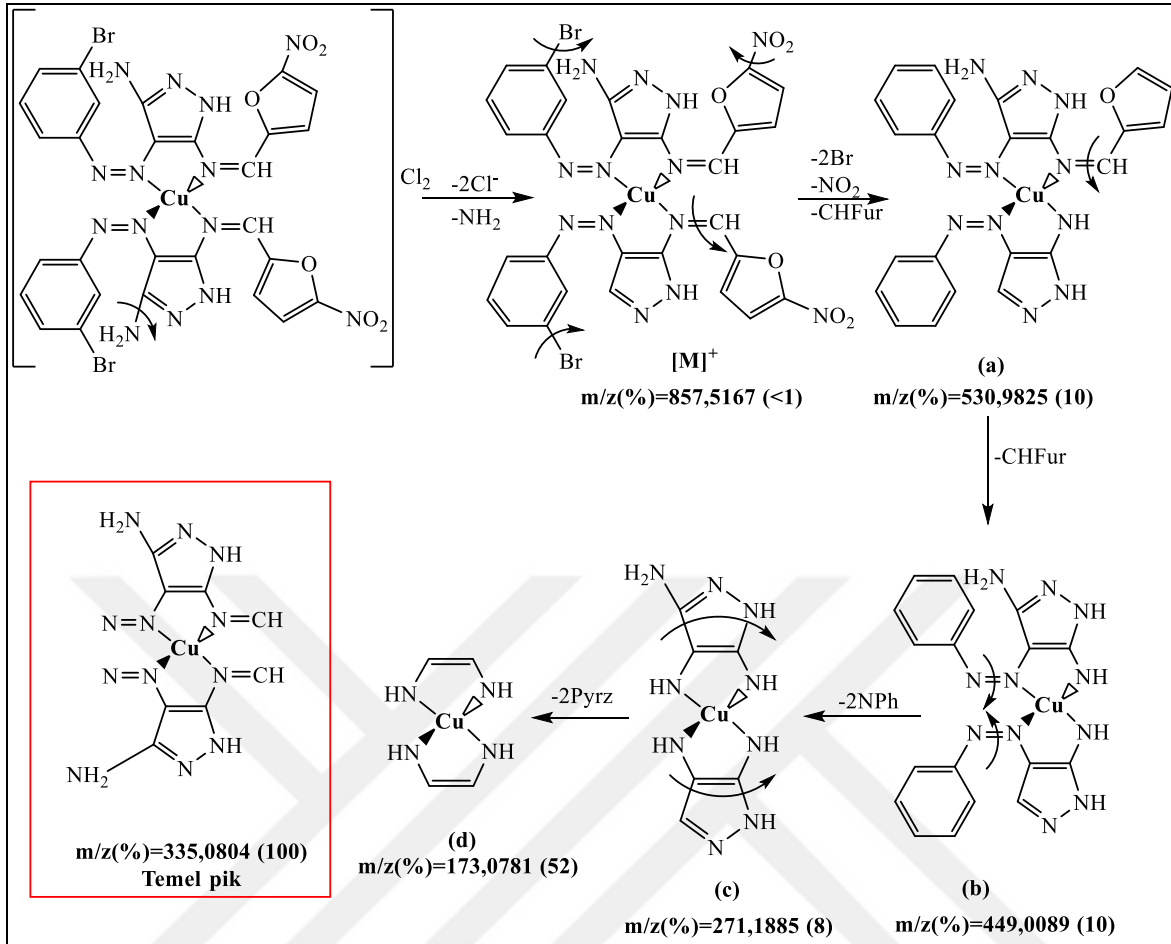
Şekil 5.56. BNCu kompleksinin IR spektrumu

### BNCu kompleksinin LC/MS yorumu

[Cu(BN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O (BNCu, M<sub>A</sub>:996,8590 g/mol) kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.57'de ve parçalanma basamakları Şekil 5.58'de verilmiştir. [Cu(BN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> katyonik komplekse ait moleküler iyon piki, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 857,5167 de düşük bollukta gözlenmiştir. Bu parçalanma ürününden bazı sübstütientlerin ve devamında furan grubunun ayrılmasına ait pikler (a) 530,9825 de % 11 bollukta ve (b) 449,0089 da % 18 bollukta gözlenmiştir. Şelatasyon halkasına ait parçalanma ürünleri (c) 271,1885 te % 10 bollukta ve (d) 173,0781 de % 53 bollukta gözlenmiştir.



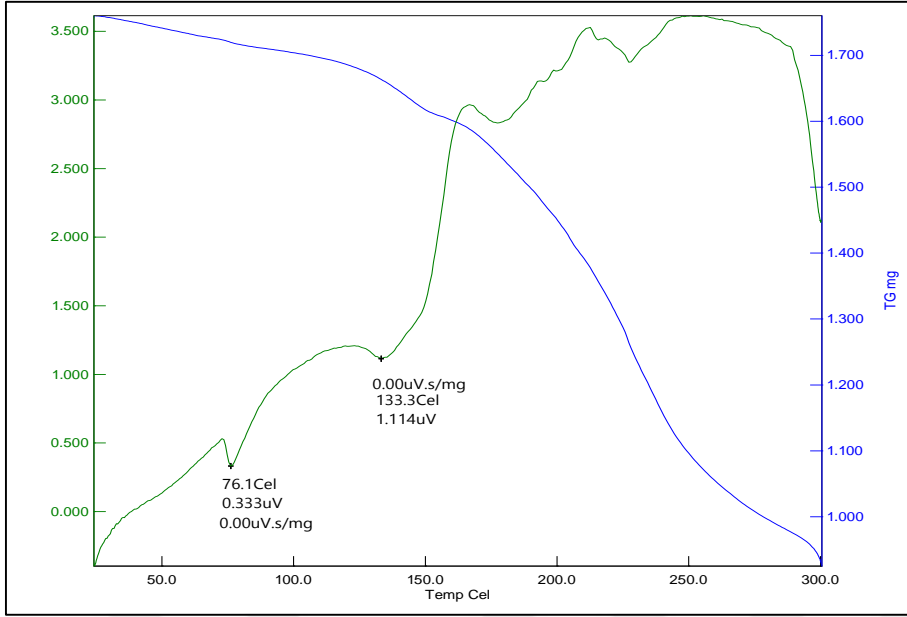
Şekil 5.57. BNCu kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.58. BNCu kompleksinin moleküler parçalanma basamakları

#### BNCu kompleksinin termal analizi

[Cu(BN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (M<sub>A</sub>:996,81 g/mol) kompleksinin TGA/DTA eğrisi (Bkz. Şekil 5.59), N<sub>2</sub> atmosferinde ve 24-301 °C aralığında alınmıştır. 133,3 °C de gözlenen endotermik pik yaklaşık % 5,96 lık kütle kaybı ile 3 mol kristal suyun uzaklaşmasına aittir. Devamında kompleksin yapısındaki organik kısmın bozunmasına ait büyük kütle kayıpları gözlenmiştir.



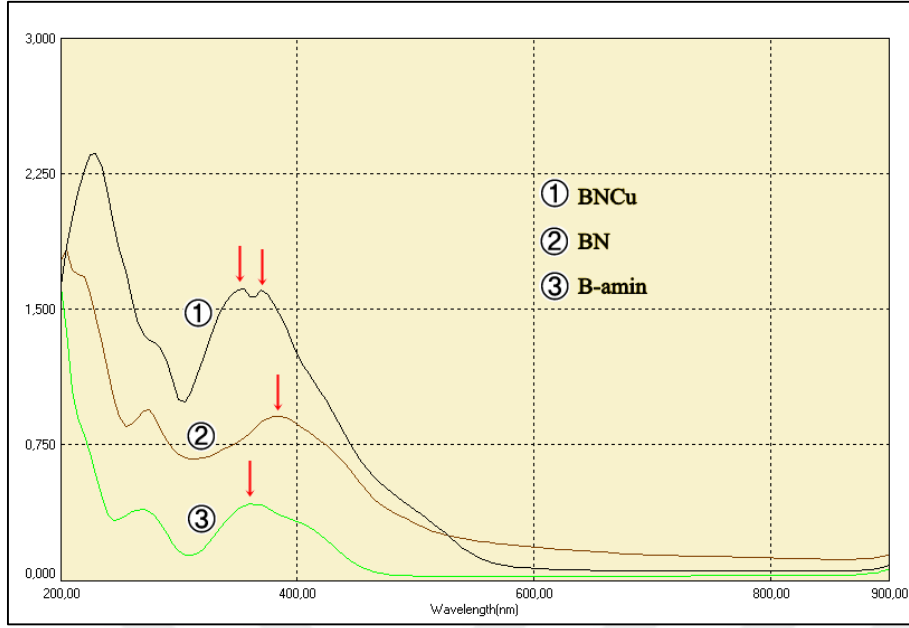
Şekil 5.59. BNCu kompleksinin TGA/DTA eğrisi

#### BNCu kompleksinin Molar iletkenliği

Molar iletkenlik ( $\Lambda_M$ ) ölçümlerinde, B-amin, BN ve  $[\text{Cu}(\text{BN})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  bileşiklerinin  $1 \times 10^{-3} \text{M}$ 'lık DMSO'de ki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ( $\Lambda_M$ )  $1,34 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $1,71 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  ve  $76,00 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, B-amin ve BN bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını,  $[\text{Cu}(\text{BN})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin iletken olduğunu (1:2 iyonik) göstermiştir.

#### BNCu kompleksinin UV-vis spektrum yorumu

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.60), bileşiklerin azo ( $\text{N}=\text{N}$ ) grubuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişi B-amin bileşiğinde 365 nm de, BN bileşiğinde 380 nm de gözlenirken  $[\text{Cu}(\text{BN})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  de ise 340-385 nm de büyük kayma gözlenmiştir.



Şekil 5.60. N-amin, BN ve BNCu bileşiklerinin UV-vis spektrumları

#### BNCu kompleksinin Manyetizması

Manyetizma ölçümleri,  $[\text{Cu}(\text{BN})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin paramanyetik ( $\mu=1,91$  B.M.) olduğunu ve  $d^9$  elektronik dizilişe sahip Cu(II) iyonunda eşleşmemiş elektron sayısının 1 olduğunu göstermiştir.

Bütün veriler ışığında BN ligandı Cu(II) iyonuna imin-N' dan ve azo-N dan bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının karşıt iyon olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{BN})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.55'te verilmiştir.

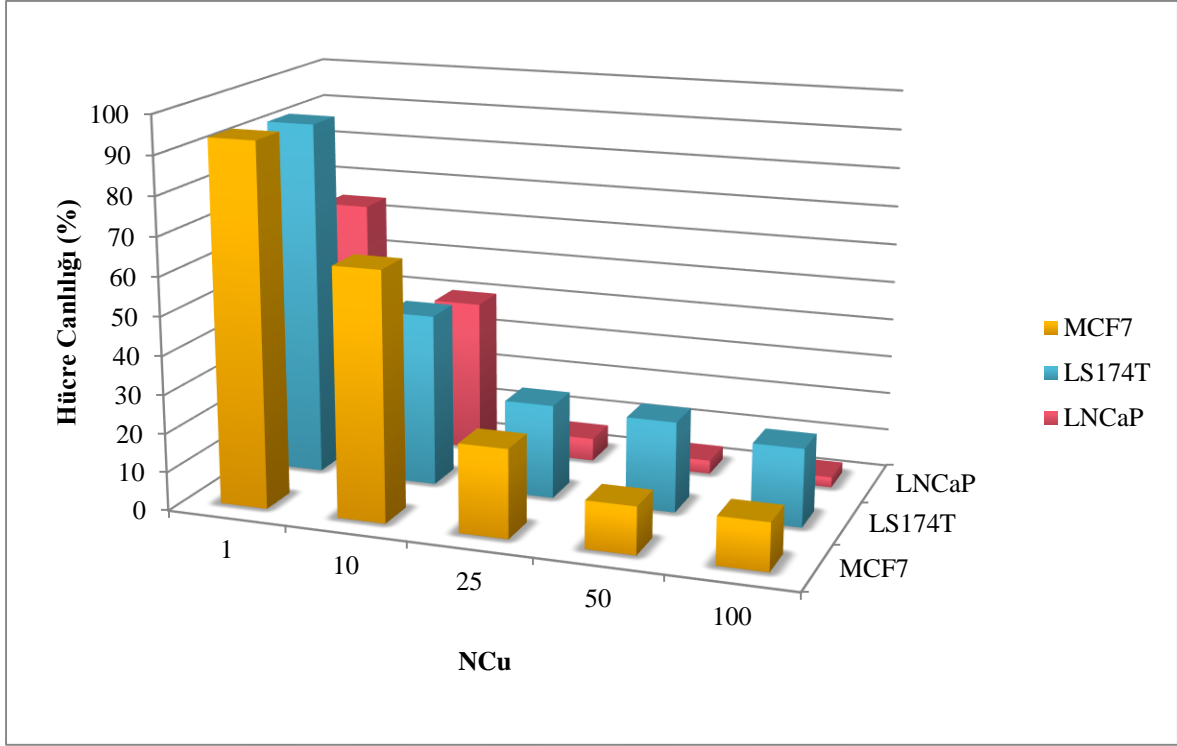
Çizelge 5.13. Bileşiklerinin seçilmiş titreşim dalga sayıları

Bileşik	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$	$\nu(\text{C}=\text{N})$ (imin)	$\nu(\text{N}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	$\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{ar}}$
N-Amin	3414	3321-3300	3189	-	1512	-	-	806
B-Amin	3389	3299	3165	-	1509	-	-	784
NB	3409	3329-3301	3186	1633	1516	1187	-	800
BB	3419	3276	3185	1616	1523	1153	-	780
NN	3402	3283	3198	1639	1539-1533	-	1123	804
BN	3421	3281	3198	1643	1512	-	1155	810
NCu	3421	3332-3307	3168	-	1518	-	-	800
BCu	3423	3313	3163	-	1507	-	-	777
NBCu	3429	3319	3160	1652-1636	1521-1508	1180	-	808
BBCu	3495	3300	3160	1633	1508	1158	-	773
NNCu	3427	3321	3164	1653-1645	1518	-	1130	734
BNCu	3421	3316	3162	1636	1508	-	1160	776

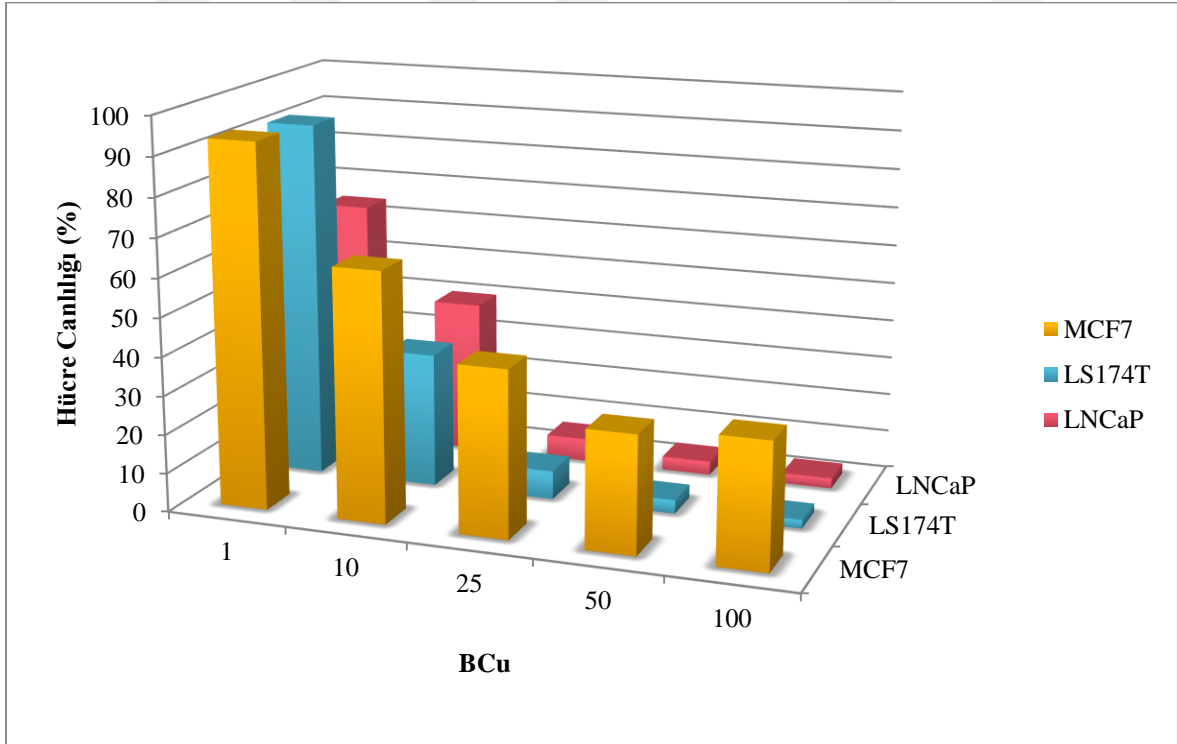
### 5.3. Bileşiklerin antikanserojen özelliklerinin sonuçları

Bileşiklerin antikanserojen aktiviteleri, MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücrelerine karşı, MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) difenil tetrazolium bromid] assay yöntemi ile in vitro olarak belirlendi. Tez kapsamında kullanılan kanserleşmiş devamlı hücre hatları, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroonkolojik Araştırma Labotatuvarından ücretsiz olarak temin edildi. MTT denemeleri 1, 10, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  farklı dozlarda, farklı günlerde en az 10 kez tekrarlandı ve çalışılan kanserli hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı. Üç farklı kanserli hücre kültürleri üzerine uygulanan 1, 10, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  farklı dozlardaki bileşiklerin sitotoksik etkisi 24 saat sonra % hücre canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler ile tespit edildi (Bkz. Şekil 5.61-5.66).

MCF-7, LS174T ve LNCaP hücreleri için sentezlenen bileşiklerin in vitro ortamda canlılık yüzdeleri incelendiğinde (Bkz. Şekil 5.61-5.66) MCF-7 ve LS174T hücreleri için 10  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan itibaren NBCu kompleksinde anlamlı hücre azalmaları gözlemlenmiştir. Bu doz kanser alanında kullanılan birçok ilaca nazaran oldukça düşük bir dozdur. LNCaP hücreleri için anlamlı hücre canlılığının azalması 25  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan itibaren gözlemlenmiştir. BBCu ve BNCu komplekslerinde ise 25  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan itibaren anlamlı azalmalar her üç hücre tipi için de gözlemlenmiştir. NNCu kompleksi için anlamlı hücre canlılık yüzdelerinin azalmaları LNCap için 25  $\mu\text{M}$ , MCF-7 ve LS174T için 50  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan itibaren gözlemlenmeye başlamıştır. NCu kompleksinde ise LNCaP hücresine daha etkilidir ve 25  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan itibaren anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. BCu kompleksi MCF-7 hücresine karşı düşük etki göstermesine rağmen LS174T ve LNCap hücrelerine karşı 25  $\mu\text{M}$  konsatrasyondan itibaren hücre canlılık yüzdelerinde anlamlı azalmalar göstermiştir.

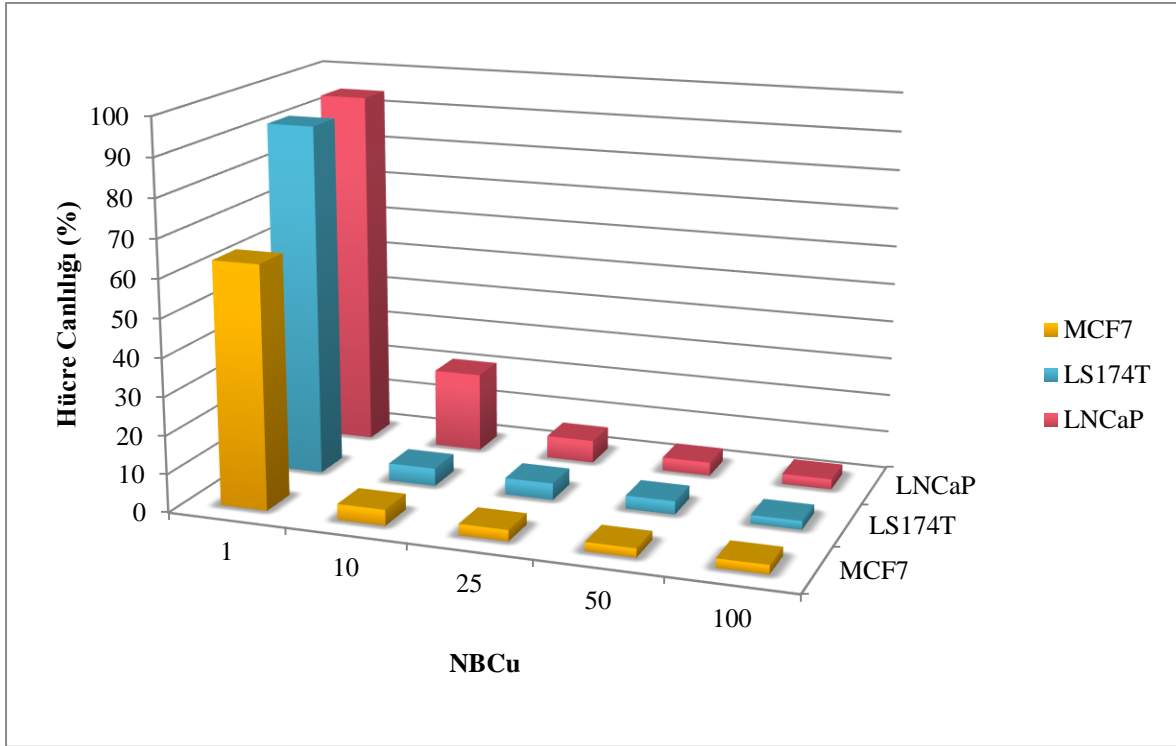


Şekil 5.61. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler

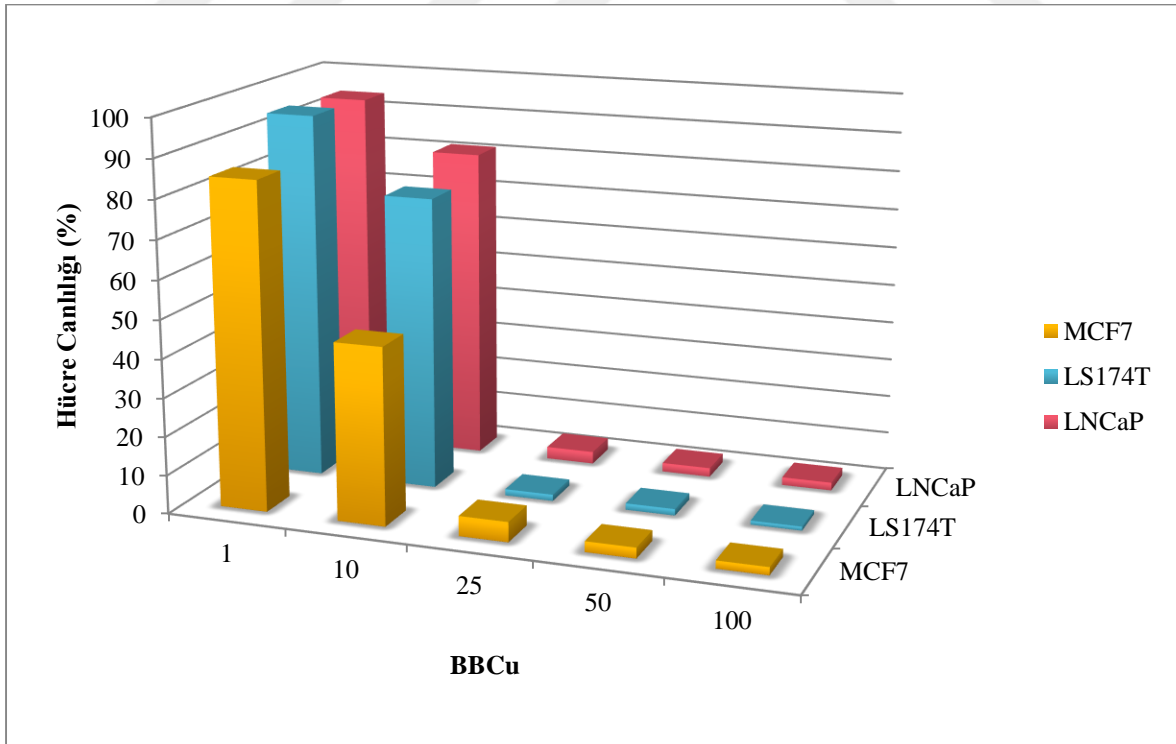


Şekil 5.62. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler

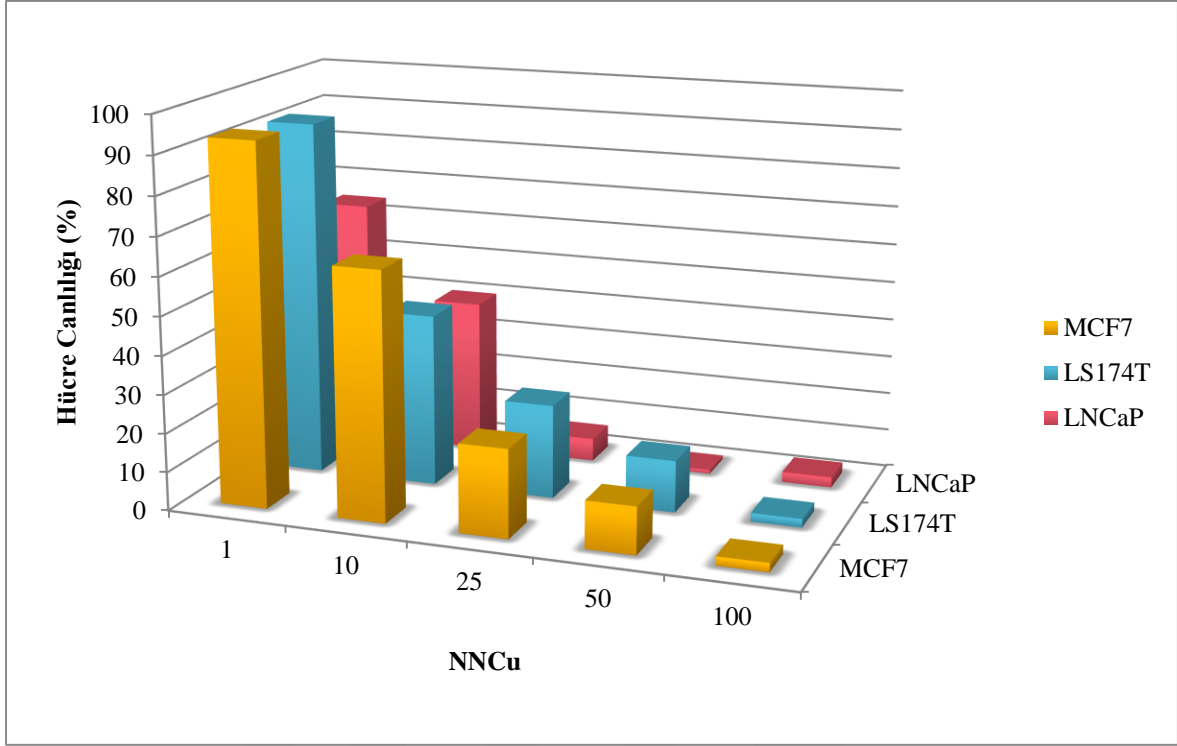




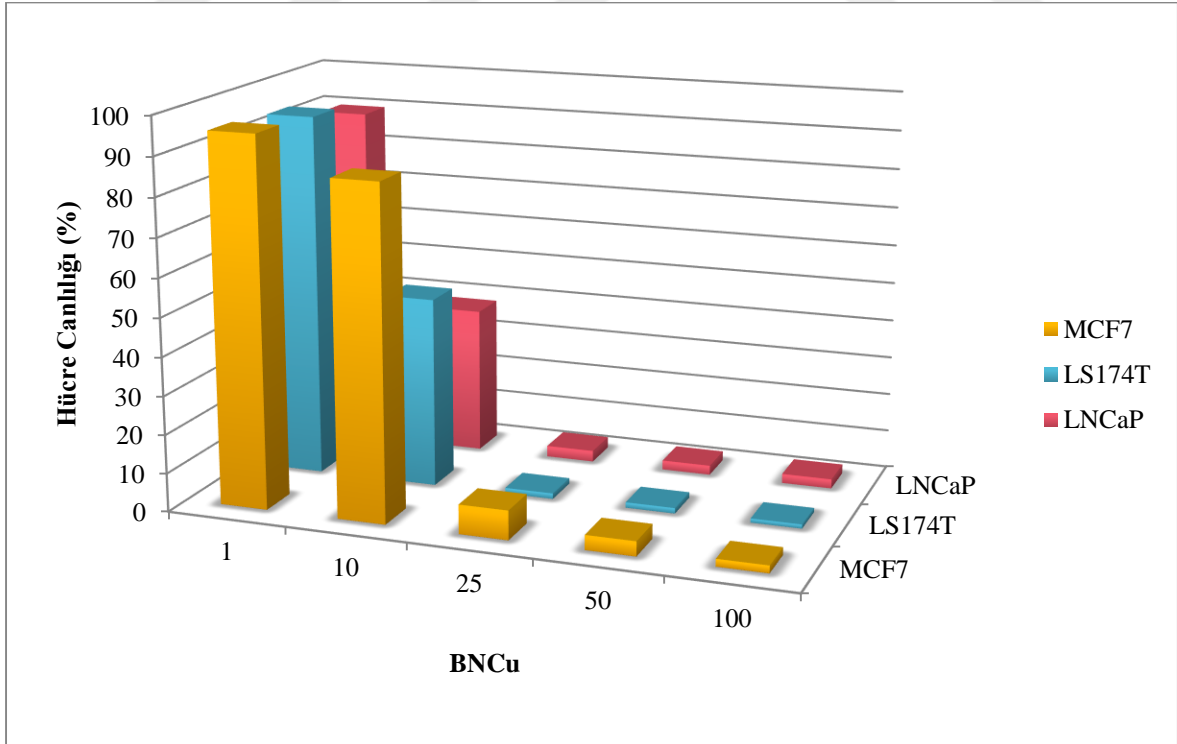
Şekil 5.63. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCaP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NBCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler



Şekil 5.64. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCaP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BBCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler



Şekil 5.65. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine NNCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler



Şekil 5.66. MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCAP (insan prostat kanseri) hücre kültürlerine BNCu kompleksinin uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler

## 6. YORUMLAR

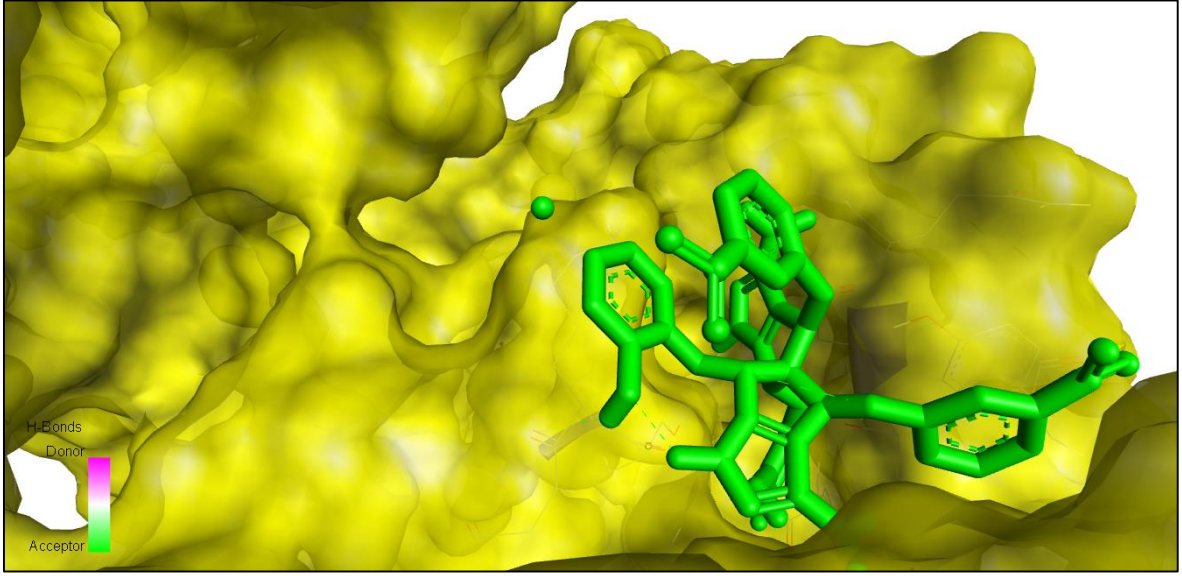
Azopirazol grubu içeren heteroaromatik diamin bileşiklerinden; 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (N-amin) ve 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (B-amin)'ün 5-Bromosalisilaldehit ve 5-Nitro-2-furaldehit tepkimesi ile Schiff bazları; 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NB), 3-Amino-5-(5-bromosalisilaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BB), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1*H*-pirazol (NN), 3-Amino-5-(5-nitro-2-furaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1*H*-pirazol (BN) ve Cu (II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları, elementel analiz, spektroskopik yöntemler (LC/MS, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>13</sup>C-APT NMR ve UV-vis ), TGA/DTA eğrisi, molar iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile karakterize edilmiştir.

[Cu(N-amin)<sub>2</sub>Cl]Cl ve [Cu(B-amin)<sub>2</sub>Cl]Cl beşli koordinasyona [Cu(NB)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, [Cu(BB)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, [Cu(NN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O ve [Cu(BN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O kompleksleri dörtlü koordinasyona sahiptir.

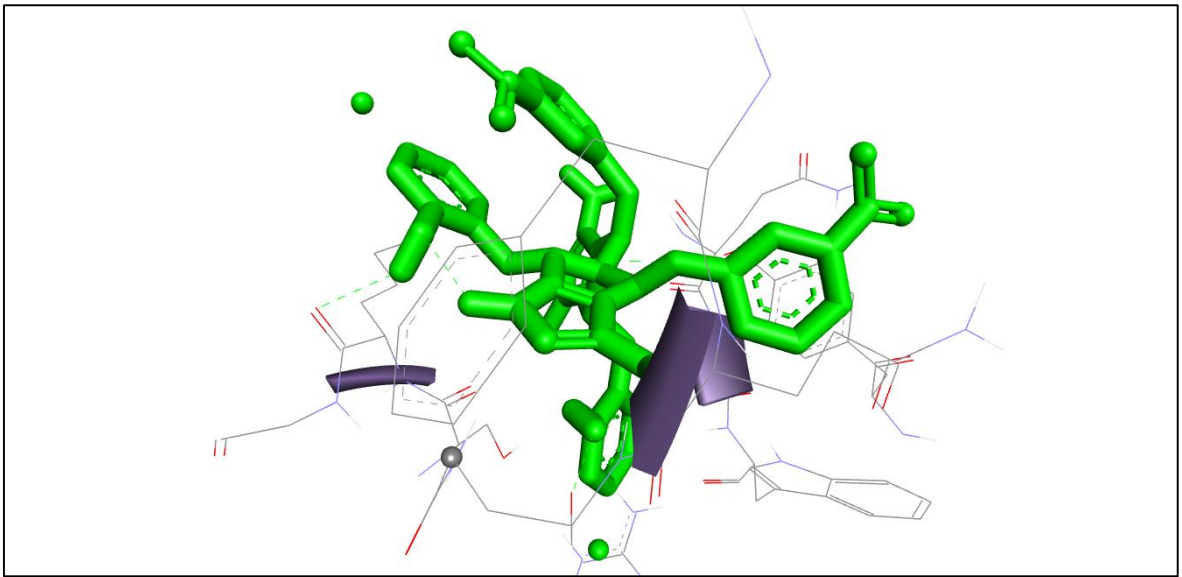
Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin MCF-7 (insan meme kanseri), LS174T (insan kolon kanseri) ve LNCaP (insan prostat kanseri) üzerindeki antikanser etkileri enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT assay yöntemi ile in vitro olarak belirlenmiştir. NCu ve BCu komplekslerinin MCF-7 hücre tipinde kullanılan dozlarının tamamında hücre canlılığında anlamlı azalmalar oluşturmadığı gözlemlenmiştir. BCu kompleksinin LS174T ve LNCaP hücrelerine karşı, NCu kompleksinin ise sadece LNCaP hücresine karşı yüksek etkili olması komplekslerin seçiciliğini göstermiştir. NBCu kompleksi 10 µM konsantrasyondan itibaren anlamlı hücre azalmaları göstererek en yüksek aktiviteye sahiptir.

NBCu kompleksi için docking çalışmaları Autodock vina programında gerçekleştirildi. Hesaplamalarda PDB ID: 1ZXM proteini ile Lamarckian genetik algolirtması kullanıldı. Su molekülleri uzaklaştırılıp, hidrojen atomları eklendi. Dock edilmiş bileşik Gaussian 09 programında Gauss View 5.0 kullanılarak çizildi. DFT (B3LYP/6-31G(d,p) temel setinde yapı optimize edilip pdb formatına dönüştürüldükten sonra docklama işlemi gerçekleştirildi. Dock edilmiş bileşiğin 9.1 (kcal/mol) affinity değeriyle proteinle farklı yerlerden etkileştiği tespit edildi. Bu yerler NO<sub>2</sub> Oksijeni ile ASN amino asidinin, OH Hidrojeni ile LEU amino asidinin, pirazol NH ile ARG amino asidinin, pirazol azotu ile

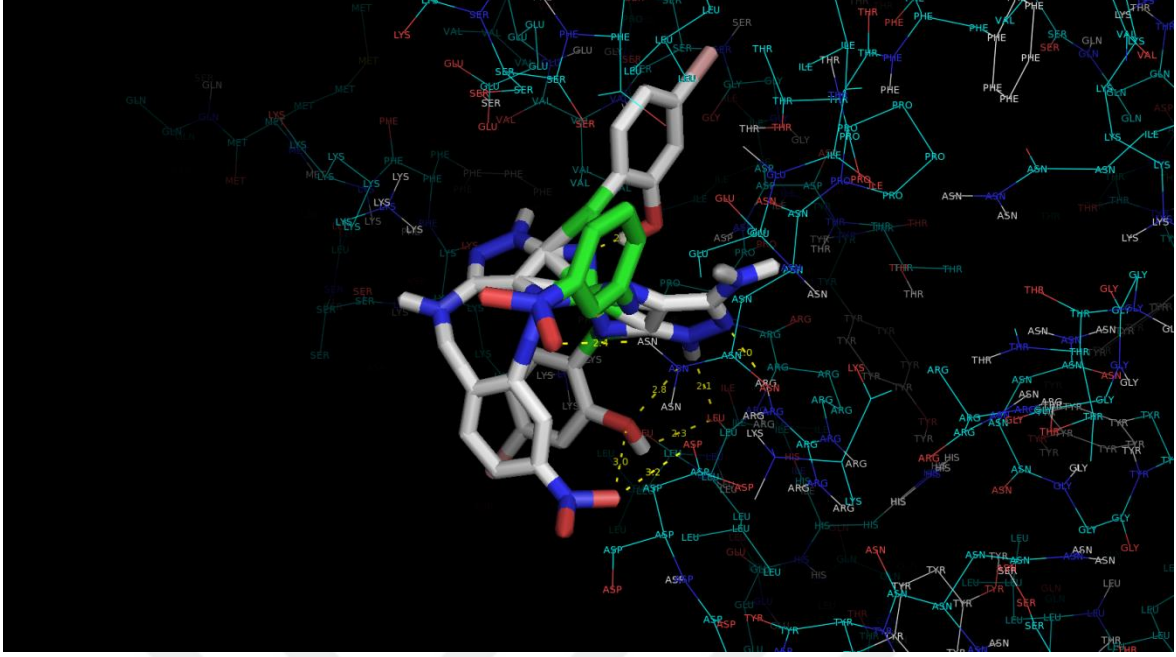
yine ARG aminoasidinin, bir diğ er NO<sub>2</sub> Oksijeni ile ASP amino asidinin sırasıyla 2,4, 2,3, 2,1, 2,0 ve 3,2 Å uzunluğ undaki Hidrojen bağ larıyla etkileştiğini göstermektedir. Bileşiğ in deneysel sonuçları ile docking hesaplamaları sonuçlarının uyum içerisinde olduğu görölmektedir. Bileşiğ in proteine yukarıda belirtilen bağ lanma yerleri bileşiğ in bu kısımlarının etkin olabileceğini göstermektedir. NBCu kompleksinin MCF-7 (insan meme kanseri) hücre sine karşı docking iş lemi sonucunda elde edilen yüzey ve ş erit gösterimi Ş ekil 5.67-5.68’de, PDB ID: 1ZXM proteini ile etkileş imi Ş ekil 5.69’da verilmiştir.



Ş ekil 6.1. NBCu kompleksinin MCF-7 (insan meme kanseri) hücre sine karşı docking iş lemi sonucunda elde edilen yüzey ş eklindeki gösterimi



Ş ekil 6.2. NBCu kompleksinin MCF-7 (insan meme kanseri) hücre sine karşı docking iş lemi sonucunda elde edilen ş erit ş eklindeki gösterimi



Şekil 6.3. NBCu kompleksinin PDB ID: 1ZXM proteini ile etkileşimi (DFT (B3LYP/6-31G(d,p) temel seti))



## KAYNAKLAR

1. Towns, A. D. (1999). Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*, 42(1), 3-28.
2. Kinali-Demirci, S., Demirci, S., & Kurt, M. (2013). Synthesis, structure characterization and antimicrobial evaluation of 4-(substituted phenylazo)-3, 5-diacetamido-1H-pyrazoles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 106, 12-18.
3. Ertan, N., & Eyduran, F. (1995). The synthesis of some hetarylazopyridone dyes and solvent effects on their absorption spectra. *Dyes and Pigments*, 27(4), 313-320.
4. Metwally, M. A., Bondock, S. A., El-Desouky, S. I., & Abdou, M. M. (2012). Pyrazol-5-ones: tautomerism, synthesis and reactions. *Int. J. Modern Org. Chem*, 1(1), 19-54.
5. Gaber, M., El-Sayed, Y. S., El-Baradie, K., & Fahmy, R. M. (2013). Cu (II) complexes of monobasic bi-or tridentate (NO, NNO) azo dye ligands: Synthesis, characterization, and interaction with Cu-nanoparticles. *Journal of Molecular Structure*, 1032, 185-194.
6. Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T., & Shariatzadeh, M. R. (2004). Synthesis and antimicrobial activity of some pyridyl and naphthyl substituted 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 28(1), 95-100.
7. Rodriguez-Fernandez, E., Manzano, J. L., Benito, J. J., Hermosa, R., Monte, E., & Criado, J. J. (2005). Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(8), 1558-1572.
8. Karcı, F., Şener, N., Yamaç, M., Şener, İ., & Demirçalı, A. (2009). The synthesis, antimicrobial activity and absorption characteristics of some novel heterocyclic disazo dyes. *Dyes and Pigments*, 80(1), 47-52.
9. Karcı, F., Demirçalı, A., Karcı, F., Kara, İ., & Uçun, F. (2009). The synthesis, spectroscopic properties and theoretical calculation of some novel disperse disazo dyes derived from 3-amino-5-hydroxy-1-phenylpyrazole. *Journal of Molecular Structure*, 935(1), 19-26.
10. Serin, S. (1980). *1,3-Difenil-2-tio-4, 5-bis (hidroksüimino)-1, 2, 4, 5-etrahidroimidazol Eldesi, Geometrik izomerleri, Geçiş Metalleri ile Kompleks Formasyonları*, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
11. Dwyer, F. P., Mayhew, E., Roe, E. M. F., & Shulman, A. (1965). Inhibition of landschuetz ascites tumour growth by metal chelates derived from 3, 4, 7, 8-tetramethyl-1, 10-phenanthroline. *British journal of cancer*, 19(1), 195.

12. El-Sherif, A. A., & Eldebss, T. M. (2011). Synthesis, spectral characterization, solution equilibria, in vitro antibacterial and cytotoxic activities of Cu (II), Ni (II), Mn (II), Co (II) and Zn (II) complexes with Schiff base derived from 5-bromosalicylaldehyde and 2-aminomethylthiophene. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5), 1803-1814.
13. Jayabalakrishnan, C., & Natarajan, K. (2002). Ruthenium (II) carbonyl complexes with tridentate Schiff bases and their antibacterial activity. *Transition Metal Chemistry*, 27(1), 75-79.
14. Scovill, J. P., Klayman, D. L., & Franchino, C. F. (1982). 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 25(10), 1261-1264.
15. Singh, D. P., & Rana, V. B. (1986). Dinuclear trivalent chromium, manganese, iron and cobalt complexes bridged by aromatic diamines. *Transition Metal Chemistry*, 11(1), 23-26.
16. Tarafder, M. T. H., & Miah, M. L. (1986). Novel peroxo complexes of zirconium containing organic ligands. *Inorganic Chemistry*, 25(13), 2265-2268.
17. Reddy, K. H., Reddy, P. S., & Babu, P. R. (2000). Nuclease activity of mixed ligand complexes of copper (II) with heteroaromatic derivatives and picoline. *Transition metal chemistry*, 25(5), 505-510.
18. Ali, M. A., Mirza, A. H., Butcher, R. J., Tarafder, M. T. H., Keat, T. B., & Ali, A. M. (2002). Biological activity of palladium (II) and platinum (II) complexes of the acetone Schiff bases of S-methyl- and S-benzylthiocarbamate and the X-ray crystal structure of the [Pd (asme) 2](asme= anionic form of the acetone Schiff base of S-methylthiocarbamate) complex. *Journal of inorganic biochemistry*, 92(3), 141-148.
19. Müslin, L., Roth, W., & Erlenmeyer, H. (1953). Über die tuberkulostatische Aktivität einiger Schiff'scher Basen. Metallionen und biologische Wirkung, 13. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 36(4), 886-890.
20. Elzbieta, C., Zygmunt, E., & Romuald, K. (1964). Bactericidal and fungicidal activity of Schiff bases derived salicylaldehyde. *Dissertation Pharm*, 15(5), 369-378.
21. Reddy, P. S., & Reddy, K. H. (2000). Transition metal complexes of benzil- $\alpha$ -monoxime (BMO); X-ray structure determination of Co (BMO) 3. *Polyhedron*, 19(14), 1687-1692.
22. Sharaby, C. M. (2007). Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of some novel metal complexes of Schiff base derived from [N 1-(4-methoxy-1, 2, 5-thiadiazol-3-yl) sulfanilamide] and 2-thiophene carboxaldehyde. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(4), 1271-1278.



23. Başer, İ., İnanıcı, M. (1990). *Boyarmadde Kimyası* (1). İstanbul/Türkiye: Marmara Üniversitesi Yayınları, 217.
24. Brunello, F. (1973). *The Art of Dyeing in the History of Mankind*. (Çev. B. Hickey). Vicenza: AATCC. (Eserin orijinali 1986'da yayımlandı), 301.
25. Schwander, H. R. (1982). Heterocyclic azo coupling components. *Dyes and Pigments*, 3(2), 133-160.
26. Yen, M. S., & Wang, J. (2004). A facile syntheses and absorption characteristics of some monoazo dyes in bis-heterocyclic aromatic systems part I: syntheses of polysubstituted-5-(2-pyrido-5-yl and 5-pyrazolo-4-yl) azo-thiophene derivatives. *Dyes and Pigments*, 62(2), 173-180.
27. Yen, M. S., & Wang, J. (2004). A facile syntheses and absorption characteristics of some monoazo dyes in bis-heterocyclic aromatic systems: part II: syntheses of 4-(p-substituted) phenyl-2-(2-pyrido-5-yl and 5-pyrazolo-4-yl) azo-thiazole derivatives. *Dyes and Pigments*, 63(1), 1-9.
28. Ziegler, J. H., & Locher, M. (1887). Ueber die Tartrazine, eine neue Klasse von Farbstoffen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20(1), 834-840.
29. Smith, S. R., Denhardt, G., & Terminelli, C. (2001). The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models. *European journal of pharmacology*, 432(1), 107-119.
30. Ochi, T., Yamane-Sugiyama, A., Ohkubo, Y., Sakane, K., & Tanaka, H. (2001). The anti-inflammatory effect of FR188582, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, with an ulcerogenic sparing effect in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 85(2), 175-182.
31. Maggio, B., Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Mantione, L., Cutuli, V. M. C., ... & Caruso, A. (2001). Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-(substituted 3, 4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates. *European journal of medicinal chemistry*, 36(9), 737-742.
32. Umesha, K. B., Rai, K. M. L., & Nayaka, M. H. (2009). Antioxidant and Antimicrobial Activity of 5-methyl-2-(5-methyl-1, 3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2, 4-dihydro-pyrazol-3-one. *International journal of biomedical science: IJBS*, 5(4), 359.
33. Abdel-Hafez, E. S. M., Abuo-Rahma, G. E. D. A., Abdel-Aziz, M., Radwan, M. F., & Farag, H. H. (2009). Design, synthesis and biological investigation of certain pyrazole-3-carboxylic acid derivatives as novel carriers for nitric oxide. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(11), 3829-3837.
34. Vicentini, C. B., Manfrini, M., Mazzanti, M., Scatturin, A., Romagnoli, C., & Mares, D. (1999). Synthesis of a Novel Series of Imidazo [4, 5-c] pyrazole Derivatives and Their Evaluation as Herbicidal Agents. *Archiv der Pharmazie*, 332(10), 337-342.

35. Storer, R., Ashton, C. J., Baxter, A. D., Hann, M. M., Marr, C. L., Mason, A. M., ... & Coe, P. L. (1999). The synthesis and antiviral activity of 4-fluoro-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1H-pyrazole-3-carboxamide. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 18(2), 203-216.
36. Barto, R. R., Frank, C. W., Bedworth, P. V., Taylor, R. E., Anderson, W. W., Ermer, S., ... & Ren, A. S. (2006). Bonding and molecular environment effects on near-infrared optical absorption behavior in nonlinear optical monoazo chromophore-polymer materials. *Macromolecules*, 39(22), 7566-7577.
37. Hunger, K (Editör). (2003). *Industrial dyes: chemistry, properties, applications*, Verlag: Wiley-VCH, 1,14,34.
38. Hartley, G. S. (1937). The cis-form of azobenzene. *Nature*, 140, 281.
39. Syz, M. and Zollinger, H., (1965). Die Hammett'sche substituentanten für mund pstandige phenylazogruppen, *Helv. Chim. Acta*, 48, 383.
40. Huang, F., Wu, Y., Gu, D., & Gan, F. (2005). Synthesis, spectroscopic and thermal properties of nickel (II)-azo complexes with blue-violet light wavelength. *Dyes and pigments*, 66(1), 77-82.
41. Fan, X., & Zhu, C. (1998). Syntheses of three new benzoic acid-type thiazolylazo reagents and their application to spectrophotometric determination of microamounts of nickel. *Microchemical journal*, 59(2), 284-293.
42. Mathur, T., Ray, U. S., Liou, J. C., Wu, J. S., Lu, T. H., & Sinha, C. (2005). Manganese (II) complexes of pyridyl-azo-imidazoles. Single crystal X-ray structures of 3'-PyaiH and [Mn (3'-PyaiEt) 4](ClO 4) 2 (3'-PyaiH= 2-(3'-pyridylazo) imidazole; 3'-PyaiEt= 1-ethyl-2-(3'-pyridylazo) imidazole). *Polyhedron*, 24(6), 739-746.
43. Abdelaal, M. Y., Kenawy, I. M. M., & Hafez, M. A. H. (2000). Chemical modification of chloromethylated polystyrene with pyridylazo- $\beta$ -naphthol. *Journal of applied polymer science*, 77(14), 3044-3048.
44. Kabalcılar, E. (2007). *Bazı azo bileşiklerinin metal şelatlarının potansiyometrik, spektroskopik ve termal çalışmaları*, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
45. Ibañez, G. A., & Escandar, G. M. (1998). Complexation of cobalt (II), nickel (II), and zinc (II) ions with mono and binucleating azo compounds: a potentiometric and spectroscopic study in aqueous solution. *Polyhedron*, 17(25), 4433-4441.
46. Ackermann, M. N., Kiihne, S. R., Saunders, P. A., Barnes, C. E., Stallings, S. C., Kim, H., ... & Lagunoff, M. (2002). Synthesis and studies of cis-Mo (CO) 2 (L-L') 2 and Mo (L-L') 3 complexes of 2-(phenylazo) pyridines (L-L') and the crystal

- structures of Mo (CO)<sub>2</sub> (4-methyl-2-(phenylazo) pyridine)<sub>2</sub> and Mo (4-methyl-2-(phenylazo) pyridine)<sub>3</sub>. *Inorganica chimica acta*, 334, 193-203.
47. Dhar, S., Nethaji, M., & Chakravarty, A. R. (2005). Effect of charge transfer bands on the photo-induced DNA cleavage activity of [1-(2-thiazolylazo)-2-naphtholato] copper (II) complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(3), 805-812.
  48. Bekaroğlu, Ö. (1972). *Koordinasyon Kimyası*. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Fakültesi Yayını, 592.
  49. Erdik, E. (1993). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Ankara: Gazi Büro Kitabevi, 531.
  50. Gündüz, T. (1999). *İnstrümental analiz*. Ankara: Gazi Kitabevi, 607.
  51. Ryan, A., Laurieri, N., Westwood, I., Wang, C. J., Lowe, E., & Sim, E. (2010). A novel mechanism for azoreduction. *Journal of molecular biology*, 400(1), 24-37.
  52. Green, E. D., Zimmerman, R. C., Ghurabi, W. H., & Colohan, D. P. (1979). Phenazopyridine hydrochloride toxicity: a cause of drug-induced methemoglobinemia. *Journal of the American College of Emergency Physicians*, 8(10), 426-431.
  53. Product Information: Azo Gantrisin. *Roche Laboratories*, Nutley, NJ
  54. Azadkhan, A. K., Truelove, S. C., & Aronson, J. K. (1982). The disposition and metabolism of sulphasalazine (salicylazosulphapyridine) in man. *British journal of clinical pharmacology*, 13(4), 523-528.
  55. Qureshi, A. I., & Cohen, R. D. (2005). Mesalamine delivery systems: do they really make much difference?. *Advanced drug delivery reviews*, 57(2), 281-302.
  56. Chourasia, M. K., & Jain, S. K. (2003). Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci*, 6(1), 33-66.
  57. Rachmilewitz, D. (1989). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj*, 298(6666), 82-86.
  58. Sousa, T., Yadav, V., Zann, V., Borde, A., Abrahamsson, B., & Basit, A. W. (2014). On the Colonic Bacterial Metabolism of Azo-Bonded Prodrugsof 5-Aminosalicylic Acid. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(10), 3171-3175.
  59. Shin, J. S., Cho, E. J., Choi, H. E., Seo, J. H., An, H. J., Park, H. J., ... & Lee, K. T. (2014). Anti-inflammatory effect of a standardized triterpenoid-rich fraction isolated from *Rubus coreanus* on dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and LPS-induced macrophages. *Journal of ethnopharmacology*, 158, 291-300.

60. Wiggins, J. B., & Rajapakse, R. (2009). Balsalazide: a novel 5-aminosalicylate prodrug for the treatment of active ulcerative colitis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5(10), 1279-1284
61. Changtai, X. U., Shanqu, L. I., & Borong, P. A. N. (2009). Current drug therapy in ulcerative colitis. *Journal of Chinese Clinical Medicine*, 4(7), 410-420.
62. Schiff, H. (1869). Untersuchungen über Salicinderivate. *Annalen der Chemie*, 150(2), 193-200
63. Pfeiffer, A. 1932. Tricyclische Orthokondensierte Nebenvalevzringe. *Liebigs Annalen der Chemie.*, 492, 81-127.
64. Gangani, B. J., & Parsania, P. H. (2007). Microwave-Irradiated and Classical Syntheses of Symmetric Double Schiff Bases of 1, 1'-Bis (4-aminophenyl) cyclohexane and their Physicochemical Characterization. *Spectroscopy Letters*, 40(1), 97-112.
65. Chakraborti, A. K., Bhagat, S., & Rudrawar, S. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron letters*, 45(41), 7641-7644.
66. Atakol, O. (1986). *O,O'-dihidroksi Schiff bazlarının geçiş elementleri katyonlarıyla verdiği komplekslerin incelenmesi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
67. Beyer, H. (1980). *Lehrbuch der Organischen Chemie* (18). Stuttgart/Almanya: S. Hirzel Verlag, 16-17.
68. Brown, W.H. (1995). *Organic Chemistry* (Fourth edition). Philadelphia: Saunders College Publishing, 674-675.
69. Özbülbul A. (2006). *Oligofenol Esaslı Yeni Tip Oligomer Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
70. Gündüz, T. (1994). *Koordinasyon Kimyası*, Bilge Yayıncılık, Ankara, 334s.
71. Atakol, O., Tatar, L., Akay, M. A., & Ülkü, D. (1999). Crystal Structure of ((. MU.-N, N'-Bis (salicylidene)-1, 3-propanediaminato-methanolato)zinc (II)-dichlorozinc (II) Homodinuclear Complex Methanol Solvate. *Analytical sciences*, 15(2), 199-200.
72. Cotton F.A., Wilkinson, G., (1972). *Advanced Inorganic Chemistry*, 3th. ed., John Wiley & Sons Inc., New York , 836-838, 846, 892-894
73. Olalekan, T. E., Adejoro, I. A., VanBrecht, B., & Watkins, G. M. (2015). Crystal structures, spectroscopic and theoretical study of novel Schiff bases of 2-(methylthiomethyl) anilines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 139, 385-395.

74. Belal, A. A. M., El-Deen, I. M., Farid, N. Y., Zakaria, R., & Refat, M. S. (2015). Synthesis, spectroscopic, coordination and biological activities of some transition metal complexes containing ONO tridentate Schiff base ligand. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 149, 771-787.
75. Cariou, R., Gibson, V. C., Tomov, A. K., & White, A. J. (2009). Group 4 metal complexes bearing new tridentate (NNO) ligands: Benzyl migration and formation of unusual C–C coupled products. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(5), 703-716.
76. Routaray, A., Nath, N., Mantri, S., Maharana, T., & Sutar, A. K. (2015). Synthesis and structural studies of copper (II) complex supported by–ONNO–tetradentate ligand: Efficient catalyst for the ring-opening polymerization of lactide. *Chinese Journal of Catalysis*, 36(5), 764-770.
77. Kalita, M., Gogoi, P., Barman, P., Sarma, B., Buragohain, A. K., & Kalita, R. D. (2014). A new series of Ni (II), Cu (II), Co (II) and Pd (II) complexes with an ONS donor Schiff base: Synthesis, crystal structure, catalytic properties and bioactivities. *Polyhedron*, 74, 93-98.
78. Ali, M. A., Mirza, A. H., Mei, C. C., Bernhardt, P. V., & Karim, M. R. (2013). Template synthesis and X-ray structural characterization of nickel (II) and zinc (II) complexes of tetradentate SNNS ligands formed by condensation of phthalaldehyde with S-methyldithiocarbazate and 4 N-methyl-3-thiosemicarbazide. *Polyhedron*, 49(1), 277-283.
79. Hopa, C., Kurtaran, R., Hopa, E., Cetin, G., Dundar, E., Kara, H., & Alkan, M. (2015). Nitrito complexes of nickel (II), copper (II) and cobalt (II) with tridentate pyrazole based planer ligand: Structure, spectroscopy, thermal properties and imitative nuclease activity. *Inorganica Chimica Acta*, 429, 15-21.
80. Popescu, M., Rotaru, P., Bubulică, M. V., & Kriza, A. (2015). New complexes with 2-pyridyl ketone Schiff bases. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 641-652.
81. Das, K., Jana, A., Konar, S., Chatterjee, S., Mondal, T. K., Barik, A. K., & Kar, S. K. (2013). A new trinuclear zinc (II) complex and a heptacoordinated mononuclear cadmium (II) complex with a pyrimidine derived Schiff base ligand: Syntheses, crystal structures, photoluminescence and DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 98-107.
82. Andruh, M. (2011). Compartmental Schiff-base ligands—a rich library of tectons in designing magnetic and luminescent materials. *Chemical Communications*, 47(11), 3025-3042
83. Özsen İ., (2010). *Diaminlerle Bazı Yeni Schiff Bazlarının ve Bunların Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Aktiviteleri*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara
84. Saral, H., (2007). *Bazı İmin Türevlerinin Mikrodalga Yardımıyla Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Samsun, 98.

85. Özdamar, Ö., (2005). *1,3-Dikarbonil Bileşiklerinden Bazı İmin ve Hidrazon Türevlerinin Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Samsun, 135.
86. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wathers, P., (2001). *Organic Chemistry*, New York: Oxford University Press.
87. Solomons, G., Fryhle, C., (2002). *Organik Kimya*. (Çeviri Editörleri: G. Okay, Y. Yıldırım). İstanbul: Literatür Yayıncılık, 738-739.
88. Tüzün, C., (1999). *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*. Ankara: Palme Yayın Dağıtım.
89. Yazdi, A. V., Lepilleur, C., Singley, E. J., Liu, W., Adamsky, F. A., Enick, R. M., & Beckman, E. J. (1996). Highly carbon dioxide soluble surfactants, dispersants and chelating agents. *Fluid Phase Equilibria*, 117(1), 297-303.
90. Keskiöglü, E., Gündüzalp, A. B., Cete, S., Hamurcu, F., & Erk, B. (2008). Cr (III), Fe (III) and Co (III) complexes of tetradentate (ONNO) Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(3), 634-640.
91. Erdem, E., Sari, E. Y., Kiliçarslan, R., & Kabay, N. (2009). Synthesis and characterization of azo-linked Schiff bases and their nickel (II), copper (II), and zinc (II) complexes. *Transition metal chemistry*, 34(2), 167-174.
92. Serpone, N. (1996). *The Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. New York: Wiley.
93. Moriuchi, T., Hirao, T., Ishikawa, T., Ohshiro, Y., & Ikeda, I. (1995). Multidentate N-heterocyclic podand ligand. Efficient oxygenation of phenols catalyzed by novel cobalt complex. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 95(1), L1-L5.
94. Hossain, M. E., Alam, M. N., Ali, M. A., Nazimuddin, M., Smith, F. E., & Hynes, R. C. (1996). The synthesis, characterization and bioactivities of some Copper (II) complexes of the 2-acetylpyridine schiff bases of s-methyl- and s-benzylthiocarbamate, and the X-ray crystal structure of the nitrate (s-benzyl-β-n-(2-acetylpyridyl) methylenedithiocarbamate) Copper (II) complex. *Polyhedron*, 15(5), 973-980.
95. Aksu M., (2001). *Çinko(II), Kadmiyum(II) ve Hg(II) İyonları ile Schiff Bazları Arasında Mono-, Di- ve Tri nükleer Komplekslerin Hazırlanması ve Analitik Amaçla Kullanılabilirliklerinin Araştırılması*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
96. Durmuş, S., (2001). *Heterotrinükleer geçiş metalleri komplekslerinin hazırlanması ve yapılarının incelenmesi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

97. Freedman, H. H. (1961). Intramolecular H-bonds. I. A spectroscopic study of the hydrogen bond between hydroxyl and nitrogen. *Journal of the American Chemical Society*, 83(13), 2900-2905.
98. Nakamoto, K. (1986). *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd.
99. Turan, N., Kaya, E., Gündüz, B., Çolak, N., & Körkoca, H. (2012). Synthesis, characterization of poly (E)-3-amino-4-((3-bromophenyl) diazenyl)-1H-pyrazol-5-ol: Investigation of antibacterial activity, fluorescence, and optical properties. *Fibers and Polymers*, 13(4), 415-424.
100. Sigerist HE., (1960). *The historical development of the pathology and therapy of cancer*. In: Marti-Ibanez F, editor. On the history of medicine. New York: MD Publications Inc;59-65.
101. Ponder, B. A. (2001). Cancer genetics. *Nature*, 411(6835), 336-341.
102. Foster, I. (2008). Cancer: A cell cycle defect. *Radiography*, 14(2), 144-149.
103. Bertram, J. S. (2000). The molecular biology of cancer. *Molecular aspects of medicine*, 21(6), 167-223.
104. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2012). *Robbins basic pathology*. Elsevier Health Sciences.
105. Schulz WA., (2005). *Molecular biology of human cancer*. Germany; Springer Science & Business Media, Inc.
106. Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2009). *Goodman & Gilman Tedavinin farmakolojik temeli*. Süzer Ö, Akın D, Süzer AH, Dedeoğlu BD, Küçükhüseyin C.(Çevirenler) Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 225-30.
107. El-Deeb, I. M., & Lee, S. H. (2010). Design and synthesis of new potent anticancer pyrazoles with high FLT3 kinase inhibitory selectivity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(11), 3961-3973.
108. Karp, J. E., & Broder, S. (1995). Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nature medicine*, 1(4), 309.
109. Kayaalp, S. O. (2005). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti..
110. Carter, S. K., & Slavik, M. (1974). Chemotherapy of cancer. *Annual Review of Pharmacology*, 14(1), 157-183.
111. Calabresi, P. A. U. L., & Welch, A. D. (1962). Chemotherapy of neoplastic diseases. *Annual review of medicine*, 13(1), 147-202.
112. İnternet: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France:

- International Agency for Research on Cancer*; 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>, Son Erişim tarihi: 28.01.2014.
113. Mahmoud, W. H., Omar, M. M., & Sayed, F. N. Synthesis, spectral characterization, thermal, anticancer and antimicrobial studies of bidentate azo dye metal complexes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1-19.
  114. Turan, N., Colak, N., & Şekerci, M. (2008). Synthesis and characterization of Cu (II), Ni (II) and Cd (II) complexes with 3, 5-diamino-4-(4-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole. *International Journal of Natural and Engineering Sciences*, 2(3), 27-32.
  115. Karci, F., & Ertan, N. (2002). Hetarylazo disperse dyes derived from 3-methyl-1-(3',5'-dipiperidino-s-triazinyl)-5-pyrazolone as coupling component. *Dyes and pigments*, 55(2), 99-108.
  116. Karci, F., & Karci, F. (2008). Synthesis and absorption spectra of some novel heterocyclic disazo dyes derived from pyridone and pyrazolone derivatives. *Dyes and pigments*, 76(1), 147-157.
  117. Geweely, N. S. (2009). Anticandidal cytotoxicity, antitumor activities, and purified cell wall modulation by novel Schiff base ligand and its metal (II) complexes against some pathogenic yeasts. *Archives of microbiology*, 191(9), 687-695.
  118. Su, J. C., Chang, J. H., Huang, J. W., Chen, P. P. Y., Chen, K. F., Tseng, P. H., & Shiau, C. W. (2015). Copper–obatoclax derivative complexes mediate DNA cleavage and exhibit anti-cancer effects in hepatocellular carcinoma. *Chemico-biological interactions*, 228, 108-113.
  119. Makawana, J. A., Sangani, C. B., Lin, L., & Zhu, H. L. (2014). Schiff's base derivatives bearing nitroimidazole and quinoline nuclei: New class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(7), 1734-1736.
  120. Patitungkho, S., Adsule, S., Dandawate, P., Padhye, S., Ahmad, A., & Sarkar, F. H. (2011). Synthesis, characterization and anti-tumor activity of moxifloxacin–copper complexes against breast cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(6), 1802-1806.
  121. Ebrahimipour, S. Y., Sheikshoae, I., Castro, J., Haase, W., Mohamadi, M., Foro, S., ... & Esmaili-Mahani, S. (2015). A novel cationic copper (II) Schiff base complex: Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical evaluation, anti-cancer activity, and preparation of its metal oxide nanoparticles. *Inorganica Chimica Acta*, 430, 245-252.
  122. Li, X., Fang, C., Zong, Z., Cui, L., Bi, C., & Fan, Y. (2015). Synthesis, characterization and anticancer activity of two ternary copper (II) Schiff base complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 432, 198-207.
  123. Emam, S. M., El Sayed, I. E. T., & Nassar, N. (2015). Transition metal complexes of neocryptolepine analogues. Part I: Synthesis, spectroscopic characterization, and invitro anticancer activity of copper (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 138, 942-953.



124. Ma, Z. Y., Qiao, X., Xie, C. Z., Shao, J., Xu, J. Y., Qiang, Z. Y., & Lou, J. S. (2012). Activities of a novel Schiff Base copper (II) complex on growth inhibition and apoptosis induction toward MCF-7 human breast cancer cells via mitochondrial pathway. *Journal of inorganic biochemistry*, *117*, 1-9.
125. Rajalakshmi, S., Weyhermüller, T., Dinesh, M., & Nair, B. U. (2012). Copper (II) complexes of terpyridine derivatives: A footstep towards development of antiproliferative agent for breast cancer. *Journal of inorganic biochemistry*, *117*, 48-59.
126. Li, G. Y., Du, K. J., Wang, J. Q., Liang, J. W., Kou, J. F., Hou, X. J., ... & Chao, H. (2013). Synthesis, crystal structure, DNA interaction and anticancer activity of tridentate copper (II) complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, *119*, 43-53.
127. Sayen, S., Carlier, A., Tarpin, M., & Guillon, E. (2013). A novel copper (II) mononuclear complex with the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Structural characterization and biological activity. *Journal of inorganic biochemistry*, *120*, 39-43.
128. Grazul, M., Besic-Gyenge, E., Maake, C., Ciolkowski, M., Czyz, M., Sigel, R. K., & Budzisz, E. (2014). Synthesis, physico-chemical properties and biological analysis of newly obtained copper (II) complexes with pyrazole derivatives. *Journal of inorganic biochemistry*, *135*, 68-76.
129. Liang, J. W., Wang, Y., Du, K. J., Li, G. Y., Guan, R. L., Ji, L. N., & Chao, H. (2014). Synthesis, DNA interaction and anticancer activity of copper (II) complexes with 4'-phenyl-2, 2': 6', 2''-terpyridine derivatives. *Journal of inorganic biochemistry*, *141*, 17-27.
130. Shi, J. B., Tang, W. J., Li, R., & Liu, X. H. (2015). Novel pyrazole-5-carboxamide and pyrazole-pyrimidine derivatives: Synthesis and anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, *90*, 889-896.
131. Sarigul, M., Sari, A., Kose, M., McKee, V., Elmastas, M., Demirtas, I., & Kurtoglu, M. (2016). New bio-active azo-azomethine based Cu (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, *444*, 166-175.
132. Vyas, K. M., Jadeja, R. N., Patel, D., Devkar, R. V., & Gupta, V. K. (2013). A new pyrazolone based ternary Cu (II) complex: Synthesis, characterization, crystal structure, DNA binding, protein binding and anti-cancer activity towards A549 human lung carcinoma cells with a minimum cytotoxicity to non-cancerous cells. *Polyhedron*, *65*, 262-274.
133. Vyas, K. M., Jadeja, R. N., Patel, D., Devkar, R. V., & Gupta, V. K. (2014). Effect of ligand substitution in pyrazolone based binary and ternary Cu (II) complexes on DNA binding, protein binding and anti-cancer activity on A549 lung carcinoma cell lines. *Polyhedron*, *80*, 20-33.
134. Francisco, A. I., Vargas, M. D., Fragoso, T. P., Carneiro, J., Casellato, A., Silva, F. D. C. D., ... & Marinho Filho, J. D. (2010). Theoretical studies of the tautomerism in 3-(2-R-Phenylhydrazono)-naphthalene-1, 2, 4-triones: synthesis of copper (II)

- complexes and studies of antibacterial and antitumor activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(7), 1293-1302.
135. Pradeepa, S. M., Naik, H. B., Kumar, B. V., Priyadarsini, K. I., Barik, A., & Prabhakara, M. C. (2015). DNA binding, photoactivated DNA cleavage and cytotoxic activity of Cu (II) and Co (II) based Schiff-base azo photosensitizers. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 141, 34-42.
136. Mohamed, G. G., Zayed, E. M., & Hindy, A. M. (2015). Coordination behavior of new bis Schiff base ligand derived from 2-furan carboxaldehyde and propane-1, 3-diamine. Spectroscopic, thermal, anticancer and antibacterial activity studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 76-84.
137. Li, X., Bi, C. F., Fan, Y. H., Zhang, X., Meng, X. M., & Cui, L. S. (2014). Synthesis, crystal structure and anticancer activity of a novel ternary copper (II) complex with Schiff base derived from 2-amino-4-fluorobenzoic acid and salicylaldehyde. *Inorganic Chemistry Communications*, 50, 35-41.
138. Özbay F. H. (2013). *Azo Pirazol Grubu İçeren Bazı Schiff Bazları ve Cu(II) Kompleksinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
139. Denizot, F., & Lang, R. (1986). Rapid colorimetric assay for cell growth and survival: modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *Journal of immunological methods*, 89(2), 271-277.
140. Horáková, K., Šovčíková, A., Seemannová, Z., Syrová, D., Bušányová, K., Drobná, Z., & Ferenčík, M. (2001). Detection of drug-induced, superoxide-mediated cell damage and its prevention by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(6), 650-664.
141. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55-63.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TORAMAN, Özlem  
 Uyuğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 01.01.1989, HEKİMHAN  
 Medeni hali : Bekâr  
 Telefon : 0090 544 2581180  
 E-Posta : ozlem.toraman@gazi.edu.tr



### Eğitim

Derece	Okul/Program	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya	2016
Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya	2011
Lise	Kaya Bayazıtöđlu Lisesi	2005

### Yabancı Dil

İngilizce, İtalyanca

### Bildiriler

Toraman, Ö., Gündüzalp, A. B., Çolak, N. (2014). *Heteroaromatik fenilazo bileşiklerinin karbonik anhidraz I (hCA I) enzimine karşı inhibisyon etkisi*, 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Üniversitesi, Ankara.

### Hobiler

Bilgisayar teknolojileri, kitap okumak, puzzle yapmak, fotoğrafçılık





*GAZİ GELECEKTİR..*