

**T.C.**  
**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**OKSİM GRUBU İÇEREN POTANSİYEL N<sub>4</sub>-TİPİ YENİ  
SCHİFF BAZI LİGANDLARININ METAL  
KOMPLEKSLERİ: SENTEZ, KARAKTERİZASYON VE  
DNA ETKİLEŞİMLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**CANSU GÖKÇE TOPKAYA**

**EYLÜL 2017**

**MUĞLA**

**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ**

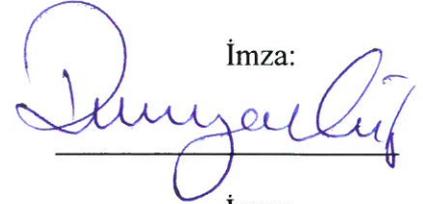
**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**TEZ ONAYI**

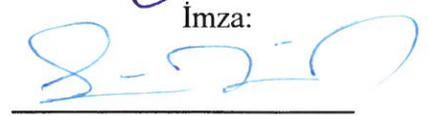
**CANSU GÖKÇE** tarafından hazırlanan **OKSİM GRUBU İÇEREN POTANSİYEL N<sub>4</sub>-TİPİ YENİ SCHIFF BAZI LİGANDLARININ METAL KOMPLEKSLERİ: SENTEZ, KARAKTERİZASYON VE DNA ETKİLEŞİMLERİ** başlıklı tezinin, 11/09/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda doktora derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**TEZ SINAV JURİSİ**

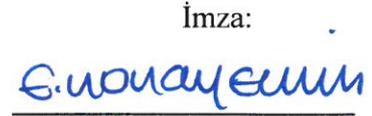
Prof. Dr. Ramazan GÜP (Danışman)  
Kimya Anabilim Dalı,  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:  


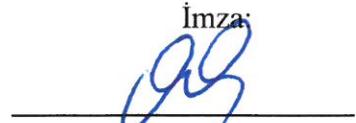
Prof. Dr. Mehmet Emin DURU (Üye)  
Kimya Anabilim Dalı,  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:  


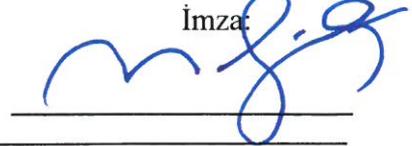
Doç. Dr. Emine Sonay ELGİN (Üye)  
Kimya Anabilim Dalı,  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:  


Prof. Dr. Emin KARAPINAR (Üye)  
Kimya Anabilim Dalı,  
Pamukkale Üniversitesi, Denizli

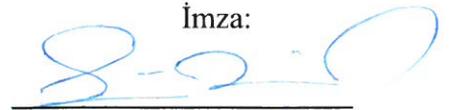
İmza:  


Prof. Dr. Hayati TÜRKMEN (Üye)  
Kimya Anabilim Dalı,  
Ege Üniversitesi, İzmir

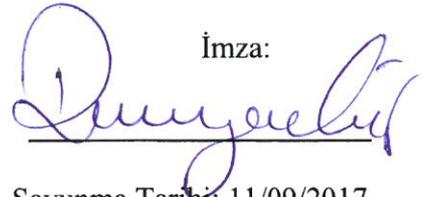
İmza:  


**ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI**

Prof. Dr. Mehmet Emin DURU  
Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı,  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

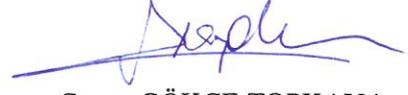
İmza:  


Prof. Dr. Ramazan GÜP  
Danışman, Kimya Anabilim Dalı,  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:  


Savunma Tarihi: 11/09/2017

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca, akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığını da beyan ederim.



Cansu GÖKÇE TOPKAYA

11/09/2017

## ÖZET

# OKSİM GRUBU İÇEREN POTANSİYEL N<sub>4</sub>-TİPİ YENİ SCHIFF BAZI LİGANDLARININ METAL KOMPLEKSLERİ: SENTEZ, KARAKTERİZASYON VE DNA ETKİLEŞİMLERİ

Cansu GÖKÇE TOPKAYA

Doktora Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan GÜP

Eylül 2017, 160 sayfa

Biyolojik reseptörlerin fonksiyonlarını değiştirebilen ya da bağlanabilen moleküllere benzer ligandlar yeni ilaçların geliştirilmesi için potansiyel adaydır. Son yıllarda biyolojik, yapısal ve koordinasyon özelliklerine sahip yapay nükleazların tasarlanması ve sentezine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Yapay metallonükleazlar, gen düzenlenmelerinde, DNA etkileşimlerinde, protein eşleştirmelerinde ve kanser tedavilerinde kullanılabilir. Antikanser ilaçların birçoğu bir şekilde DNA'ya bağlanarak antitümör etkisi gösterirler. Böylece kanserli hücrede DNA çoğalmasını bloke ederek, tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ederler.

Oksimler ve Schiff bazları endüstride, tıpta, çeşitli metal iyonlarının belirlenmesi ve ayrılması gibi çok çeşitli alanlardaki uygulamaları nedeniyle önemli iki bileşik sınıfıdır. Bu yüzden Schiff bazları, oksimler ve bunların koordinasyon bileşikleri yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

N-N köprülü diminer olan diazinler son yıllarda antikonvülzan, antidepresant, antiinflamatuvar, antiviral veya antitümör gibi biyolojik, sıvı kristal ve non-lineer optik materyal özellikleri nedeniyle artan bir şekilde ilgi çekmektedir. Ligandların N-N tek bağı etrafındaki esnekliği nedeniyle metallere monoşelat ya da dişelat (ditopik) şeklinde bağlanarak farklı geometrilere koordinasyon bileşikleri oluşturabilmektedirler.

Tez çalışmamızda potansiyel N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları ve bu ligandların çeşitli geçiş metalleri ile polinükleer koordinasyon bileşikleri sentezlenmiştir. Ligandların içerdiği oksim grupları ile bileşiklerin genel organik çözücülerdeki çözünürlüğü artırılmış ve ayrıca DNA ile kuvvetli etkileşebilen bir seri yapay metallonükleazlar elde edilmiştir.

Sentezlenen ligandların başta Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) olmak üzere biyolojik öneme sahip çeşitli geçiş metal iyon tuzlarıyla trinükleer koordinasyon bileşikleri izole edilmiştir. Hem ligand hem de kompleks bileşiklerin yapıları, IR, UV-vis., <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, elemental analiz, kütle analizi ve magnetik süssebilite teknikleri ile karakterize edilmiştir. Yapıları aydınlatılan yapay nükleazların UV-vis. titrasyon ile DNA-bağlanma, agaroz jel elektroforez ile de DNA-kesme aktiviteleri incelenmiş,

DNA bağlanma modu ve kesme mekanizmaları belirlenmiştir. DNA kesmesine konsantrasyon ve inkübasyon süresi etkileri de incelenmiş, kesme için optimum şartlar belirlenmiştir. Sentezlenen yapay metallonükleazların DNA ile bağlanma etkileşiminin kısmi interkalasyon ve elektrostetik etkileşimin bir arada olduğu nonkovalent etkileşim olduğu belirlenmiştir. Yapay metallonükleazların hem oksidatif hem de hidrolitik olarak DNA' yı kestiği ve aktiviteye H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikallerinin etki ettiği gözlemlenmiştir. En iyi kesme ve bağlanma etkileşimini Ni(II) kompleks bileşiklerinin gösterdiği ve bu sırayı Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin izlediği çıkarılan sonuçlardan birisidir. Ni(II) kompleksleri arasında ise en iyi bağlanma aktivitesi -OCH<sub>3</sub>, -naftil, -Cl, -CH<sub>3</sub> ve -benzen sırasında olduğu bulunmuştur. En iyi DNA kesme aktivitesi gösteren [Ni<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> kompleksinin EC<sub>50</sub> değeri, oksidatif şartlar altında, 25 µM; hidrolitik şartlar altında 50 µM bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** N<sub>4</sub>- tipi Schiff Bazı, Metal Kompleks, DNA Etkileşim

## ABSTRACT

### METAL COMPLEXES OF NEW POTENTIAL N<sub>4</sub>-TYPE SCHIFF BASE LIGANDS BEARING OXIME GROUPS: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DNA INTERACTIONS

Cansu GÖKÇE TOPKAYA

Doctor of Philosophy (Ph. D.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan GÜP

September 2017, 160 pages

The specific roles of ligands analogous to molecules that bind to or modulate the function of biological receptors make them good candidates for drugs development. In the recent years, the design and synthesis of ligands which combine biological, structural and coordinative properties have burgeoned. Artificial metallonucleases can be potentially used in gene regulation, mapping of protein and DNA interactions, probing of DNA specific structures, and in cancer therapy. Many anticancer drugs exert their antitumor effects through binding to DNA in one way or another, thereby blocking the replication of DNA and inhibiting the growth of tumor cells.

Oximes and Schiff bases are the two important classes of compounds owing to their wide applications in industry, medicine, detection and determination of various metal ions. Therefore, hydrazone and oximes as well as their coordination compounds have been studied extensively.

Diazines, N–N linked diimines, have recently attracted attention due to their biological properties as anticonvulsant, antidepressant, antiinflammatory, antiviral or antitumor agents, the design of liquid crystals, and as non-linear optical materials. The flexibility of these ligands around the N–N single bond offers several possible mono nucleating and binucleating modes and can give rise complexes having different geometries.

Potential N<sub>4</sub> type Schiff base ligands and their polynuclear coordination compounds with a variety of transition metal ions have been synthesized within our thesis. We achieved a series of artificial nucleases which can interact with DNA more vigorously and are especially soluble in the common organic solvents attaching oxime groups.

Trinuclear coordination compounds of those synthesized ligands with some biologically important transition metals such as Ni(II), Cu(II) and Zn(II) were isolated. Structures of both ligands and complexes have been characterized by using IR, UV-vis., <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, elemental analyses, mass analyses and magnetic susceptibility techniques. DNA binding studies with UV-vis. titration and DNA

cleavage activities with agarose gel electrophoresis were investigated; binding mode and mechanism of cleavage were determined of those artificial nucleases characterized. Furthermore, the effects of concentration and incubation time for DNA cleavage were studied and thus optimal conditions were determined. It has been determined that binding mode of those synthesized artificial metallonucleases with DNA was noncovalent interaction including both of partial intercalation and electrostatic interaction modes together. Also it has been observed that artificial metallonucleases could cleave the DNA with both oxidative and hydrolytic ways and peroxide and hydroxyl radicals played role in cleavage. One of the conclusions is Ni(II) complexes show the best binding and cleavage activity and Cu(II) and Zn(II) complexes follow the order. Among the Ni (II) complexes, the best binding activity was found to be during complexes containing -OCH<sub>3</sub>, -naphthyl, -Cl, -CH<sub>3</sub> and -benzene. The EC<sub>50</sub> value of the [Ni<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> complex, which exhibited best DNA cleavage activity, under oxidative conditions, 25 μM; under hydrolytic conditions, 50 μM was found.

**Keywords:** N<sub>4</sub>- Type Schiff Base, Metal Complexes, DNA-Interaction

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ramazan GÜP danışmanlığında yapılarak, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Doktora tezi olarak sunulmuştur.

Tez çalışması süresince yardımlarından dolayı danışmanım Prof. Dr. Ramazan GÜP'e saygılarımı sunarım.

Ayrıca çalışma boyunca katkı, önerileri ve en önemlisi manevi desteğinde ötürü hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent KIRKAN' a;

Lisans öğretimimin başından bugüne kadar her aşamada bilgi, birikim ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili hocam Ezel TILKAN KARABAY' a;

Laboratuvarda bugüne kadar birlikte çalıştığım arkadaşlarım Oktay ERER, Murat BİLTEKİN ve Elif Eda ŞENGÜL' e teşekkür ederim.

Sadece eğitim değil nefes aldığım her saniye ellerini hep üzerimde hissettiğim kıymetleri herşeyin üzerinde olan sevgili aileme sonsuz teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Sevgisi ile beni onure eden, yoğun çalışma temposuna rağmen bana katlanan canım eşim Semih TOPKAYA' ya yanımda olduğu ve beni desteklediği için çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, BAP-15/021 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK- 215Z236 numaralı Tübitak Projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Cansu GÖKÇE TOPKAYA

Eylül 2017

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	viii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xviii
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Kanser.....	1
1.1.1.Kanser kemoterapisi .....	1
1.1.2.Antikanser ajanlar olarak metal iyon kompleksleri .....	3
1.1.3.Yeni bir antikanser ajanının geliştirilmesi .....	5
1.2 DNA Kesme Aktivitesi .....	5
1.2.1 Reaktif oksijen türleri (ROS) ve hücre hasarı.....	6
1.2.2 Geçiş metal iyonları ve karsinogenez .....	7
1.2.3 Geçiş metal bazlı antikanser ilacının tasarımı .....	9
1.2.4 Bakır(II) komplekslerinin DNA ile nükleofilik reaksiyonu .....	10
1.2.5 Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimi kavramları .....	14
1.2.6 Yapay nükleazlar olarak geçiş metal kompleksleri .....	14
1.2.7 Metal komplekslerinin nükleolitik özelliği üzerine tampon etkisi .....	15
1.3 DNA Bağlama Çalışmaları.....	17
1.3.1 DNA-bağlanma çalışmalarının önemi .....	17
1.3.2 Bağlanma modları.....	18
1.3.3 Alan spesifik bağlanma mekanizması .....	18
1.3.4 İç küre koordinasyonu .....	19
1.3.5 İnterkalasyon.....	20
1.3.6 Major-minor oyuk bağlanma .....	20
1.4 Schiff Bazları.....	21
1.5 Oksim .....	27
1.5.1 Yapı ve özellikleri.....	27
1.5.2 Oksimlerin genel özellikleri .....	28
1.5.3. Oksimlerin geometrik izomerizasyonu .....	29

1.5.4 Oksimlerin isimlendirilmesi .....	32
1.6 Kaynak Özetleri.....	32
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
2.1. Kullanılan Cihazlar: .....	39
2.2. Kullanılan kimyasal maddeler:.....	39
2.3. Deneysel Kısım: .....	40
2.3.1. p- Substitüe isonitrosoasetofenon (I, II, III, IV) sentezi .....	40
2.3.2. 2-Naftilisonitrosoasetofenon (V) sentezi .....	40
2.3.3. N <sub>4</sub> tipi schiff bazlarının sentezi (H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> ,H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> ).....	41
2.3.4. N <sub>4</sub> tipi schiff bazı komplekslerin sentezi .....	42
2.3.5. Metal template yöntemiyle komplekslerin sentezi .....	42
2.3.6. Kinoksalin türevi bileşiklerin sentezi (K1, K2, K3, K4) .....	43
2.4. DNA Bağlanma Deneyleri .....	43
2.5. DNA Kesme Deneyleri.....	45
<b>3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
3.1 Erime Noktası, Renk ve Verim .....	47
3.2 Elementel Analiz .....	49
3.3 IR Spektrumları .....	50
3.4 <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları.....	53
3.5 <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları .....	56
3.6 UV-vis. Spektrumları .....	57
3.7 Kütle Spektrumları .....	58
3.8 Aromatik Köprülü N <sub>4</sub> -Tipi Schiff Bazlarının Eldesine Yönelik Çalışmalar....	59
3.9 DNA Bağlanma .....	61
3.10 DNA Kesme .....	66
<b>4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>95</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>99</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>120</b>
Ek 1. I Bileşiğinin IR Spektrumu .....	120
Ek 2. II Bileşiğinin IR Spektrumu .....	120
Ek 3. III Bileşiğinin IR Spektrumu.....	121
Ek 4. IV Bileşiğinin IR Spektrumu.....	121
Ek 5. V Bileşiğinin IR Spektrumu .....	122
Ek 6. K1 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	122

Ek 7. K2 Bileşiminin IR Spektrumu .....	123
Ek 8. K3 Bileşiminin IR Spektrumu .....	123
Ek 9. K4 Bileşiminin IR Spektrumu .....	124
Ek 10. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Bileşiminin IR Spektrumu .....	124
Ek 11. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Bileşiminin IR Spektrumu .....	125
Ek 12. [Cu <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu.....	125
Ek 13. [Ni <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	126
Ek 14. [Zn <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	126
Ek 15. [Cu <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu.....	127
Ek 16. [Ni <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	127
Ek 17. [Zn <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	128
Ek 18. [Cu <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu.....	128
Ek 19. [Ni <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	129
Ek 20. [Zn <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	129
Ek 21. [Cu <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu.....	130
Ek 22. [Ni <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	130
Ek 23. [Zn <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	131
Ek 24. [Cu <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu.....	131
Ek 25. [Ni <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	132
Ek 26. [Zn <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu .....	132
Ek 27. IV Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	133
Ek 28. V Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	133
Ek 29. K1 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	134
Ek 30. K2 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	134
Ek 31. K3 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	135
Ek 32. K4 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	135
Ek 33. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	136
Ek 34. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-I.....	136
Ek 35. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-II .....	137
Ek 36. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-III .....	137
Ek 37. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	138
Ek 38. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-I.....	138
Ek 39. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-II .....	139
Ek 40. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-III.....	139

Ek 41. $H_2L^2$ Bileşiminin $^1H$ -NMR Spektrumu-Ayrıntı-IV .....	140
Ek 42. $[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin $^1H$ -NMR Spektrumu .....	140
Ek 43. $[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin $^1H$ -NMR Spektrumu-Ayrıntı-I .....	141
Ek 44. $[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin $^1H$ -NMR Spektrumu-Ayrıntı-II .....	141
Ek 45. $H_2L^1$ Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	142
Ek 46. $H_2L^2$ Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	142
Ek 47. K1 Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	143
Ek 48. K2 Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	143
Ek 49. K3 Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	144
Ek 50. K4 Bileşiminin $^{13}C$ -NMR Spektrumu .....	144
Ek 51. K1 Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	145
Ek 52. K3 Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	145
Ek 53. K4 Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	146
Ek 54. $[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	146
Ek 55. $[Ni_3(L^2)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	147
Ek 56. $[Ni_3(L^3)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin Kütle Spektrumu .....	147
Ek 57. $H_2L^1$ Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	148
Ek 58. $H_2L^2$ Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	148
Ek 59. $[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	149
Ek 60. $[Ni_3(L^2)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	149
Ek 61. $[Ni_3(L^3)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	150
Ek 62. $[Ni_3(L^4)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	150
Ek 63. $[Ni_3(L^5)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	151
Ek 64. $[Cu_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	151
Ek 65. $[Cu_3(L^2)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	152
Ek 66. $[Cu_3(L^3)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	152
Ek 67. $[Cu_3(L^4)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	153
Ek 68. $[Cu_3(L^5)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu .....	153
Ek 69. $[Zn_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	154

Ek 70. $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	154
Ek 71. $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	155
Ek 72. $[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	155
Ek 73. $[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$ Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu	156
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>157</b>



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Ligandların ve Komplekslerinin Bazı Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	48
Çizelge 3.2. Sentezlenen Ligand ve Komplekslerin Element Analiz Sonuçları	49
Çizelge 3.3. Ligandların Bazı Karakteristik IR Değerleri ( $\text{cm}^{-1}$ )	52
Çizelge 3.4. Ligandların Bazı Karakteristik $^1\text{H-NMR}$ Değerleri ( $\delta\text{ppm}$ )	55
Çizelge 3.5. Sentezlenen Bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ (Decoupled) Spektrum Verileri (ppm)	56
Çizelge 3.6. Sentezlenen Bileşiklerin UV-vis Spektrumu Verileri	58
Çizelge 3.7. Ligandların Bazı Karakteristik $^1\text{H-NMR}$ Değerleri ( $\delta\text{ppm}$ )	60
Çizelge 3.8. Sentezlenen Bileşiklerin CT-DNA Bağlanma Sonuçları	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 1900-1960 Yıllarındaki Kanser Kemoterapisinde Önemli İlerlemeler (Anonim A).....	2
Şekil 1.2. 1963-2007 Yıllarında Kanser Kemoterapisinde Önemli İlerlemeler (Anonim A).....	3
Şekil 1.3. Fenton Reaksiyon Sistemi .....	6
Şekil 1.4. Haber-Weiss Reaksiyonları .....	6
Şekil 1.5. 1,10-Fenantrolinin Yapısı .....	12
Şekil 1.6. [M(phen)(EDTA)]' nın Genel Yapısı .....	13
Şekil 1.7. DNA ile Metal Arasındaki Üç Bağlanma Modu; Oyuk Bağlanma, İnterkalasyon ve Bileşik Bağlama Modu Olan Metalloinsertion.....	18
Şekil 1.8. Mono ve <i>vic</i> -Dioksim .....	27
Şekil 1.9. Oksim İzomerleri .....	30
Şekil 1.10. Bazı Oksim İzomerleri ve İsimleri.....	30
Şekil 1.11. <i>vic</i> -Dioksim <i>syn</i> -, <i>amphi</i> -, <i>anti</i> - Formları .....	31
Şekil 1.12. <i>syn</i> -Benzaldoksim'in HCl ile Oluşan <i>anti</i> -Benzaldoksim Dönüşümü ....	31
Şekil 1.13. Benzaldoksim ve Ketoksim <i>syn</i> - ve <i>anti</i> - Formları.....	32
Şekil 3.1. Sentezlenen Ligandların <i>syn</i> -, <i>anti</i> - <i>amphi</i> - İzomer Formları.....	55
Şekil 3.2. H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> Ligandının <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu Yapısı .....	57
Şekil 3.3. H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> Ligandının <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu Yapısı .....	57
Şekil 3.4. Sentezlenen Kinoksalin Türevi Bileşiklerin Sentez Mekanizması .....	59
Şekil 3.5. K1 Bileşiğinin Yapısı.....	61
Şekil 3.6. K2 Bileşiğinin Yapısı.....	61
Şekil 3.7. K3 Bileşiğinin Yapısı.....	61
Şekil 3.8. K4 Bileşiğinin Yapısı.....	61

Şekil 3.9. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları.....	68
Şekil 3.10. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	69
Şekil 3.11. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları.....	70
Şekil 3.12. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları.....	71
Şekil 3.13. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları.....	72
Şekil 3.14. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları.....	73
Şekil 3.15. Ni (II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	76
Şekil 3.16. Ni (II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	77
Şekil 3.17. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	78
Şekil 3.18. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	79
Şekil 3.19. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	80

Şekil 3.20. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	81
Şekil 3.21. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	86
Şekil 3.22. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	87
Şekil 3.23. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	88
Şekil 3.24. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	89
Şekil 3.25. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	90
Şekil 3.26. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları .....	91

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\beta$	Beta
$\alpha$	Alfa
%	Yüzde
$\lambda$	Dalga boyu
$\Delta\lambda$	Dalga boyundaki değişim
$\delta$	Kimyasal kayma
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
Å	Angström
$K_b$	Bağlanma sabiti
ppm	Milyonda bir parçacık/partikül
nm	Nanometre
% inh.	Yüzde inhibisyon
% H	Yüzde hipokromizm
$\mu_B$	Bileşimin magnetik moment değeri
mM	Milimolar
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
$T_m$	Ergime Sıcaklığı
$e_a$	Absorbansın bileşik konsantrasyonuna oranı
$e_f$	Serbest haldeki bileşimin sönüm katsayısı
$e_b$	Tam bağlı haldeki bileşimin sönüm katsayısı
$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi$ Molekül orbitalinden $\pi^*$ antibağ molekül orbitaline geçiş
$n \rightarrow \pi^*$	n Molekül orbitalinden $\pi^*$ antibağ molekül orbitaline geçiş
A	Adenin
G	Guanin
C	Sitozin
T	Timin
U	Urasil
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
CT-DNA	Calf Thymus – deoksiribonükleik asit

MLTC	Metal ligand yük transferi
NMR	Nükleer manyetik rezonans
IR	Infrared
UV-vis	Ultraviyole visible
TGA	Termogravimetrik analiz
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
EDS	Enerji dağılım spektroskopisi
XRD	x-Işını dağılımı
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
DCM	Diklormetan
THF	Tetrahidrofur
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
TBE	Tris-Borik Asit-EDTA
Tris	(tris-Hidroksimetil)-aminometan
EB	Etidyum Bromür
MG	Metil Green
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol

# 1.GİRİŞ

## 1.1. Kanser

Kanser için tıbbi terim neoplazmdır ki bu da "dokuların nispeten bağımsız bir şekilde büyümesi" anlamına gelir (Ahluwalia vd. 2008). Bir hücrenin büyümesinin, bölünmesinin ve yayılmasının kontrolü kaybedilen bir grup hastalık için ortak bir terimdir. Bunlar bazen kapanmış iyi huylu bir tümör oluşturabilir, bu da bitişik dokuların istila ve yıkımına neden olur. Öte yandan, kapsül içine konan malign tümörler hızla büyür ve vücudun çeşitli bölgelerine yayılabilir ve metastaz yapabilir. Metastaz, kanser ölümlerinin % 90'ının nedeni olmakla birlikte, orijinal primer tümör kaynaklı olmakla birlikte sekonder bir büyümedir.

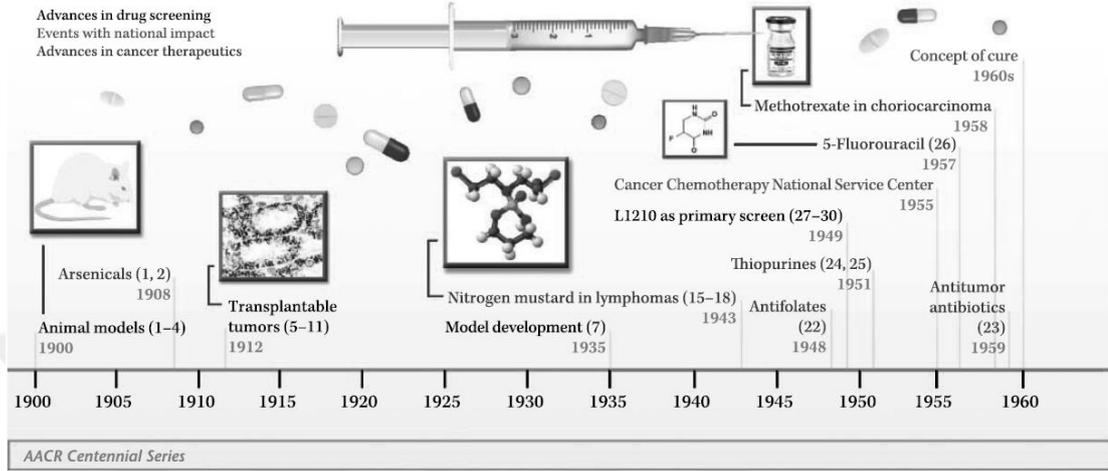
Kansere, etkilenen hücrelerin genetik materyalindeki anormallikler neden olur. Tümöröjenez yolunda, proto-onkogenlerde ve hücre döngüsünü düzenleyen baskıcı genlerde bir dizi ardışık mutasyon meydana gelir. Tümöröjenezin anahtarı olan olaylar, örneğin DNA sekanslarındaki nokta mutasyonları, translokasyonlar veya delesyonlar gibi kromozomal sapmalar ve DNA'nın metilasyonu veya histonların asetilasyon gibi kromatin yapısını etkileyen değişikliklerdir.

Kanser halen tedavi edilmesi zor hastalıklardan biridir. 2004'te dünya genelindeki tüm ölümlerin % 13'ü (7,4 milyon) (Anonim A) gibi ciddi sayısal bir değere sahiptir. 2030 yılında kanser kaynaklı ölümlerin 12 milyona yükselmesi tahmin edilmektedir. Kanser tedavisi çoğunlukla büyük oranda cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi ve kemoterapiye dayanmaktadır. Bununla birlikte, klinik sonuçlar çoğunlukla hastanın hayatta kalma süresini kısa bir süre uzattığını göstermektedir (Avendano vd. 2008).

### 1.1.1.Kanser kemoterapisi

'Kemoterapi' kelimesi ilk önce Alman kimyager ve immünoloji uzmanı Paul Ehrlich tarafından tanıtıldı, ve hastalıkların kimyasallarla tedavisi anlamına gelen bu isimle

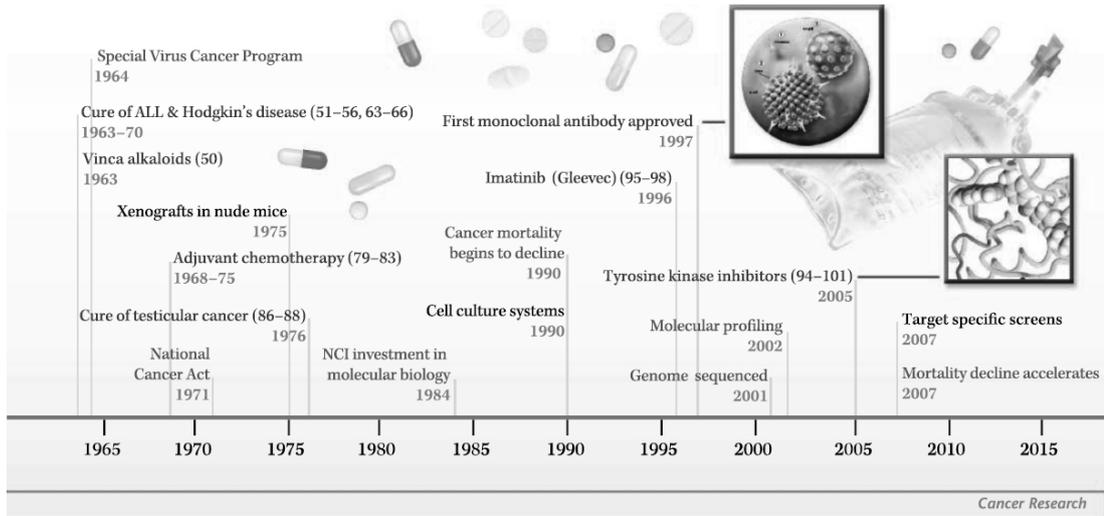
ifade edildi. Ayrıca, Ehrlich, test hayvanlarına potansiyel biyolojik faaliyetleri için testlerinin etkinliğini belgeledi (DeVita vd. 2008). Kemoterapötik ilaçlar, malign tümör hücrelerini az çok seçici olarak öldürmeyi amaçlamaktadır. Yıllar boyunca, 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren kanser kemoterapisinin gelişiminde birçok önemli ilerleme kaydedildi (Şekil 1.1. ve 1.2.)



**Şekil 1.1. 1900-1960 Yıllarındaki Kanser Kemoterapisinde Önemli İlerlemeler (Anonim A).**

Bir ilacı sunmanın daha etkili bir yolu hedefli terapi yöntemidir. Bu, ilacın verilmesi yönteminden ve yolundan bağımsız olarak, hedef hücelere ilacın seçici bir şekilde biriktirilmesini amaçlar. Ön ilaçların verilmesi kanserli ilaçların seçiciliğini arttırmanın yollarından biridir. Bu yaklaşımda, hipoksi, seçici enzim ekspresyonu ve düşük hücre dışı pH gibi tümörün eşsiz özelliklerinden yararlanmaktadır.

İlaç direnci hala kemoterapinin ana problemlerinden biri olmayı sürdürüyor. Hücreler, ilacın artan miktarlarına karşı direnç (MDR) olarak bilinen yapısal olarak benzer ilaçlara çapraz direnç geliştirebilirler (Avendano vd. 2008). MDR'ye neden olan mekanizmalar örneğin ilaç tadilatı veya inaktivasyonu (glutatyonun cisplatin nedeni gibi), permeabilitenin azalması veya ilacın akışının artmasıdır.



**Şekil 1.2. 1963-2007 Yıllarında Kanser Kemoterapisinde Önemli İlerlemeler (Anonim A).**

1965'de Barnett Rosenberg, beklenmedik bir şekilde platin kompleksinin cis-diamminedikloridoplatin (II) bölünme işlemlerinin inhibisyonuyla sonuçlandığını keşfetmiştir. Bu keşif, metal kompleksleri arasında kanser önleyici ajanlar aramaya başlanmasına sebep olmuştur.

40 yıl kadar önce cisplatin'in antikanser aktivitesinin keşfedilmesinden bu yana, metal kompleksine dayalı kemoterapi alanında artan bir ilgi vardır. Tıbbi kimyada platin'e ilaveten kanser hücrelerini öldürmenin bir yolu olarak rutenyum, bakır, kobalt, paladyum ve altın gibi diğer geçiş metalleri ile kompleksleri araştırılmıştır. Bu, çok hızlı bir şekilde genişlemiş ve birçok ilginç ve etkili kanser önleyici madde keşfi getiren bir disiplin olan metal esaslı kanser önleyici ajanlar alanını ortaya çıkarmıştır.

### 1.1.2. Antikanser ajanlar olarak metal iyon kompleksleri

Cisplatinin büyük başarısından önce, kanser tedavisinde inorganik kimyasalların kullanılması fikri oldukça nadirdi. Zehirli olgulara neden olan ağır metallerin, toksisitesi nedeniyle potansiyel bir antikanser ilaçları olduğu düşünülmemiştir. İlaç gelişiminde metallerin kullanımına en erken girişime, arsenoterapinin doğmasına neden olan Fowler çözeltisi adı verildi. (Tarchiani vd.1964).

Metal kompleksleri ile yapı-aktivite ilişkileri ile ilgili çalışmalar, 1931'de, iki Alman bilim adamı Collier ve Krauss, metal komplekslerinin aktivitesi için rasyonel bir giriş

yaptığı zaman başladı: "Ağır bir metalin deneysel fare kanseri üzerindeki etkisi yalnızca metalin tek başına olması nedeniyle değil, aynı zamanda bileşiklerin yapısı ve bileşiğin türüne bağlı olarak değişir" (Collier vd. 1931).

Barnett Rosenberg 1965 yılında cisplatin'i keşfederken, ajanın hücre büyümesini etkilemeksizin hücre bölünmesini başarıyla engelleyebileceğini keşfetmiştir. Cisplatin ilk olarak 1845 yılında sentezlendi ve Peyrone kloridi olarak biliniyordu. Rosenberg, Van Camp & Co., bileşiği kimyasal teknikler kullanarak sentezlemeye çalışmıştır, ancak elde edilen girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır, çünkü elde edilen kompleksin biyolojik faaliyetten uzak kaldığı görülmüştür. Pt bileşiğinin cis ve trans olmak üzere iki izomerik formda olduğu ortaya çıkmıştır. İkincisi, transplatin daha kararlı ve aktif olmadığı gözlemlenmiştir. Keşif sonrasında izlenen biyolojik araştırmalar, cisplatinin Sarcoma-180'e karşı in vitro ve in vivo antikanser etkinliğini doğrulamıştır. Bu sonuçların 1969'da yayınlanması, antikanser ajanlar olarak metal iyon komplekslerinin geniş çaplı araştırmalarına neden olmuştur (Rosenberg, 1999; Rosenberg vd. 1969).

Metal iyon kompleksleri, kimyasal reaksiyona girmeleri nedeniyle antikanser ilaçların gelişiminde çok hızlı bir şekilde ilginç ve çekici bileşikler haline gelmiştir. Buna ek olarak, birçok farklı koordinasyon geometrisi imkânı, saf organik bileşikler grubunda elde edilemeyen oldukça benzersiz olan stereokimya ile bileşiklerin sentezini mümkün kılmaktadır (Brujininx vd. 2008).

Metal iyon komplekslerinin yapısındaki kritik faktörler, metal bazlı ilaçların biyolojik aktivitesini düzenleyen metalin oksidasyon durumu ve ligant tipidir. Dahası, oksidasyon durumu sıklıkla belirli koordinasyon geometrisini belirler (Thompson vd. 2006).

Son yıllarda, tedavi edici metal komplekslerinin sayısını arttırmak için çok çaba harcanmıştır. Tarihsel olarak, metaller ve metal kompleksleri, eczanenin ve modern kemoterapinin geliştirilmesinde anahtar rol oynamıştır. Bununla birlikte, günümüzde piyasadaki tüm terapötiklerin küçük bir azınlığı olmaya devam etmektedir (Hambley, 2007).

Özellikle d-blok metaller olarak adlandırılan ağır metaller iyi sitotoksik potansiyele sahiptir. Fotokimyasal, antikanser veya bu aktivitelerin her ikisini birden taşıyan bilinen ve belgelenmiş pek çok kompleks vardır (Farrer vd. 2009).

### **1.1.3.Yeni bir antikanser ajanının geliştirilmesi**

Yeni bir kanser önleyici madde geliştirilmesi, çok aşamalı bir süreçtir ve sentez, karakterizasyon, biyolojik aktivitenin kanıtı, klinik öncesi ve klinik taramaları gibi adımları içerir (Hambley, 2007). Biyolojik aktivitenin test edilmesi, in vitro (kansere hücreleri hatları) ve in vivo (hayvanlardaki) ekranlarda biyolojik etkinin ölçülmesini gerektirir. Başarılı metal esaslı ilaçların neredeyse tamamı üniversite araştırma gruplarından veya küçük şirketlerden gelmektedir. Büyük ölçekli ilaç firmaları metal kompleksleri alanında genişletilmiş çalışmalarını devralmazlarsa, birçok gelişme kaybolacaktır.

Antikanser ilaçların geliştirilmesindeki en büyük sorun, klinik öncesi in vitro ve in vivo çalışmalardan klinik denemelere doğru büyük atılım olmamasıdır. Bunun nedeni deneysel hayvan modelleri ile bireysel hasta tümörleri arasındaki büyük farklılıktır, bu da kanser hastalarının terapötik durumunu daha karmaşık hale getirir (Avendano vd. 2008).

Biyoteknoloji ve ilaç sanayinde yapay kimyasal nükleazların geliştirilmesi son derece önemlidir. Seçici DNA kesme nükleazların dizayn edilmesi kemoteropik ajanların ve antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesine öncülük edecektir. Bunun yanı sıra yapay nükleazlar biyologlar için DNA manipülasyonu için önemli ve yeni araçlar sunacaktır. Bu amaçla geçiş metal kompleksleri yapısal zenginliği ve reaktivitesi nedeniyle son yıllarda dikkat çekici bir rol almaktadır.

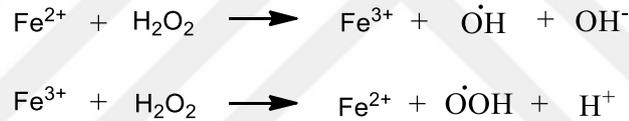
### **1.2 DNA Kesme Aktivitesi**

DNA kesme aktivitesi, DNA şeker fosfat omurgasının nükleotidleri arasındaki kovalent şeker fosfat bağlarından birini (veya birden fazlasını) koparan reaksiyon olarak tanımlanabilir. Genel olarak, DNA kesme aktivitesi çeşitli ajanlar tarafından kimyasal olarak veya radyasyon yoluyla indüklenebilir ve enzimatik olarak katalize edilebilir (kesme). Bunun haricinde, kesme, egzonükleolitik olabilir, diğer bir deyişle son nükleotidi veya endonükleolitik maddeyi çıkararak, yani çift sarmal ikiye bölünebilir.

### 1.2.1 Reaktif oksijen türleri (ROS) ve hücre hasarı

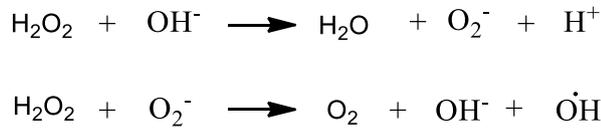
Ökaryotik hücreler, ya vücut tarafından ya da çevreden üretilen oldukça reaktif oksijen türevi serbest radikallerle sürekli baş etmelidir. Bu serbest radikallere karşı savunmaları, antioksidan moleküller tarafından ve ayrıca antioksidan enzimlerle sağlanır (Genestra, 2007). Genellikle, serbest radikaller eşleşmeyen elektronlu oldukça reaktif bileşenler olarak sınıflandırılır ve genellikle düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bunlar, doğal olarak oluşan her türlü tutucu ajanlarla etkili bir şekilde tepki verir (Chevion, 1988).

Canlı sistemde DNA, Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) saldırmak için seçtiği hedef alanlardan biridir. Çok zararlı bu ROS türlerinden biri de hidroksil radikalidir ( $\cdot\text{OH}$ ). Fenton reaksiyon sisteminden ya da redoks aktif metal iyonlarını içeren değiştirilmiş bir Fenton reaksiyon sisteminden üretilen serbest radikallerin DNA hasarına ilişkin çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Hirahu vd., 1998; Hirakawa vd., 2003; Kremer, 2003; Lloyd vd., 1998).



Şekil 1.3. Fenton Reaksiyon Sistemi

1970'lerin sonlarında, geçiş metalleri, özellikle de demir ve bakırın, Haber-Weiss Reaksiyonları (Chevion, 1988) vasıtasıyla bir süperoksit radikal anyonunun ( $\text{O}_2^-$ ) yüksek reaktivliğe sahip hidroksil radikaline ( $\cdot\text{OH}$ ) dönüşmesini katalize ettiği düşünülmüştür.



Şekil 1.4. Haber-Weiss Reaksiyonları

Süperoksit radikali, hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi oksijenden türetilen ROS türleri, belirli sitotoksosite seviyesine sahip olduğu iyi bilinmektedir ve çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere geniş bir insan hastalıkları

dizisinin etiolojisinde rol oynar. Çeşitli kanserojenler, metabolizmasında ROS üretmek suretiyle kısmen etkilerini gösterebilir (Waris ve Ahsan, 2006).

ROS maruziyetinden kaynaklanan DNA lezyonları arasında modifiye bazlar, abazik bazlar, tek ve çift bağ kopmaları ve DNA-protein çapraz bağları bulunur. Bu tür hasarların potansiyel olarak patobiyolojik önemi, çok aşamalı karsinogenezin başlatılması ve ilerlemesi ve muhtemelen çeşitli kanserlerin başlatılması ve yaşlanmasıdır. Dahası, ROS, çoğalma, apoptoz ve yaşlanma gibi merkezi hücrel işlemleri de etkiler. Birçok ROS ile indüklenen baz modifikasyonları promotojenik olduğu için, kanser gelişiminde de rol oynarlar (Cejudo vd., 2005).

Buna ek olarak, birçok çalışma, hücre çoğalmasının indüklenmesinde veya inhibisyonunda ve hem apoptozun aktivasyonunda hem de inhibisyonunda ROS'ların önemli rol oynadığını göstermiştir (Genestra, 2007). Daha yüksek konsantrasyonlarda, ROS da nekroz indüksiyonuna katılabilir. Bununla birlikte, toksikologlar genel olarak hücre ölümünü nekroz ile ilişkilendirmiş olsa da ortaya çıkan bulgular, farklı türdeki çevresel kontaminasyonların, en azından kısmen, apoptozu tetikleyerek toksisite oluşturduklarını ortaya koymaktadır. Belirli bir kimyasalın pro-apoptotik etkisini ortaya koyan mekanizma çoğu zaman bilinmemekle birlikte, birçok durumda mitokondrinin anahtar katılımcı olduğu görülmektedir (Robertson ve Orrenius, 2002). Hücreler, molekülleri, toksik serbest radikaller ve diğer ROS'lara karşı korumak için, radikal oluşumunu engelleyen, hasar meydana gelmeden önce radikalleri çıkaran, oksidatif hasarı onaran, hasar moleküllerini ortadan kaldıran ve mutasyonları önleyen, endojen enzimatik ve/veya enzimatik olmayan bileşenlerle antioksidan savunma geliştirmiştir (Gordon vd., 2001).

### **1.2.2 Geçiş metal iyonları ve karsinogenez**

Genellikle metal iyonları çeşitli biyolojik sistemlerde bulunabilir ve biyolojik sistemlerimizde önemli bir rol oynarlar. Bu metal iyonlarının katalitik olarak az veya çok miktarda bulunmaması halinde birçok biyokimyasal reaksiyon gerçekleşmez. Örneğin, bakır metali insanlarda diyet durumunda vazgeçilmez bir iz elementtir. Enzimler için gereklidir ve biyolojik sistemlerde insan ve hayvan dokularında hem

+1 hem de +2 değerlik hallerinde bulunur. Buna ek olarak, metal iyon merkezleri biyolojik işlev veya toksisite için bağlayıcı katalitik alanlar oluşturur. Metal iyonlarının her biri, biyolojik moleküle spesifik bir etkileşim özelliği getirir (Theophanides ve Anastassopoulou, 2002).

Dahası, DNA'nın önemli miktarlarda bakır içerdiği bildirilmiştir. Bakır(I) veya bakır(II) ile kompleksleşme, sırasıyla DNA stabilizasyonu ve destabilizasyona neden olur. Bununla birlikte, bakır iyonlarının DNA stabilizasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen, konsantrasyonları bazı optimal veya doğal seviyeleri aştığında hücreler için toksik hale gelebilir. Mobilizasyon ve redoks aktivitesi nedeniyle, katalitik olarak aktif bakır, DNA'ya çok hızlı bağlanan  $O^{2-}$  ve  $\cdot OH$  radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunda merkezi bir rol oynamaktadır ve birkaç DNA zincirinin parçalanması veya bazları ve/veya deoksiribozu değiştirerek karsinogeneze yol açabilecek zararlar vermektedir (Theophanides ve Anastassopoulou, 2002).

Tümör büyümesi ve metastazı hem anjiyogenez, hem de bazı büyüme faktörleri gerektiren neovaskülarizasyon prosesi, proteazlar ve eser element bakıra tamamen bağımlıdır. Bakır, diğer geçiş metallere farklı olarak, tümör anjiyogenez süreçleri için gerekli olan önemli bir ko-faktördür (Brem, 1999; Brewer, 2001; Theophanides and Anastassopoulou, 2002). Pek çok türdeki insan kanserinde yüksek düzeyde bakır bulunmuştur (Chan vd., 1993; Scanni vd, 1977; Turecky vd, 1984; Zowczak vd., 2001). Bakır, insan endotel hücrelerinin çoğalmasında ve aynı zamanda migrasyonunda önemlidir (McAuslan ve Reilly, 1980; Hu, 1998). Anjiyogenezin ortaya çıkması için belirli bir miktarda yerel bakır gereklidir (Daniel ve ark., 2004).

Metal iyonları, biyolojik sistemde önemli rol oynadığından, organizmanın sağlıklı çalışması için sistemde yeterli miktarda metal iyonu muhafaza etmek önemlidir. Bazı metallere eser elementlerdir; ancak yan etkileri daha yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Metaller, genetik materyalin yapısını etkileyerek genotoksik etkileri meydana getirebilirler (Migliore ve ark. 1997). Dünya Sağlık rgt (WHO), berilyum, krom, kadmiyum ve arseniği belirli seviyelerde karsinogenez etki gösterecek kanserojen element olarak sınıflandırdı.

Arsenik, kobalt ve kadmiyum WHO tarafından kanserojen madde olarak sınıflandırılrsa da, mutajenik potansiyelleri oldukça zayıf. Farklı DNA onarım sistemlerine yönelik bozukluklar olarak açıklanabilen, eş-mutajenik etki olarak adlandırılan etkilere sahiptirler. Bu elementler, ilgili onarım sisteminin farklı basamağını etkiledikleri ve benzer olmayan fakat henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla hareket ettikleri halde baz ve nükleotid eksizyon tamiri ile yol alabilirler (Hartwig ve Schwerdtle, 2002).

### **1.2.3 Geçiş metal bazlı antikanser ilacının tasarımı**

Gen ekspresyonunun düzenlenmesi, bastırıcılar, aktivatör ve arttırıcı proteinler tarafından nükleik asitlerin tanınmasına bağlıdır. Bu süreç benzersizdir ve sıra seçicidir çünkü genellikle eşsiz veya spesifik bir sekansı hedef alır. Bu tür proseslerin seçici kontrolü uzun zamandır devam eden bir hedef olmuştur ve DNA'yı seçici olarak bağlayan ve gen ekspresyonunu aktive eden (baskılayıcıyı engelleyen) veya inhibe eden (aktivatörü engelleyen) küçük moleküller terapötik maddeler olarak önemli vaatleri barındırır (Boger vd., 2001). Potansiyel olarak bu moleküller, çeşitli hastalıklar için terapötik ajanlar olmanın yanı sıra, nükleik asit yapısı ve fonksiyonunun tanısal problemleri olarak da kullanılabilir (Keene vd., 2009).

İlaç, genel olarak, canlı bir organizmanın bedenine emildiğinde normal vücut işlevlerini değiştiren herhangi bir kimyasal maddedir. Hastalığın tedavisinde, iyileştirilmesinde, önlenmesinde veya teşhisinde kullanılan veya fiziksel veya zihinsel refahı arttırmak için kullanılan kimyasal bir maddedir. İlaçlar kronik bozukluklar için belirli bir süre veya düzenli olarak reçete edilebilir. Genellikle organizmanın dışından sokularak endojen biyokimyasaldan ayırt edilir ve uygulama sonrasında tüm vücuda hızla dağıtılır ve hem sağlıklı hem de kanserli hücrelerin ve dokuların etkileşimi doz sınırlayıcı nefro- ve hepa-toksisitelere yol açar (Zutphen ve Reedijk, 2005; Giaccone, 2000).

İlaç tasarımı bir kimyagerin ilginç bir biyolojik profil sergileyen bir bileşiği tanımlamasıyla başlayan ve bu yeni kimyasal varlığın hem aktivite profili hem de kimyasal sentezi optimize edildiğinde biten tekrar eden bir süreçtir. İlaç keşfi için geleneksel yaklaşımlar, aktivite profillerini optimize etmek için çok sayıda bileşik

için aşamalı bir sentez ve tarama programına güvenmektedir. Son yıllarda, bilim adamları, aktivite profillerini, geometrilerini ve reaksiyon oranlarını tanımlamak için yeni kimyasal varlıkların bilgisayar modellerini kullandılar (Richon, 1994).

Metal komplekslerinin DNA ile olan etkileşimi ve kimyasal reaksiyonu, biyoteknoloji ve tıp için yeni reaktiflerin geliştirilmesi ile ilgili olarak yoğun araştırmaların konusu olmuştur.

Bir DNA zinciri boyunca belirli noktalarda protein-nükleik asit etkileşimleri için reaktif modeller olarak tepki veren küçük moleküllerin araştırılması, DNA için hassas kimyasal problemlerin geliştirilmesi için araçların yanı sıra akılcı ilaç tasarımına giden yollar da sağlar. Bir dizi metal şelat, çözültideki DNA yapısının problemleri olarak, dubleks DNA'nın iplikçiklerinin arabuluculuğu araçları olarak ve kemoterapötik ajanlar olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, interkalasyon aktivitesine dayanan antikanser ilaçlarının geliştirilmesi sadece DNA-ligand etkileşimi üzerine değil, aynı zamanda, aromatik halkaların redoks indirgenmesine ve daha sonra serbest radikal oluşumuna bağlı olarak doku dağılımı ve kalp üzerindeki toksik yan etkilere (kardiyak toksisite) odaklanmaktadır. Serbest radikal türlerin, enzim inaktivasyonu, DNA kesme ve membran lipid peroksidasyonu gibi yıkıcı hücrel olayları indüklediği düşünülmektedir (Raja ve ark., 2005).

#### **1.2.4 Bakır(II) komplekslerinin DNA ile nükleofilik reaksiyonu**

Redox aktif bakır kompleksleri, verimli yapay nükleazlardır. Çok çeşitli katalitik, sentetik ve biyokimyasal süreçlerde kritik öneme sahiptir. Çeşitli çalışmalar, nükleerliğin oksidatif DNA kesmesinde önemli bir faktör olduğunu ve iki metal iyonu arasındaki sinerjinin yüksek nükleolitik verimliliğine katkıda bulunduğunu belirtmiştir (Karlin ve ark. 1992).

Bakır (II) iyonunun DNA'yı parçaladığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, Tonde vd., 2006 yılında yaptığı çalışmalarında, birçok vakada, kesme reaksiyonunun eksojen maddeler, özellikle de hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), merkaptopropionik asit, ditiotreitol gibi oksitleyici ajanlar ve ayrıca askorbik asit ve benzeri indirgeyici olarak adlandırılan ajanların etkili olduğunu belirtmiştir. Daha çok sekansa spesifik bir reaksiyon başlatmak için kompleksteki ligandın DNA'daki spesifik bir baz

sekansını tanıması için DNA'ya bakır (II) iyonları yerine kararlı bakır komplekslerini bağlaması gerekir (Harada vd., 1996). Temel dizinin tanınması, metal iyonları ve DNA arasındaki koordinasyon bağları, hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler ve ligandlar ve DNA arasındaki Van der Waals etkileşimi gibi çeşitli etkileşimlerle gerçekleşir. Bu etkileşimlerin ince bir dengesi, interkalasyon ile bağlanma, küçük veya büyük oyuga bağlama ve elektrostatik dış bağlanma olarak sınıflandırılan stereo-spesifik bağlanma modellerini belirler (Harada vd., 1996).

Lin ve Wu (2005) çalışmalarında, Fenton veya Fenton benzeri reaksiyon adı verilen bir reaksiyonla yaygın bir oksitleyici madde olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) genellikle geçiş metali iyonlarının indirgeme-oksidasyon (redoks) reaksiyonuyla birlikte hidroksil radikaline ( $\cdot OH$ ) dönüştüğünü belirtmişlerdir. Geçiş metali iyonlarının varlığında hidrojen peroksitin aktivasyonunun sadece asidik koşullar altında etkili olduğu bildirilmiştir. Daha yüksek pH'da, katalitik olarak aktif metal iyonlarının çökmesi önemli bir sınırlandırmadır. Bununla birlikte, bu metal iyonları, bazik çözeltilerde kompleksler halinde şelatlandığında nispeten aktiftir.

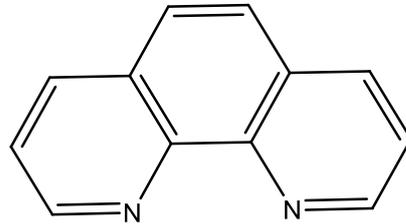
Hidrojen peroksit ile metal iyon türlerinin çeşitli reaksiyon mekanizmaları önerilmiş olsa da, paradigmatik bir mekanizma henüz kurulmamıştır. Haber-Weiss reaksiyonu veya Fenton kimyasına dayanan bir mekanizma, metal iyonlarının, peroksidi reaktif radikal türlerine dönüştüren bir elektron redoks reaksiyonları yoluyla kullanıldığını varsaymıştır. Hidrojen peroksitin aktivasyon mekanizmasını anlamak ve bunu takiben hedef substratların bozunumunu anlamak için, radikal zincir süreçlerini diğerlerinden ayırmak için bazı radikal tayinler geliştirilmiştir (Lin ve Wu, 2004).

Bunun yanı sıra, askorbik asitin ROS süpürme yoluyla doğrudan veya diğer antioksidan sistemlerin rejenerasyonu yoluyla dolaylı olarak etkili olan güçlü bir antioksidan olduğu bilinmektedir (Liu vd., 2006). Bununla birlikte, geçiş metali iyonlarının varlığı gibi belirli koşullar altında, askorbik asit, biyolojik moleküllere, özellikle nükleik asitlere zarar verebilecek bir pro-oksidan gibi davranır. Askorbik asit geçiş metali iyon sisteminde,  $Cu^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  gibi geçiş metali iyonları nispeten yüksek konsantrasyonda olmalıdır. Ayrıca, askorbik asit-bakır iyon sistemi plazmid DNA hasar deneylerinde düşük  $Cu^{2+}$  konsantrasyonunda bile iyi çalışabildiği görülmüştür. Şaşırtıcı bir şekilde, araştırmalar, yüksek konsantrasyonda nikel

iyonlarının plazmid DNA'nın askorbik asit-bakır iyon sistemi tarafından verilen hasarı önleyebileceğini göstermiştir (Liu vd., 2006).

Çalışmaların çoğunda, kesme reaksiyonunun ekzojen ajanlar (yani oksitleyici veya indirgeyici ajanlar) tarafından başlatılması gerektiği gösterilmesine rağmen, bazı koşullar altında DNA kesmesini sağlamak için başka aktivasyona gerek duymayan kendi kendini aktive eden sistemlerin arzu edildiğini gösteren bazı raporlar bulunmaktadır. Lamour vd., (1999), hidroksisalen-Cu (II) (hidroksisalen = bis (hidroksisalisiliden) etilendiamin) komplekslerinin kendiliğinden bakır(II) oksijen parçaları oluşturduğunu ve aktive edici bir madde olmaksızın DNA'yı parçaladığını bildirmişlerdir. Başka bir örnek de bakır(II) ve moleküler oksijen mevcudiyetinde herhangi bir harici indirgeme maddesi eklenmeden DNA kesmesini indükleyen bir deniz doğal ürünü Tambjamine E'dir. Sissi ve ark. (2005), ligand all-cis-2,4,6-1,3,5-trihidroksi-sikloheksanın bakır(II) kompleksinin, hidrolitik koşullar altında yani oksijen ve eklenen indirgeyici ajanlar yokluğunda kesme plazmid DNA' nın kesme aktivitesinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Bakır(II) kompleksleri, DNA kesmesini sağlamak için çok yönlü moleküllerdir. Bunun nedeni, bakır(II) komplekslerinin sadece DNA'nın oksidatif kesmesini sağlamakla kalmayıp aynı zamanda DNA'nın hidrolitik, fotolitik ve elektrolitik kesmesini sağlaması gerçeğidir. Bugüne kadar nükleaz aktivitesi için araştırılan bakır(II) komplekslerinin çoğu, iki dişli 1,10-fenantrolin ve türevlerine dayanıyordu. Bu kompleksler, hem proteinlerin hem de DNA'nın ayak baskı ajanları gibi, dupleks yapısındaki küçük oluk boyutlarının problemleri ve transkripsiyon başlama yerlerinin tanımlayıcıları olarak kullanılmıştır (Sigman vd., 1979).

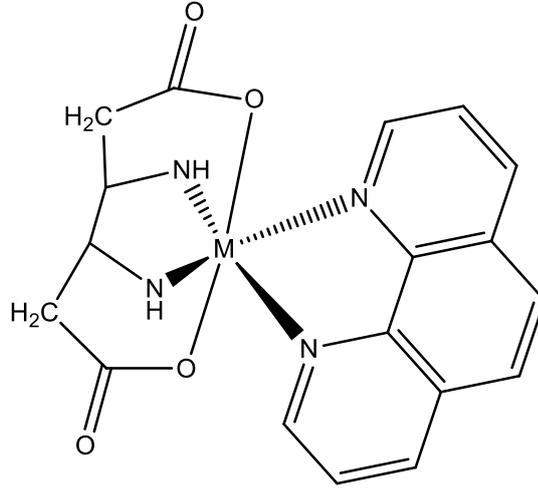


Şekil 1.5. 1,10-Fenantrolinin Yapısı

Bununla birlikte, Uma ve ark. (2007), 1,10-fenantrolinin bakır(II) komplekslerinin DNA ve RNA polimeraz aktivitelerini inhibe ettiği ve DNA'nın çift zincirinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> veya tiyol varlığında koparılmasına neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durumda,

fenantrolinin, komplekslerin DNA ile olan reaktivitesi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Bakır(II) 'nin lokalize metal iyonu olması nedeniyle, çözültide şelatlanmış bakır(II) iyonunun tutulmasında çok dişli ligandların iki dişli ligandlardan daha iyi olduğuna inanılmaktadır. Buna ek olarak, son raporlar ayrıca, aminoasit veya peptit bazlı bakır(II) komplekslerinin oksidatif ve hidrolitik yollarla verimli DNA kesme aktivitesi gösterdiğini göstermiştir (Rao vd., 2007).

Bis-fenantrolin kompleksinin DNA'ya bağlanma modunun, interkalasyon veya küçük oyuk bağlanma modu olduğu öne sürülmüştür.  $[Cu(fen)^2]^+$ 'nin nükleaz aktivitesi, bir fenantrolin ligandının DNA'nın küçük oyuğuna bağlanmasına ya da kısmi interkalasyonuna bağlı olarak diğer fenantrolin ligandının oyuk içinde olumlu bir temas oluşturmasına bağlıdır.  $Cu(I)OOH$  veya  $Cu(III)-OH$  oluşumu,  $H_2O_2$  veya  $O_2$  varlığında, askorbat, indirgenmiş glutatyon veya NADH gibi bir indirgeyici ile  $CuCl_2$  içeren nükleobaz oksidasyonu için DNA zincirinin kesilme sırası daha önce önerilmiştir;  $T > G > C > A$ .  $CuCl_2$  ile 1:1 oranda kompleks oluşturan antikanser ilaç famotidin, DNA hasarına yol açan sülfid oto-oksidasyonu için  $CuCl_2$ 'den daha iyi bir katalizör olarak gösterilmiştir. Benzer şekilde, L-dopa veya bir katekol varlığında  $Cu^{2+}$  iyonu ve  $H_2O_2$ , DNA oksidasyonunu büyük oranda artırır (Chakravarty ve ark., 2002).



Şekil 1.6.  $[M(phen)(EDTA)]$ ' nin Genel Yapısı

### 1.2.5 Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimi kavramları

DNA'nın fosfodiester bağları hidrolize karşı çok kararlıdır. Fosfodiesterin kendiliğinden hidrolizinin yarı ömrü, pH:7 ve 25 °C'de yaklaşık 1011 yıl olarak tahmin edilmiştir. Yapay restiriksiyon enzimleri tasarlamak için temel yol fosfodiester bağlarının etkili hidrolizi için sentetik katalitik merkezlerin bulunmasıdır. Fosfodiester bağlantılarının hidroliz edilmesi, süper-sargılı bir DNA'nın dairesel DNA biçimine dönüşmesine yol açar. DNA hidrolizi için bilinen sentetik katalizörlerin çoğu metal kompleksleridir (Jeung vd., 2001).

Genellikle, metal komplekslerinin kovalent ve kovalent olmayan etkileşimler ile DNA'ya bağlandığı bilinmektedir. Kovalent bağlamada, komplekslerin label ligandının yerini, guaninin N7 atomu gibi bir azot bazı nitrojeni alır. Aslında, yaygın olarak bilinen ve önemli bir antitümör ilacı olan cis-diaminodikloroplatin(II) kompleksinin, iki yumuşak purin azot atomuna kovalent bağlama ile oluşturulan komşu guanin residüleri arasındaki intrastrand bir çapraz bağ yoluyla DNA'ya bağlandığı bulunmuştur. Öte yandan, kovalent olmayan DNA etkileşimleri interkalasyon, DNA'nın majör ya da minör oyuğu boyunca meydana gelen oyuk bağlanma ve DNA'nın dış yüzeyi boyunca genellikle katyonik komplekslerin bağlanması sonucu adını alan elektrostatik bağlanmadır. Yukarıda bahsedilen interkalasyon, DNA baz çiftleri arasında ligandların aromatik heterosiklik halkalarının kısmen eklenmesini içerir (Raja vd., 2005).

### 1.2.6 Yapay nükleazlar olarak geçiş metal kompleksleri

DNA'yı kesme kabiliyeti, tıp ve biyoteknoloji alanlarında büyük ilgi görmektedir. Değişik yapısı ve reaktivitesi nedeniyle, geçiş metali kompleksleri, nükleik asitlerin kesilmesi için cazip reaktiflerdir (Frey vd., 1996). Geçiş metal komplekslerinin birçoğu kimyasal nükleazlar olarak çalışabilir ve UV ışığı, indirgeyici bir madde veya katkı maddesi olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında etkili bir biçimde oksidatif kesmeye neden olabilir (Tan vd., 2005; Zhang vd., 2001).

1996 yılında Rammo ve arkadaşları Cu, Ni, Cd ve Zn'den etilendiamin ve propilendiamin türevleri içeren komplekslerin, metal iyonlarının doğası ve redoks potansiyeli nedeniyle değişken nükleolitik etkinliğe sahip olduğunu buldular.

Chikira ve arkadaşları (1997) bazı basit amino asitlerin bakır komplekslerinin hidrojen peroksit varlığında DNA'yı kesebildiğini ve çeşitli yan amino asit gruplarının DNA'ya spesifik olarak bağlanma potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir. Örneğin arginin içindeki bir guanidin grubu protonlanmış ve fizyolojik bir pH aralığında pozitif yüklü hale gelmiştir, bu nedenle kompleksin DNA'daki negatif yüklü fosfodiester birimi ile olan etkileşimini artmıştır. Chikira'nın araştırma ekibi, 2002'de mono (1,10-fenantrolin)bakır(II),  $[Cu(fen)]^{2+}$  ve aminoasitler,  $[Cu(fen)Xaa]^{M+}$  ile üçlü komplekslerin yönünü araştırdı. (Xaa, DNA elyafları üzerinde bir  $\alpha$ -amino asidi ifade eder). Elde edilen sonuçlar, glisin, lösin, serin, treonin, sistein, metiyonin ve asparaginin üçlü komplekslerindeki amino asitlerin kısmen DNA'da bazı koordinat grupları ile koordine edildiğini, buna karşılık DNA'ya eklenen lizin, arginin ve glutamin'in üçlü komplekslerinin bozulmadan kaldığını ileri sürmüştür.

Yine de, bazı geçiş metali-fenantrolin-amino asit veya peptid kompleksleri, DNA'yı etkili bir şekilde kesmektedir ve bu kompleksler, amino asit veya peptidik parçanın doğasına bağlı olarak, nükleaz etkinliğinde önemli farklılıklar sergiler (Barceló-Oliver ve ark., 2007). Ng ve diğ. (2006), N, N'-etilendiaminediasetat asidinin farklı metal(II) komplekslerinin nükleolitik özelliğini bildirmiş ve iki dişli basit amino asitlerden farklı olarak N, N'-etilen köprülü amino asitlerin dördişli ligand gibi hareket ettiği bulunmuştur. Dördişli ligand içeren metal kompleksleri sulu çözeltilerde iki dişli ligandlardan daha kararlı olmaktadır (Ng ve ark., 2006).

### **1.2.7 Metal komplekslerinin nükleolitik özelliği üzerine tampon etkisi**

Genellikle tamponlar, tepkime karışımındaki diğer bileşenler değiştirilirken çözeltinin pH'sını sabit tutmak için kullanıldıkları için çoğu in vitro reaksiyon sisteminde her yerde bulunan bileşenlerdir. Nötr veya fizyolojik pH değerlerini muhafaza etmek için kullanılan tamponların birçoğu, yaygın olarak kullanılan Tris-asetat ve Tris-borat tamponları (Sambrook vd., 1989) ve zwitteriyonik "Good"

tamponlardır (Good vd. , 1966). Bu varsayım genellikle reaksiyon sırasında tamponların DNA ile etkileşime girmediği şeklinde yapılır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, DNA'nın serbest çözeltideki elektroforetik hareketliliğinin Tris-Borat-EDTA (TBE) tamponunda, Trisasetat-EDTA (TAE) tamponundan % 20 daha yüksek olduğunu tespit ettikleri varsayımında bulunmuşlardır (Stellwagen vd., 1997).

1999'da Wenner ve arkadaşları, DNA-tampon etkileşimlerinin plazmid pBR322'nin restriksiyon enzimi EcoRV tarafından kesme oranını da etkilediğini bildirmişlerdir ve bu etki çeşitli nötr pH tamponlarında substratın DNA'ya spesifik ve spesifik olmayan bağlanma farklılıklarına atfedilmiştir. Wenner ve ark. (1999), bu gibi tamponlardaki protonlanmış aminlerin fosfat rezidüleri üzerindeki yükü görüntülemek için karşı iyonlar olarak hareket ettiklerini ve DNA'nın enzime bağlanmasını etkilediğini önermektedir.

Buna ek olarak, Prenzler ve arkadaşları (1997), pBR322'nin yapısını modifiye edebilen DNA'ya bağlama verimliliğinin sırayla  $\text{NaClO}_4$ 'ten HEPES ve Tris'e düştüğünü, ilgili DNA bağlanma aktivitesinin, metale bağlanmak için DNA ile yarışan geçiş metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma aktivitesi tampon sistem bileşenlerinin artan potansiyeliyle doğru orantılı olarak arttığını ileri sürdüler.

Ayrıca, daha önceki çalışmalarda, cis-diaminodikloroplatin(II) kompleksinin, su içinde çözülmüş  $\text{cis-[Pt(NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{Cl})]^+$  'yı oluşturduğunu ve bunun sonucunda, HEPES tamponunda ve zayıf metal bağlama ligandlarına sahip olan diğer ortamlarda bağlı suyu kaybederek DNA'ya saldırdığını tespit edilmiştir. Bu monofonksiyonel ürün süper sarmal yapıyı değiştiren bifonksiyonel iç çapraz bağlar oluşturacak şekilde klorür ligandının kaybedilmesi ile oluşur.

Bu nedenle, HEPES'teki floresansın azalması, katyonik platin ürünlerinin lezyona yakın katyonik etidyumun bağlanmasını azaltma kabiliyetine ve etidyumun interkalasyonunu engelleyen DNA'daki platin kaynaklı yapısal değişikliklere neden olabilir (Binter vd., 2006). Bu durumda, ortamın veya tampon maddesinin bileşiminin bağlanma deneyinin sonucunu önemli ölçüde etkilediği açıkça gösterilmektedir.

Bununla birlikte, çözünür ya da zar ile bağlanmış enzimler ve kültürlenmiş hücre hatları ile yapılan ayrıntılı çalışmalar, bu tamponların birçok sistemin

denatürasyondan korunmasında fosfat, borat ve bikarbonat tamponları gibi inorganik tamponlardan daha üstün olduğunu göstermiştir. Böylece, organik tamponlar ayrıca biyolojik sistemlerde serbest radikallerin oluşumunun ve etkilerinin incelenmesinde de kullanılmıştır (Zhao vd., 2006).

### 1.3 DNA Bağlama Çalışmaları

İlaçlar, boyalar, metaller ve diğer bazı bileşenler gibi çeşitli küçük moleküller nükleik asitlere bağlanabilir. Bu bağlanma, nükleik asitlerin normal fonksiyonunu etkiler ve farklı türde bağlanma, farklı türden aşağı akış prosesleri ile sonuçlanır. DNA, diğer hastalıkların yanı sıra antikanser tedavisinin bir hedefi olduğundan bağlanma afinitesini karakterize etmek ve DNA-ilaç etkileşimlerinin mekanizmasını anlamak çok önemlidir.

#### 1.3.1 DNA-bağlanma çalışmalarının önemi

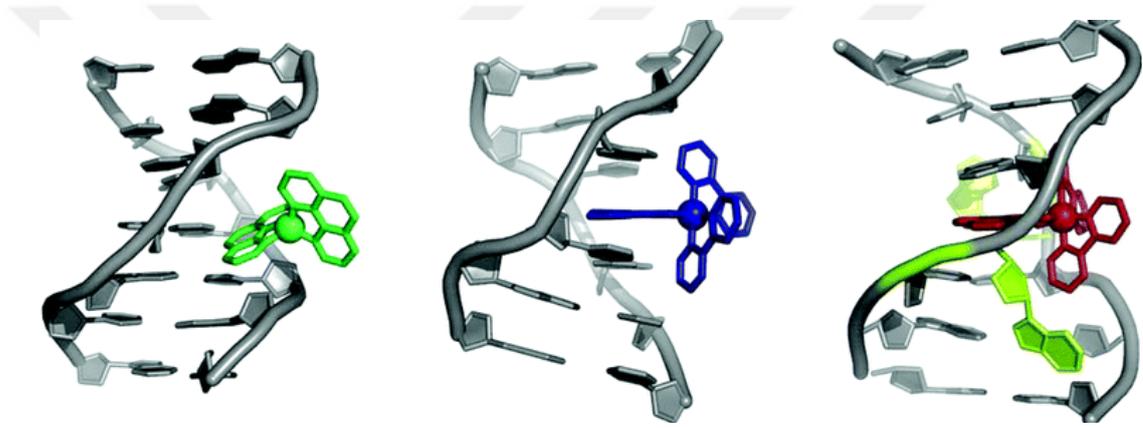
DNA ve metal kompleksleri arasındaki bağlanma etkileşimi, son on yılda ilgi çekmektedir. DNA interkalasyon ajanları, hücresel DNA'nın normal işlevini bozar ve gen ekspresyonu, gen transkripsiyonu, mutajenez, karsinogenezis ve hücre ölümüne doğru sürükler. Dolayısıyla, metal komplekslerinin DNA bağlama özelliklerinin tam olarak anlaşılması, tıbbi ve farmasötik alanlarda çok önemlidir. Çalışmaların çoğu rasyonel ilaç tasarımına giden yolları sağlamak için bağlanma alanı ve konformasyona özgü ayıraçların tasarımına ve aynı zamanda hassas kimyasal DNA problemlerinin geliştirilmesine yönelik bir yöntem üzerinde yoğunlaşmaktadır (Metcalf ve Thomas, 2003; Barton vd., 1984; Becke, 1993; Gorling, 1996; Coggan vd., 1999).

DNA'nın bir molekülün bağlanabileceği bir dizi alana sahip olduğu önerilmiştir: (i) iki baz çifti arasına (interkalasyon), (ii) küçük oyuk, (iii) büyük oyuk ve (iv) heliksin dış yüzeyi (Nakabayashi vd., 2004). Bağlanma etkileşimleri, NMR, ESR, dairesel dikroizm (CD), flüoresan, rezonans Raman, UV-görünür ve Fourier dönüşümü kızılötesi (IR) spektroskopisi gibi çeşitli spektrometrik teknikler ve elektrokimyasal yöntem kullanılarak incelenebilir. Bu yöntemler arasında, nükleik asitlere bağlanan küçük moleküllerin absorpsiyon ve indüklenmiş CD (ICD) spektrumlarının

sinyalleri, DNA'ya bağlanma modlarının belirlenmesinde en etkili yöntemlerdir (Jiang vd., 2005; Selvakumar vd., 2006).

### 1.3.2 Bağlanma modları

Geçiş metali kompleksleri, interkalasyon, oyuğa bağlanma veya dış yüzey elektrostatik bağlanma ile DNA ile kovalent olmayan şekilde etkileşime girebilir. Farklı bağlanma türleri, farklı etkiler ve alt süreçler getirecektir. Örneğin, bunlar baz çiftleri arasındaki interkalasyonu indükleyebilir, DNA omurga konformasyonunu deforme edebilir ve bu nedenle DNA-protein etkileşimini etkileyebilirler (Liu vd., 2006).



Şekil 1.7. DNA ile Metal Arasındaki Üç Bağlanma Modu; Oyuk Bağlanma, İnterkalasyon ve Bileşik Bağlama Modu Olan Metalloinsertion

### 1.3.3 Alan spesifik bağlanma mekanizması

Chevion (1988) raporunda belirtildiği gibi, biyolojik moleküllere bağlı olan metal iyonları (örneğin  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ), siklik indirgeme ve yeniden oksidasyona uğrayabilir. Süperoksit radikal anyonu ( $\text{O}_2^-$ ), askorbat, izüramil, glutatyon ve diğerleri gibi indirgeyici ajanlar, kupro veya ferro durumunda metalik kompleksi miktarını azaltabilirler. Daha sonra, bu indirgenmiş haller, hidroksil radikalini veren Fenton reaksiyonunda  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile reaksiyona girebilir. Alan spesifik metal bazlı mekanizma, metalin bağlı olduğu spesifik bölgelere serbest radikalın meydana getirdiği hasarının oluşumunu açıklamaktadır. Ömrü nispeten uzun olan süperoksit veya askorbat gibi inert indirgeyici ajanlar, bir redoks aktif metal ile karşılaşıncaya ve onunla reaksiyona girene kadar uzun bir süre göç edebilirler.

Buna ek olarak, bu alana özgü mekanizma, süperoksit veya askorbat gibi nispeten tehlikesiz ve reaksiyona girmemiş türlerin, çeşitli moleküler bozulmalara neden olduğu bilinen yüksek reaktif hidroksil radikale dönüşümünü de açıklamaktadır. Genellikle, hidroksil radikali, çeşitli biyolojik moleküller veya artıklar ile verdiği reaksiyonlar sebebiyle çok yüksek kinetik sabitlerle karakterize edilir. Bu radikal bir makromolekülün polimerik omurgasında kırılmalara, bir hidrojen atomunun soyutlanmasına veya bir çift bağa ilave edilmesiyle etki edebilir (Halliwell ve Gutteridge, 1984).

Son olarak, alana özgü mekanizma, gözlemlenen olası "multi-hit" etkiyi de açıklamaktadır. Alternatif olarak, tekrarlanan indirgenme ve tekrar oksitlenme döngüleri, geçiş metallerini hızla değiştirerek aynı sabit lokasyonda yer alabilirler. Yüksek aktivitesi nedeniyle, hidroksil radikali metal bağlanma alanı ya da birkaç çarpışma anında oluşum alanı yakınlarında hasara neden olacaktır (Czapski, 1984). Bu, alana özel mekanizmanın istatistiksel olarak, eşit olarak dağıtılmış hidroksillerin rastgele vuruşlar ile meydana getirebileceği hasarın etkisi ile belirli bir sayıda hidroksil radikallerinin etkileri karşılaştırıldığında bir amplifikasyon veya söndürme olabileceğini açıkça göstermiştir (Gutteridge ve Wilkins, 1983; Gutteridge, 1984; Czapski, 1984).

### **1.3.4 İç küre koordinasyonu**

İç küre koordinasyonu, moleküller ve DNA arasında bir yüzey bağlama türüdür. İç küre koordinasyonu, iyonlar araya giren su molekülleri olmadan yüzeye doğrudan bağlandığında oluşur. Bu tür koordinasyon, yüzey alanları için yüksek afiniteye sahip iyonlarla sınırlandırılmıştır ve özellikle kovalent bağlanma yoluyla yüzeye bağlanabilen adsorbe edilmiş iyonları içerir (Taube vd., 1972).

İç küre koordinasyonu veya bağlı elektron transferi, iki redoks kaynağı, oksidant ve indirgeyici arasında bir kovalent bağlantı vasıtasıyla ilerlemektedir. İç küre elektron transferinde bir ligand elektron transferi olayı sırasında iki metal redoks merkezi arasında köprü görevinde bulunur. İç küre reaksiyonları, önemli köprülü ara maddenin oluşumunu engelleyen büyük ligandlar tarafından engellenir. Bu nedenle,

iç küre elektron transferi biyokimyasal sistemlerde nadirdir, burada redoks bölgeleri büyük hacimli proteinlerle korunur (Taube vd., 1972).

cis-diaminodikloroplatin(II) kompleksinin, amin donör atomlarının değiştirilmesi ve label klorür ligandlarının karboksilatlarla değiştirilmesi de dahil olmak üzere çeşitli bilimsel türleri aktiIR ve halen klinik araştırmalarda bulunmaktadır. Taşıma özelliklerini ve hedeflemeyi artırmanın yanı sıra cisplatin'e dirençli bazı hücre dizilerine antitümör işlevi arttırmak cisplatin ve türevlerinin tasarımında ana hedeflerden biridir (Komeda vd., 2002; Kalayda vd., 2004). Bundan başka, ligand tasarımında daha yeni ilerlemeler, osteosarkom ve kemik metastazlarıyla mücadele için hidroksilapatit kemik matrisi için yüksek afiniteye sahip olan 'boneseeeking' [(bis (fosfonometil) amino kN) -asetato-κO]<sup>2-</sup> ligandlarının kullanılmasını da içermektedir (Galanski vd., 2005).

### 1.3.5 İnterkalasyon

İnterkalatif bağlama, moleküllerin DNA ile etkileşime girme yollarından biridir. İnterkalasyon, uygun bir boyut ve kimyasal niteliğe sahip ligandların DNA'nın baz çiftleri arasında kendine yer bulduğunda ortaya çıkar. İnterkaltif inert kiral bir yapının özellikleri ile iç küre bağlanmanın biraraya geldiği sistemin avantajları tek molekül yapısından çok fonksiyonlu supramoleküllerin gelişiminin önünü açmıştır (Williams vd., 2003). Bu tür çeşitli bağ uzunlukları ve konformasyonları olan supramoleküler komplekslerin iki noktalı interkalatif biopolimer şelat olarak DNA'ya bağlanabileceği düşünülür. Dahası, DNA bağlama yaklaşımları sentetik metallo restiriksiyon enzimlerine doğru ilerledikçe, bu tür komplekslerin yapıları şüphesiz daha belirgin hale gelecektir (Kurosaki vd., 2003).

### 1.3.6 Major-minor oyuk bağlanma

DNA veya RNA'daki tanımlanan bölgelere seçici olarak bağlanabilecek küçük moleküllerin tasarımında ve sentezinde yoğun ilgi vardır (Chaires, 1998). Sağ-el B-formlu DNA içindeki belirli dizilerin hedeflenmesi, arzu edilen seçiciliği üretmek için bir yaklaşımdır (Dervan, 1986). Sekans seçiciliği, DNA'nın büyük ve küçük oyuklarındaki hidrojen bağ donörlerinin ve alıcılarının benzersiz, sekansa bağımlı

bölgelerini kullanabilir. Diziye spesifik DNA bağlama yeteneğine sahip ligandların dizaynı kısa süre önce Dervan grubu tarafından saç tokası poliamitlerinin geliştirilmesi ile gerçekleştirildi (Trauger vd., 1996; Wemmer ve Dervan, 1997; White vd., 1997). Saç tokası poliamitlerinin tanıma kodu aydınlatıldı (White vd., 1997) ve bu moleküllerin in vivo gen ekspresyonunun seçici inhibitörleri olarak etkinliği gösterildi (Gottesfeld vd., 1997).

Ayrıca, DNA küçük oyuktaki piroleptide dayalı tanıma ajanları üzerine araştırma çalışmasına Profesör Dervan'ın laboratuvarı öncülük etmiştir (Wemmer ve Dervan, 1997; White vd., 1997; Dervan ve Burli, 1999). Radikal kesme parçasının eki, MPE·Fe(II), piroleptide bazlı diziye özgü DNA kesme ajanlarının tasarımına yol açmıştır (Dyke vd., 1982; Hertzberg ve Dervan, 1984; Taylor vd., 1984 ). Buna ek olarak, DNA küçük oyuk tanıma alanı birçok araştırmacı ile ve piroleptit yapısının birçok varyasyonu ile büyümüştür (Cozzi, 2000; Denny, 2000; Fox vd., 1999; Guelev vd., 2000; Hamy vd., 2000; Lida vd., 1999).

DNA ana oyuk bağlama yaklaşımı, aynı zamanda, diziye özgü tanıma ajanlarının tasarımı için de kullanılmıştır. Genellikle DNA iplikçikleri ya da bunların sentetik analogları, üçlü helis yapısını tanımlamak için Hoogsteen baz eşleştirmesiyle büyük oyuğu tanımaktadır (Nielsen, 2000; Majumdar vd., 1998; Thurston, 1999; Ren vd., 1999; Crooke, 1999). Küçük ve büyük oyukta DNA'nın tanınması anlayışı kanser kemoterapisi ve moleküler biyolojide önemlidir, bu alandaki çabalar kuşkusuz yeni binyılda devam edecektir (Thurston, 1999).

#### **1.4 Schiff Bazları**

Schiff bazı ligandları ilk kez 1864'te Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlendi ve karakterize edildi (Schiff, 1864). Ettling'in benzer kompleksleri 1840'da sentezlediğine dair raporların olmasına rağmen (Holm vd., 1966), 1869 yıllarından beri bu bileşik sınıfı Schiff'in ismini temsil etmektedir. Schiff bazıları, azot atomu üzerinde bir hidrokarbon süstituent gruba (alkil veya aril, ancak hidrojen olmamalıdır) sahip olan iminlerdir. Schiff bazı ligandları nispeten kararlıdır; bununla birlikte, bu bileşiklerdeki imin grubu nedeniyle, Holanda ve Krumholz (1976)

tarafından gösterildiği gibi, nükleofiller (Chattopadhyay vd., 2009) tarafından hidroliz ve transaminasyona duyarlılardır.

Ucuz ve basit sentezleri, stabilitesi, yapısal farklılıkları ve muhtemel uygulamalarının çeşitliliği nedeniyle Schiff bazlarına ayrılmış çok sayıda araştırma ve birçok makale yapılmıştır (Toda vd., 1994; Lydon vd., 1997; Cave vd., 1998; Schmeyers vd., 1998; Saccomando vd., 2000; Correa vd., 2002). Schiff baz ligandlarının sentezinde genellikle yüksek kaynama noktalı uçucu bir organik çözücü kullanılır (ancak çözücüsüz yöntemler de önerilmiştir (van den Ancker vd., 2006)). Metallerin Schiff baz ligandları ile koordinasyonu, imin azotu ve ligand oluşturmak için kullanılan aldehit ya da ketona bağlı başka bir grup aracılığıyla gerçekleşir. Schiff bazlarını ve bunların metal komplekslerinin sentezini içeren biyokimyasal ve fizikokimyasal çalışmaları içeren koordinasyon kimyasının gelişimini gösteren geniş çaplı yayınlar bulunmaktadır. Schiff baz komplekslerine literatürde özellikle kataliz yönündeki çalışmaları ile sıkça karşılaşılır. Rutenyum komplekslerinin küçük moleküllerin aktivasyonu için katalizör görevi (Chatterjee vd., 2006(a); Chatterjee vd., 2006 (b)) gördüğü bilinmektedir (Drozdak vd., 2005). Katalitik aktiviteyi gösteren diğer Schiff bazlı metal kompleksleri arasında, bakır(II) (Holland vd., 1981; Diéguez vd., 2004) ve manganez (III) (Borriello vd., 2004) yanı sıra, çok yönlü N-verici ligandların uranyum kompleksleri bulunur (Sessler vd., 2006). Mangan, kobalt, krom ve nikel Schiff bazı kompleksleri, oksidasyon reaksiyonları için katalizör olarak kullanılmışlardır (Koola ve Kochi, 1987; Querci vd., 1990; Chellamani vd., 1997). Kiral metal Schiff bazı kompleksleri terminal olefinlerin epoksidasyonuna yönelik çalışmalarda katalitik aktivite göstermiştir (Bernardo vd., 1996). Bunlar ayrıca siklopropanasyon (Fukata vd., 1995), aziridinasyon (Kim vd., 2004) ve hetero-Diels-Alde (Schans vd., 1998) gibi farklı asimetric kataliz reaksiyonlarında da kullanılmıştır. Schiff baz ligandları halen düzenli olarak hazırlanır ve bu iyi tasarlanmış bazı Schiff bazları "ayrıcıklı ligand" olarak adlandırılır. Bu ligandlar, oksidasyon durumunda bir dizi metali stabilize etme kabiliyetine sahiptir; Bu daha sonra kompleksin katalitik dönüşümlerdeki performansını kontrol etmelerini sağlar.

Schiff baz ligandlarının ilginç bir kullanımı da geniş bir aralıktaki metal iyonlarına değişen afinitelerle doğal olarak bağlanma yetenekleri nedeniyle metal iyonu taşınmasıdır. Bunun bir örneği, metal tuzları ile polimer-metal kompleksleri

oluşturabilen oligosalisilaldehit ve onun Schiff bazlı oligomerleridir. Bu, ligandın endüstriyel atık sularından metal iyonlarının taşınmasını sağlar (Kaya vd., 2001). Bir dizi Schiff bazları, servis boruları ve evdeki sıhhi tesisatta kullanılan popüler kurşun borularla taşınan sudan bu toksik metal iyonunu uzaklaştırmak için yeni kurşun(II) ekstrakt ajanları olarak da kullanılmıştır (Esteban-Gómez vd., 2005; Esteban-Gómez vd., 2007). Atık sularından toksik ağır metal kirleticilerinin giderimi, araştırılan en önemli çevre sorunlarından biri haline geldi. Serbest ligandlara ek olarak, Schiff bazlarının kobalt(II) kompleksleri, O<sub>2</sub> transferinin geri dönüşüm proseslerinde taşıma için incelenmiştir. Schiff bazları aynı zamanda malzeme kimyasında da uygulama bulmuşlardır; bu alanda da fotofizik, iletken ve manyetik potansiyel göstermişlerdir (Evans vd., 2002; Herchel vd., 2007; Maldhure vd., 2009). Bunun yanında Schiff bazları tersinir optik veri saklama (Feringa vd., 1993) için kullanılmakta ve doğrusal olmayan optik (NLO) malzemeler olarak uygulamaları bulunmaktadır (Trivedi vd., 2002; Karakas vd., 2004). Schiff baz kompleksleri aynı zamanda ana grup ve geçiş metalleri ile koordinasyon kimyasına ilişkin stereokimyasal modeller sentezinde kullanılmaktadır (Rahaman vd., 2005).

Schiff bazı ligandlarının ve komplekslerinin uygulamaları, potansiyel biyolojik davranış ve faaliyetlerini de kapsar. Bu, bazen modellenen ya da çok sayıda biyolojik molekülün spesifik fiziksel ve kimyasal özelliklerini taklit edebilen çok dişli ligandların geçiş metalleriyle koordinasyon davranışlarından kaynaklanmaktadır (Baar vd., 1999). Schiff bazı bileşikleri, enzimatik reaksiyonlarda önemli ara maddeler olarak işlev görebilir (Cozzi, 2004) veya enzimatik etkiyi engelleyebilirler (Toyota vd., 2004). Özellikle, Schiff bazı bileşiklerinin biyolojik sistemlere yapısal benzerliği birçok çalışmaya neden olmuştur. Bazı Schiff bazı bileşiklerin, farmakolojik ve antitümör etkinlik gösterdiği (Lien vd., 1993; Shelley vd., 2000), iyi biyolojik inhibitörler olduğu veya biyolojik sistemlerde modellendiği veya kullanıldığı belirlenmiştir (Brown vd., 1994; Ul-Hassan vd., 2001; Ahmed vd., 2003; Bieschke vd., 2005; Fishkin vd., 2005; Mure vd., 2005; Pucetti vd., 2005; Toyota vd., 2005). Diğer Schiff bazı kompleksleri, direnç geri dönüşümü (kanser hastalarında çoklu ilaç direncini (MDR) tersine döndürebilme yeteneği) ve lösemisinin (Majumder vd., 2006; Mookerjee vd., 2006) hücre büyümesini yavaşlatma yeteneği ve ayrıca in vitro antibakteriyel, antiviral ve antitümöral aktiviteleri göstermişlerdir

(Pignatello vd., 1994; Chattopadhyay vd., 2009). Bazı metal içeren Schiff bazı komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi (Ali vd., 2001; Ali vd., 2002; Ravoof vd., 2007; Shanker vd., 2009) olduğu bulunmuş ve bunların bazıları (çeşitli kanser hücre çizgilerine karşı) değişen güçlü sitotoksiste (Ali vd., 2001; Ali vd., 2002; Ravoof vd., 2007) sergilemiştir. Schiff bazı ligandlarının bir diğer kompleksleri, önceden potansiyel antikanser ilaçları olarak taranmıştır (Barve vd., 2006; Ambike vd., 2007; Da Silveira vd., 2008; González vd., 2009).

Özellikle Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) ile elde edilmiş Schiff bazı kompleksleri umut verici biyolojik ve antitümör aktivite göstermişlerdir (Sathisha vd., 2008; Serbest vd., 2009). Belirli Schiff bazı kompleksleri, ör. Diorganotin (IV) kompleksleri, iyi bilinen cisplatinden bile daha yüksek antitümör etkinliği (in vitro ve in vivo) ve daha düşük toksisite göstermiştir (Boualam vd., 1992; Danish vd., 1995; Gielen vd., 2003; Gielen, 2003). Gossypol'den türetilmiş bir dizi Schiff bazıları (pamuk tohumlarından çıkarılan bir diseskiterpen), antimalaryal aktivite (Razakantoanina vd., 2000) göstermiştir; Vitamin K3-tiyosemikarbazon ile Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metallere elde edilen Schiff bazı kompleksleri için antibakteriyel aktivite görülmüştür (Li vd., 2000).

Literatürde görülen daha yaygın bir yapı, Salen türevi olarak bilinen salisilaldehit ve bir diaminden sentezlenen tetradenta türevidir. Bu Salen yapıları (salisiletilediamin), N, N, O, O tetradenta Schiff bazı ligandlarının prototipi olarak kabul edilebilir. Bu Salen ligandları, moleküler hidrojen bağlanmasının karakteristik yapısal özelliğinden dolayı nispeten kararlıdır, bu bileşik tiplerinde yaygın olarak görülür (Dziembowska , 1998; Sobczyk, 2005; Sobczyk vd., 2005). Bir diğer iyi türetilmiş Schiff bazı bileşiği "acacen" (asetilasetoneiminat) 'dir. Salen gibi, supramoleküler yapıların oluşturulması için uygun bir yapısal bloktur. N, N "-etilenbis (asetilasetononyatlar)' ın nikel ve bakır kompleksleri literatürde yer almaktadır (Hall vd., 1963; Cariati vd., 1976; Girichev vd., 2008).

Schiff bazı kompleksleri, özellikle salen tipi metal kompleksleri, metal merkezinin aktif rolü, düşük enerjilerde yük transfer (CT) geçişlerinin varlığı ve termal kararlılıklarından dolayı caziptir (Rigamonti vd., 2006). Salenler, iki N ve iki O atomu aracılığıyla merkezi metal katyonunu koordine eden dört dişli ligandlardır. Bu tip model şelatlayıcı ligand, bu model sistemlerde oksijen bağlanmasının

termodinamiği ve kinetiğinin anlaşılmasını arttırmak için uzunlamasına incelenmiştir (Henson vd., 1999).

İlk Salen tipi bakır kompleksleri, 1889'da Combes ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Combes, 1889). Ardından, bu metal kompleksleri daha sonra koordinasyon kimyasında temel bir bileşik sınıfı haline gelmiştir (2000'den fazla karakterize edildi). Jacobsen (Zhang vd., 1990) ve Katsuki (Irie vd., 1990) grupları tarafından salen kompleksleri hazırlandıktan sonra salen tipi kompleks bileşikler sentezine ilgi yoğunlaşmıştır (1990'ların başında epoksidasyon reaksiyonlarında uygulandı). O zamandan beri, literatürde N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tetradenta Schiff bazı ligandlarını içeren birçok 3d geçiş metal kompleksi yer almıştır. Bu komplekslerin spesifik özellikleri temel olarak ligandın doğasına ve konformasyonuna bağlıdır. Örneğin Salenler, yumuşak çeliklerin korozyonunu engelleyen antikoroziv materyal olarak dikkate değer bir uygulama alanı bulmuştur (Emregul vd., 2006; Behpour vd., 2008). Özellikle aromatik o-hidroksialdehitlerden (Salen) elde edilenler ilginç termokromizm ve/veya fotokromizm özelliklerinden dolayı çok dikkat çeken ilginç bileşiklere örnektir. Bu özelliklerden doğan karakteristik özellikleri doğrudan geometrisine ve uyarılmış haldeki proton transferine bağlı olarak düşünülür (Chatziefthimiou vd., 1999; Filarowski vd., 2006). Fotokromizm ve termokromizm, katı halde ve solüsyonda sergilenen bir durumdur ve bunlar sırasıyla radyasyon veya sıcaklık değişimi ile tersinir renk değişiklikleri ile meydana gelirler (Hadjoudis, 1995; Hadjoudis vd., 2004). Salen sistemlerinde termokromizm intramoleküler proton transfer reaksiyonu ile açıklanırken, fotokromizm, ışımadan kaynaklanan proton transferine atfedilmiştir (Filarowski vd., 1999). Yapılan çalışmalarda, planarite ile bu kromik özellikler arasında bir bağlantı olduğu gözlemlenmiştir. Yani termokromizm gösteren moleküller genel olarak düzlemselken, fotokromizm gösteren moleküllerin düzlemsel olmadığı belirlenmiştir (Kaba vd., 2000; Fernández-G vd., 2001). Bununla birlikte, termokromik veya fotokromik davranışı belirleyen şeyin düzlemsellik olmadığı, bunun yerine imino azot atomunun eşleşmemiş elektron yoğunluğu olduğu öne sürülmüştür (Hadjoudis vd., 1987).

Salen tipi Schiff bazı bileşiklerinin bakır(II) komplekslerinde 1994 yılında yapılan değişiklikler, bir dizi DNA interkalatör ve oyuğa bağlayıcı bileşik (Sato vd., 1994) meydana getirmiştir ve 2004'te bir krom-salen kompleksinin, *Shigella dysenteriae*'nin

(İnsanlarda ve maymunlarda basiller dizanteri oluşturan enteropatojenler) büyümesini inhibe edici etkisi olduğu bulunmuştur (Shrivastava vd., 2004).

Demir salen kompleksleri için gerek katı halde gerekse çözücü sistemleri içinde çok sayıda literatür mevcuttur (Gerloch vd., 1967(a); Gerloch vd., 1967(b); Bancroft vd., 1968; Gerloch vd., 1968; Gullotti vd., 1977; Lloret vd., 1983; Böttcher vd., 1996; Liou vd., 2000). Bu kompleksler peroksidazların katalitik fonksiyonlarını taklit eden elektron transfer reaksiyonlarının yanı sıra katalitik aktiviteler (Böttcher vd., 1996) de göstermişlerdir (Liou vd., 2000). Canlı sistemlerde demir önemli oranda bulunmasına rağmen, demir-Salen komplekslerinin biyolojik özelliklerine daha az önem verilmiştir. Silvestri ve arkadaşları, sulu çözeltilerde DNA ile güçlü etkileşim kuracak kararlı demir kompleksleri bulmaya çalışırken, Fe(Salen)Cl ile Calf-Thymus DNA'sı arasındaki etkileşim meydana geldiğini bildirmişlerdir (Silvestri vd., 2004). Çinko salen kompleksleri, algılayıcı malzemeler (Germain vd., 2007; Cano vd., 2009), emisyon maddeleri (OLEDler) (Vladimirova vd., 2009) ve supramoleküler yapılar için yapı taşları olarak uygulama göstermiştir (Wezenberg vd., 2008; Kleij, 2009).

Azot donör atomlarının metal (kobalt, nikel, demir palladyum ve platin) ile koordinasyonu sonucu oluşmuş iki dişli Schiff bazı ligandları (Robinson vd., 1963) da literatürde mevcuttur. N-donör atomları ile üç dişli Schiff bazı ligandlarının (piridinaldazinin demir(II) ve nikel(II) ile) kompleksleşmesi, Stratton ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Stratton vd., 1958(a); Stratton vd., 1958(b); Stratton vd., 1960). Dört azot atomu donörü bulunan Schiff bazı ligandları için daha az çalışma mevcuttur. Bununla birlikte birden fazla donör atoma sahip çok dişli donör ligandların sentezine yönelik çalışmalar uzun yıllar araştırılmıştır. Bu ligandların metaller ile meydana getirdiği koordinasyon bileşikleri de çalışılmış ve literatürde sunulmuştur. Bu metaller genellikle bakır, nikel, çinko, kobalt, manganez ve demir olmakla birlikte lantanid metalleri ve rutenyum da bu metaller arasında bulunmaktadır (Busch vd., 1956; Goodwin vd., 1960; McKenzie vd., 1969; Campbell vd., 1973; Mikuriya vd., 1997; Pal vd., 2003; Drew vd., 2004; Mirkhani vd., 2004; Rahaman vd., 2005; Karmakar vd., 2006; Habib vd., 2008)

## 1.5 Oksim

### 1.5.1 Yapı ve özellikleri

Koordinasyon kimyasında ligand olarak ifade edilen ve  $-C=N-OH$  grubu taşıyan maddelere oksim ve imin kelimelerinin bir kısaltması olan “oksim” adı verilmiştir.

Oksim terimi temel bir adlandırma olup basitçe aldehit ve ketonların hidroksilaminle bir kondenzasyonu sonucu oluşan ürün olarak tanımlanabilir. Organik bir molekülde, oksim grubu sayısına göre; mono, di, tri ve tetra oksimler olabilirken, koordinasyon kimyasında, ligand olarak en çok mono-oksimler ve *vic*-dioksimler kullanılmaktadır (Şekil 1.8). Oksimler genel olarak O ve/veya N atomlarıyla farklı yollarla merkez atoma bağlanabilen çok yönlü ligandlar olarak tanımlanır (Ramadan ve El-Mehasseb, 1997).



Şekil 1.8. Mono ve *vic*-Dioksim

Oksimlerde izomerler gözlenmesinin nedeni,  $C=N$  grubuna çeşitli grupların bağlanmasından doğan farklı uzaysal düzenlenmeler olduğu görüşü ortaya atılmıştır. (Ungnade vd., 1963).

Oksimler ve metal kompleksleri üzerine ilk çalışmalar, 1907 yılında Tschugaeff'in bis(dimetilglioksimato)nikel(II) kompleksini sentezleyip, izole ve karakterize etmesiyle başlamıştır. Daha sonraları dimetilglioksim, nicel olarak nikel tayinlerinde kullanılan bir madde olmuştur (Tschugaeff, 1907).

Oksimler, sürekli yenisi sentezlenen geniş bir kimyasal grup olup başlıca sağlık olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Oksimlerin bir kısmı organofosforlu ve karbamatlı bileşiklerin sebep olduğu zehirlenmelerde atropinle birlikte tedavi amacıyla kullanılmak ve bazıları da antibiyotik olarak klinik alanda kullanılmaktadır. Bir oksim türevidir olan fluoksamin antidepresan olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Uçan, 2002).

## 1.5.2 Oksimlerin genel özellikleri

Oksimler çoğunlukla renksiz, orta derecede eriyen organik maddeler olup sudaki çözünürlüğü orta derecededir. Molekül ağırlığı küçük olanlar dikkate değer derecede uçucudurlar (Singh vd., 1978; Köksal, 1999). Oksimler çok kararlı olmalarına rağmen, uzun süre ısı ve ışık etkisiyle karbonil ve azotlu organik maddelere bozunabilirler.

Oksimler –OH grupları nedeniyle zayıf asidik, –C=N- grubu nedeniyle zayıf bazik karakter gösterirler. Bu nedenle amfoter özellik gösteren oksimler hem kuvvetli bazların seyreltik çözeltilerinde hem de derişik mineral asitlerde çözünürler (Chakravorty, 1974).

Basit oksimlerin pKa'ları 10-12 değerleri arasındadır. *vic*-Dioksimler ise monooksimlerden daha asidiktir ve pKa'ları 7-10 arasında değişir. Çünkü *vic*-dioksim bileşiklerinde, C=N-OH grupları, komşu karbonlara takılı durumdadır (Dede, 2007).

Oksimlerin yapılarındaki C=N gruplarının bazik karakterli oluşu sebebi ile konsantre minarel asitlerde (der. HCl) çözünür, fakat su ile seyreltiklerinde çökerler. Böylece, hidroklorür tuzları elde edilir.

Oksimlerin IR spektrumlarında C=N bağına ait gerilim titreşim bantları, 1660-1600 cm<sup>-1</sup>, her çift bağına komşu olan N-O bağına ait gerilim titreşimleri 970-930 cm<sup>-1</sup> civarında görülür. Seyreltik çözeltilerde ve gaz halinde IR spektrumları alındığında oksim OH grubuna ait gerilme absorpsiyonu 3600-3500 cm<sup>-1</sup>, de çıkar. Bunun sebebi O-H grubunun serbest olmasındandır. *vic*-Dioksimlerde O-H gruplarının birbirine göre üç farklı pozisyonda bulunmaları mümkündür. O-H gerilme absorpsiyonu, *anti*-formundaki oksimlerde *amphi*- formundaki oksimlere nazaran daha yüksek frekansta bulunur (Avram ve Mateescu, 1972; Serin ve Bekaroğlu, 1983)

Asetonoksimin yapısı x-ışınları kristalografi yöntemiyle incelenmiştir. Kovalent yarıçap elektronegativite değerlerini göz önüne alarak bağlanan bağ uzunlukları (C=N) için 129 pm, (N-O) ise 144 pm'dir. (C=N) bağı için ölçülebilen değerler genellikle ±2 pm'lik bir sapmayla hesaplanan bir değere uygunluk gösterir. (N-O) bağında ise, saptanan uzunluklar hesaplanan değerden % 2-5 daha kısadır. C-NO açısı da 111<sup>0</sup>-114<sup>0</sup> arasındadır (Smith, 1966) (Chakravorty, 1974).

Aldoksimlerde *syn-* ve *anti-* ekleri ile iki farklı yapının bulunduğu  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu yardımıyla kesin olarak belirlenmiştir. Çeşitli aldoksimlerin spektrumlarında aldehit protonuna ait C-H kimyasal kayma değerleri birbirinden 0,6 ppm uzaklıkta olan bir dublet şeklinde çıkmaktadır. İki farklı absorpsiyonun aynı anda olması *syn-* ve *anti-* izomerlerinin varlığı ile açıklanabilir.

*vic*-Dioksimlerde stereoizomer tanınmasında  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları özellikle yararlı olmaktadır. Simetrik *anti*-dioksimlerde O-H piki geniş bir singlet halinde ortaya çıkarken, *amphi*-dioksimlerde O-H...N hidrojen köprüsü oluşumu sebebiyle protonlardan biri daha zayıf alana kaymakta, diğeri normal yerinde çıkmaktadır. Böylece O-H protonları için iki tane singlet görülmektedir.

Oksimlerin DMSO- $d_6$  çözeltisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarındaki, O-H uyarılması oksim grubuna bağlı süstitüentlere göre karakteristik olan değerler göstermiştir. Alifatik ve alisiklik keton ve aldehitlerin oksimleri için tespit edilen OH kimyasal kaymaları 11-10 ppm arasındadır. Aromatik ve heteroaromatik oksimlerde 12,5-11 ppm arasında değerler ölçülmüştür (İrez ve Bekaroğlu, 1983).

Sistemik olarak süstitüe olmamış *vic*-dioksimlerde O-H protonları iki ayrı singlet halinde görünürler (Pata, 1970; Avram ve Mateescu, 1972; Uçan ve Mirzaoğlu, 1990; Hüseyinzade ve İrez, 1991). Metilglioksim, fenilglioksim, N-fenilaminoglioksim gibi mono süstitüe oksimlerde aldehit protonuna komşu O-H protonu, süstitüe oksimdeki O-H protonundan daha kuvvetli olan alanda ortaya çıkar. Bu iki singlet arasındaki fark 0,6 ppm'e kadar ulaşmaktadır.

C=N-OH grubu karbonuna ait  $^{13}\text{C-NMR}$  pikleri mono oksimler için 145-165 (Silverstein vd., 1981), aminoglioksimler için ise 140-155 ppm arasında gözlemlenmektedir (Ertaş vd., 1986).

### 1.5.3. Oksimlerin geometrik izomerizasyonu

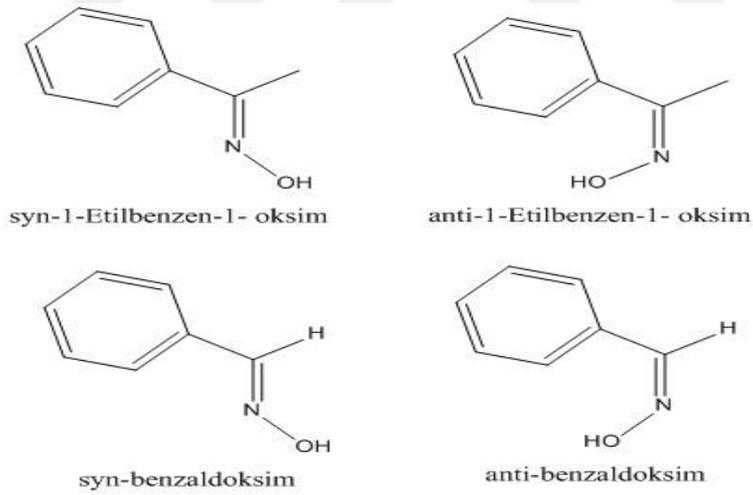
Oksimler, aşağıda görüldüğü gibi gösterilen iki yapı arasında denge halindedir (Singh vd.,1978) (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. Oksim İzomerleri

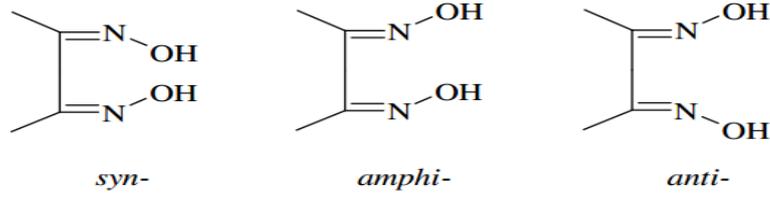
O-H bağı varlığında dimetilglioksim üzerinde yapılan x-ışınları saçılım çalışmasında dengenin yukarıdaki şekilde bulunan ilk bileşiğin lehine olduğu belirlenmiştir. Buna göre oksimlerde çifte bağ etrafında dönmenin kısıtlanması ile geometrik izomeri vardır. Monoksimler iki izomeri, dioksimler ise üç izomeri gösterirler. Oksimler katı halde hidrojen bağları ile bir arada tutulurlar (Serin, 1980).

Oksimlerin ve türevlerinin geometrik izomerleri genellikle *syn*- ve *anti*- ön ekleriyle gösterilir. Aldehitlerin *syn*- formunda -H atomu ve -OH grubu aynı tarafta bulunmaktadır. Bu iki grup ters taraflarda bulunduğu konfigürasyon *anti*-formundadır. Keton türevleri ve ketoksim grupları bulunan maddelerde ise bu ekler, referans olarak kullanılan süstitüentlerin yerine göre seçilmektedir (Moller, 1966). Aşağıdaki oksimlerin bazı izomerlerinin isimleri verilmiştir (Şekil 1.10.).



Şekil 1.10. Bazı Oksim İzomerleri ve İsimleri

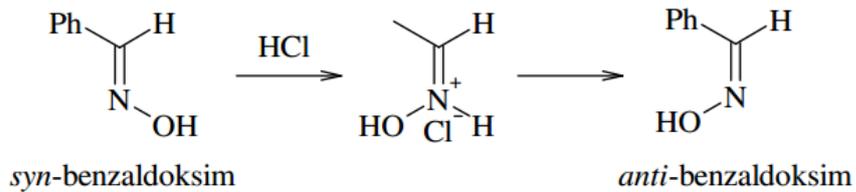
*vic*-Dioksimlerde ise bu ekler, OH gruplarının birbirine göre pozisyonlarına bağlı olarak değişir (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974). Şekil 11.'de sırasıyla *syn*-, *amphi*- ve *anti*- formları görülmektedir.



Şekil 1.11. vic-Dioksim *syn-*, *amphi-*, *anti-* Formları

İzomerler spektroskopik veya kromatografik yöntemlerle tespit edilebilir. Furilmonoksim, furildioksim, benzil- $\alpha$ -monoksim ile bunların izomerleri ve dimetilglioksim içindeki dimetilmonoksimin ayrılmasında ve yapılarının aydınlatılmasında ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır (Singh vd.,1978).

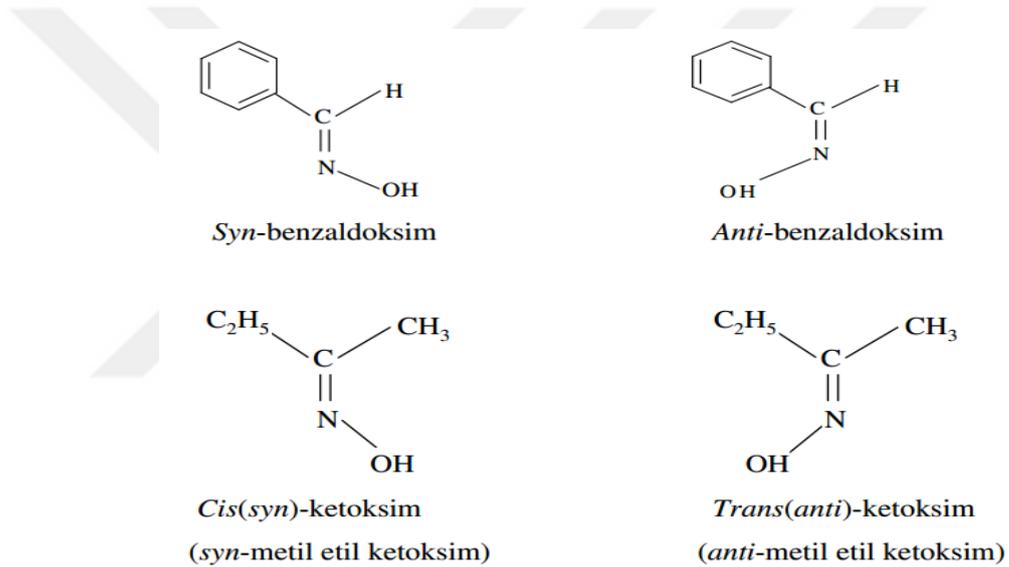
Çok sayıda aromatik aldehit ve keton oksimlerin geometrik izomerleri izole edilip karakterize edilmiştir. Bu izomerlerin çoğu birbirine dönüşebilir. Aldoksimleri izomerizasyon ısıları 0,5-5 kcal/mol arasında değişir (Singh vd.,1978). İzomerizasyon ısıları arasındaki fark yapılarına bağlı olarak değişir. Geometrik izomeriye sahip oksimlerin konfigürasyon problemleri uzun süre aydınlatılamamıştır. Fiziksel yöntemlerin gelişmesinden önce ketoksimlerin teşhisi yalnızca Beckman Çevrilmesi ile yapılıyordu. Bu bilgilerin yetersizliği uzun süre yanlış kabullere yol açmış ve bu da ketoksimlerin konfigürasyonlarının yanlış aydınlatılmasına sebep olmuştur. Reaksiyon mekanizmaları konusunda ilk ciddi çalışma, 1921 yılında Meisenheimer tarafından yapılmıştır. Spektroskopik yöntemlerle daha az şüpheli oksim konfigürasyonları çıkarılmış ve reaksiyon şartlarında birbirine dönüşümü incelenmiştir. Stereo izomerlerinin birbirine dönüşümü ile ilgili literatürde karşılaşılan en önemli husus, farklı geometrik izomerizasyonun tuz oluşum ara basamağı üzerinden meydana geldiği tespit edilmiştir (Kaya, 2003). *syn-* ve *amphi-* İzomerleri HCl ile reaksiyona girerek *anti-* izomerlerinin hidroklorürlerini oluşturmaktadırlar (Şekil 1.12.).



Şekil 1.12. *syn*-Benzaldoksim'in HCl ile Oluşan *anti*-Benzaldoksim Dönüşümü

### 1.5.4 Oksimlerin isimlendirilmesi

Organik kimyada kullanılan cis- ve trans- terimleri yerine oksimlerde *syn-* ve *anti-* terimleri kullanılmaktadır. Bu durumda aldoksimlerde *syn-* formunda, H atomu ve -OH grubu molekül düzleminin aynı tarafında bulunurlar. Bu iki grup, molekül düzleminin farklı tarafında bulunduğu ise *anti-* formdadır. Aşağıda *syn-* ve *anti-* benzaldoksim gösterilmektedir. cis- ketoksimlerde, -OH grubu ile isminden önce söylenilen alkil grubu molekül düzleminin aynı tarafındadır. Trans- ketoksimlerde ise bu gruplar molekül düzleminin farklı tarafında bulunurlar (Köksal, 1999) (Şekil 1.13.).



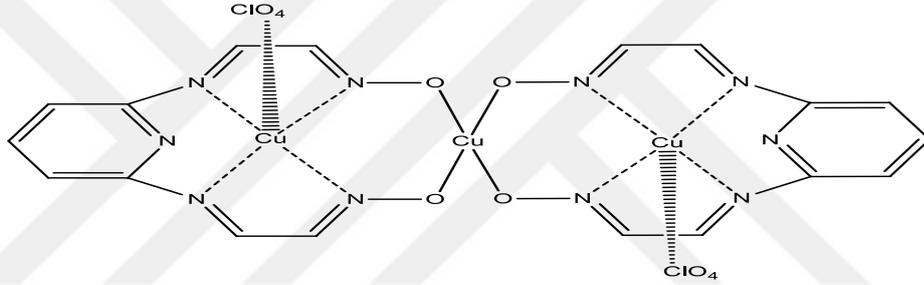
Şekil 1.13. Benzaldoksim ve Ketoksim *syn-* ve *anti-* Formları

### 1.6 Kaynak Özetleri

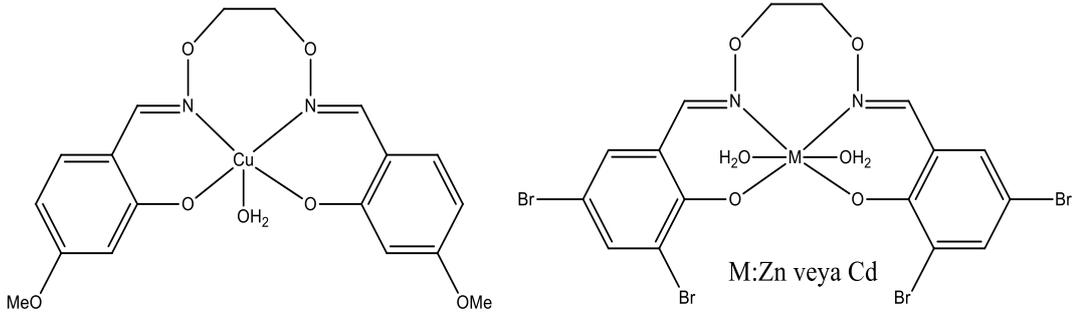
Koordinasyon kimyasında hem oksimler hem de Schiff bazları ve bunların bazı metal komplekslerinin çeşitli antitümör, antioksidan ve aynı zamanda lipid peroksidasyonu gibi olayları inhibe etmesi gibi çok geniş biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri belirlenmiştir (Adsule vd. (2006); Ouyang vd. (2008)]. Dolayısıyla tezin başında sentezlemeyi hedeflediğimiz oksim grubu içeren N<sub>4</sub> tipi Schiff bazları ve bunların geçiş metal komplekslerinden antitümör aktiviteye sahip yeni bileşiklerin elde

edilmesi beklenen bir durumdur. Çünkü biyolojik aktiviteye sahip gruplardan oluşan ligandların ve bunların biyolojik öneme sahip geçiş metal komplekslerinin önemli biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olacağı düşüncesindeyiz.

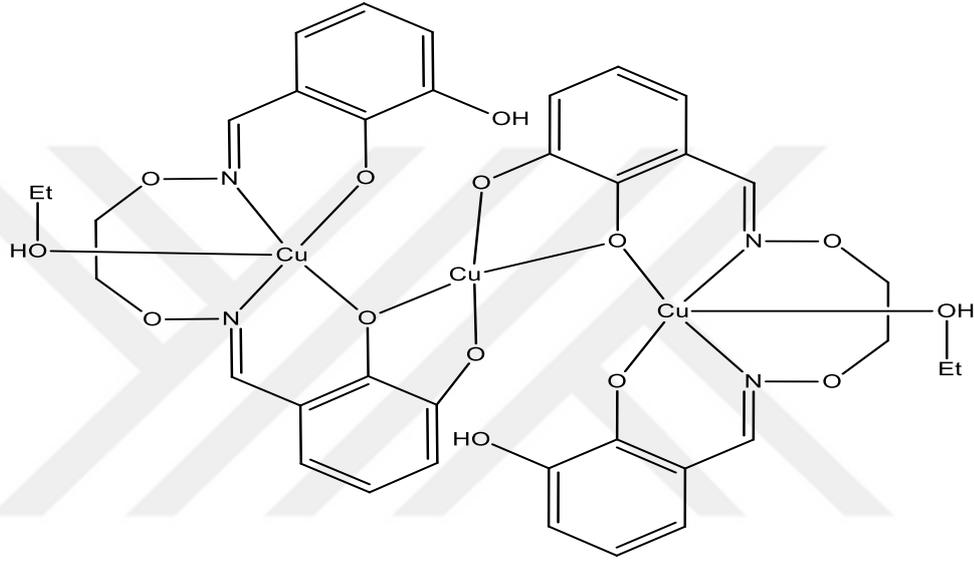
Colak vd. (2009), agaroz jel elektroforez yöntemi kullanarak bazı oksim tipi ligandların kesme aktivitelerini incelemiştir. Kesme sonuçlarına göre, bütün komplekslerin form I pUC18 DNA'yı form II ve form III'e dönüştürdüğü; komplekslerin kesme aktivitelerinin kompleks konsantrasyonuna, reaksiyon zamanına ve ortamda yardımcı oksitleyici ajanın (MMPP) varlığına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Komplekslerin pUC18 DNA'yı her pH ortamında kestiği görülmüştür. Ayrıca yapılan moleküler modelleme ve DNA bağlanma çalışmalarından, komplekslerin düzlemsel kısımlarının çift sarmal DNA'ya interkale olduğu görülmüştür.



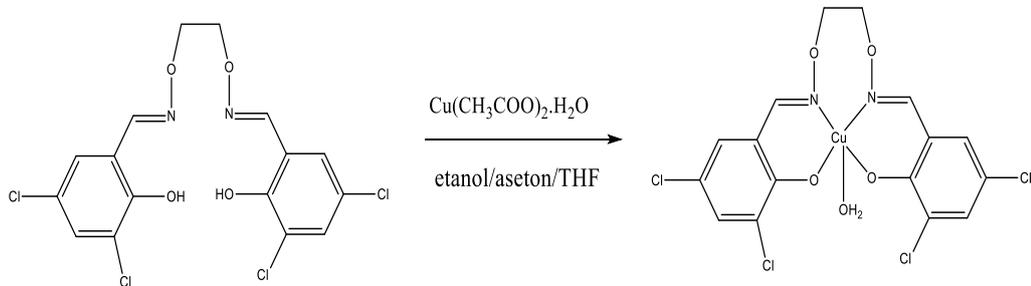
Colak vd. (2009), 3 yeni supramoleküler kompleks sentezleyerek IR, flüoresans spektroskopisi ve termal analiz ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca 3 kompleksinde yapılarını X-ray diffraksiyon yöntemiyle aydınlatmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, bakır kompleksi 5 koordinasyonlu kare piramit geometridedir. Çinko ve kadmiyum kompleksleri 6 koordinasyonlu olmakla birlikte, kristal yapılarında birer tane Zn(II) ya da Cd(II) atomu, bir tane L2- ve 2 tane koordinasyon suyu bulunmaktadır.



Dong vd. (2009), yapısında oksim grubu içeren salen tipi ligandları ve bu ligandın çözücü destekli 4 yeni bakır(II) kompleksini sentezleyerek, elemental analiz,  $^1\text{H-NMR}$ , FT-IR, UV-vis, TGA, DTA, molar iletkenlik ve x-ışınları kristalografisi yöntemleriyle karakterize etmişlerdir. Metil alkol, etil alkol ve bütül alkol kullanılarak sentezlenen komplekslerde ligandlar kısmen deprotonlanarak  $(\text{HL})^3-$  halini almış ve 3 bakır atomuyla koordinasyona girmiştir. İzopropil alkol kullanılarak sentezlenen komplekste ise salen-oksım ligandı tamamen deprotonlanarak,  $\text{L}^4-$ , 4 tane bakır(II) atomuyla reaksiyona girmiştir.



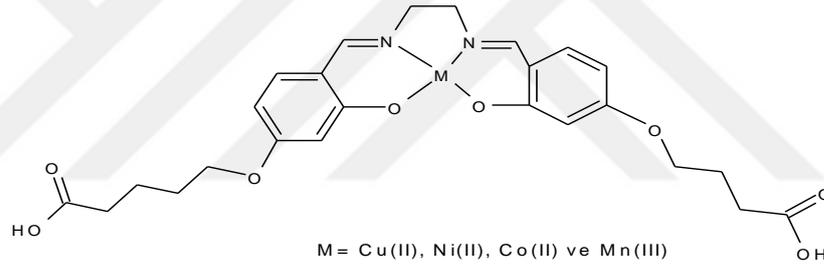
Zhao vd. (2012), yapısında klor grupları olan salen-oksım tipi ligandı ve bu ligandın supramoleküler bakır(II) kompleksini sentezleyerek karakterize etmişlerdir. Ayrıca x-ışınları kristalografisi ile de yapı aydınlatılmıştır. Sentezlenen kompleks, 2 fenol oksijeni, 2 oksim azotu ve kristal yapıdaki su molekülünün bir oksijen molekülüyle koordinasyona girerek, 5 koordinasyonlu yapı meydana getirmiştir.



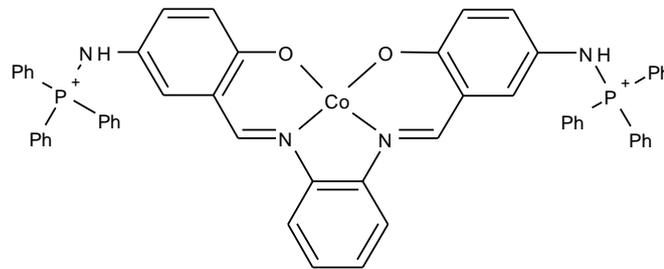
Son yıllarda geçiş metal komplekslerinin DNA ile etkileşimlerini inceleyen çalışmalar oldukça yaygınlaşmıştır. Özellikle 1-10-fenantrolinin bakır kompleksinin

DNA zincirini kesme yeteneğinin belirlenmesinden bu yana özellikle bakır kompleksleri çok büyük ilgi çekmektedir. Ancak hala bu konu ile ilgili çalışmalar çok eksiktir ve farklı yapıları ligandların ve geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi ile ilgili çalışmalara gerek vardır. Ülkemiz bilim adamları da son 5-10 yılda bu konuya ilgi göstermeye başlasa da, ülkemizdeki bu konu ile çalışmalar oldukça azdır.

Mandal ve arkadaşları (1997) bir seri salen ve bunların Ni(II), Cu(II), Co(II) ve Mn(III) iyonları ile komplekslerini sentezleyerek karakterize etmişlerdir. Merkezdeki metal iyonunun ve ligand yükünün DNA bağlanma ve kesmesine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada bağlanma ve DNA değişimleri salen birimindeki yükün ve merkez atomunun dikkatli seçilmesiyle ayarlanabileceğini rapor etmişlerdir. Net katyonik yüke sahip salenlerin DNA'ya bağlanabildiğini, buna karşılık anyonik salenlerin bağlanmadığını vurgulamışlardır. Yine bu çalışmada arzu edilen ölçüde DNA kesmesi için yüksek konsantrasyonda metallosalene ihtiyaç duyulduğunu saptamışlardır.



Shahabadi ve arkadaşları (2010), dinitrojen içeren katyonik Schiff bazı Co(II) sentezlemişler ve hem ligandın hem de kompleksin farklı konsantrasyonlarda DNA kesme aktivitelerini incelemişlerdir. Her iki deneme sonucunda da ligand ve kompleksin kesme aktivitesinin konsantrasyonla arttığını bunun yanında ligandın Co(II) kompleksine göre daha yüksek kesme aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir.



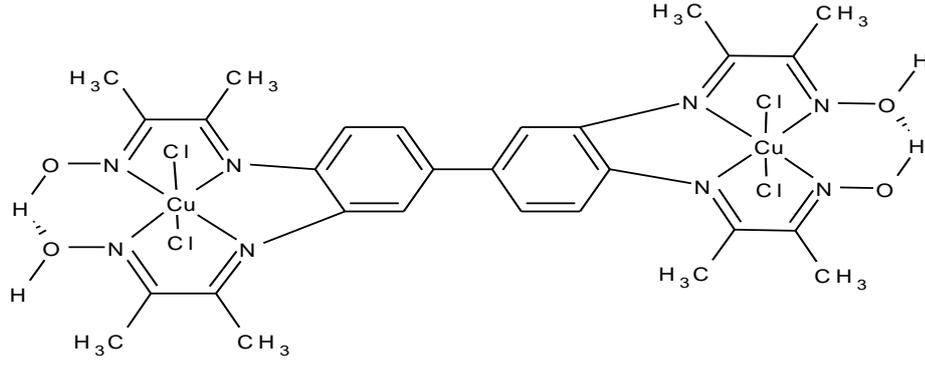
Haribabu ve arkadaşları (2011) bir seri yeni oksim-tiyosemikarbozon sentezlemişler ve yapılarını karakterize etmişlerdir. Bu ligandların Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri

sentezleyerek, bu komplekslerin DNA bağlanma ve kesme aktiviteleri incelemiştir. Yapılan DNA bağlanma deneyleri sonucunda tüm komplekslerin bağlanma aktivitesi gösterdiğini ve bağlanma sabiti değerlerini  $10^5$ - $10^6$  arasında olduğunu rapor etmişlerdir. Kesme deneylerini ise  $H_2O_2$ 'li  $H_2O_2$ 'siz ortamda gerçekleştirmişler ve bunun sonucunda Cu(II) kompleksinin her iki ortamda da belirgin ve daha kuvvetli bir kesme aktivitesi gösterirken, Ni(II) kompleksinin daha az ve iki ortam arasında belirgin bir fark olmayan bir kesme aktivitesi gösterdiğini belirlemiştir.

Babu ve arkadaşları (2010) aromatik heterosiklik baz içeren Ni(II) oksim kompleksleri sentezlemiştir. Bağlanma aktiviteleri incelendiğinde yapısında pridin ve imidazol içeren altı koordinasyonlu yapılar hiperkromik kayma gösterirken, içermeyen dört koordinasyonlu yapılar hipokromik kayma gösterdiğini belirtmişlerdir. Böylece bağlanma modlarının farklı olduğu sonucuna varmışlardır. Kesme aktivitelerine bakıldığında ise priding içeren Ni(II) oksim kompleksleri hem peroksitli ortamda hem de peroksitsiz ortamda aktivite gösterirken, diğer türevleri sadece peroksitli ortamda aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

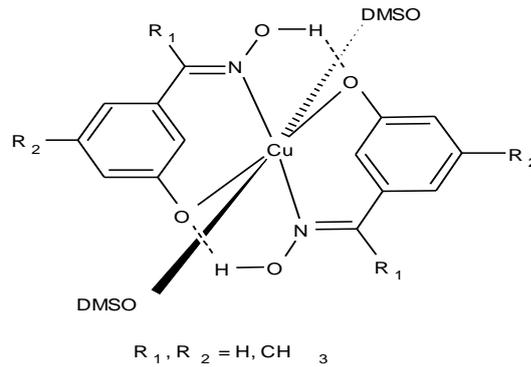
Chitrapriya ve arkadaşları (2008) oksim grubu içeren hidrazonların altı koordinasyonlu Ru(II) kompleksleri sentezlemişler ve DNA bağlanma aktivitelerini incelemiştir. Yapısında N içeren kompleksler interkalasyon moduyla DNA'ya bağlanırken, -OH grubu içeren ve fonksiyonel grup içermeyen diğer dört kompleks farklı bir bağlanma modu ile aktivasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Jayaseelan ve arkadaşları (2011) oksim grubu içeren bir seri Schiff bazı ve bu liganların metal komplekslerini sentezlemişler, yapılarını aydınlatmışlardır. Bu komplekslerden Cu(II) kompleksinin DNA bağlanma özelliklerini incelemişler ve bağlanma modunu, interkalasyon olarak belirlemiştir. Ayrıca tüm komplekslerin DNA kesme aktiviteleri incelemişler, tüm komplekslerin peroksitli ortamda kesme aktivitesi gösterdiğini ancak Cu(II) kompleksinin daha aktif olduğunu belirtmişlerdir.



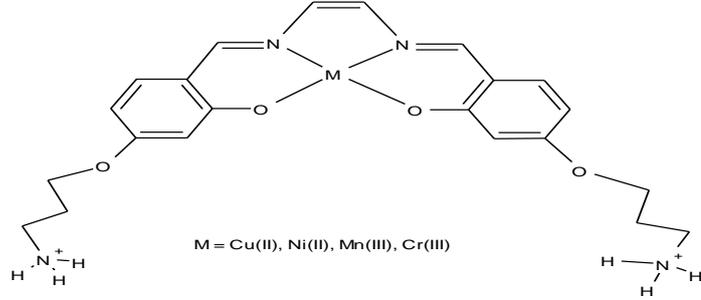
Dede ve arkadaşları (2009) oksim grubu içeren Schiff bazları ve onların homo- hetero- ve homotrinerükler Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Yapıları aydınlatılan bu ligand ve komplekslerin peroksitli peroksitsiz ortamda DNA kesme aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden homodinerükler Cu(II) kompleksinin en etkili kesme aktivitesine sahip olduğunu, sırasıyla heterodinerükler ve homotrinerükler Cu(II) komplekslerinin takip ettiğini sıralamışlardır. Ligand ise en az aktiviteyle son sırada bulunmuştur.

Babu ve arkadaşları (2009) yapısında DMSO içeren bir seri Cu(II) oksim türevi kompleksleri sentezlemişlerdir. Bu komplekslerden –para pozisyonunda –OH bulunduran kompleks en etkili bağlanma göstermiştir. Kesme aktivitelerine bakıldığında ise tüm komplekslerin hem peroksitli hem de peroksitsiz ortamda aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca kompleks konsantrasyonunun kesme üzerindeki aktivitesini incelemişler ve kompleksin konsantrasyonu ile kesme aktivitesinin orantılı olarak arttığını açıklamışlardır.



Mandal ve arkadaşları (1996) bir seri suda çözünebilen salen türevi katyonik ligand sentezlemişler ve bu ligandların Cu(II), Mn(III), Cr(III) ve Ni(II) komplekslerini yaparak, yapılarını aydınlatmışlardır. Bu komplekslerin magnezyum monoperoksifatalat varlığında oksidatif kesme özelliklerini incelemişler ve Mn(III)

ve Ni(II) komplekslerinin 2-3 dakika gibi kısa bir inkübasyon sonrasında bile kesme aktivitesi gösterdiğini, bunun yanında Cu(II) ve Cr(III) komplekslerinin ise 30 dakikalık bir inkübasyon sonrasında dahi kesme aktivitesi göstermediğini bildirmişlerdir.



Halojen, nitro, amino, eter, aromatik halkada alkil yada aril substituentler, imin pozisyonları, 1,3-propilen, 1,2-fenilen, 1,2-sikloheksan veya 1,2difenilelilendiamin köprüleri içeren yirmi beş tane [SalenMn<sup>III</sup>] sentezlenerek DNA bağlanma/kesme aktiviteleri Gravert ve Griffen tarafından incelenmiştir. Aril substitue salenlerin DNA kesme özelliklerinin sübsituent ve substituentin pozisyonuna göre değişiklik gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmadaki veriler substituentlerin sterik ve elektronik etkilerinde komplekslerin aktivitelerini değiştirdiğini göstermiştir. Ayrıca salen köprüsündeki bileşiklerin yapıları ve streokimyalarıda komplekslerin DNA kesme aktivitelerini önemli ölçüde değiştirmektedir. (R,R)-sikloheksadiazamin içeren kompleksin DNA kesme etkisi (S,S)-sikloheksadiazamin'niken beş kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Cihazlar:

**İnfrared spektrofotometresi:** IR spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Thermo-Scientific, Nicolet iS10-ATR model spektrofotometrede ile çekilmiştir.

**Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi:** Sentezi yapılan bileşiklerin  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR analizleri ODTÜ-Merlab NMR Laboratuvarı'nda ve Giresun Üniversitesi GRUMLAB NMR Laboratuvarı'nda bulunan Bruker AVANCE III 400 MHz model cihaz ile alınmıştır.

**Erime Noktası Tayin Cihazı:** Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Büchi SMP-20 model cihaz ile belirlenmiştir.

**Elementel Analiz:** Sentezi yapılan bileşiklerin elementel analizleri ODTÜ-Merlab Polimer Analiz Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

**UV-Visible Spektrofotometre:** Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan PG marka UV-T80+ model UV-Vis spektrofotometre ile çekilmiştir.

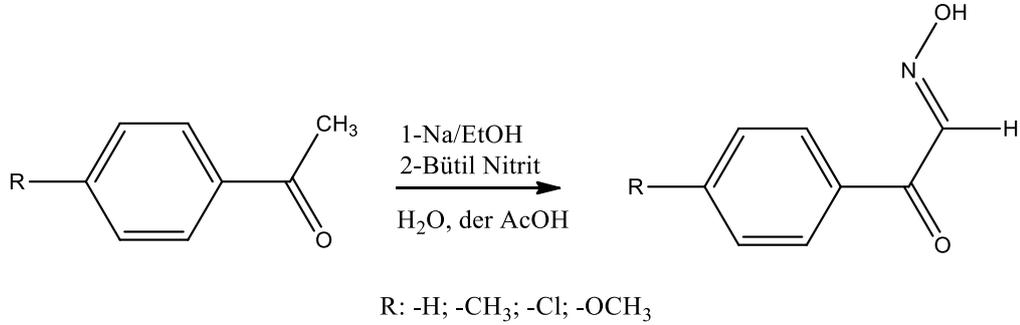
**Kütle Spektrofotometresi:** Sentezi yapılan bileşiklerin kütle analizleri ODTÜ-Merlab Kütle Analiz Laboratuvarı'nda; MALDI-TOF kütle analizleri ise Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü'nde yaptırılmıştır.

### 2.2. Kullanılan kimyasal maddeler:

Kimyasal maddeler Merck ve Sigma- Aldrich firmalarından elde edilmiştir ve bütün maddeler analitik saflıktadır.

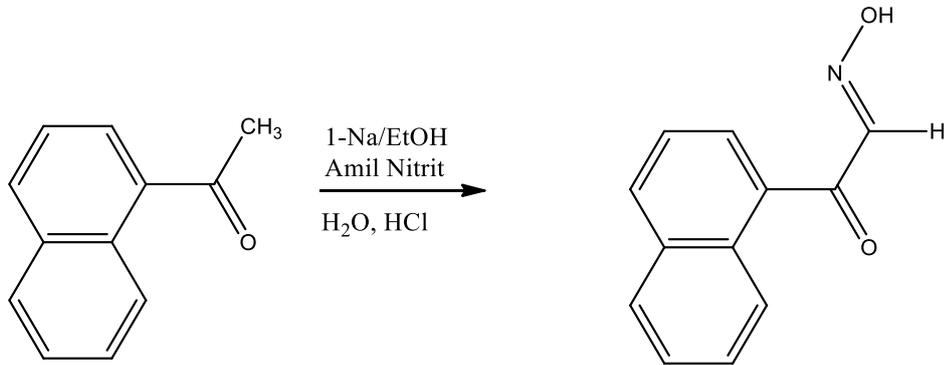
## 2.3. Deneysel Kısım:

### 2.3.1. p- Substitüe isonitrosoasetofenon (I, II, III, IV) sentezi



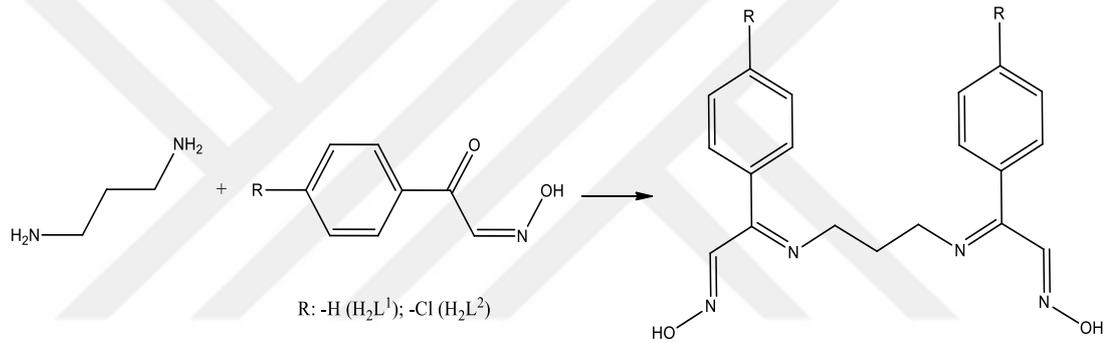
Bileşik literatüre göre aşağıdaki şekilde sentezlenmiştir (Ucan vd. 1990; Sevindir ve Mirzaoğlu, 1992; Pekacar ve Özcan, 1995; Demir ve Pekacar, 2007). 109 mmol Na metali, -5°C 'deki 75 ml EtOH içinde çözüldü. Üzerine 80 mmol bütül nitrit yarım saat boyunca damla damla ilave edildi. Çözelti 20 dakika karıştırıldıktan sonra 77 mmol keton (asetofenon, 4-metil-asetofenon, 4-metoksiasetofenon, 4-kloro-asetofenon) -5°C' de 1 saat boyunca damla damla ilave edildi. Çözelti -5°C' de yarım saat daha karıştıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar oda sıcaklığında karışmaya devam ettirildi ve 1 gece oda sıcaklığında bırakıldı. Oluşan koyu kırmızı çökelek süzülerek dietil eter ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Oluşan kristaller minimum miktarda suda çözünerek asetik asit ile pH'sı 4-5'e getirildi ve bu pH'da krem rengi ürün çökmeye başladı. Çöken bu ürün, su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve ethanol:su (1:2) karışımında kristallendirildi (Uçan vd., 1990).

### 2.3.2. 2-Naftilisonitrosoasetofenon (V) sentezi



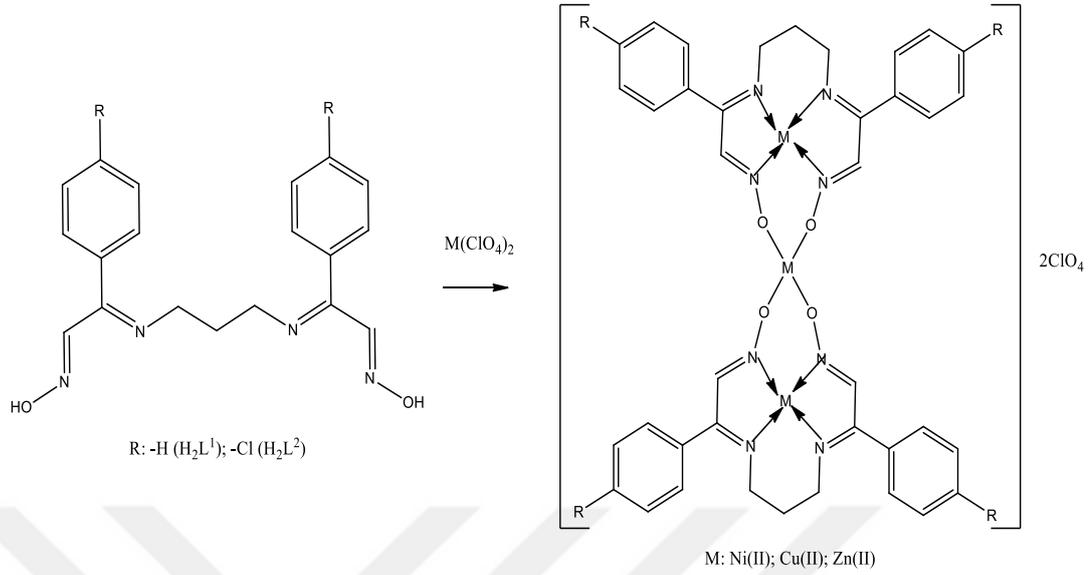
Bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Yıldırım vd. 2003). 100 mmol Na metali, oda sıcaklığında 100 ml EtOH içinde çözüldü. Üzerine 100 mmol Metil-2-naftilketon 10 dakika boyunca katı olarak spatül ile ilave edildi. Çözelti homojen olduktan sonra 140 mmol Amil nitrit  $-5^{\circ}\text{C}$ ' de 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Çözelti  $-5^{\circ}\text{C}$ ' de 1 saat daha karışıktan sonra 48-72 saat bekletilmek üzere buzdolabına bırakıldı. Oluşan koyu turuncu çökelek süzülerek dietil eter ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Oluşan kristaller minimum miktarda suda çözünerek hidroklorik asit ile pH'sı 4-5'e getirildi ve bu pH'da krem rengi ürün çökmeye başladı. Çöken bu ürün süzülerek, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol:su (1:2) karışımında kristallendirildi.

### 2.3.3. N<sub>4</sub> tipi schiff bazlarının sentezi (H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>,H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>)



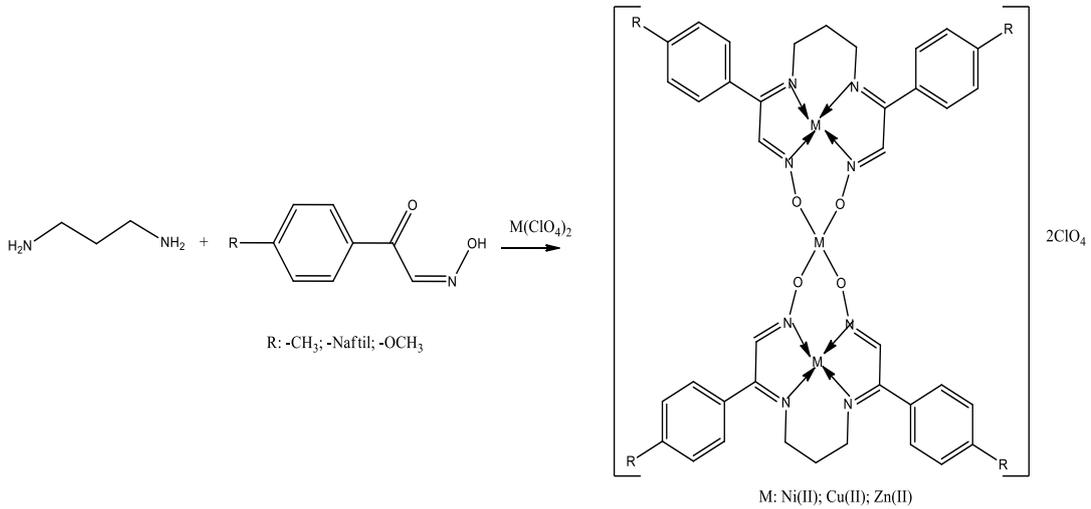
0,74 g (0,01 mol) 1,3-diaminopropanın MeOH-DCM (1:2) karışımındaki çözeltisine 2,98 g (0,02 mol) isonitrosoasetofenon ve 3,67 g (0,02 mol) p-kloroisnitrosoasetofenonun DCM'daki çözeltisi damla damla yaklaşık 4 saatte ilave edilerek 24 saat oda şartlarında karıştırıldı. Elde edilen berrak çözelti düşük basınç altında tamamen uçurulduktan sonra kalan katı ürün etilasetat ile yıkandı. MeOH-Su karışımında kristallendirildi.

### 2.3.4. N<sub>4</sub> tipi schiff bazı komplekslerin sentezi



0,02 mol N<sub>4</sub> Tipi Schiff bazı ligandının metanoldeki çözeltisine 0,03 mol M(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> katı olarak ilave edildi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Elde edilen kompleksler uygun çözücülerde kristallendirildi.

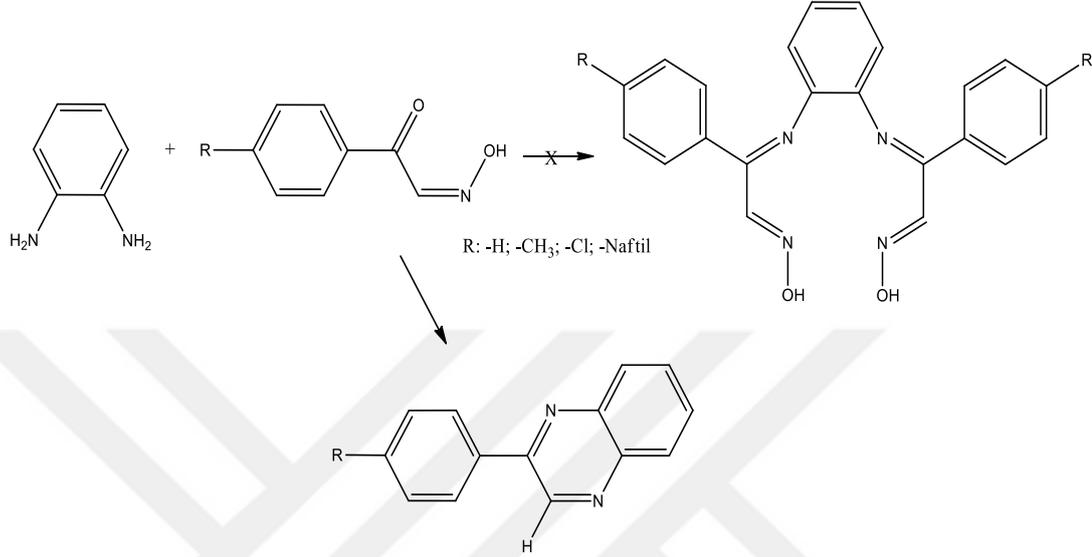
### 2.3.5. Metal template yöntemiyle komplekslerin sentezi



0,01 mol 1,3-diaminopropanın MeOH-DCM (1:2) karışımındaki çözeltisine 0,02 mol oksimin (p-metilisonitrosoasetofenon, p-metoksiisonitrosoasetofenon, naftilisonitrosoasetofenon) DCM'deki çözeltisi damla damla yaklaşık 4 saatte ilave edilerek 24 saat oda şartlarında karıştırıldı. Oluşan çözeltiye ekvalent miktardaki

$M(ClO_4)_2$ ' in metanoldeki çözeltisi ilave edilerek karışım 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Çöken ürün süzüldü ve soğuk etanol ile yıkandı.

### 2.3.6. Kinoksalin türevi bileşiklerin sentezi (K1, K2, K3, K4)



0,01 mol o-fenilendiaminin etanoldeki çözeltisine 0,02 mol oksim bileşiği katı olarak ilave edilerek asetik asit katalizörlüğünde 24 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Soğutulduktan sonra ürün soğuk su ile çöktürüldü. Oluşan çökelek süzüldü ve birkaç defa %1'lik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile yıkandı. Ürün tekrar su ile yıkanarak kurutuldu. MeOH-su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

### 2.4. DNA Bağlanma Deneyleri

DNA bağlanma özelliklerinin incelenmesi için elektronik absorpsiyon titrasyon metodu kullanılmıştır. Bu metod DNA-ligand/kompleks etkileşimlerinin belirlenmesinde en etkili yollardan birisidir. Optimum koşulları belirlemek, çözeltileri ve yöntemin uygulanabilirliğini test etmek açısından, bazı ligand ve komplekslerle ön denemeler yapılmıştır. Bu ön denemeler sonucunda deneylerin tris-HCl tamponu pH= 7.6' de yapılmasına karar verilmiştir.

Calf-Thymus DNA (CT-DNA), Sigma-Aldrich'ten kullanıma hazır şekilde satın alınmıştır. Kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıktadır. CT-DNA ile ligand

etkileşim deneylerinin hepsi 10 mM tris ((tris-hidroksimetil)-aminometan)-NaCl içeren ve pH' ı HCl ile 7.6' ya ayarlanmış tampon çözelti içinde gerçekleştirilmiştir. Sigma-Aldrich' ten katı olarak alınan CT-DNA tris-HCl tampon çözelti içinde çözülerek nükleoit başına CT-DNA konsantrasyonu, sönüm katsayısı  $6600 \text{ cm}^{-1}$  ve 260 nm dalga boyunda molar derişimi spektrofotometrik olarak 1 mM olarak belirlenmiştir. Tampon çözelti içerisinde CT-DNA'nın UV-vis. spektroskopisi ile spektrumu alınmış, 260 ve 280 nm'de oranı 1,8-1,9:1 olan UV-absorbans elde edilmiştir. Bu oran, CT-DNA'nın RNA ya da protein kontaminasyonu içermediğini göstermektedir.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin DMF içinde  $1 \times 10^{-3}$  M stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerin UV-absorpsiyon spektrumları alınırken tris-HCl tamponu (10 mM tris-HCl-NaCl; pH=7.6) içinde gerekli seyreltmeler yapılmış ve bunun sonrasında spektrumları alınmıştır.

Absorpsiyon titrasyon deneyleri, kompleks derişiminin sabit tutulup, CT-DNA'nın derişiminin kademeli olarak artırılması prensibine dayanarak yapılmıştır. Absorpsiyon spektrumları ölçülürken her bir ligandın seyreltilmiş 800  $\mu\text{L}$  çözeltisine 5  $\mu\text{L}$  ( 10  $\mu\text{M}$ ) CT-DNA ilave edilerek, bu işleme toplam CT-DNA derişimi 50  $\mu\text{M}$  oluncaya kadar spektrumların alınmasına devam edilmiştir.

Elde edilen sonuçlardan aşağıdaki eşitlik gereğince her bir DNA konsantrasyonuna ([DNA]) karşı  $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$  değerleri grafiğe geçirilmiştir. Grafikten elde edilen doğrunun eğimi  $1/(\epsilon_b - \epsilon_f)$ ' yi, kesim noktası ise  $1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$  olarak bulunmuş ve iki değer birbirine oranlanarak bağlanma sabitleri  $K_b$  hesaplanmıştır. Bu eşitlikte  $\epsilon_f$ , serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını,  $\epsilon_b$ , tam bağlı bileşiğin sönüm katsayısını,  $\epsilon_a$  ise  $A/[M]$ ' yi ifade eder.

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

Absorbans şiddetindeki değişim ise yüzde oranlarıyla verilmiş ve aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır. Bu eşitlikte ise  $A_i$ , DNA eklenmeden önce bileşiğin absorbans şiddetini ifade ederken,  $A_s$  ise maksimum konsantrasyonda DNA ilave edildikten sonra bileşiğin absorbans şiddetini gösterir.

$$\%H = [(A_i - A_s) / (A_i)] \times 100$$

## 2.5. DNA Kesme Deneyleri

Farklı komplekslerin DNA ile reaksiyon vermeleri için gerekli olan optimum koşullar değişkendir. Bu nedenle önceki çalışmalarda sentezlenen farklı kompleksler kullanılarak kesme reaksiyonları için optimum koşullar tespit edilerek yeni sentezlenen bileşikler için ön çalışmalar gerçekleştirilmiştir. DNA kesme aktivitesine bileşik dışında sıcaklık, pH, zaman, hidrojen peroksit konsantrasyonu gibi birçok faktör etkimektedir. Dönem içerisinde yapılan çalışmalarda çözelti konsantrasyonu tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar ve denemeler sonucunda kesme reaksiyonları için pH:7-8 ve 100 mM Tris çözeltisinin uygun olduğu belirlenmiş ve tüm kesme denemelerinde bu ortam kullanılmıştır. Bunun yanında sentezlenen bileşiklerin çözünürlüğü de yüksek oranda kesme aktivitelerini etkilemektedir. Kesme reaksiyonlarında kullanılan tüm bileşikler öncelikle uygun çözücü olan DMF içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon tampon çözeltisi içerisinde seyreltilerek çökmeleri engellenmiştir.

Ön optimizasyon çalışmaları sonrasında uygun reaksiyon koşullarının; 1 µL plasmid DNA (0,25 µg/µL), (konsantrasyona göre değişmektedir, 50-250 µM aralığında) x µL sentez ürünü (1 mM sentez DMF içerisinde çözülmüş), 5 µL hidrojen peroksit (5 mM) ve y µL Tris tamponu (toplam hacmi 30 µL' ye tamamlayacak şekilde) (100 mM Tris, pH 7.6) olmak üzere toplam 30 µL reaksiyon karışımından oluştuğu saptanmıştır. Tüm reaksiyon karışımları 37 °C' de inkübe edilmiştir.

Hazırlanan reaksiyon karışımlarından inkübasyon sonrası 20' şer µL alınarak 6x DNA yükleme boyasından (0.25% bromophenol blue, 0.25% cylene cyanol,30% gliserol, 10 mmol EDTA) 4 µL ile karıştırılarak agaroz jele yüklenmiş ve sonuçlar incelenmiştir.

Tüm agaroz jelleri %1' lik olarak ve Tris-borik asit-EDTA (TBE; 40 mM Tris-borat, 1 mM EDTA ) tampon çözeltisi içerisinde 1 gram/100 mL agaroz içerecek şekilde hazırlanmıştır ve 5 µL etidiyum bromür (10 mg/mL) eklenerek UV ışık altında görüntülenmelerine imkân sağlanmıştır. Tüm jeller 75 voltta 1,5 saat yürütülmüş ve yürütülen jeller UV ışık altında görüntülenerek fotoğraflandırılmışlardır.

### 3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

p-substitüe isonitrosoasetofenon türevleri ile köprü görevi görecek çeşitli şelatlaştırıcı alifatik ve aromatik diaminlerle reaksiyona sokularak potansiyel N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları sentezlemek amacıyla yapılan bu tezin sonucunda 6 adet başlangıç maddesi, 4 adet kinoksalin türevi, 2 adet N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandı ve 15 adet N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı metal kompleksi sentezlenmiştir. Sentezi tamamlanan bu ürünlerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, IR, UV-vis. spektroskopisi ve elementel analiz ölçümleriyle aydınlatılmaya çalışılmıştır. Analiz bulguları ve literatür bilgileri dikkate alınarak bileşikler için yapısal formüller önerilmiştir.

<b>Kısaltma</b>	<b>Sentezlenen Bileşikler</b>
<b>I</b>	Isonitrosoasetofenon
<b>II</b>	p-Kloro isonitrosoasetofenon
<b>III</b>	p-Metil isonitrosoasetofenon
<b>IV</b>	p-Metoksi isonitrosoasetofenon
<b>V</b>	Naftil isonitrosoasetofenon
<b>K1</b>	2-Fenilkinoksalin
<b>K2</b>	2-(p-metil)kinoksalin
<b>K3</b>	2-(p-klorofenil)kinoksalin
<b>K4</b>	2-(naftalen-1-il)kinoksalin
<b>H<sub>2</sub>L<sup>1</sup></b>	2-(hidroksiimino)-1-feniletiliden)amino)propil)imino)-2-fenilasetaldehit oksim
<b>H<sub>2</sub>L<sup>2</sup></b>	2-(4-klorofenil)-1-(4-klorofenil)-2-(hidroksimino)etiliden)amino)propil)imino)asetaldehit oksim
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> ligandının Ni(II) kompleksi
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> ligandının Cu(II) kompleksi
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	H <sub>2</sub> L <sup>1</sup> ligandının Zn(II) kompleksi
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> ligandının Ni(II) kompleksi

$[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	$\text{H}_2\text{L}^2$ ligandının Cu(II) kompleksi
$[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$	$\text{H}_2\text{L}^2$ ligandının Zn(II) kompleksi
$[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Ni(II) kompleksi
$[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Cu(II) kompleksi
$[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Zn(II) kompleksi
$[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metoksi isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Ni(II) kompleksi
$[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metoksi isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Cu(II) kompleksi
$[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$	p-Metoksi isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Zn(II) kompleksi
$[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$	Naftil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Ni(II) kompleksi
$[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$	Naftil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Cu(II) kompleksi
$[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$	Naftil isonitrosoasetofenon içeren bis(oksim) ligandının Zn(II) kompleksi

### 3.1 Erime Noktası, Renk ve Verim

Sentezlenen başlangıç bileşiklerinin; erime noktaları, renkleri ve verim yüzdeleri Çizelge 3.1.'te verilmiştir. Çizelge. 3.1.'te görüldüğü gibi reaksiyon verimlerin dağılım aralığı %74-%80 arasında olup oldukça yüksektir. Erime noktaları incelendiğinde genel olarak oksim grubu içeren bu bileşiklerde hidrojen bağı oluşumu nedeniyle erime noktalarının yüksek olduğu söylenebilir. Reaksiyon verimleri ise oldukça yüksektir. Literatürde bulunan bu bileşiklerin erime noktalarının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (Şahin vd., 2007; Zhu vd., 2015; Tidjani vd., 2013).

Sentezlenen ligand ve komplekslerin; erime noktaları, renkleri ve verim yüzdeleri yine Çizelge 3.1.'te verilmiştir. Bileşiklerin reaksiyon verimlerin dağılım aralığı

%61-%85 arasındadır. Metal template yöntemi kullanılarak elde edilen alifatik N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı komplekslerinin verimlerinin ise ortalama düzeyde olduğu görülmüştür. Erime noktaları incelendiğinde, genel olarak komplekslerin erime noktalarının ligandlara göre daha yüksek olduğu söylenebilir (Gup ve Kırcan, 2005; Gudasi vd., 2006; Gup ve Kırcan, 2006; Chandra vd., 2009; Schleife vd., 2011).

Komplekslerin oda sıcaklığında alınan magnetik moment değerleri incelendiğinde bütün N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarının çinko komplekslerinin magnetik momentleri, d<sup>10</sup> yapılı metal iyonları için beklendiği gibi diamagnetik çıkmıştır. Benzer şekilde trinükleer Ni(II) komplekslerinin magnetik momentleri diamagnetik olarak bulunmuştur. Bu değer kare düzlem yapıda d<sup>8</sup> yapılı Ni(II) iyonu kompleksleri için beklenen bir değerdir. Çizelgedeki verilerden görüldüğü gibi Cu(II) komplekslerinin magnetik moment değerleri 1,40-1,34 B.M değerleri arasında ölçülmüştür. Bu değerler d<sup>9</sup> yapılı bir veya üç tane Cu(II) metali içeren bileşiklerin sahip olduğu değerlerden (1.73 ve 5.19 B.M, sırasıyla) çok daha düşüktür. Bu anormal magnetik moment değerleri bakır(II) iyonları arasında antiferromagnetik etkileşim olduğunu göstermektedir (Tumer vd., 2007).

Çizelge 3.1. Ligandların ve Komplekslerinin Bazı Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bileşik	Renk	E.N. ( Boz. ) °C	Verim %	B.M
I	Sarı	124-126	77	
II	Sarı	158	80	
III	Açık Sarı	85-88	74	
IV	Açık Sarı	123	80	-
V	Sarı	96	76	
K1	Krem	116-118	78	
K3	Krem	93-95	76	
H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	Beyaz	144	65	
H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	Beyaz	154	55	
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kırmızı	220	85	Dia*
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kahverengi	190	80	1,40
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Sarı	174	74	Dia
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kırmızı	273	88	Dia
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kahverengi	240	79	1,39
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Sarı	218	73	Dia
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kırmızı	200	63	Dia
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kahverengi	200 (boz)	61	1,34
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Sarı	226	67	Dia
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kırmızı	185	67	Dia
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kahverengi	208	65	1,35
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Sarı	215	60	Dia
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kırmızı	190 (boz)	79	Dia
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Kahverengi	225	68	1,37
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Sarı	216	66	Dia

\*Diamagnetik

### 3.2 Elementel Analiz

Sentezlenen başlangıç maddelerinin karbon miktarlarının dağılım aralığı % 52,48–72,03, hidrojen miktarlarının dağılım aralığı % 3,36–5,96, azot miktarlarının dağılım aralığı % 7,30–9,45 arasında hesaplanmıştır. Elementel analiz sonucu bulunan karbon, hidrojen ve azot miktarları Çizelge 3.2.' de verilmiştir. Bu çizelge incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin elementel analiz bulguları, hesaplanan C, H, N miktarlarına çok yakındır ve önerilen yapıları desteklemektedir.

Çizelge 3.2. Sentezlenen Ligand ve Komplekslerin Element Analiz Sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	M.A.	Hesaplanan % ( Bulunan )		
			C	H	N
I	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	149	64,42 (64,78)	4,73 (4,57)	9,39 (9,45)
II	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub>	183	52,34 (52,48)	3,29 (3,36)	7,63 (7,80)
III	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	163	66,25 (66,81)	5,56 (5,96)	8,58 (8,63)
IV	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	179	60,33 (60,90)	5,06 (5,10)	7,82 (7,30)
V	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	199	72,35 (72,03)	4,55 (4,40)	7,03 (7,30)
K1	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	206	81,53 (81,90)	4,89 (4,99)	13,58 (13,67)
K2	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub>	240	69,86 (70,07)	3,77 (3,70)	11,64 (11,60)
K3	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	220	81,79 (81,84)	5,49 (5,59)	12,72 (12,63)
K4	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	256	84,35 (84,62)	4,72 (4,81)	10,93 (10,97)
H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	336	67,84 (67,92)	5,99 (5,55)	16,66 (16,25)
H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	404	56,31 (56,42)	4,48 (4,65)	13,82 (13,80)
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>12</sub>	1045	43,73 (44,92)	3,48 (3,99)	10,74 (10,95)
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub>	1055	43,13 (44,87)	3,43 (3,81)	10,59 (10,76)
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> Zn <sub>3</sub>	1058	42,90 (43,55)	3,41 (3,87)	10,53 (10,83)
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>8</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>12</sub>	1178	38,63 (39,20)	2,73 (3,31)	9,48 (9,90)
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>6</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub>	1196	38,16 (39,47)	2,70 (3,24)	9,37 (8,87)
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> Zn <sub>3</sub>	1201	37,98 (38,51)	2,68 (2,97)	9,33 (9,20)
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>12</sub>	1101	45,87 (46,12)	4,03 (4,50)	10,19 (10,59)
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub>	1114	45,27 (46,34)	3,98 (4,39)	10,06 (10,84)
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> Zn <sub>3</sub>	1119	45,04 (46,84)	3,96 (4,62)	10,01 (9,53)
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>16</sub>	1163	43,34 (44,03)	3,81 (4,31)	9,63 (8,88)
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>16</sub>	1178	42,81 (43,68)	3,76 (4,22)	9,51 (9,17)
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>16</sub> Zn <sub>3</sub>	1183	42,61 (43,29)	3,75 (4,06)	9,46 (8,93)
[Ni <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>12</sub>	1243	52,14 (53,21)	3,57 (4,36)	9,01 (9,43)
[Cu <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub>	1258	51,54 (52,27)	3,52 (4,03)	8,90 (8,78)
[Zn <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> Zn <sub>3</sub>	1264	51,31 (51,44)	3,51 (3,96)	8,86 (8,60)

Sentezlenen N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları ve komplekslerinin karbon miktarlarının dağılım aralığı ise % 38,51–67,92, hidrojen miktarlarının dağılım aralığı % 2,97–5,55 azot miktarlarının dağılım aralığı % 8,87–16,25 arasında hesaplanmıştır. Ayrıca halka kapanması sonucu elde edilen kinoksalin türevi bileşiklerin elementel analiz

sonuçlarında ise karbon miktarlarının dağılım aralığı % 70,07–84,62, hidrojen miktarlarının dağılım aralığı % 3,70–5,59 azot miktarlarının dağılım aralığı % 10,97–13,67 arasında bulunmuştur. Tüm bileşiklerin elementel analiz sonuçları ayrıntılı olarak çizelgede verilmiş olup sentezlenen bileşiklerin elementel analiz bulguları, hesaplanan C, H ve N miktarlarıyla karşılaştırıldığında öngörülen yapılar ile uygun olduğu gözlenmiştir.

### 3.3 IR Spektrumları

Sentezlenen maddelerin kızıl ötesi (IR) spektrumları (Ek 1-26) değerlendirilerek toplu halde Çizelge 3.3. 'de verilmiştir.

Bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde p-substitüe oksim grubu içeren başlangıç maddelerinin yapısında bulunan karakteristik O-H gerilmesi bantları orta şiddete yayvan olarak yaklaşık  $3200\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. C=O karbonil grubu gerilme titreşimleri ise ortalama  $1675\text{ cm}^{-1}$ 'de şiddetli bir olarak ortaya çıkmıştır. Oksim yapısının oluştuğunun kanıtı niteliğinde ortaya çıkan yeni C=N grubu gerilme titreşim piki sırasıyla I, II, III, IV ve V numaralı bileşiklerde  $1596$ ,  $1587$ ,  $1601$ ,  $1617$  ve  $1600\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Yapılardaki bir diğer karakteristik pik olan N-O gerilme titreşimleri  $983$  ile  $1000\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkmıştır. Yapılara ait diğer pikler çizelgede verilmiş olup elde edilen bu değerler literatürle uyumludur (Gup ve Giziroğlu, 2006; Usluer ve Gup, 2007; Koning vd., 2011; Uysal vd., 2007) (Ek 1-5). Başlangıç maddelerinden isonitrosoasetofenon ve p-kloroisonitrosoasetofenon bileşiklerinin 1,3-diaminopropan ile etkileştirilmesiyle elde edilen  $N_4$  tipi Schiff bazı ligandlarının ( $H_2L^1$  ve  $H_2L^2$ ) IR spektrumları incelendiğinde, başlangıç oksim bileşiklerinde yaklaşık  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen C=O gerilme ve bir diğer başlangıç maddesinin  $-NH_2$  grubuna ait gerilme titreşimlerininin kaybolarak; sırasıyla  $1601$  ve  $1608\text{ cm}^{-1}$ 'de yeni bir C=N pikinin oluştuğu görülmüştür. Bu durum reaksiyonun gerçekleşerek, yeni ligandların meydana geldiğinin göstergesidir. Bir diğer önemli pik olan hidroksil gruplarının (-OH) gerilme pikleri ise sırasıyla  $3290$  ve  $3425\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkmıştır. Yapıdaki alifatik -CH grupları şiddetli bir şekilde yaklaşık  $2900\text{ cm}^{-1}$  civarlarında her iki bileşiğin spektrumunda da gözlenmiştir. Oksimlerin bir diğer karakteristik pik olan N-O bağına ait gerilme

titreşimleri sırasıyla 1009 ve 998  $\text{cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkmıştır. Elde edilen bu iki ligandın IR spektrumlarında gözlemlenen diğer pikler çizelgede yer almaktadır (Ek 10-11).

Ligandların koordinasyona girme modlarının belirlenmesi amacıyla serbest ligandların IR spektrumları ile alifatik  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazı ligandlarının Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metallerinin perklorat tuzları ile reaksiyonundan elde edilen komplekslerin spektrumları karşılaştırılmıştır. Alifatik köprülü  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazlarının 3290 ve 3425  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen  $-\text{OH}$  grubuna ait pikleri, komplekslerin IR spektrumlarında kaybolmuştur. Bu durum ligandların yapısında bulunan hidroksil grubunun metaller ile koordinasyona girdiğini göstermektedir. Bunun yanında serbest ligandların IR spektrumlarında 1601 ve 1608  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin gerilme bandları komplekslerin IR spektrumlarında gözlemlenmiş ancak bu pikler zayıf alana kayarak  $\text{H}_2\text{L}^1$  ligandının Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri için sırasıyla 1587, 1597 ve 1594  $\text{cm}^{-1}$ 'e;  $\text{H}_2\text{L}^2$  ligandının Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri içinse 1591, 1590, 1589  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmüştür. Bu hipsokromik değişiklik bu grubun koordinasyona girdiğini göstermektedir. Öte yandan  $-\text{OH}$  gruplarının koordinasyona girmesiyle oluşan deprotonasyon sonucu bozulan yük dengliği 1065  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında gözlemlenen  $\text{ClO}_4^-$  grubuna ait pikler ile sağlanmıştır. Komplekslere ait diğer tüm pikler ayrıntılı olarak çizelgede verilmiştir (Ek 12-17).

Metal template yöntemi kullanılarak 1,3-diaminopropanın sırasıyla p-metilonitrosoasetofenon, p-metoksiisonitrosofenon ve naftilisonitroastofenon ile Ni( $\text{ClO}_4$ )<sub>2</sub>, Cu( $\text{ClO}_4$ )<sub>2</sub> ve Zn( $\text{ClO}_4$ )<sub>2</sub>'ın reaksiyonundan elde edilen komplekslerin spektrumları incelendiğinde, spektrumlarda ligandlardan yola çıkılarak elde edilen komplekslere benzer şekilde  $-\text{OH}$  gruplarının gerilme titreşimlerine rastlanmamıştır. Ayrıca alifatik köprülü  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazları kullanılarak elde edilen komplekslerde olduğu gibi  $\text{ClO}_4^-$  grupları da yine bu komplekslerin IR spektrumlarında 1038  $\text{cm}^{-1}$  ile 1092  $\text{cm}^{-1}$  arasında şiddetli bir pik olarak gözlenmektedir. Komplekslerde  $\text{C}=\text{O}$  ve  $\text{NH}_2$  gerilme titreşimlerine ait piklerin gözlemlenmemesi metal templateli ortamda  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazı ligandlarının oluşumuyla beraber koordinasyon bileşiklerinin meydana geldiğini göstermektedir.  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin gerilme bandları zayıf alana kayarak Ni(II) kompleksleri için sırasıyla 1606, 1598, ve 1593  $\text{cm}^{-1}$ 'de; Cu(II) kompleksleri için 1600, 1596 ve 1597  $\text{cm}^{-1}$ 'de; Zn(II) kompleksleri içinse, 1601, 1597 ve 1608  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>'de ortaya çıkmıştır. Karakteristik N-O grubu ise Ni(II) kompleksleri için yine sırasıyla 1016, 1015 ve 969 cm<sup>-1</sup>'de ortaya çıkmıştır. Cu(II) ve Zn(II) komplekslerine ait diğer pikler ise çizelgede verilmiştir. Sentezlenip karakterize edilen alifatik köprülü N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarından elde edilen metal komplekslerinin IR verileri ile metal template yöntemiyle izole edilen komplekslerin IR verileri karşılaştırıldığında, koordinasyona girme bölgeleri benzer ligandlar kullanarak her iki yöntem ile sentezlenen komplekslerin IR spektrumlarının oldukça benzer olduğu görülmektedir. Bu durum metal template yöntemiyle N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları içeren komplekslerin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir (Ek 18-26).

Tüm kompleksler fiziksel analizler, elementel analiz ve IR spektrum sonuçları ile birlikte ele alındığında N<sub>4</sub> tipi Schiff bazlarının N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> dönor atomlu dianyonik ligand olarak davranıp trinükleer kompleksler oluşturduğu görülmüştür (Karaböcek vd., 2006; Maity vd., 2008).

Çizelge 3.3. Ligandların Bazı Karakteristik IR Değerleri (cm<sup>-1</sup>)

Bileşik	-OH	v(NH <sub>2</sub> )	(C-H) <sub>Alif</sub>	v(C=O)	v(C=N)	N-O	C-O	v(C=N-N=C)	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
<b>I</b>	3268	-	2893	1676	1596	984	1240	-	
<b>II</b>	3217	-	-	1672	1587	984	1248		
<b>III</b>	3119	-	2994	1675	1601	978	1248	-	
<b>IV</b>	3265	-	-	1669	1617	983	1253		
<b>V</b>	3304	-	-	1669	1600	1001	1269		
<b>K1</b>	-	-	-	-	1540	-	-	-	-
<b>K2</b>	-	-	-	-	1538	-	-	-	-
<b>K3</b>	-	-	2920	-	1542	-	-	-	-
<b>K4</b>	-	-	-	-	1544	-	-	-	-
<b>H<sub>2</sub>L<sup>1</sup></b>	3290	-	2959	-	1601	1009	1260	-	-
<b>H<sub>2</sub>L<sup>2</sup></b>	3425	-	2923	-	1608	998	1265	-	-
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3050	-	998	1587	1065		
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2922	-	998	1597	1057		
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2950	-	1012	1594	1058		
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3041	-	1010	1591	1067		
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2897	-	1009	1590	1058		
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3068	-	1009	1589	1060		
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2921	-	1016	1606	1065		
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2922	-	1012	1600	1041		
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2920	-	1013	1601	1038		
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2936	-	1015	1598	1038		
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2937	-	1017	1596	1065		
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	2938	-	1018	1597	1092		
<b>[Ni<sub>3</sub>(L<sup>5</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3056	-	969	1593	1073		
<b>[Cu<sub>3</sub>(L<sup>5</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3060	-	968	1597	1054		
<b>[Zn<sub>3</sub>(L<sup>5</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	3056	-	963	1608	1046		

### 3.4 <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

Sentezlenen yeni bileşiklerin DMSO'de alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları (Ek 27-44) değerlendirilerek Çizelge 3.4.'de verilmiştir. Literatüre göre sentezlenen başlangıç maddelerinden karşılaştırma amacıyla IV, V ve VI numaralı bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları alınmıştır.

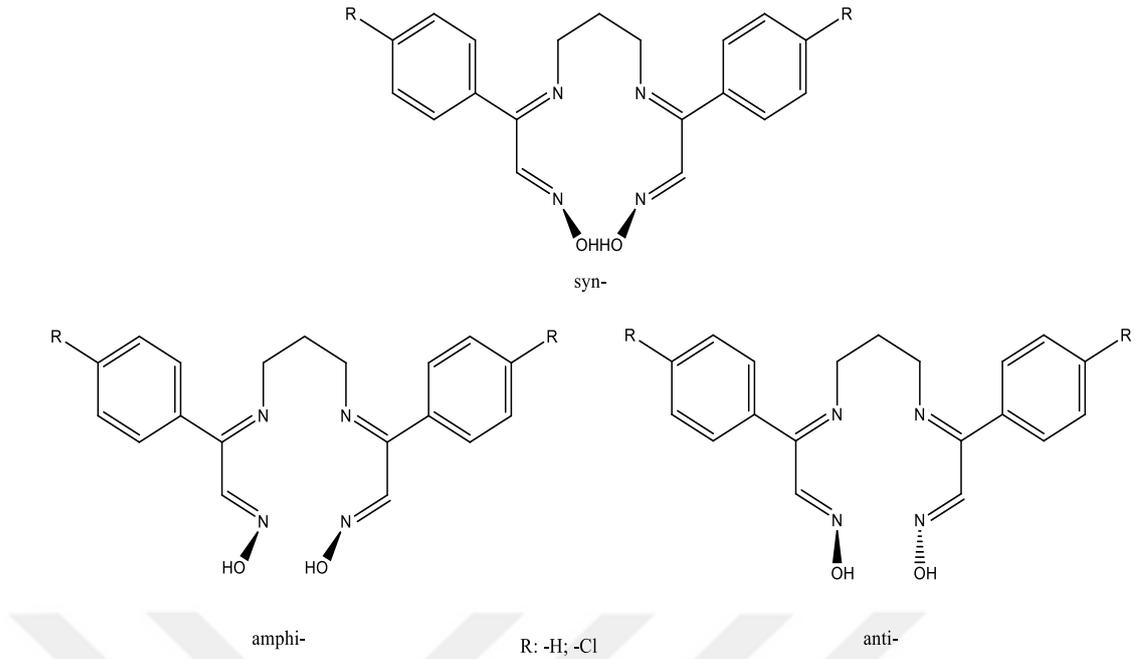
**IV ve V** numaralı başlangıç maddelerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 12,57 ve 12,78 ppm'de gözlemlenen singlet pikler sırasıyla **IV** ve **V** numaralı bileşiklerin yapısındaki hidroksil gruplarına aittir. Oksim bileşiğinde HC=N grubundaki hidrojen beklendiği gibi yüksek frekansta sırasıyla 8,05 ve 8,22 ppm'de tekli pik olarak çıkmıştır. 1,4-disubstitue **IV** numaralı bileşiğin aromatik hidrojenlerine ait pikler iki hidrojenlik dubletin dubleti olarak 7,06 ve 8,03 ppm arasında gözlenmiştir. Aynı bileşiğin –OCH<sub>3</sub> grubuna ait uyarılma 3,86 ppm'de üç hidrojen atomuna karşılık gelen tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. Naftil grubu içeren **V** numaralı bileşiğin aromatik protonları ise sırasıyla, 7,66 ppm'de 2H'lik çoklu, 8,02 ppm'de 3H lik çoklu, 8,12 ppm'de 1H'lik dublet ve 8,22 ppm'de 1H'lik singlet olarak gözlenmiştir (Colak vd., 2009; Colak vd., 2010; Coskun vd., 2007; Ucan vd., 1990) (Ek 27-28).

N<sub>4</sub> tipi Schiff bazlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde sentezlenen her iki oksim türevinde de, yapısında iki oksim grubu içeren bileşiklerde görülmesi mümkün olan, -OH grubunun konumlanmasından kaynaklanan ve *syn-*, *anti-* ve *amphi-* izomer türevleri şeklinde bulunduğunu göstermiştir (Şekil 3.1.).

H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> ligandının <sup>1</sup>H-NMR spekturumunda (Ek 33-36)) 1,84 ve 1,97 ppm'de oranları 2:0,8 (%79:%21) olan iki pentet pik gözlenmiştir. Alifatik yapıdaki bu –CH<sub>2</sub> grubu ve aynı zamanda –C=N grubuna komşu diğer alifatik –CH<sub>2</sub> grupları ise kütlece oranı yüksek olan izomerde 3,26 ppm'de 4H'lik triplet pik olarak gözlemlenirken; kütlece oranı düşük olan izomerde sırasıyla 3,41 ve 3,66 ppm'de ikişer hidrojenlik triplet pikler halinde ayrı ayrı rezonansa gelmiştir. Benzer şekilde amin grubuna komşu –CH, *anti-* izomer (%79) yapısında 7,79 ppm'de iki hidrojenlik singlet pik verirken, *syn-* izomer (%21) yapısında, 7,88 ve 8,28 ppm'de birer hidrojenlik singlet pikler olarak ortaya çıkmıştır. Bunun yanında –OH grubu her iki izomer için iki hidrojenlik yayvan singlet olarak 11,75 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik protonların rezonansları hem *syn-* hem de *anti-* izomer için ayrıntılı olarak çizelgede verilmiştir.

$H_2L^2$  ligandının  $^1H$ -NMR spektrumunda (Ek 37-41),  $H_2L^1$  ligandından farklı olmak üzere oranları, 2:1,60:0,5 olan üç izomer gözlenmiştir (Şekil 3.2-3.3). Spektrum ayrıntılı incelendiğinde benzer şekilde bulunma oranlarına göre sırasıyla 1,96; 1,83 ve 2,07 ppm’de iki hidrojene karşılık gelen pentetler gözlenmiştir. İmin grubuna komşu alifatik  $-CH_2$  grupları *amphi*- izomerinde (%48,78) 3,41 ve 3,64 ppm’de ikişer hidrojenlik triplet pikler halinde ortaya çıkarken, *anti*- ve *syn*- izomerde 3,25 ppm (%39) ve 3,78 ppm’de (%12,22) dört hidrojene karşılık gelen triplet pikler olarak gözlenmiştir. Oksim grubuna komşu  $-CH$  gurubu ise *amphi*- izomerde ayrı ayrı 7,86 ve 8,03 ppm’de birer hidrojene denk gelen iki ayrı singlet olarak rezonansa gelirken diğer iki izomer için ayrı ayrı 7,78 ve 8,33 ppm’de ikişer hidrojene karşılık gelen singlet pikler olarak gözlenmiştir.  $-OH$  grupları ise bulunma yoğunluğuna göre sırasıyla 11,79 ppm, 12,01 ppm’de ikişer hidrojenlik singletler ve *amphi*- izomer için birer hidrojenlik singletler olarak gözlenmiştir. Bileşiğin 1,4-disubstitue olması sebebiyle aromatik hidrojenler dublet-dublet halinde spektrumda gözlenmiş olup bu protonlara ait pikler ayrıntılı olarak Çizelge 3.4.’te verilmiştir.

$H_2L^1$  ligandının  $Ni(ClO_4)_2$  tuzu ile elde edilmiş kırmızı kare düzlem kompleksinin  $^1H$ -NMR spektrumunda (Ek 42-44)  $-OH$  grubuna ait pik gözlenmemiştir. Bunun yanında oksim grubuna komşu  $-HC=N$  grubu protonları 8,56 ppm’de dört hidrojenlik singlet olarak rezonansa gelmiştir. İsonitrosoasetofenon halkasındaki aromatik hidrojenler 7,67 ppm’de yirmi hidrojene denk gelen multipler olarak gözlenmiştir. Bunun yanında imin grubuna komşu  $-CH_2$  grubu 3,89 ppm’de sekiz hidrojenlik bir multipler olarak ortaya çıkarken merkezdeki  $-CH_2$  grubu ise dört hidrojenlik bir multipler pik olarak 1,87 ppm’de gözlemlenmiştir. Bu değerler serbest halde çözelti ortamında üç izomer karışımı halinde bulunan ligandın  $Ni(II)$  iyonu ile koordinasyona tek tip izomer formunda girdiğini göstermektedir.



**Şekil 3.1. Sentezlenen Ligandların *syn*-, *anti*- *amphi*- İzomer Formları**

**Çizelge 3.4. Ligandların Bazı Karakteristik <sup>1</sup>H-NMR Değerleri (δppm)**

	IV	V	H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
-OH	12,78 (s, 1H)	12,57 (s, 1H)	11,75 (s, 2H) 11,75 (s, 2H)	11,79 (s, 2H) 12,01 (s, 2H) 11,79/ 12,01 (s, 1H + 1H)	-
-NH <sub>2</sub> <u>HC=N</u>	- 8,73 (s, 1H)	- 8,05 (s, 1H)	- 7,79 (s, 2H) 7,88/ 8,28 (s, s; 1H + 1H)	- 7,86/ 8,03 (s, 1H+ 1H) 7,78 (s, 2H) 8,33 (s, 2H)	- 8,56 (s, 2H)
(Ar-H)	8,22 (s, 1H) 8,12 (d, 1H) 8,02 (m, 3H) 7,66 (m, 2H)	8,03 (d, 2H) 7,06 (d, 2H)	7,12/ 7,39 (m,m; 4H+ 6H) 7,19/ 7,43/ 7,54 (d, m,d; 2H+ 6H+ 2H)	8,00/ 7,62/ 7,45 (d,d,m; 2H+2H+4H) 7,18/ 7,48 (d,d; 4H+ 4H) 7,54/ 7,21 (d,d; 4H+ 4H)	7,67 (m, 10H)
-CH <sub>2</sub> - <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</u>	-	-	1,84 (p, 2H) 1,97 (p, 2H)	1,96 (p, 2H) 1,83 (p, 2H) 2,07 (p, 2H)	1,87 (m, 2H)
- <u>CH<sub>2</sub></u> - <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</u>	-	-	3,26 (t, 4H) 3,66/ 3,41 (t,t; 2H+ 2H)	3,41/ 3,64 (t, 2H + 2H) 3,25 (t, 4H) 3,78 (t, 4H)	3,89 (m, 4H)
-O- <u>CH<sub>3</sub></u> / - O- <u>CH<sub>2</sub></u>	-	3,86 (s, 3H)	-	-	-

### 3.5 <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

Sentezlenen yeni bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR (Decoupled) spektrumları (Ek 45-50) değerlendirilerek gözlenen karakteristik pikler Çizelge 3.5.'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR (Decoupled) Spektrum Verileri (ppm)

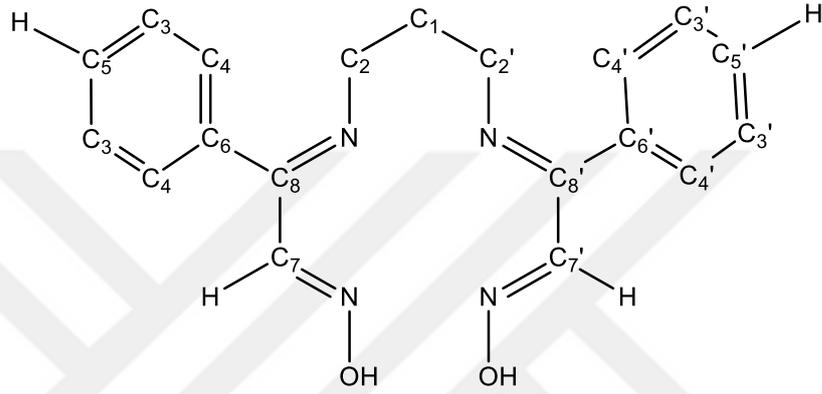
No	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	32,09- 32,45	49,84- 49,98- 51,09- 51,15	127,83-127,94-127,99- 128,19-128,27-128,48- 128,67-128,73-128,86- 129,46-129,85-130,08			135,13- 135,21- 139,04- 139,16	143,55- 143,61- 152,45- 152,57	160,45- 160,62- 165,75- 165-84
H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	32,64- 32,28- 31,99	51,28- 51,18- 51,11- 50,08- 49,91- 49,64	126,14-127,49-128,22- 128,30-128,57-128,83- 128,91-129,02-130,04- 130,10-130,50-130,61- 131,28-133,49-133,52- 133,77-133,84-133,88			134,67- 135,15- 135,38- 137,75- 137,89- 139,85	152,32- 152,19- 143,97- 143,89- 143,18- 143,12	168,82- 164,65- 164,70- 160,05- 159,51- 159,70

N<sub>4</sub> tipi Schiff bazlarının <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelendiğinde sentezlenen her iki oksim türevinde <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında olduğu gibi, -OH grubunun konumlanmasından kaynaklanan ve *syn*-, *anti*- ve *amphi*- izomer türevlerine rastlanmıştır.

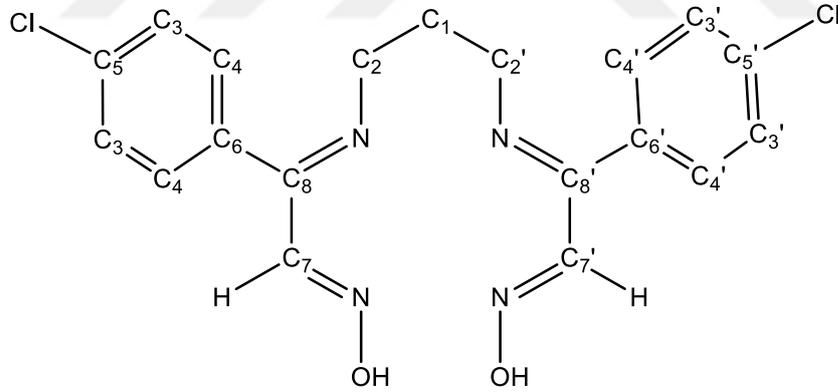
H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> ligandının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek 45) alifatik yapıdaki -CH<sub>2</sub> grubu (C1) <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda açıklandığı gibi *syn*- ve *anti*- formları için ayrı ayrı 32,09 ve 32,45 ppm'de iki pik gözlenmiştir. Benzer şekilde diğer alifatik -CH<sub>2</sub> (C2 ve C2') grupları ise C=N grubuna komşu olmasından dolayı her iki izomer ve her iki C atomu için ayrı ayrı 49,84 ve 49,98; 51,09 ve 51,15 ppm'de rezonansa gelmiştir. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> ligandının C7 ve C8 (C7' ve C8') numaralı imin grubu karbon atomları her iki izomer için ikişer pik vererek 143,55 ve 143,61; 152,45 ve 152,57 ppm ve 160,45 ve 160,62; 165,75 ve 165-84 ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasının diğer karbonları (C3-C4-C5-C6-C3'-C4'-C5'-C6') 127,83-139,16 ppm arasında rezonansa gelmiştir ve bu değerler Çizelge 3.5.'de verilmiştir (Şekil 3.2.)

H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> ligandının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek 46) H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> ligandının <sup>13</sup>C-NMR spektrumundan farklı olarak bileşikte *syn*-, *anti*- ve *amphi*- izomer türevi bulunmasından kaynaklanan üçer adet pik gözlenmiştir. Bu sebeple C1 numaralı alifatik karbon atomu her üç izomer için sırasıyla 32,64, 32,28 ve 31,99 ppm'de pik

verdiği görülmüştür. İmin grubuna komşu olan alifatik –CH<sub>2</sub> grupları ise (C2 ve C2') azot atomuna komşu olmalarından dolayı 51,28, 51,18, 51,11, 50,08, 49,91 ve 49,64 ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Bileşiğin diğer bir karakteristik pik olan imin karbonları C7 (C7') ve C8 (C8') sırasıyla 134,67, 135,15, 135,38, 137,75, 137,89 ve 139,85 ppm ve 168,82, 164,65, 164,70, 160,05, 159,51 ve 159,70 ppm'de her üç izomer için üçer pik görülmektedir. Benzen halkasındaki diğer karbon atomları (C3-C4-C5-C6-C3'-C4'-C5'-C6') ise 126,14-139,85 ppm arasında gözlenmiş ve değerler çizelgede ayrıntılı bir şekilde vermiştir (Şekil 3.3.).



Şekil 3.2. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Ligandının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu Yapısı



Şekil 3.3. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Ligandının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu Yapısı

### 3.6 UV-vis. Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerinin DMF'de alınan UV-vis. spektrumları incelendiğinde, ligandların bir komplekslerin ise ortalama ikişer tane elektronik geçiş gösterdikleri görülmektedir (Çizelge 3.6.). Gözlenen en kısa dalga boylu absorbanların 270 nm

civarında gözlenen geniş ve şiddetli absorbanların  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişlerine ait olduğu tahmin edilmektedir. 300-350 nm arasında gözlenen absorbanların ise  $n \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişlerine aittir.

Komplekslere ait UV-vis. spektrumları ile ligandların UV-vis. spektrumları karşılaştırıldığında, ligandlarda gözlenen  $\lambda_{max}$  bandların komplekslerin spektrumlarında mavi bölgeye doğru kaymalar gösterdikleri gözlenmiştir. Görünür bölgede gözlemlenen (400-440 nm arası) geçişler ise komplekslerin yük transfer (CT) geçişlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Komplekslerde gözlemlenen diğer pikler ise ligand içi elektronik geçişlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Gok ve Bekaroglu, 1981; Gup ve Kırkan, 2005; Gup ve Kırkan, 2006).

**Çizelge 3.6. Sentezlenen Bileşiklerin UV-vis Spektrumu Verileri**

No:	Bileşik	Çözücü	Dalgaboyu (nm.)
1	H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	DMF	270
2	H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	DMF	271
3	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272; 287 (omuz), 314 (omuz); 440
4	[Cu <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272; 294
5	[Zn <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	271
6	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	273; 287 (omuz), 315 (omuz); 442
7	[Cu <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272; 296
8	[Zn <sub>3</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	271
9	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272; 316; 441
10	[Cu <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	273; 298
11	[Zn <sub>3</sub> (L <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	271
12	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272; 305; 449
13	[Cu <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	272;327
14	[Zn <sub>3</sub> (L <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	281
15	[Ni <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	279; 325; 448
16	[Cu <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	271; 312 (omuz); 353(omuz)
17	[Zn <sub>3</sub> (L <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	271

### 3.7 Kütle Spektrumları

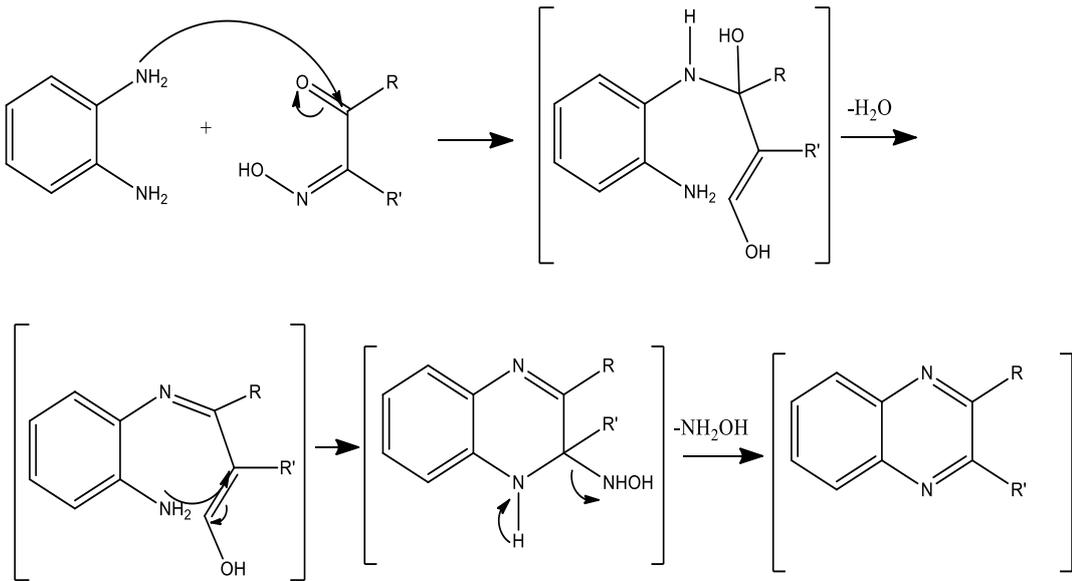
Sentezlenen bazı komplekslerin MALDİ-TOF kütle spektrumları (Ek 54-56) incelendiğinde [Ni<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> kompleks bileşiğinin 1043.85 (M<sup>2+</sup>)  $m/z$  gözlemlenen piki molekül iyon pikidir ve NMR sonuçlarının gösterdiği molekül formülüyle uyum içindedir. Benzer şekilde diğer kompleks bileşiklerinin [Ni<sub>3</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ve [Ni<sub>3</sub>(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> kütle spektrumlarında gözlemlenen (M<sup>2+</sup>) pikleri sırasıyla;

1176,99 ve 1099,67  $m/z$ 'dir. Yapılan tüm analizleri ile verilen sonuçları destekleyen bu pikler kompleksleşme reaksiyonunu ispatlar niteliktedir.

### 3.8 Aromatik Köprülü N<sub>4</sub>-Tipi Schiff Bazlarının Eldesine Yönelik Çalışmalar

Tez çalışmasında yer alan bir diğer hedef molekülleri, aromatik köprülü N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı bileşiklerinin sentezlenerek koordinasyon bileşiklerinin izole edilmesidir. Bu amaçla 1,2-diaminobenzen ile isonitrosoasetofenon türevleri değişik ortam ve şartlarda tepkimeye sokulmuşlardır. Ancak deneysel kısımdaki şemada da gösterildiği gibi hedeflenen N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları yerine kinoksalin türevlerinin sentezlendiği tespit edilmiştir. İlgili reaksiyon sonucunda N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarının yerine kinoksalin türevlerinin oluşumu ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle ortaya konmuştur.

Bu amaçla bileşiklerin alınan IR spektrumlarında (Ek 6-9) aşağıda önerilen halka kapanması mekanizması (Şekil 3.4.) gereği yapıdan ayrılan hidroksilamin (-NH<sub>2</sub>OH) grubu kinoksalin türevi bileşiklerin spektrumlarında gözlenmemiştir. Tüm yapılarda görülen en belirgin pik yeni oluşan halkalarda meydana gelen C=N grubunun yaklaşık 1540  $cm^{-1}$ 'de ortaya çıkardığı gerilme titreşimleridir. Bileşiklerde gözlemlenen tüm pikler ayrıntılı olarak çizelgede verilmiştir (Chandra vd., 2009).



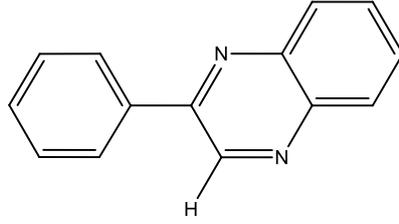
Şekil 3.4. Sentezlenen Kinoksalin Türevi Bileşiklerin Sentez Mekanizması

p- substitüe isonitrosoasetofenon bileşiklerinin 1,2-diaminobenzen ile N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı oluşturmak amacıyla çıkılan reaksiyonundan elde edilen kinoksalin türevi bileşiklerin (Şekil 3.5.-3.8) <sup>1</sup>H-NMR spektrumları (Ek 29-32) incelendiğinde tüm yapılarda ortak olan HC=N grubunun yaklaşık 9,5 ppm civarında singlet pik olarak çıktığı gözlemlenmiştir. Dört liganttan farklı olarak K2 ligandının p-pozisyonunda bulunan –CH<sub>3</sub> grubu 2,42 ppm’de singlet pik olarak ortaya çıkmıştır. Yapılardaki diğer tüm pikler yaklaşık 8,5 ppm ile 7,5 ppm arasında gözlemlenmiştir. Halkalara ait aromatik hidrojenler her bir bileşik için sırasıyla 8,34-7,60 ppm; 8,26-7,42 ppm; 8,33-7,63 ppm ve 8,97-7,64 ppm’de gözlenmiş ve tüm piklerin ayrıntıları Çizelge 3.7.’te verilmiştir. Yapılarda oksim grubuna ait hidroksil (-OH)’in gözlenmemiş olması ve hidrojen atomu sayıları göz önüne alındığında p-substitüe isonitrosoasetofenon türevlerinin o-fenilendiamin grubu ile 2:1 oranında N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı bileşiklerini oluşturmadığı, 1:1 oranında katılıp altılı halka meydana getirdiğini göstermektedir.

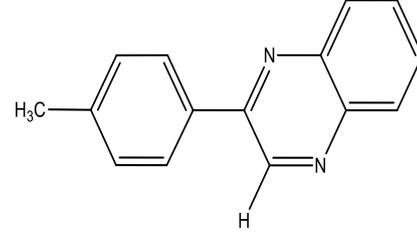
**Çizelge 3.7. Ligandların Bazı Karakteristik <sup>1</sup>H-NMR Değerleri (δppm)**

	K1	K2	K3	K4
-OH	-	-	-	-
HC=N	9,59 (s,1H)	9,57 (s,1H)	9,56 (s,1H)	9,76 (s,1H)
(Ar-H)	8,34 (d, 2H) 8,15 (t, 2H) 7,88 (p, 2H) 7,60 (t, 3H)	8,26 (d,2H) 8,13 (t, 2H) 7,86 (p, 2H) 7,42 (d, 2H)	8,33 (d, 2H) 8,10 (d, 2H) 7,86 (p, 2H) 7,63 (d 2H)	8,97 (d, 1H) 8,48 (d, 1H) 8,12 (m, 4H) 8,00 (d, 1H) 7,87 (m, 2H) 7,64 (m, 2H)
-CH <sub>3</sub>	-	2,42 (s,3H)	-	-

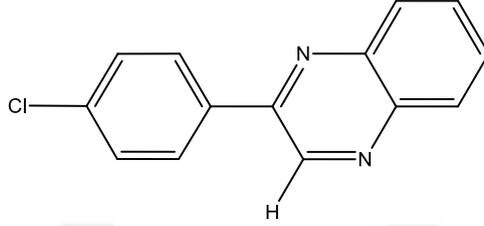
Sentezlenen kinoksalin türevi yeni bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR (Decoupled) spektrumları (Ek 47-50) değerlendirildiğinde tüm yapılarda meydana gelen yeni halkadaki C=N grubuna komşu dört C atomunun yaklaşık 150-140 ppm arasında rezonansa geldiği gözlemlenmiştir. Spektrumlarda gözlenen diğer pikler ise aromatik halkadaki C atomlarına ait olup 135 ile 125 ppm arasında pik verdiği görülmüştür. Yapılarda gözlenen bu düşük kimyasal kayma değerleri yapının amaçladığımız gibi p-substitüe isonitrosoasetofenon türevlerinin o-fenilendiamin ile 2:1 oranda değil, halka oluşturacak şekilde 1:1 oranda reaksiyon verdiğini kanıtlar niteliktedir. Tüm bileşiklerden farklı olarak K2 bileşiğinin p-pozisyonunda bulunan -CH<sub>3</sub> grubu beklenildiği gibi 20,95 ppm’de rezonansa gelmiştir.



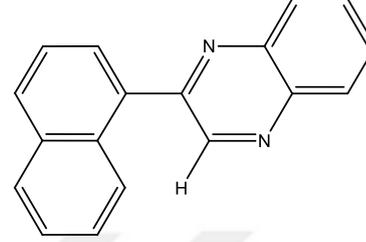
Şekil 3.5. K1 Bileşiğinin Yapısı



Şekil 3.6. K2 Bileşiğinin Yapısı



Şekil 3.7. K3 Bileşiğinin Yapısı



Şekil 3.8. K4 Bileşiğinin Yapısı

Sentezlenen bu bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde K2 bileşiğin 221.10 ( $M^+$ )  $m/z$  gözlemlenen piki molekül iyon pikidir ve NMR sonuçlarının gösterdiği molekül formülüyle uyum içindedir. Benzer şekilde diğer bileşiklerin (K1, K3 ve K4) kütle spektrumlarında (Ek 51-53) gözlemlenen ( $M^+$ ) pikleri sırasıyla; 207,09, 241,05 ve 257,10  $m/z$ 'dir. NMR analizleri ile verilen sonuçları destekleyen bu pikler halkalaşma reaksiyonunu ispatlar niteliktedir. Diğer bileşiklerin kütle spektrumları Ek 51-53'te verilmiştir.

### 3.9 DNA Bağlanma

UV-vis. absorpsiyon spektroskopisi, hem DNA stabilitesi hem de küçük moleküllerle etkileşiminin belirlenmesinde kullanılan en basit ve en etkili tekniktir. UV-vis absorpsiyon spektroskopisi ile DNA-ilaç etkileşimlerinin çalışılması prensibi, ilacın ya da DNA'nın absorpsiyon özelliklerindeki değişiminin izlenmesi esasına dayanır. DNA ile ilaç arasında bir etkileşim olup olmadığının belirlenmesinin en basit yolu, serbest molekül ile DNA'ya bağlı molekülün max absorpsiyonundaki değişimin gözlenmesidir. İlaç-DNA arasındaki etkileşim genellikle birbirinden farklı

olan, serbest ligandın UV-absorbsiyon spektrumu ile ligand-DNA kompleksinin spektrumunun karşılaştırmasıyla belirlenir. Bileşiklerin interkalasyonla bağlanması, genellikle hipokromizm ve batokromizm (kırmızıya kayma) ile sonuçlanır. Çünkü interkalative mod, aromatik kromofor grup ile DNA baz çiftleri arasında istiflenme etkileşimi içerir ve genellikle hipokromizimin ölçüsü interkalative etkileşimin gücü ile doğru orantılıdır. Bu elektronik etkileşimin gücünün DNA bazları ile kromofor grup arasındaki uzaklığın küpü kadar azalması ile düşmesi beklenir. DNA bazları ile interkale olmuş ligand arasındaki uzaklığın azalması hipokromizmi ortaya çıkarır. Dolayısıyla bu, DNA bazlarının  $\pi$  elektronları ile bileşiğin  $\pi$  elektronlarının kombinasyonu ile orantılıdır. Sonuç olarak  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçiş enerji seviyesinin azalması kırmızıya kaymaya sebep olur. Bu da hipokromik etkiye katkıda bulunur.

DNA ve bileşik arasında elektrostatik etkileşim olduğu durumda, kompleks-DNA etkileşimi meydana geldikten sonra DNA yapısında ve konformasyonunda meydana gelen değişiklikler hiperkromik etki olarak gözlemlenir. Hiperkromik etki, DNA'nın denatürasyonu üzerine absorbandsındaki artış olarak açıklanır. Çift sarmal DNA, istiflenme etkileşimi hidrojen bağları ve komplementer bazlar arasındaki hidrofobik etkileşimler ile bir arada tutulur. DNA çift sarmal denatüre ajanlar ile muamele edildiğinde, yapıyı bir arada tutan etkileşim kuvveti bozulur. Çift sarmal yapı rastgele sarmal yapıya dönüşmüş iki tek zincire ayrılır. Bu anda, baz-baz etkileşimi azalacak, serbest formdaki bazlar ve komplementer bazlar arasında hidrojen bağları oluşmaması nedeniyle DNA çözeltisi UV absorbandsı artacaktır. Sonuç olarak, tek zincir DNA konsantrasyonu, aynı konsantrasyondaki çift zincir DNA'dan % 40 daha yüksek olacaktır. Ayrıca, hiperkromik etki, DNA'ya omurgasında bulunan fosfat gruplarından elektrostatik etkileşim ile bağlanan ve böylece DNA'nın ikincil yapısında bir daralma ve zarara sebebiyet veren katyonlar varlığında da oluşabilir. Hiperkromik etki DNA'nın daha fazla bazının açığa çıktığı kısmen sarmal olmayan heliks yapısı ya da dışa bağlanma (elektrostatik etki) ile ilişkilendirilebilir. Daha zayıf bir etkileşim varsa, hipokromik ya da hiperkromik etki spektral profillerde herhangi önemli bir kayma olmaksızın yine de gözlenebilir (Sıddıqı vd., 2006; Sirajuddin vd., 2013)

Bazı küçük bileşikler, Van der Walls etkileşimleri ve hidrojen bağlarıyla DNA'nın minör oyuğuna bağlanırlar. Minör oyuğa bağlanan ilaçlar, tipik olarak dönme veya

burkulma özelliğine sahip bağlarla birbirine bağlanmış pirol, furan yada benzen gibi çeşitli aromatik halkalar içerir. Minör oyuğa bağlanan ilaçlar genellikle, minör oyuğun eğrisine eş sarmalda kavisli ve dar şekilde olup Van der Walls etkileşimlerini düzenleyerek bağlanmayı kolaylaştırır. Hidrofobiklik ve/veya hidrojen bağları genellikle bağlanma proseslerinde önemli öğelerdir ve kararlılığı sağlar. İnterkalatörlerin aksine, oyuğa bağlanan ilaçlar DNA heliksinde ya çok az, ya da hiç düzenlemeye sebep olmazlar (Sirajuddin vd., 2013).

**Çizelge 3.8. Sentezlenen Bileşiklerin CT-DNA Bağlanma Sonuçları**

Kompleks	$\lambda_{max}$ (nm)		$\Delta\lambda$ (nm)	H (%)	$K_b(M^{-1})$	İsobestik Nokta (nm)
	Serbest	Bağlı				
$H_2L^1$	270.0	272.0	2.0	-21.36	$2.83 \times 10^3$	-
$H_2L^2$	271.0	273.0	2.0	-24.92	$2.00 \times 10^3$	-
$[Ni_3(L^1)_2](ClO_4)_2$	440.0 272.0	443.0 276.0	3.0 4.0	8.76 -18.30	$5.60 \times 10^4$ $1.25 \times 10^3$	297- 458
$[Cu_3(L^1)_2](ClO_4)_2$	272.0	276.0	4.0	-26.09	$1.29 \times 10^4$	290-303
$[Zn_3(L^1)_2](ClO_4)_2$	271.0	273.0	2.0	-18.18	$4.00 \times 10^3$	304
$[Ni_3(L^2)_2](ClO_4)_2$	441.0 273.0	445.0 278.0	4.0 5.0	12.53 -17.01	$9.00 \times 10^4$ $8.00 \times 10^4$	297-461
$[Cu_3(L^2)_2](ClO_4)_2$	272.0	277.0	5.0	-22.73	$1.75 \times 10^4$	285-300
$[Zn_3(L^2)_2](ClO_4)_2$	271.0	273.0	2.0	-42,60	$3.33 \times 10^3$	304
$[Ni_3(L^3)_2](ClO_4)_2$	316.0 272.0	311.0 275.0	5.0 3.0	8.02 -21.14	$7.50 \times 10^4$ $8.00 \times 10^4$	303-461
$[Cu_3(L^3)_2](ClO_4)_2$	273.0	275.0	2.0	-30.22	$7.00 \times 10^4$	297-323
$[Zn_3(L^3)_2](ClO_4)_2$	271.0	273.0	2.0	-46.89	$3.33 \times 10^3$	310
$[Ni_3(L^4)_2](ClO_4)_2$	306.0 279.0	302.0 282.0	4.0 3.0	6.74 -1.14	$1.20 \times 10^5$ $6.00 \times 10^4$	296
$[Cu_3(L^4)_2](ClO_4)_2$	272.0 327.0	274.0 325.0	2.0 2.0	-27.87 14.05	$1.00 \times 10^5$	298-295
$[Zn_3(L^4)_2](ClO_4)_2$	281.0	273	8.0	-28.41	$4.00 \times 10^3$	297-290
$[Ni_3(L^5)_2](ClO_4)_2$	325.0 272.0	321.0 277.0	4.0 5.0	11.72 -18.75	$1.00 \times 10^5$ $1.00 \times 10^4$	295-474
$[Cu_3(L^5)_2](ClO_4)_2$	271.0	274.0	3.0	-31.13	$5.00 \times 10^5$	307
$[Zn_3(L^5)_2](ClO_4)_2$	271.0	274.0	3.0	-23.52	$1.25 \times 10^3$	289

\*- ; hiperkromizm, +; hipokromizm

Ligand ve komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 3.8.'de verilmiştir. Beklenildiği gibi kompleksler, ligandlar ile kıyaslandığında daha yüksek bağlanma aktivitesi göstermiştir. Kompleksler serbest haldeyken gösterdikleri maksimum absorbanlarının değişimlerine göre değerlendirilmiştir. Tüm kompleksler 272 nm civarında maksimum absorban göstermiş ve artan DNA konsantrasyonlarında komplekslerin verdiği maksimum absorban şiddeti de bu artış ile doğru orantılı olarak artma göstermiştir. Ayrıca DNA ile ilavesi ile dalga boyları batokromik kayma göstererek 3 ila 5 nm arasında değişim göstermiştir. Öte yandan UV-vis spektrumunda birden fazla pik veren trinükleer Ni(II) komplekslerinin diğer absorbanları incelendiğinde değişiklikler gözlenmiştir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin 440 nm civarında gözlemlenen pikleri DNA ilavesiyle birlikte spektral profillerindeki değişiklik kırmızı dalga boylarına doğru iken absorban şiddetlerinde hipokromizm gözlenmiştir. Buna karşın  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin 320 nm civarında gözlemlenen maksimum absorban şiddeti ise DNA konsantrasyonunun artmasıyla birlikte azalırken dalga boyundaki kayma maviye doğru değişmiştir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde 440 nm civarlarındaki pikte hipokromizmle birlikte meydana gelen batokromik kayma bağlanmanın interkalasyon olduğunu göstermektedir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin 320 nm civarındaki hipokromizmle gözlenen hipsokromik kayma ise bu komplekslerdeki bağlanmanın elektrostatik olduğunu göstermektedir. Ayrıca hemen hemen tüm komplekslerde gözlenen iki izobestik nokta bağlanmanın iki noktalı olduğunu ortaya koymaktadır (Ek 59-63).

Cu(II) komplekslerinin bağlanma grafikleri incelendiğinde p-kloroisnitrosoasetofenon ve isonitrosoasetofenon grubu içeren türevleri için 272 nm'de bir maksimum absorban gösterdiği görülmüştür. 272 nm civarında pik veren bir diğer kompleks olan  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi bu pikin yanında bir de 327 nm' de soğurum yapmıştır. Metil ve naftil grubu içeren diğer iki Cu(II) kompleksi ise serbest halde sırasıyla 273 ve 271 nm'de pik vermiştir. Artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle komplekslerin spektrumlarında genel olarak hiperkromizm gözlenmiştir. Bundan farklı olarak  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin 327 nm'de gözlemlenen absorbanının % 14.05'lik hipokromik etki ve 2 nm'lik (maviye kayma) spektral bant değişikliği ile CT-DNA ile bağlanma etkileşimi göstermiştir. Bunun

yanında aynı kompleksin 272 nm'deki pikinin absorpsiyon şiddeti hiperkromizm yönünde değişirken dalga boyundaki kayma kırmızı yönünde ve yine 2 nm'dir. Kompleks-DNA etkileşimi sonucu spektrumda 295 ve 298 nm' de iki isobestik nokta meydana gelmiştir ve bu ikili bir bağlanma modunu ifade etmektedir.

$[Cu_3(L^1)_2](ClO_4)_2$  ve  $[Cu_3(L^2)_2](ClO_4)_2$  kompleksleri sırasıyla %26,09 ve %22,73'lük hiperkromik etki ve sırasıyla 4 ve 5 nm'lik (kırmızıya kayma) spektral bant değişikliği ile CT-DNA ile bağlanma etkileşimi göstermiştir. Grafikler dikkatli incelendiğinde yaklaşık 300 nm bölgesindeki piklerin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca bileşikler 290 ve 285 nm' de isobestik nokta oluşmuştur.

$[Cu_3(L^3)_2](ClO_4)_2$  kompleksinin bağlanma grafiği incelendiğinde serbest kompleksin 273 ve yaklaşık 300 nm'de iki max absorpsiyon gösterdiği görülmektedir. Serbest haldeki komplekse CT-DNA'nın ilave edilmeye başlanmasıyla her iki pik şiddeti gözle görülür bir şekilde hiperkromizm yönünde artmıştır. DNA konsantrasyonun artmaya devam etmesiyle kompleksin 273 nm'deki max absorpsiyon piki hiperkromizim göstermeye devam ederken 300 nm'deki pikin neredeyse değişmediği gözlenmiştir. Bu pikin dalga boyunun kırmızı yönünde değişmesinin aksine 273 nm'de gözlemlenen pikin 2 nm'lik bir değişimle kırmızıya kaydığı görülmüştür. 273 nm'deki pikin hiperkromizm şiddeti %30,22 olarak hesaplanmıştır. Kompleks-DNA etkileşimi sonucu 297 ve 323 nm'de iki isobestik nokta meydana gelmiştir.

$[Cu_3(L^5)_2](ClO_4)_2$  kompleksinin bağlanma profili incelenirken serbest komplekste 271 nm'de bir maksimum absorpsiyon piki, 312 ve 353 nm'de iki omuz gözlenmiştir. CT-DNA ilavesiyle absorpsiyon şiddeti artarak 271 nm'e gözlemlenen pik 3 nm'lik bir batokromik değişiklik göstererek 274 nm'ye kaymıştır. Kompleksin görünür bölgedeki piki kaybolmazken şiddeti benzer şekilde artmıştır. Kompleks biri görünür bölgede olmak üzere (yaklaşık 380 nm) iki isobestik nokta meydana gelmiştir (Ek 64-68).

Zn(II) komplekslerinin spektral profili incelendiğinde yapısında metoksi grubu bulunan  $[Zn_3(L^4)_2](ClO_4)_2$  kompleksi dışında tüm Zn(II) komplekslerinin 271 nm'de tek pik verdiği gözlemlenmiştir. DNA ilave edilmesiyle komplekslerin absorpsiyon şiddetleri hiperkromizm yönünde değişmiştir.  $[Zn_3(L^1)_2](ClO_4)_2$ ,  $[Zn_3(L^2)_2](ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^3)_2](ClO_4)_2$  komplekslerinin 271 nm dalga boyunda ortaya çıkan maksimum pikleri 273 nm'ye kaymıştır. Komplekslerin hiperkromizm şiddetlerindeki değişim

sırasıyla %18,18, %42,60 ve %46,89 olarak hesaplanmıştır. Kompleksin DNA ile etkileşimi sonucu birer isobestik nokta oluşmuştur. Bunlar sırasıyla: 304, 304 ve 310 nm'dir. 271 nm'de maksimum absorbands gösteren bir diğer Zn(II) kompleksi ise  $[Zn_3(L^5)_2](ClO_4)_2$  kompleksidir. Kompleksin maksimum absorbandsı, dalga boyundaki 3 nm'lik kırmızıya kayma ile birlikte hiperkromizm yönünde değişmiştir. Ve bu değişimin şiddeti %23,52 olarak ölçülmüştür. 289 nm'de meydana gelen isobestik nokta ise  $[Zn_3(L^5)_2](ClO_4)_2$ -DNA kompleksi oluşumunu göstermektedir.  $[Zn_3(L^4)_2](ClO_4)_2$  kompleksinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde serbest kompleks ile DNA'ya bağlı kompleks arasında belirgin değişiklikler meydana geldiği görülmüştür. Serbest kompleksin 281 nm'de ortaya çıkan maksimum absorpsiyon piki hiperkromik etki ile 273 nm'ye kaymıştır. Bu hipsokromik kaymanın şiddeti %28,41 olarak hesaplanmıştır. İlk DNA ilavesi sonucu kompleksin spekturumunda 290 nm'de bir isobestik nokta meydana gelirken, daha sonraki DNA ilavelerinde yeni isobestik nokta 297 nm'de ortaya çıkmıştır (Ek 69-73).

Komplekslerin hesaplanan bağlanma sabitleri Çizelge 3.8.'de verilmiştir. Bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında  $[Ni_3(L^4)_2](ClO_4)_2$  kompleksinin en yüksek bağlanma aktivitesine sahip olduğu görülmektedir.

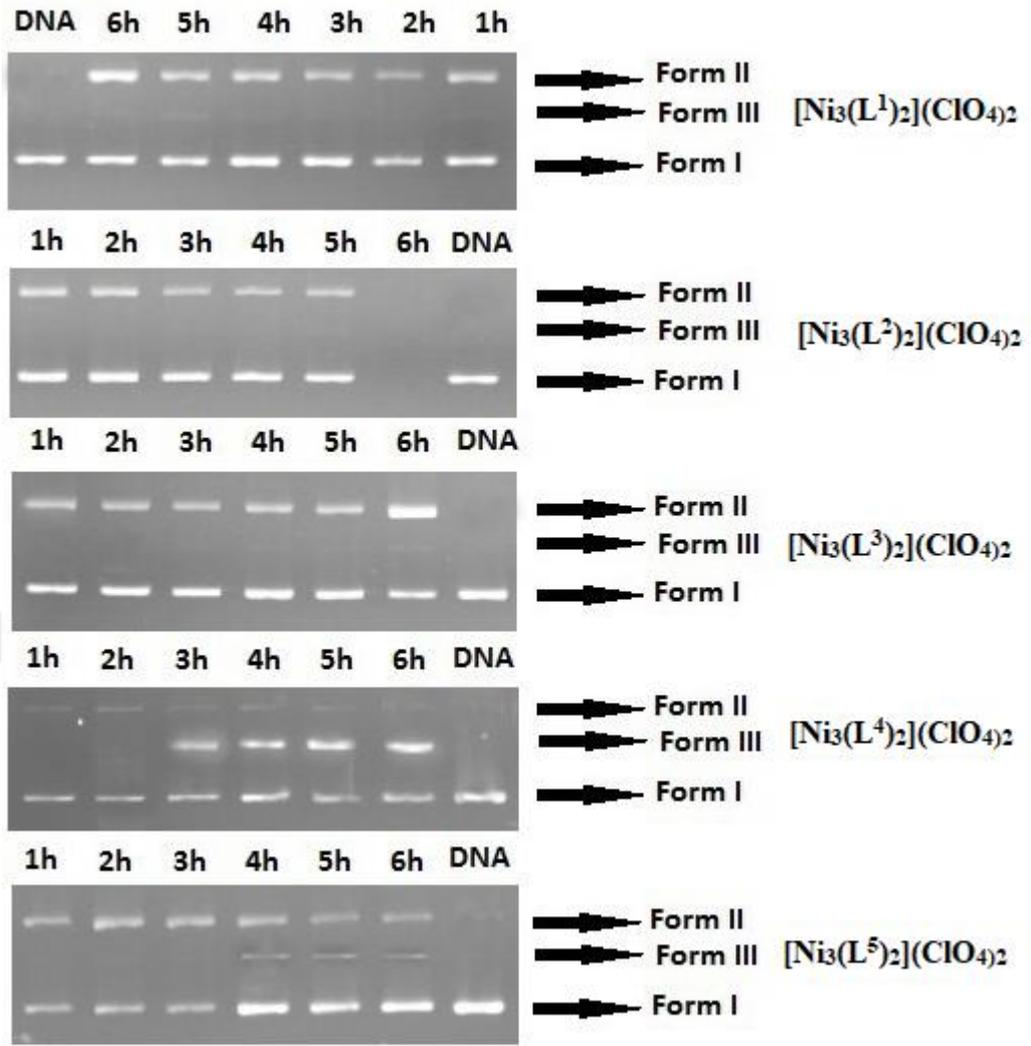
Genel olarak komplekslerin DNA ile etkileşimini açığa çıkarmak için incelediğimiz spektral profillerinde maksimum absorpsiyon şiddetlerinin DNA ilavesinden sonra artmaya başlaması DNA'nın ikincil yapısının bozularak baz çiftlerinin serbest hale geldiğini göstermektedir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin yapıları da göz önüne alınarak yapılan yapı-aktive ilişkisi gereği, interkalasyon ile başlayan bağlanma modunun DNA'nın stabilitesini ve ikincil yapısını bozarak kompleks ile DNA arasında kuvvetli bir etkileşim meydana getirdiğini göstermektedir.

### **3.10 DNA Kesme**

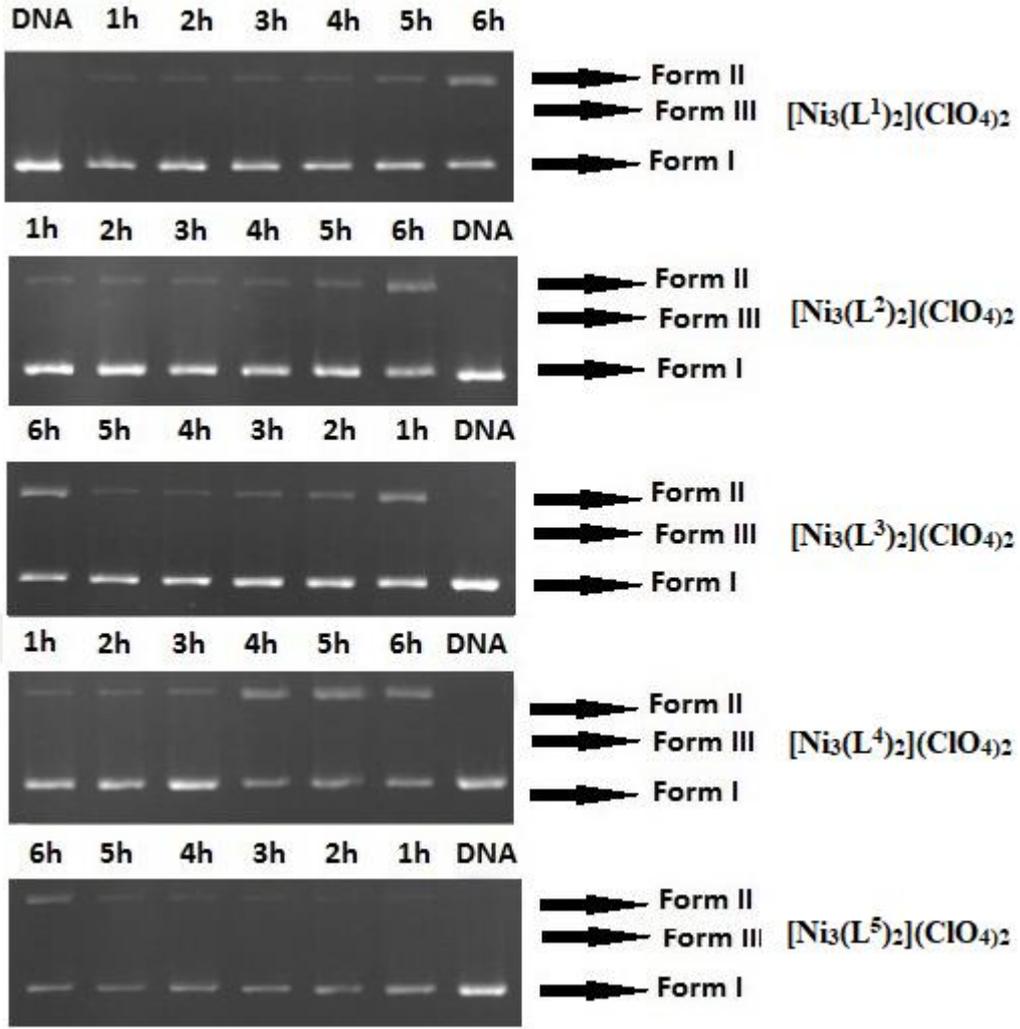
Jel elektroforezi ile görüntülenmiş kesme reaksiyon sonuçları aşağıdaki şekilde verilmiştir. Jel elektroforezinde ligand ve komplekslerin kesme reaksiyonlarının yanı

sıra kesilmemiş plazmid DNA da yürütülmüştür. Kesme, supercoiled formun (Form I), nicked form (Form II) ve linear forma (Form III) konsantrasyonların kontrol edilmesiyle takip edilmiştir. Bunlardan birincisi olan Form I plazmid pBR322'nin kesilmemiş halidir ve jel üzerinde en hızlı ilerler. Eğer kesme plazmid DNA'nın tek zincirinden meydana gelirse, plazmidin aşırı sargılı hali gevşeyerek Form II'ye (nicked form) dönüşür ve bu form jelde en yavaş ilerleyen formdur. İki zincirin birlikte kesildiği durumda ise plazmid DNA Form II ve Form I arasında bir ilerleme hızına sahip linear bir form olan Form III'e dönüşür.

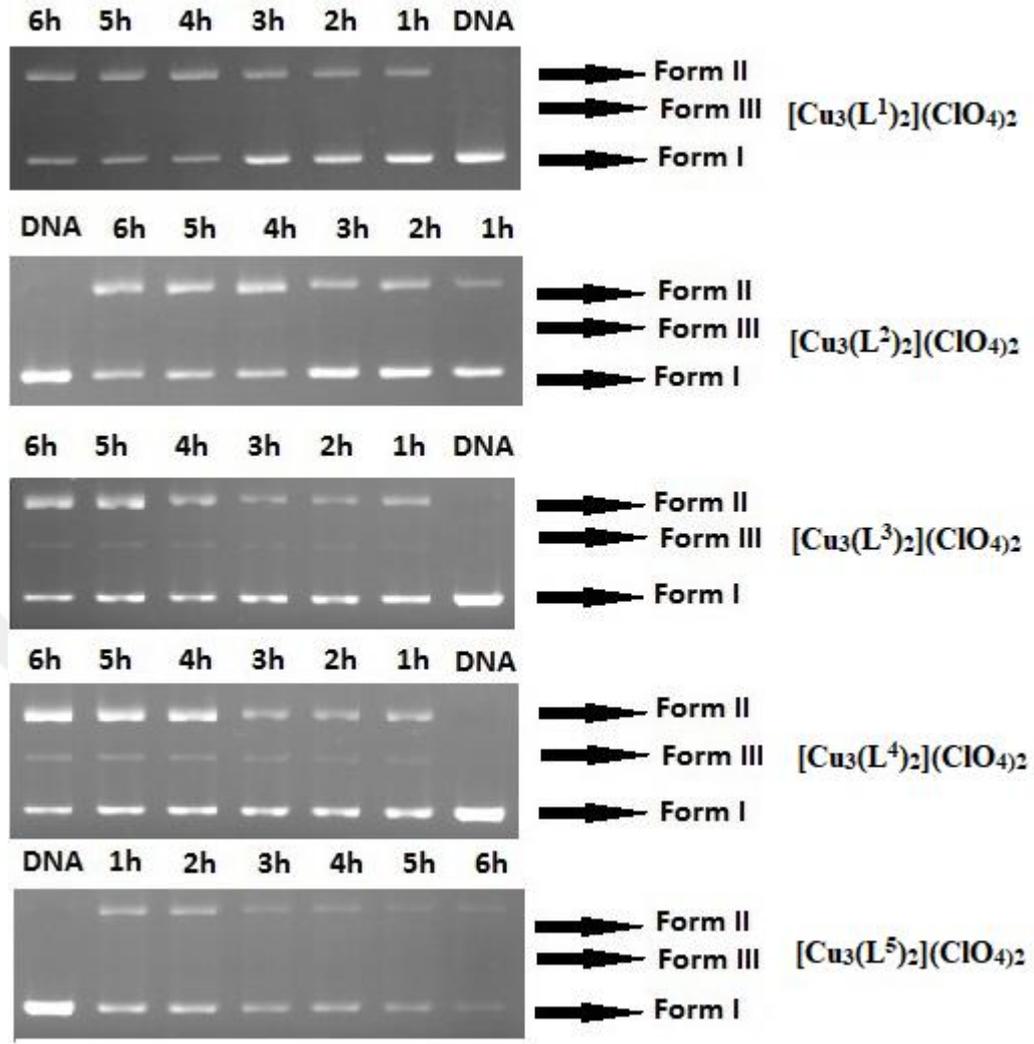
İlk olarak ligand ve komplekslerin literatür baz alınarak ortam pH'ı ve konsantrasyonun sabit tutulduğu inkübasyon süresine bağlı kesme deneyleri yapılmıştır. Bu bağlamda ilk olarak, tris-HCl tamponu pH: 7,6 ve 100 uM konsantrasyonda komplekslerin 6,5,4,3,2 ve 1 saat çerçevesinde oksidatif ve hidrolitik olarak kesme aktiviteleri incelenmiştir.



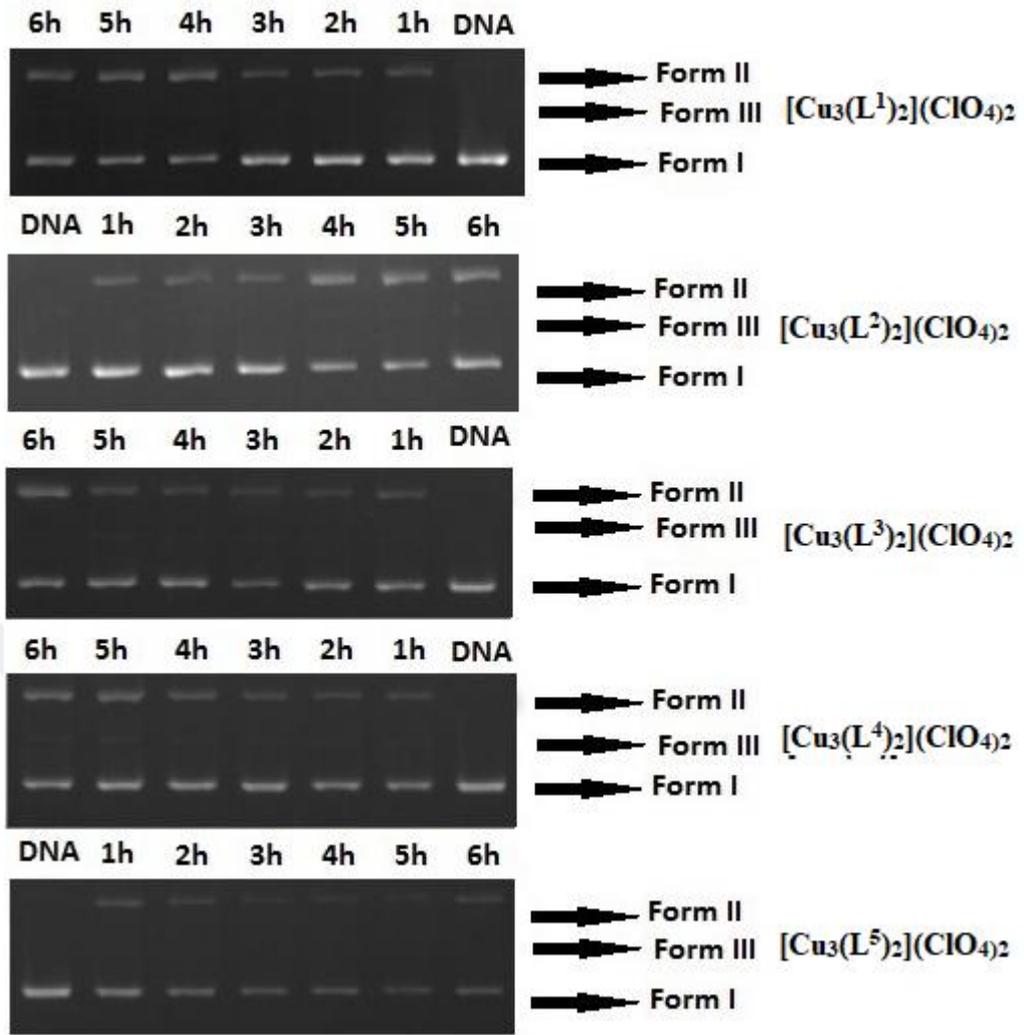
Şekil 3.9. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100  $\mu\text{M}$  Konsantrasyonda Inkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektrophrez Sonuçları



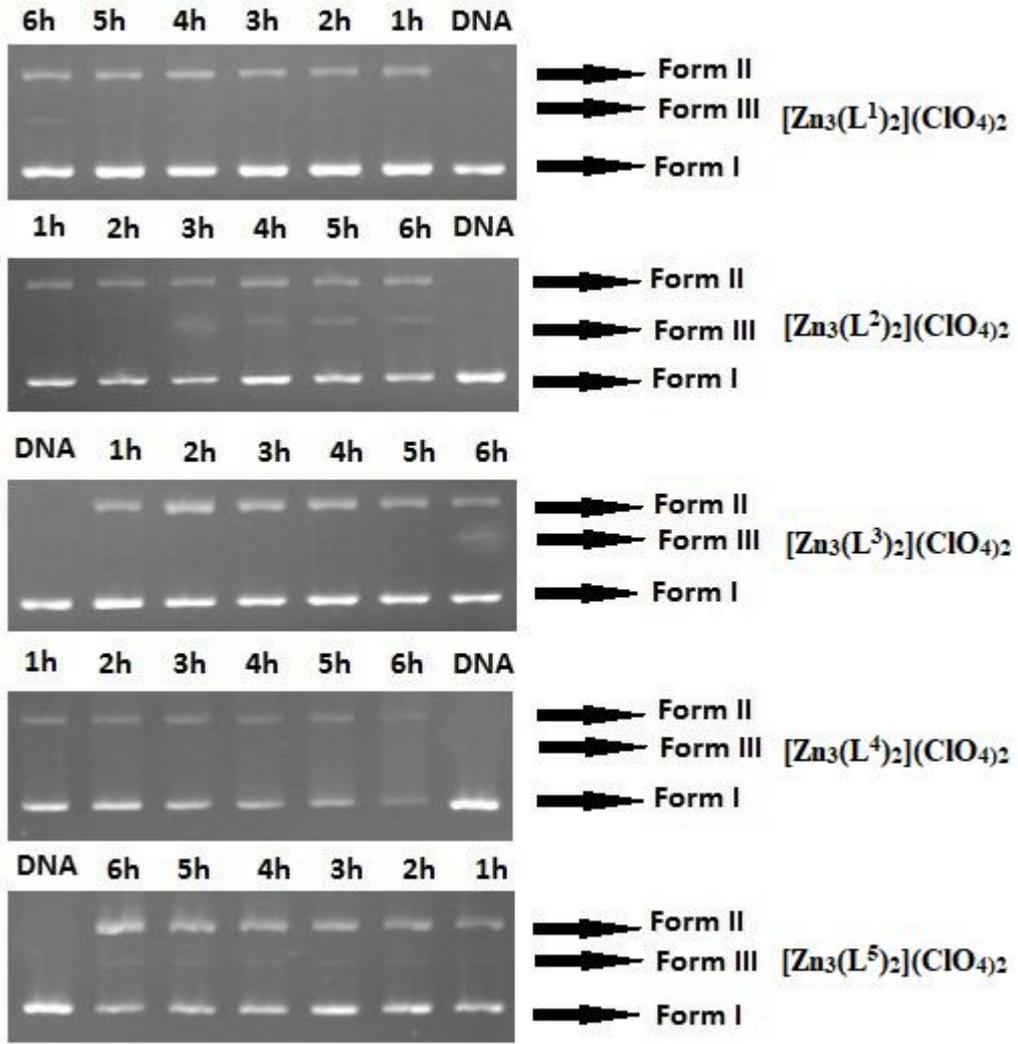
Şekil 3.10. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100  $\mu$ M Konsantrasyonda Inkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



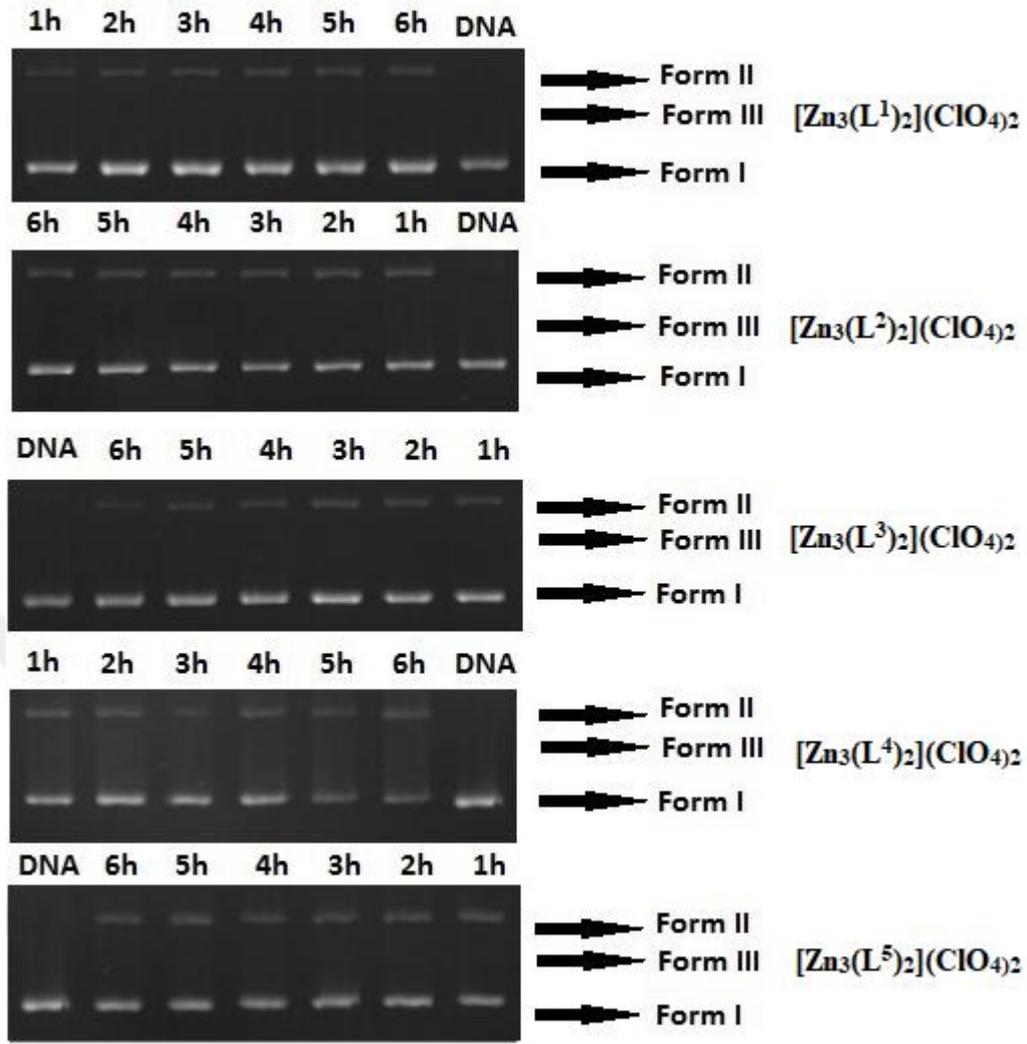
Şekil 3.11. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100  $\mu\text{M}$  Konsantrasyonda Inkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.12. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100  $\mu$ M Konsantrasyonda Inkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.13. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100  $\mu$ M Konsantrasyonda Inkübasyon Süresine Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.14. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 100 µM Konsantrasyonda İnkübasyon Süresine Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları

Komplekslerin tris-HCl tamponu (pH: 7,6) kullanılarak oksidatif ve hidrolitik ortamlarda 100 µM sabit konsantrasyonda yapılan inkübasyon süresi çalışmalarında tüm komplekslerin kesme aktivitelerinin zamanla doğru orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Kompleksler için genel olarak optimum çalışma süresi oksidatif DNA kesme çalışmaları için 3 saat hidrolitik kesme çalışmaları için 4 saat olarak belirlenmiştir.

Ni(II) komplekslerinin pBR322 plasmid DNA ile oksidatif ve hidrolitik ortamda yapılan inkübasyon süresi çalışmalarında optimum çalışma oksidatif ortam için 3 saathidrolitik ortam için ise ortalama süre olan 4 saat olarak belirlenmiştir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin birbirine benzer şekilde oksidatif ortamdaki kesme reaksiyonlarında 1 saat sonunda bile Form I

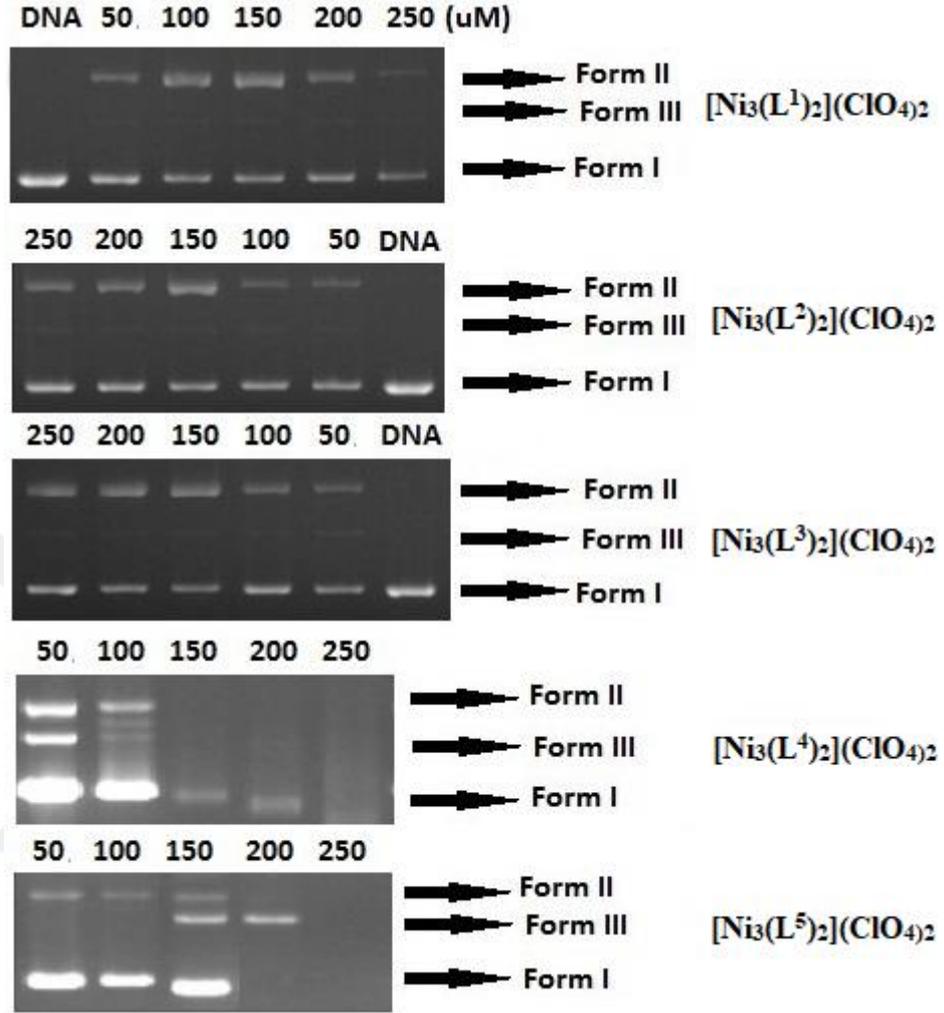
kaybolmaksızın Form II ortaya çıkmaya başlarken, en yüksek Form II yüzdesi 6 saat sonunda gözlenmiştir. Her iki komplekste 3 saat sonunda eser miktarda Form III gözlenmeye başlamıştır. Yapısında -Cl grubu içeren Ni(II) kompleksi  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$  ise oksidatif ortamda en düşük süre olan 1 saatte plasmid pBR322'nin tek zincirinden kesilmiş formu olan nicked forma çevirmiş fakat yapıda kesilmemiş supercoil formdaki DNA'ya rastalanmıştır. Lineer form ise 3 saatin sonunda eser miktarda gözlemlenirken 5 saat sonunda jelde DNA'nın üç formu da görülmüştür. 6 saat sonunda ise  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi oksidatif ortamda nonspesifik olarak pBR322 plasmid DNA'yı parçalamıştır. Metoksi ve naftil grubu içeren  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerin inkübasyon süresine bağlı oksidatif ortamda gözlemlenen kesme aktiviteleri incelendiğinde her iki komplekste yaklaşık 3 saatin sonunda Form III'ün meydana geldiği ancak Form I tamamen kaybolmadığı görülmüştür. Bunun yanında tüm inkübasyon süreleri sonunda jel üzerinde Form II gözlenmiştir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinden farklı olmak üzere 6 saat sonunda Form II ve Form I kaybolmaya başlamıştır (Şekil 3.9.). Ni(II) komplekslerinin hidrolitik ortamda yapılan kesme aktivitesi deneylerinde (Şekil 3.10.) tüm komplekslerin benzer şekilde jelde 1-6 saat arasında hem Form I hem de Form II'nin oluştuğu gözlemlenmiştir. Tüm komplekslerde en yüksek Form II miktarının 6 saat sonunda oluştuğu görülürken en yüksek bu inkübasyon süresinde bile Form III'e jel de rastlanmamıştır. Ni(II) komplekslerinin inkübasyon süresi çalışmalarında oksidatif ortamdaki kesme aktivitelerinin hidrolitik ortamdaki kesme aktivitelerine oranla daha yüksek olduğu gözlenmiş ve en iyi kesme aktivitesi  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde gözlenmiştir.

Cu(II) komplekslerinin  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)](\text{ClO}_4)_2$  kesme aktiviteleri incelendiğinde tüm komplekslerin inkübasyon süresiyle doğru orantılı olarak aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin oksidatif olarak 1 saat gibi kısa süren bir inkübasyon sonrasında bile supercoil plasmid DNA'yı tek zincirinden spesifik olarak keserek bir kısmını Form II'ye dönüştürmüştür. Fakat bunun yanı sıra 6 saat sonunda bile jel üzerinde hala Form I'e rastlanmıştır. Form III ise  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde 3 saatin sonunda ortaya çıkmaya başlamışken,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)](\text{ClO}_4)_2$

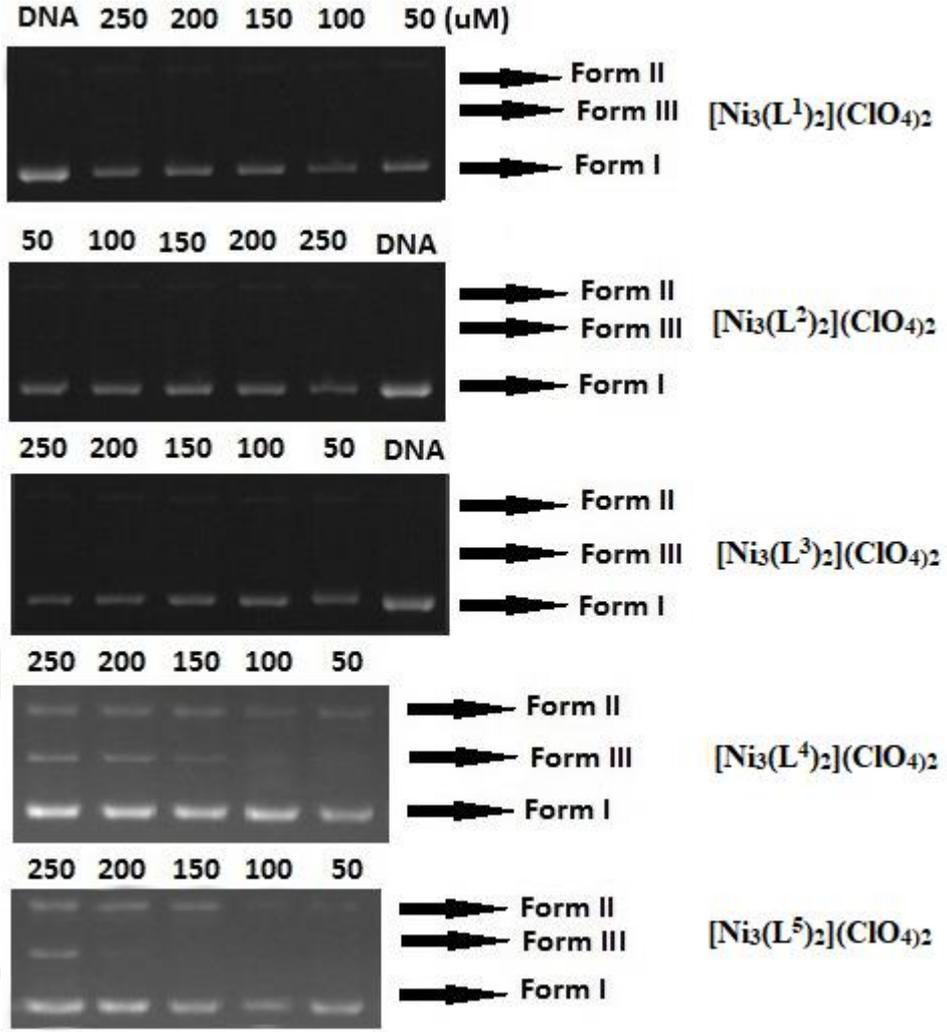
kompleksinden 1 saat sonunda bile jelde gözlenmektedir. Ayrıca bu komplekste Form II yüzdesinin en yüksek olduğu görüntü 5 ve 6 saatlik inkübasyon süreleri sonunda elde edilen jel görüntüsüdür.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin oksidatif inkübasyon süresine dayalı kesme aktivitesi sonuçları incelendiğinde  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde tüm inkübasyon sürelerinde Form I'in Form II ve Form III'e dönüştüğü ancak Form I in jel üzerinde kaybolmadığı görülmüştür. Metoksi grubu içeren Cu(II) kompleksinden farklı olmak üzere naftil grubu içeren Cu(II) kompleksinde  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Form III'e rastlanmamıştır. Ayrıca yüksek inkübasyon sürelerinde (4-5-6 saat) jeldeki Form I ve Form II görüntülerinin kaybolmaya başladığı buna bağlı olarak plasmid pBR322 plasmid DNA'nın parçalanmaya başladığı düşünülmektedir. Hidrolitik koşullar altında Cu(II) kompleksleri Ni(II) komplekslerine benzer şekilde aktivite göstermiştir. 1-6 saat inkübasyon süresi arasında tüm komplekslerin jel üzerindeki görüntülerinde Form I ve Form II'ye rastlanmıştır. Ancak  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde 4 saat sonunda jel de bu formların haricinde Form III de gözlenmeye başlanmıştır (Şekil 3.11. ve Şekil 3.12.).

Zn(II) komplekslerinin benzen, klor ve naftil grubu içeren komplekslerinin  $[\text{Zn}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kesme aktivitesi de inkübasyon süresi ile doğru orantılı olarak artmıştır. Her üç kompleks de oksidatif olarak benzer kesme aktiviteleri göstermiştir. 1 saatlik inkübasyon süresinde bile jel üzerinde Form II'ye rastlanırken ilk 2 saatte Form I ve Form II yüzdesinin belirgin bir değişiklik göstermediği gözlenmektedir. Bunun yanında 3 saat sonunda özellikle  $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde Form III'ün oluşmaya başladığı görülmüştür. Diğer iki komplekste ise bu formun en belirgin olduğu süre 6 saat olarak belirlenmiştir.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde ilk 5 saatlik inkübasyonun ardından Form I ve Form II yüzdesinin neredeyse aynı miktarlarda stabil kaldığı görülürken, 6 saat sonunda  $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde Form III'un oluştuğu gözlemlenmiştir. Komplekslerin inkübasyon süresine bağlı kesme aktiviteleri hidrolitik olarak incelendiğinde komplekslerin ilk saatten son 6 saatlik inkübasyon süresine kadar jelde süpercoil DNA ve DNA'nın tek zincirinden kesilerek oluşan formu Form II' nin meydana geldiği görülmüştür. Form III, Zn(II) komplekslerinin hidrolitik kesme reaksiyonlarında gözlenememiştir. Kesme aktivitesinde ortalama 1

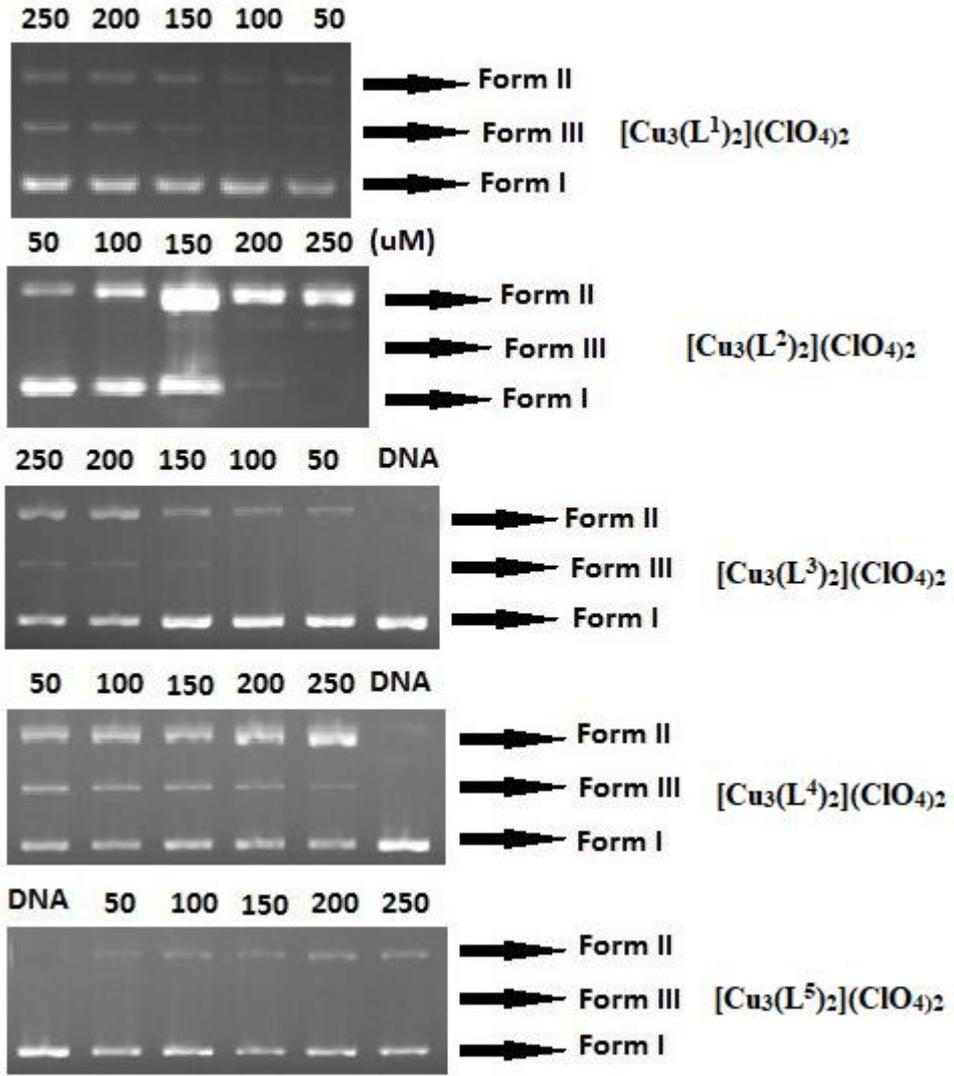
saat inkübasyondan sonra stabizasyonun sağlandığı düşünülmektedir (Şekil 3.13. ve Şekil 3.14.).



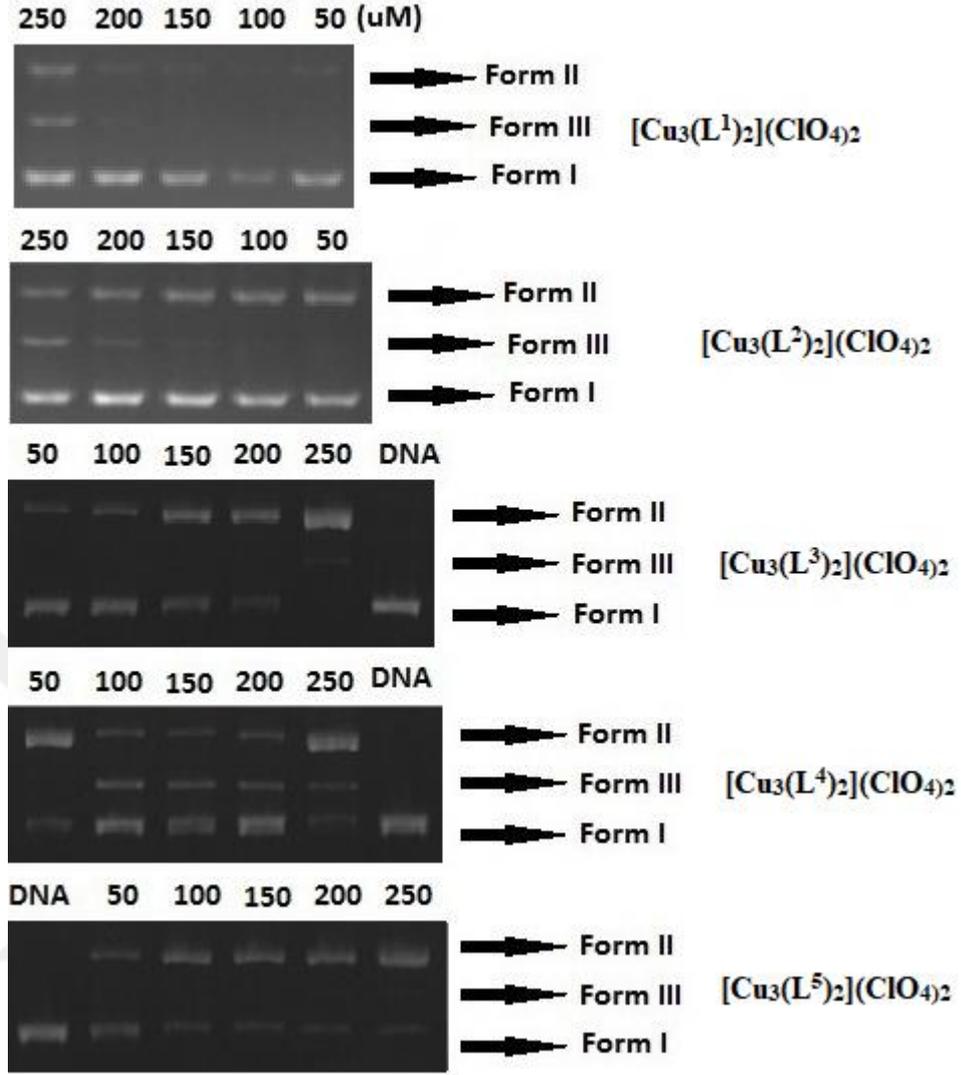
Şekil 3.15. Ni (II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



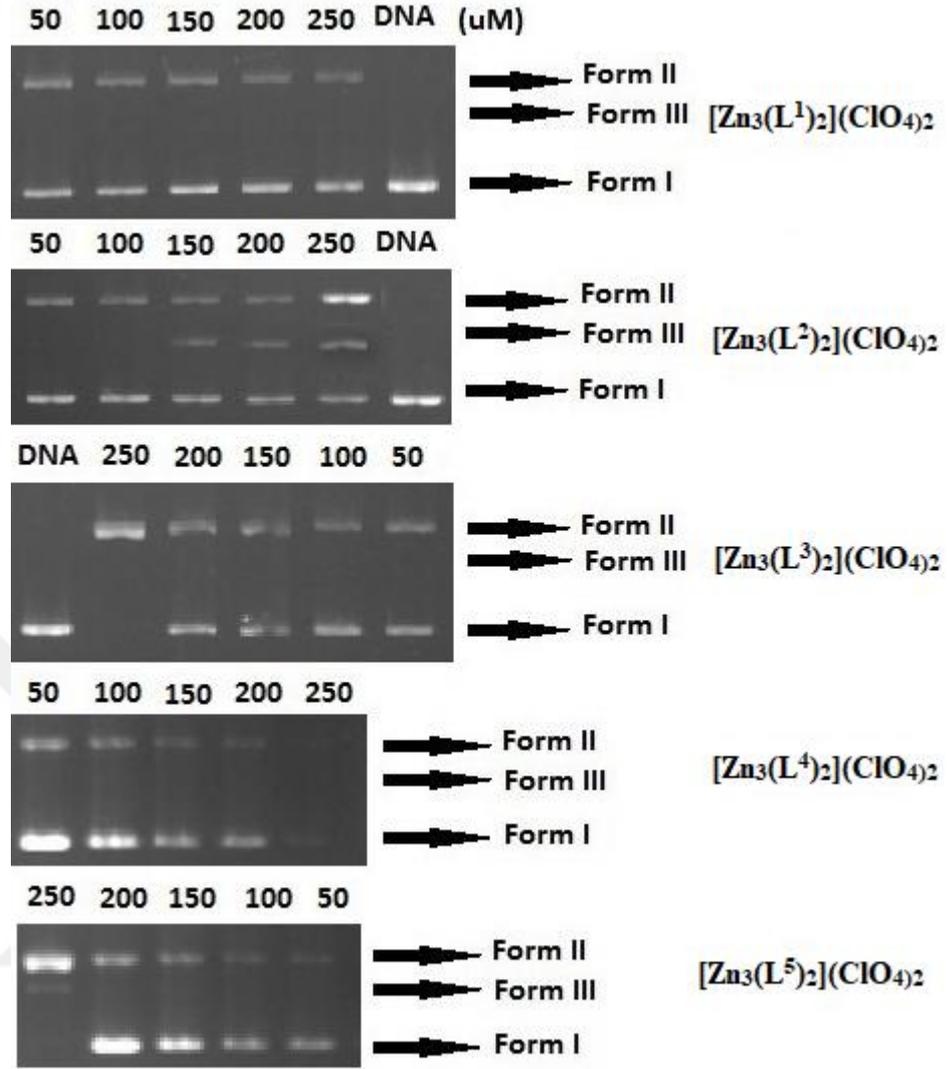
Şekil 3.16. Ni (II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



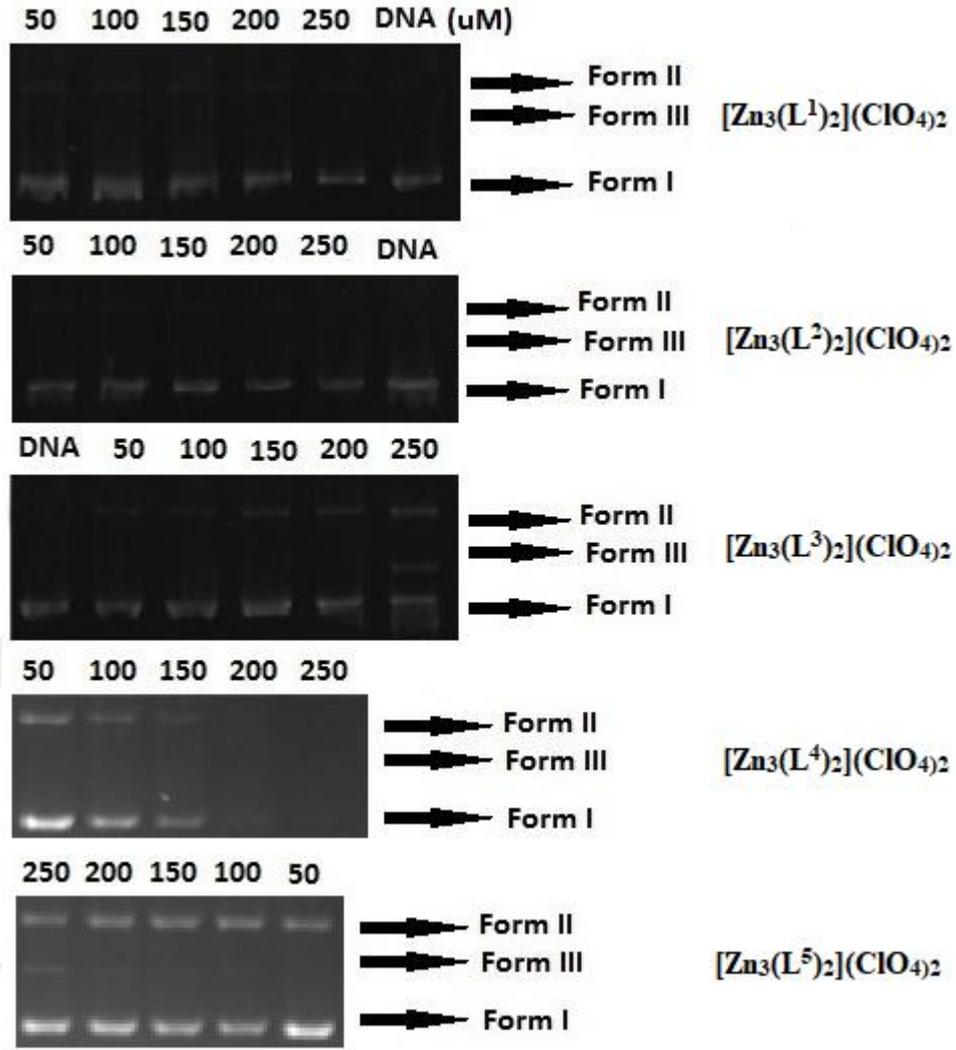
Şekil 3.17. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.18. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.19. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Oksidatif DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.20. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Konsantrasyona Bağlı Hidrolitik DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları

Optimum inkübasyon süreleri belirlendikten sonra komplekslerin oksidatif ve hidrolitik kesme aktiviteleri konsantrasyona göre incelenmiştir. Tüm komplekslerde genel olarak kesme aktivitesinin konsantrasyonla doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Özellikle yapısında metoksi ve naftil grubu içeren Ni(II) komplekslerinde,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$ , oksidatif kesme reaksiyonları için belirlenen sürelerinde düşük konsantrasyonlarda bile ( $50 \mu\text{M}$ ) kesme aktivitesinin gerçekleştiği gözlemlendi (Şekil 3.15.).  $\text{H}_2\text{L}^1$  ve  $\text{H}_2\text{L}^2$  ligandlarından ve metil grubu içeren oksimin metal template yöntemi ile edilen Ni(II) komplekslerinde ise  $50 \mu\text{M}$  konsantrasyonda bile Form II'ye rastlanırken, Form III bu konsantrasyonda minimum miktarda gözlenmiştir. Ancak elde edilen komplekslerin artan konsantrasyonlarında Form II ve Form III'un parlaklık

miktarlarında gözle görülür bir artış gözlemlenmiştir. Ni(II) komplekslerinin hidrolitik ortamda yapılan konsantrasyon çalışmalarında belirlenen 4 saatlik inkübasyon süresinde en iyi kesme aktivitesini oksidatif kesme reaksiyonlarında olduğu gibi  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri göstermiştir. Fakat kompleksler oksidatif kesme reaksiyonlarından farklı olarak sırasıyla 150 ve 200  $\mu\text{M}$ 'lık konsantrasyonlarında Form I'in bir kısmı Form II ve ve Form III'e dönüştüğü gözlenmiştir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri ise en yüksek konsantrasyonda bile Form I'in tamamı tükenmemiş olup eser miktarda Form III gözlenmiştir. Tüm Ni(II) kompleksleri plasmid pBR322'nin bir kısmını tek zincirinden keserek nicked forma çevirmiş fakat yapıda kesilmemiş supercoil formdaki DNA'da jelde gözlenmiştir (Şekil 3.15. ve Şekil 3.16.). Yapısında metoksi ve naftil bulunan komplekslerde ise belirlenen inkübasyon sürelerinde düşük konsantrasyonlarda bile bileşikler plasmid pBR322'yi spesifik olarak keserek Form II ve Form III'e çevirebilmiştir. Aynı seri içinde yer alan, metoksi grubu içeren  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin jel görüntüsünde, 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda dört form gözlenmiş olup bu DNA'nın parçalanmaya başladığını ifade etmektedir. Artan konsantrasyonlarda ise jelde pBR322'nin tüm formları kaybolmaya başlamış olup kesme nonspesifik olarak devam etmiştir. En iyi oksidatif kesme aktivitesi gösteren bir diğer kompleks  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  ise olup jelde 150  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda her üç form da gözlenmiştir. Konsantrasyon 200  $\mu\text{M}$ 'a çıkarıldığında ise jel üzerinde sadece pBR322'nin lineer formu olan Form III gözlenmiştir. En yüksek konsantrasyon olan 250  $\mu\text{M}$ 'da DNA tamamen parçalanmış olup kesme aktivitesi nonspesifiktir. Yapay metallonükleazların en etkili olduğu konsantrasyonun yarı değeri olarak ifade edilen  $\text{EC}_{50}$  değerleri, kompleksler için ifade edilecek olursa, oksidatif ortamda  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri için 75  $\mu\text{M}$ ;  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri için ise 25  $\mu\text{M}$  olarak hesaplanmıştır. Hidrolitik şartlar altında  $\text{EC}_{50}$  değeri benzer şekilde  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde birbiri ile aynı ve 100  $\mu\text{M}$  bulunurken,  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi için 50  $\mu\text{M}$ ;  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi içinse 75  $\mu\text{M}$  olarak bulunmuştur.

Cu(II) komplekslerinin optimum inkübasyon süreleri oksidatif koşullar altında 3 saat hidrolitik koşullar altında 4 saat olarak belirlendikten sonra konsantrasyona bağlı kesme aktiviteleri incelenmiştir. Komplekslerin kesme aktivitelerinin konsantrasyon

süresi ile doğru orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde en düşük konsantrasyonda bile (50  $\mu\text{M}$ ) plasmid DNA'nın her üç formuna da rastlanmıştır. Kompleksin konsantrasyonun 200  $\mu\text{M}$  ve 250  $\mu\text{M}$ 'a çıkarılmasıyla oksidatif koşullarda DNA'nın lineer formunun miktarının artmasına rağmen süpercoil formu hala jel üzerinde gözlenmektedir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin en aktif olduğu konsantrasyon 150  $\mu\text{M}$  olarak bulunmuş olup bu konsantrasyonda plasmid DNA'nın her üç formuna da rastlanmıştır. 200  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda supercoil form azalmaya başlarken 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda tamamen kaybolmuştur. Cu(II) komplekslerinden yapısında metil grubu içeren  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin konsantrasyona bağlı DNA kesme reaksiyonlarında en düşük konsantrasyon olan 50  $\mu\text{M}$ 'da jel üzerinde DNA'nın supercoil ve nicked formları olan Form I ve Form II gözlenmeye başlanmış, 200  $\mu\text{M}$ 'a gelindiğinde Form I yüzdesi azalırken Form III yüzdesinin arttığı görülmüştür.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin oksidatif ortamdaki konsantrasyon çalışmasında çalışılan tüm konsantrasyonlarda DNA'nın üç formu da gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlarına bakıldığında Form II yüzdesinin bariz şekilde arttığı, bununla birlikte Form III yüzdesinin azalmaya başladığı görülmüştür. Bu durumda, kompleksin 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyondan sonra nonspesifik olarak parçalanmaya başladığı düşünülmektedir. Son olarak  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin konsantrasyona bağlı oksidatif kesme aktivitesi incelendiğinde 50-250  $\mu\text{M}$  aralığında jelde sadece Form I ve Form II olmak üzere iki form gözlenmiştir. Form II yüzdesinin jel üzerindeki miktarının konsantrasyon arttıkça az miktarda arttığı görülmüştür.

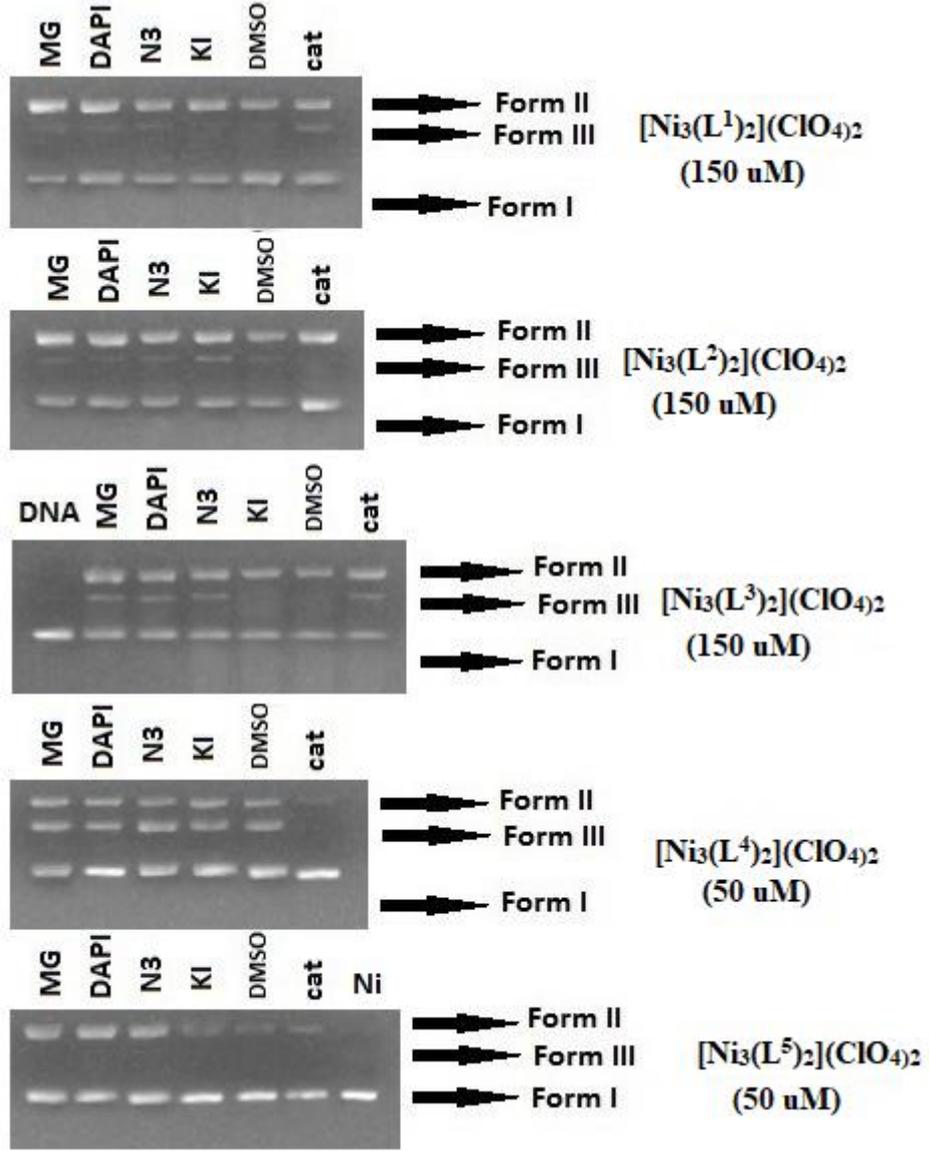
Hidrolitik koşullar altında Cu(II) komplekslerinin konsantrasyona bağlı DNA kesme aktiviteleri incelendiğinde  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin 50 ve 100  $\mu\text{M}$ 'da jel üzerinde hem Form I hem de DNA'nın dairesel formu olan Form II gözlenmiştir. Fakat Form II'nin jeldeki miktarlarının 150 ve 200  $\mu\text{M}$  da gözle görülür bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Konsantrasyon 250  $\mu\text{M}$ 'a çıkarıldığında Form I'in tamamen kaybolarak plasmid DNA'nın tamamının Form II ve Form III'e dönüştüğü gözlenmiştir. Metoksi grubu içeren  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinde Form III, 100  $\mu\text{M}$ ' dan itibaren görülmeye başlanmış, neredeyse 200  $\mu\text{M}$ 'a kadar değişmeden kalmıştır. Fakat 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda ise Form I'in kaybolmaya başlayarak Form II miktarının arttığı gözlemlenmiştir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinde birbirine benzer şekilde her iki kompleksin 50 ve 100  $\mu\text{M}$

konsantrasyonlarda jel üzerinde DNA'nın supercoil ve dairesel formu görülürken, 150 µM konsantrasyondan sonra plasmid DNA'nın lineer formu oluşmaya başlamış, 250 µM konsantrasyonda ise her üç form da jelde gözlemlenmiştir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin hem hidrolitik hem de oksidatif koşullar altında benzer aktivite gösterdiği, inkübasyonun ilk saatlerinde bile Form II gözlenirken Form I'in de jelde görüldüğü ortaya çıkmıştır. Bunun yanında 6 saatin sonunda jelde her iki formda hala birlikte gözlenirken, Form I yüzdesi oldukça azalmıştır. Kompleksin konsantrasyonla aktivitelerinin arttığı gözlenmiş olsa da hemen hemen 150 µM'dan sonra sonra stabilizasyonun sağlandığı söylenebilir. Cu(II) kompleksleri arasında kesme aktivitesinin en iyi olduğu konsantrasyonun yarı değeri olan  $\text{EC}_{50}$  hesaplanırken,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin oksidatif ortamdaki değeri 75 µM;  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin ise 25 µM olduğu görülmüştür. Hidrolitik ortamda elde edilen bu değerler  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri için 75 µM;  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksleri için 100 µM; ve son olarak  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi için ise 50 µM bulunmuştur.

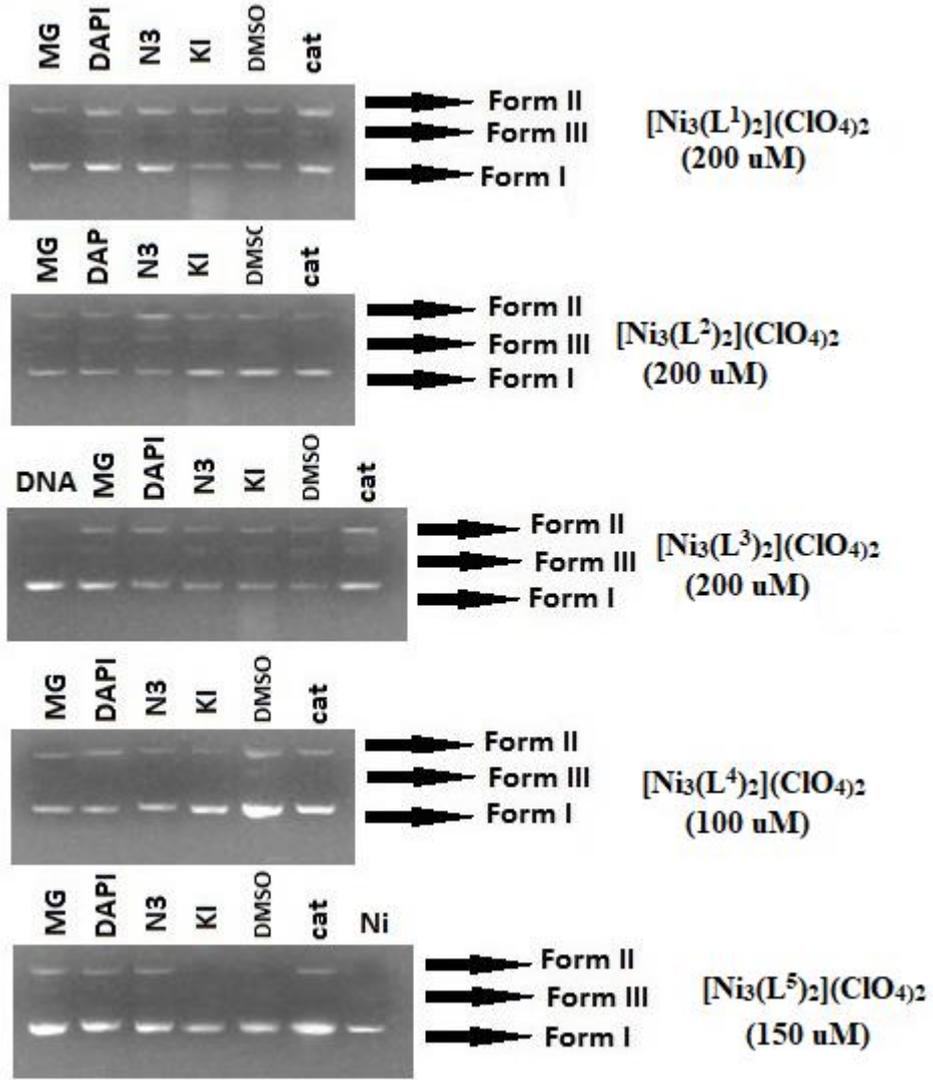
Zn(II) komplekslerinin optimum inkübasyon süreleri belirlendikten sonra oksidatif (3 saat) ve hidrolitik (4 saat) olarak konsantrasyona bağlı kesme aktiviteleri incelenmiştir.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin 50-250 µM aralığında çalışan kesme reaksiyonu sonunda jelde Form I ve Form II olmak üzere iki form gözlenmiştir. En yüksek konsantrasyonda bile plasmid DNA'nın lineer formu jelde gözlenememiştir. Kesme aktivitesinin ortalama 100 µM'dan sonra stabil kaldığı görülmektedir. Bunun yanında benzer aktiviteyi yapısında metil grubu içeren  $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi göstermiş olup  $[\text{Zn}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinden farklı olarak 250 µM konsantrasyonda Form I'in tamamı dairesel form olan Form II'ye dönüşmüştür. Yapısında klor grubu içeren  $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin jel görüntüsünde 100 µM konsantrasyona kadar iki form (Form I ve Form II) gözlenirken 150 µM konsantrasyondan sonra Form III oluşmaya başlamıştır. Buna rağmen en yüksek konsantrasyonda bile jelde her üç forma da rastlanmıştır. Benzer kesme aktivitesini yapısında naftil grubu içeren  $[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi göstermiştir. Kompleksin jel görüntüsünde 50-200 µM konsantrasyon aralığına kadar DNA iki form halinde gözlemlenirken 250 µM konsantrasyona gelindiğinde supercoil form (Form I) kaybolmuştur. Metoksi grubunun yer aldığı  $[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin

oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağılı gerçekleştirilen kesme aktivitesi deneylerinde kesme aktivitesinin ilk konsantrasyon olan 50 µM'dan itibaren başladığı bu konsantrasyonda jelde plasmid DNA'nın supercoil ve nicked formlarının her ikisine birden rastlandığı görülmüştür. Konsantrasyonun artması ile birlikte Form I yüzdesi azalırken 250 µM konsantrasyonda Form III meydana gelmeden kompleksin nonspesifik olarak parçalandığı gözlemlenmiştir. Hidrolitik ortamda gerçekleştirilen konsantrasyona dayalı kesme aktivitesi çalışmalarında en dikkat çekici sonuçlardan birisi oksidatif ortamda da benze sonuçlar gözlemlediğimiz  $[Zn_3(L^4)](ClO_4)_2$  kompleksi olmuştur. Metoksi grubu içeren bu Zn(II) kompleksi 150 µM konsantrasyona kadar jelde iki form (Form I ve Form II) halinde gözlemlenirken 200 µM konsantrasyondan sonra Form II oluşmadan nonspesifik olarak parçalanmaya başlamıştır. Naftil ve metil grubu içeren  $[Zn_3(L^5)](ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^3)](ClO_4)_2$  kompleksleri benzer hidrolitik kesme aktivitesi göstermiş olup 200 µM konsantrasyona kadar neredeyse stabil sayılabilecek şekilde DNA'nın supercoil ve dairesel formları halinde birarada bulurken 250 µM konsantrasyonda lineer form da oluşmaya başlamıştır. Benzen grubu içeren Zn(II) kompleksi ise 50-250 µM konsantrasyon aralığında jelde süpercoil DNA ve DNA'nın tek zincirinden kesilerek oluşan dairesel formun meydana geldiği görülmüştür. Form III, bu Zn(II) kompleksinin hidrolitik ortamdaki konsantrasyona bağılı kesme reaksiyonlarında gözlenememiştir. Kesme aktivitesinde ortalama 50 µM konsantrasyondan sonra stabizasyonun sağlandığı düşünülmektedir (Şekil 3.19. ve Şekil 3.20.). Zn(II) içeren yapay metallonükleazların EC<sub>50</sub> değerleri ise şu şekilde bulunmuştur: oksidatif şartlar altında  $[Zn_3(L^1)]_2(ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^2)]_2(ClO_4)_2$  kompleksleri 75 µM;  $[Zn_3(L^3)]_2(ClO_4)_2$ ,  $[Zn_3(L^4)]_2(ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^5)]_2(ClO_4)_2$  kompleksleri için ise 100 µM. Bu değer hidrolitik ortamda ise  $[Zn_3(L^2)]_2(ClO_4)_2$ ,  $[Zn_3(L^3)]_2(ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^4)]_2(ClO_4)_2$  kompleksleri için 100 µM;  $[Zn_3(L^1)]_2(ClO_4)_2$  kompleksi için 75 µM ve son olarak  $[Zn_3(L^5)]_2(ClO_4)_2$  kompleksi için 125 µM olarak hesaplanmıştır.

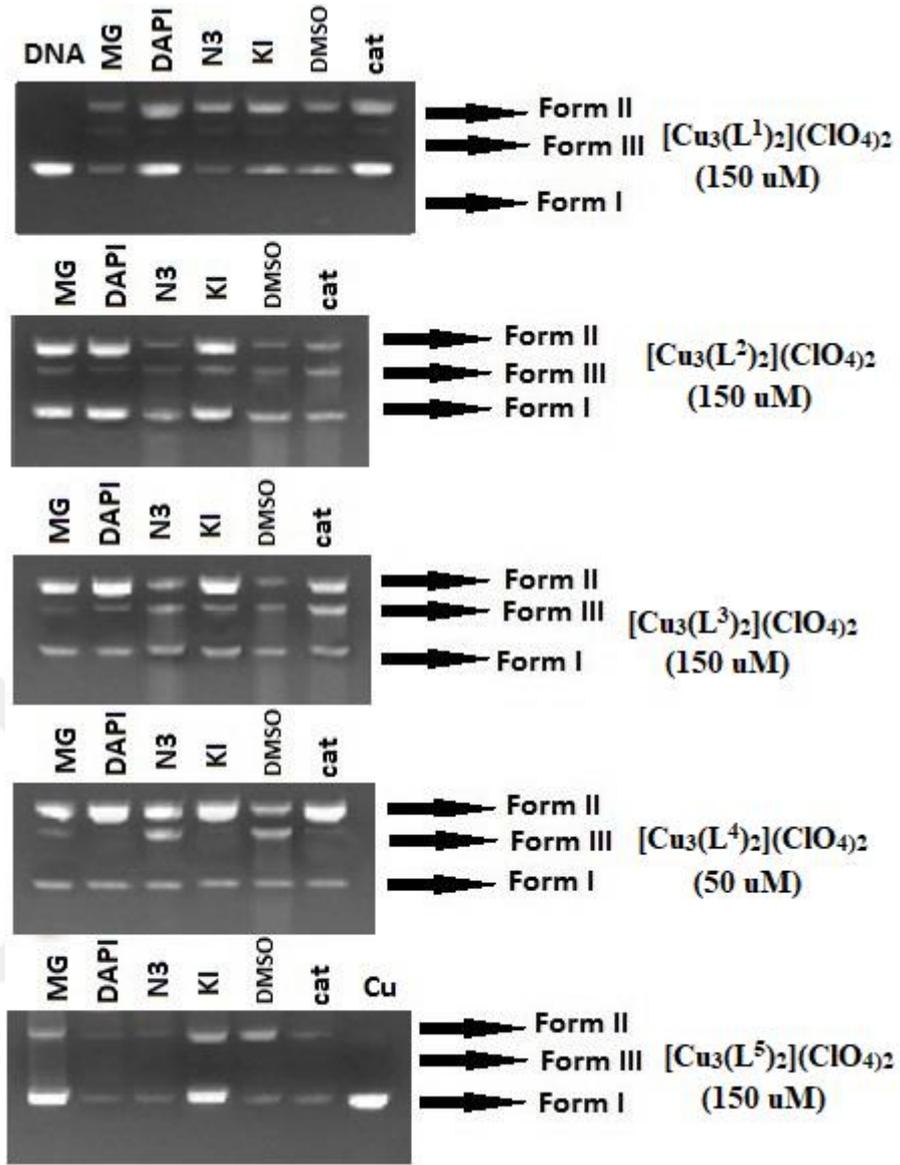
Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin oksidatif olarak daha aktif olduğu fakat uzun inkübasyon sürelerinde hidrolitik kesme aktivitesinin en az oksidatif kadar yüksek olduğu gözlemlenmiştir.



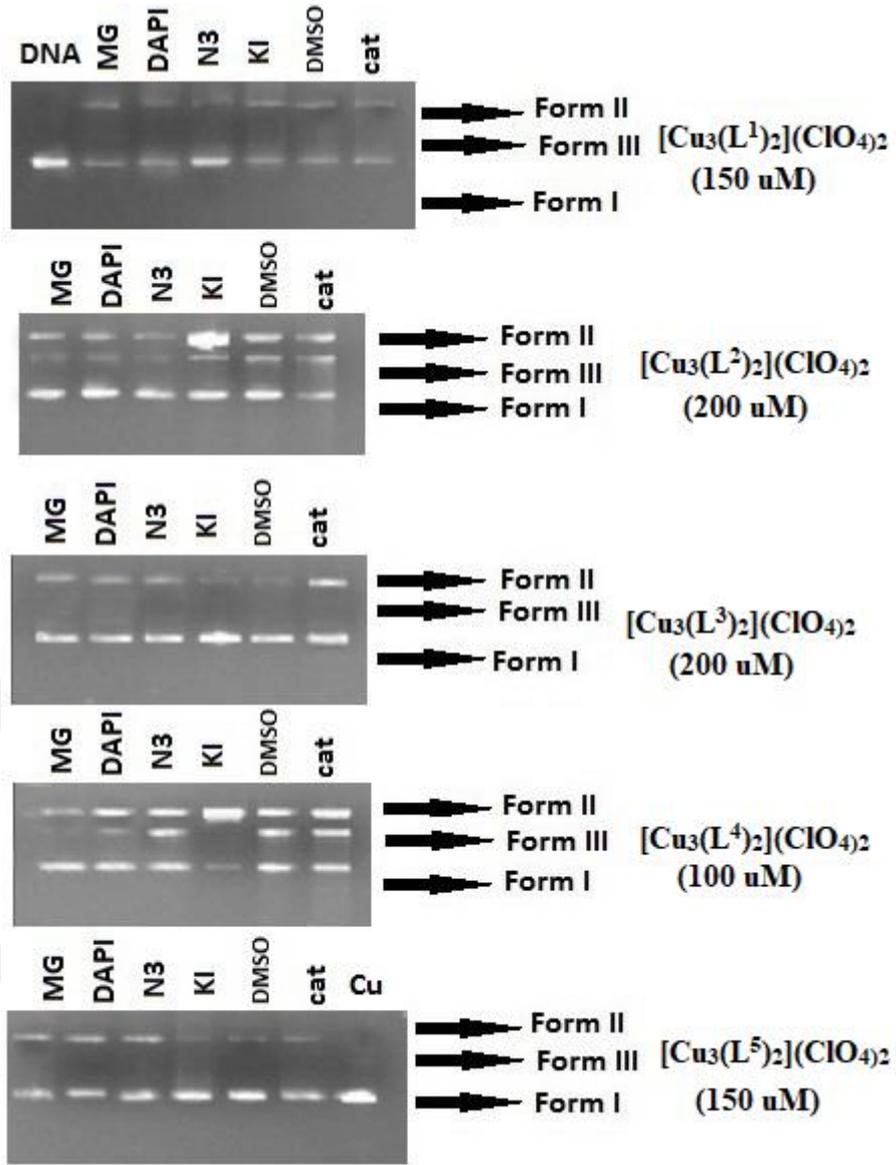
Şekil 3.21. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektrophrez Sonuçları



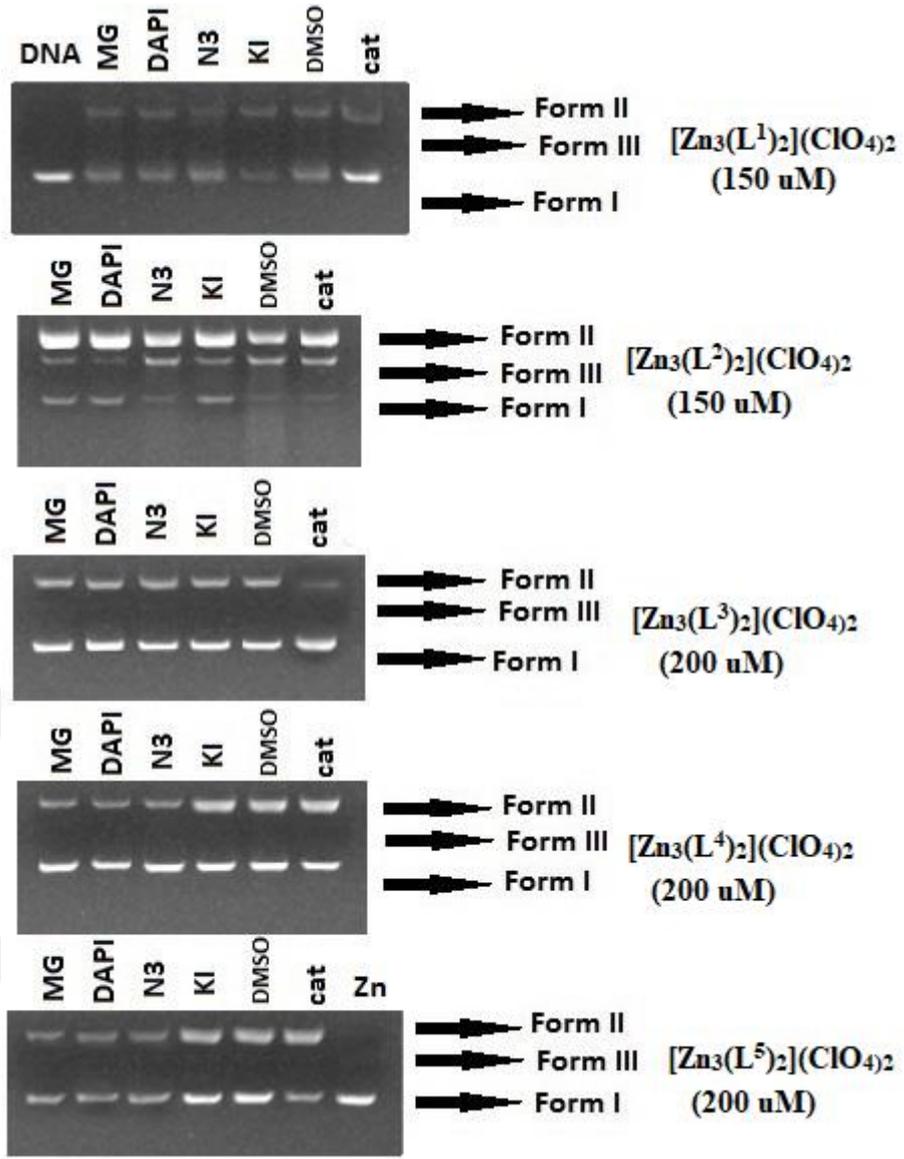
Şekil 3.22. Ni(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



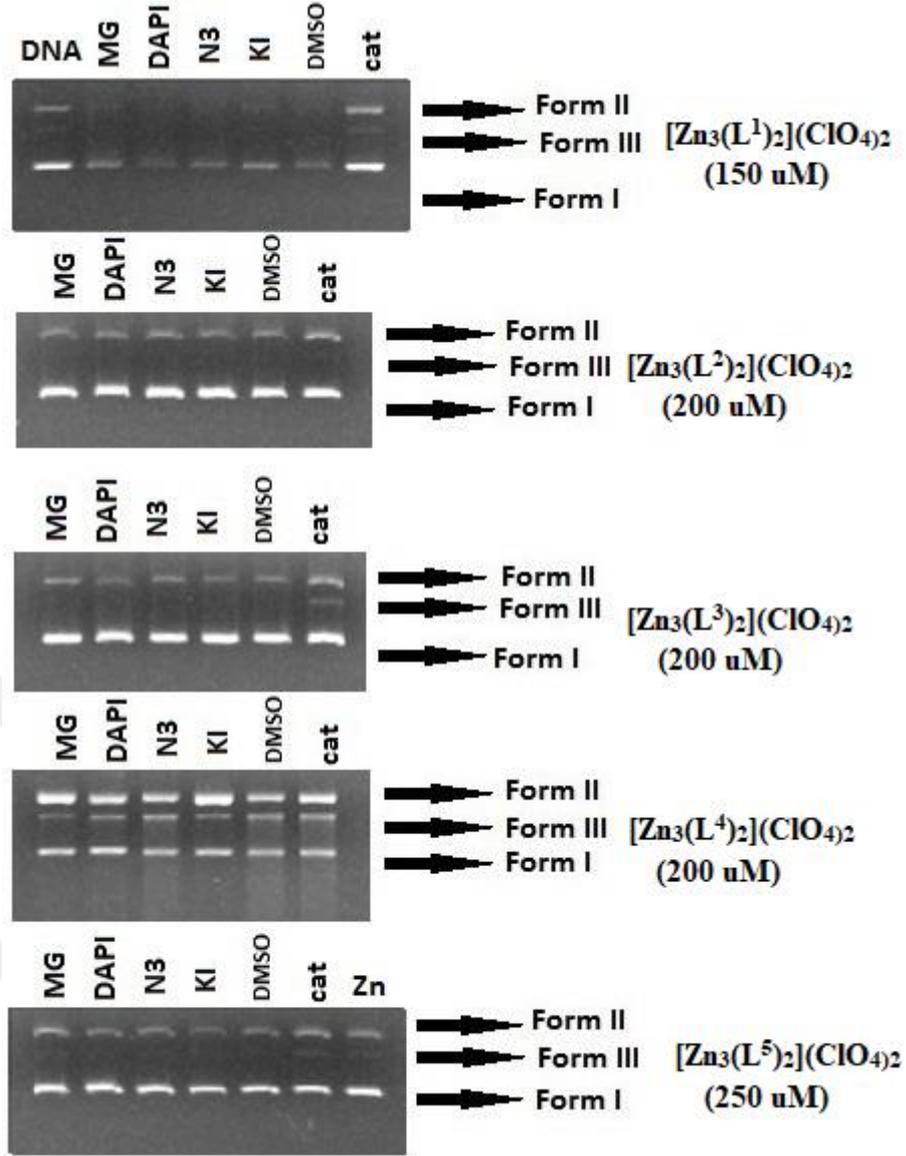
Şekil 3.23. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları



Şekil 3.24. Cu(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları



Şekil 3.25. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 3 Saat İnkübasyon Sürelerinde Oksidatif ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroforez Sonuçları



Şekil 3.26. Zn(II) Komplekslerinin pH:7,6 ve 4 Saat İnkübasyon Sürelerinde Hidrolitik ROS Mekanizma Çalışması DNA Kesme Jel Elektroferez Sonuçları

Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin kesme mekanizmalarının belirlenmesine yönelik çalışmalarında DAPI; minör oyuk bağlanıcı, metil yeşili; majör oyuk bağlanıcı, DMSO ve KI; hidroksil radikal giderici,  $\text{NaN}_3$ ; singlet oksijen radikal giderici ve katalaz; peroksit radikal giderici olarak kullanılmıştır. Ni(II) komplekslerinin çeşitli radikal gidericilerle yarışmalı olarak gerçekleştirilen DNA kesme çalışmaları sonucunda  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi için oksidatif kesme aktivitesinin DMSO ve KI varlığında azaldığı diğer oyuk bağlanıcılar ve radikal gidericiler varlığında ise değişmediği gözlemlenmiştir. Bu durumda kompleksin oksidatif kesme aktivitesine  $\text{OH}^\cdot$  etki etmiştir. Bunun yanında aynı kompleksin

hidrolitik koşullar altında gerçekleştirilen deneyleri sonucunda aktivitenin yine DMSO ve KI varlığında azalması hidrolitik kesme aktivitesine OH<sup>-</sup> radikalının etki ettiğini göstermektedir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin oksidatif ortamda 150  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda gerçekleştirilen mekanizma çalışmasında ise aktivitenin katalaz varlığında ise oldukça bariz bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Hidrolitik ortamda 200  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda elde edilen sonuçlar benzer olup aktivitenin yine catalaz varlığında azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durumda kesmede etkili olan radikalın hem oksidatif hem de hidrolitik şartlar altında  $\text{H}_2\text{O}_2$  olduğu ortaya çıkmaktadır.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin 150  $\mu\text{M}$  oksidatif 200  $\mu\text{M}$  hidrolitik olarak belirlenen konsantrasyonlarında radikal gidericilerle gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu elde edilen jel görüntülerinde oksidatif ortamda aktivitenin DMSO ve KI varlığında azaldığı, hidrolitik ortamda ise catalaz varlığında azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durumda oksidatif kesme aktivitesine etki eden radikalın OH<sup>-</sup>; hidrolitik kesme aktivitesine etki eden radikalın ise  $\text{H}_2\text{O}_2$  olduğu söylenebilir.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksi için oksidatif ortamda 50  $\mu\text{M}$  hidrolitik ortamda 100  $\mu\text{M}$ ' da gerçekleştirilen mekanizma çalışmalarına yönelik elde edilen sonuçlar gözlemlendiğinde hidrolitik ortamda DMSO ve catalaz enzimin aktivite üzerinde bir azalmaya sebep olduğu görülmektedir. Bu durumda hidrolitik ortamda etkili radikallerin OH<sup>-</sup> ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  olduğu ifade edilebilmektedir. Oksidatif ortamda ise catalaz varlığında aktivitenin bariz bir şekilde durduğu gözlemlenmiştir. Bu da hidroksil radikalının bu kompleksin kesme aktivitesinde rol aldığını göstermektedir. Naftil grubu içeren  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin kesme mekanizmaları incelendiğinde oksidatif (50  $\mu\text{M}$ ) ve hidrolitik (150  $\mu\text{M}$ ) sonuçların birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmiştir. Her iki kompleksin kesme aktivitesi hem hidrolitik hem de oksidatif koşullar altında DMSO ve KI varlığında azalmıştır. Bu durum kesmenin tamamen hidrolitik ve OH<sup>-</sup> radikali varlığında gerçekleştiğini göstermektedir. Buna ek olarak oksidatif kesme aktivitesinde catalaz varlığında bir miktar azalma gözlenmiştir. Bu durum kompleksin kesme aktivitesine ayrıca  $\text{H}_2\text{O}_2$  de etkidiğini göstermektedir (Şekil 3.21. ve Şekil 3.22.).

Cu(II) komplekslerinin  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin radikal gidericilerle yarışmalı olarak gerçekleştirilen kesme reaksiyonlarında benzer sonuçlar gözlenmiştir. Benzen grubu içeren  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin oksidatif koşullar

(150  $\mu\text{M}$ ) altında katalaz varlığında jel üzerinde gözlemlenen Form I yüzdesi diğer radikal gidericilere oranla daha yüksek bulunmuş bu da komplekslerin kesme aktivitelerinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca benzer değişiklik DAPI ile yapılan oksidatif mekanizma deneyleri sonucu elde edilen jel görüntüsünde elde edilmiştir. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin bir kısmının minör oyuğa bağlandığı ve kesme aktivitesinde etkili moleküllerin  $\text{H}_2\text{O}_2$  radikali olduğu sonucuna varılmıştır. Hidrolitik koşullar altında (150  $\mu\text{M}$ ) DAPI kullanılarak elde edilen sonuç oksidatif koşullar altında elde edilen sonuca benzer çıksa da farklı olarak  $\text{NaN}_3$  varlığında Form I yüzdesinde bir artış meydana gelmiştir. Bu da hidrolitik kesme mekanizmasındaki radikalın singlet oksijen olduğunu ifade etmektedir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  ve  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  komplekslerinin ise her iki koşul altında KI varlığında azalma göstermiştir bu da hidroksil radikalının bu kompleksin hem hidrolitik hem de oksidatif kesme aktivitesinde rol aldığını göstermektedir. Ayrıca oyuk bağlanıcılar DAPI ve methyl greenin yer aldığı görüntülerden elde edilen sonuçlarda komplekslerin bir miktarının oyuklara bağlandığı söylenebilir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin kesme aktivitesi hem hidrolitik hem de oksidatif koşullar altında oyuk bağlanıcılar tarafından azaltılmıştır. Özellikle DAPI varlığında gözlenen oldukça yüksek Form II yüzdesi kompleksin büyük bir çoğunluğunun minor oyuğa bağlandığını göstermektedir. Bunun yanında her iki koşulda da kesme aktivitesinin azalmasına sebep olan bir diğer söndürücü KI olarak bulunmuştur. Ayrıca oksidatif kesme mekanizmasının hidrolitikten farklı olarak KI yanında catalazın da durdurması kesme aktivitesinde hem hidroksil radikalının hem de  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin rol aldığını göstermektedir. Bunun yanında oksidatif kesme reaksiyonlarında ayrıca katalaz ilavesinde kesme aktivitesini azaltması peroksit radikalının oksidatif kesme mekanizmasında etkili olduğunu fakat tek başına kesme aktivitesini gerçekleştirmediğini göstermektedir. Keza hidrolitik ortamda yapılan çalışmalarda ortamda peroksit olmadığında da kesmenin devam ettiği gözlemlenmiştir.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin hidrolitik ve oksidatif ortamların her ikisinde de yapılan mekanizma çalışmalarında hidroksil radikal giderici KI ilave edildiğinde hidrolitik ortamdaki kesmenin durmadığı fakat azaldığı görülmüştür (Şekil 3.23. ve Şekil 3.24.). Bununla birlikte metil yeşili ilavesiyle kesme aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu da yine bir miktar kompleksin majör oyuklarla etkileşime girdiğini ifade etmektedir.

Zn(II) komplekslerinin kesme mekanizmalarının belirlenmesine yönelik çalışmalarında ilk olarak benzen ve metil grubu içeren  $[Zn_3(L^1)_2](ClO_4)_2$  ve  $[Zn_3(L^3)_2](ClO_4)_2$  kompleksleri incelendiğinde hem oksidatif (150  $\mu$ M-200  $\mu$ M) hem de hidrolitik (150  $\mu$ M-200  $\mu$ M) ortamda kesme aktivitesinin inhibisyonunda etkili söndürücünün catalaz olduğu jel görüntülerinden elde edilmiştir. Her iki komplekste de etkili radikalın hidroksil radikali olduğu görülmüştür. Klor grubu içeren  $[Zn_3(L^2)_2](ClO_4)_2$  kompleksinde ise bu iki kompleksten farklı olmak üzere oksidatif kesme aktivitesinin KI varlığında da azaldığı görülmüştür. Bu durum kesme aktivitesinde  $H_2O_2$ ' inde yer aldığını göstermektedir. Metoksi ve naftil grubu içeren Zn(II) komplekslerinde ise kesme aktivitesinin azalmasında etkili söndürücülerin KI ve catalaz olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumda hem oksidatif hem de hidrolitik kesme aktivitesine etkili radikallerin  $OH\cdot$  ve  $H_2O_2$  olduğunu göstermektedir (Şekil 3.25. ve Şekil 3.26.).

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Farklı fonksiyonel gruplara sahip beş farklı seride potansiyel N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandları ve çeşitli biyolojik geçiş metalleri ile koordinasyon bileşiklerinin sentezlenmesi ve potansiyel antikanser ilacı olarak kullanılabilirliğinin belirlenebilmesi amacıyla başladığımız tez kapsamında ilk olarak altı adet başlangıç maddesi sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin karakterizasyonları yapılarak literatür ile karşılaştırmaları yapılmış ve uyumlu bulunmuştur.

N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarının sentezlenebilmesi için 1,3-diaminopropanın ile isonitrosoasetofenon ve p-kloroisonitrosoasetofenonla tepkimeleri denenmiştir. Yapılan reaksiyonlar sonucunda iki adet alifatik köprülü N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandı elde edilerek yapıları karakterize edilmiştir. Elde edilen iki N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandının (H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> ve H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>) Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) metal iyonlarıyla altı adet koordinasyon bileşiği sentezlenmiştir. Ayrıca 1,3-diaminopropan ile p-metilisonitrosoasetofenon, p-metoksiisonitrosoasetofenon ve naftilisonitrosoasetofenon'un reaksiyonlarından oluşan ürünler viskos ve yağmsı olduğu için izole edilememiştir. Bu yüzden bu reaksiyonlar metal template yöntemi ile aynı metal tuzları kullanılarak gerçekleştirilmiş ve dokuz adet metal kompleksi sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapılarının tayin edilmesinde kullanılan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR çıkan sonuçları IR, UV-vis. spektrumları ve elementel analiz sonuçları ile desteklenmiş ve yapıları önerilmiştir. Bileşiklerin eldesinde kullanılan yöntemler kolay ve nispeten ucuzdur ve reaksiyon verimleri oldukça yüksektir. Elde edilen bileşiklerin genel olarak sudaki çözünürlüklerinin az olmamasına rağmen organik çözücülerdeki çözünürlükleri yüksek bulunmuştur.

Kompleksler için önerilen yapılar kullanılan bu tekniklerden elde edilen sonuçların kombinasyonu ortaya konmuştur. Genel olarak alifatik köprülü N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarının komplekslerinde metal:ligand oranı 3:2 olarak bulunmuştur. Ligandlar serbest çözelti halinde birden fazla izomer formunda bir arada bulunsa da metaller ile

koordinasyonu sonucunda tek forma dönüştüğü  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu belirlenmiştir.

Aromatik köprülü  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazı ligandlarının sentezlenebilmesi için isonitrosoasetofenon türevleri ile 1,2-diaminobenzen değişik ortam ve şartlarda reaksiyonları denemiştir. Ancak Şekil 3.4.'de de görüldüğü gibi 1,2-diaminobenzenin iki mol oksim türevi ile Schiff bazı reaksiyonundan  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazı türevi oluşumu yerine, 1,2-diaminobenzenin  $\alpha$ -ketooksim ile siklo kondenzasyonu sonucunda ana ürün olarak kinoksalin türevlerinin meydana geldiği belirlenmiştir. Bazıları ilk defa bu tez kapsamında sentezlenen kinoksalinlerin yapılar bileşiklerin karakterizasyonları kütle spektroskopisi,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR ve elementel analiz sonuçları ile ortaya konmuştur. Öte yandan reaksiyonda yan ürün olarak hedef maddemiz olan  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazı türevinin düşük verimle meydana geldiği de kolon kromatografisi ve diğer yöntemlerle tespit edilmiştir.

Yapıları aydınlatılan yapay nükleazların, CT-DNA ve plazmid pBR322 kullanarak sırasıyla UV-vis. titrasyon ve jel elektroforez yöntemleriyle DNA-bağlanma ve DNA-kesme aktiviteleri incelenmiştir.  $\text{N}_4$  tipi Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin bağlanma sonuçları incelendiğinde komplekslerin CT-DNA ile etkileşimleri UV-absorbsiyon metodu kullanılarak incelenmiştir. Komplekslerin spektral profillerinin DNA ilavesiyle tamamen değiştiği görülmüştür. Komplekslerin DNA ile etkileşimi sonucu genel olarak absorpsiyon şiddetlerinin arttığı ve dalga boylarının da maviye kaydığı görülmüştür. Ni(II) komplekslerinde iki, Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinde ise bir isobestik nokta gözlenmiştir. Metal bazlı yapılan DNA bağlanma aktivitesi kıyaslamasında Ni(II) komplekslerinin Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ni(II) kompleksleri arasında ise en iyi bağlanma aktivitesi  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{naftil}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_3$  ve  $-\text{benzen}$  sırasındadır. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin maksimum piklerindeki DNA ilavesi ile gözlemlenen artışın DNA'nın çift sarmal yapısının denatüre olarak rastgele sarmal yapıya dönüşmüş iki tek zincire ayrıldığını, bu anda, baz-baz etkileşimi azaldığını ve serbest formdaki bazlar ile komplementer bazlar arasında hidrojen bağları oluşmaması nedeniyle meydana geldiği söylenebilir. Ayrıca DAPI ve metil yeşili kullanılarak yapılan mekanizma çalışmaları sonucu da elde edilen bu verilere

ilave edildiğinde komplekslerin tek bir bağlanma modu ile değil birden çok bağlanma türü ile DNA ile etkileştiği görülmektedir. Komplekslerin düzlemsel yapıları kompleksleri interkalasyona yönlendirirken anyonik yapısı sebebiyle elektrostatik etkileşimler meydana gelebilmektedir.

N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandlarının DNA kesme aktivitesi göstermemesi yanında komplekslerin ilk denemelerde yüksek aktivite göstermediği düşünülmektedir.

Fakat her iki ortam koşullarında da komplekslerinin de düşük konsantrasyonlarda bile plasmid pBR322' yi tek zincirinden kestiği görülmüştür.

N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı komplekslerinin DNA kesme aktivitesinin belirlenmesinde ilk olarak yapılan inkübasyon süresi çalışmalarında ilk saatlerden itibaren hem oksidatif hem de hidrolitik olarak kesme aktivitesi gözlemlenmiştir. Fakat konsantrasyon çalışmalarına geçilirken plasmid pBR322 ile kompleksler arasındaki etkileşim için oksidatif olarak ortalama üç saat hidrolitik olarak ortalama dört saat süre belirlenmiştir. Yapılan konsantrasyona bağlı çalışmalarda kesme aktivitesinin derişimle doğru orantılı olarak arttığı ve bu ortalama inkübasyon süreleri kullanılarak yapılan denemelerde düşük konsantrasyonlarda da aktivitenin olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan mekanizma çalışmaları sonucunda yüksek kesme aktivitesi gösteren komplekslerin bu aktiviteyi göstermesinde etkili moleküllerin genellikle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve OH<sup>-</sup> radikalleri olduğunu gözlemlenmiş ve ayrıntılı sonuçları bulgular kısmında verilmiştir. Bunun yanında komplekslerin UV-vis. ile yapılan bağlanma çalışmalarına ek olarak bilinen oyuk bağlanıcılarla yapılan yarışmalı jel elektroforez çalışmaları sonucu bir kısmının oyuklara bağlandığı gözlemlenmiştir. Komplekslerin kısmen düzlemsel ve uzun yapısı gereği hilal şeklinde olabileceği düşünüldüğünde oyuğa bağlanmaları beklenen bir durumdur. Bu durum UV-vis ile yapılan bağlanma sonucu elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılarak bulunan çalışmaları desteklemektedir. Kompleksler yapılarında bulunan aromatik gruplar ile düzlemsel bir profil sergilerken bir yandan da hilal şeklinde bir yapı oluşturmaktadır. Bu durumda kompleksler hem interkalasyon ile hem de oyuklara bağlanarak DNA ile etkileşim göstermiştir. Ayrıca bu sonuçlar bağlanma sabitleri ile desteklenmektedir.

Kesme aktiviteleri toplu incelenerek genel olarak toparlanacak olursa komplekslerin hem hidrolitik hem de oksidatif olarak DNA'yı spesifik olarak kestiği görülmüştür. Komplekslerin hidrolitik olarak kesme aktivitesi gösterebilmesi için minimum 50 µM yapay metalonükleaz içeriyorsa yaklaşık 3 saat DNA ile etkileşim içinde bulundurulmalıdır. Bunun yanında ortalama olarak 100 µM konsantrasyonda ise bu sürenin daha az olabileceği sonucuna varılmıştır. Oksidatif şartlar altında bu süreler daha alt seviyelere çekilebilir ki bu koşullar altında birkaç kompleksin DNA'yı nonspesifik olarak parçaladığı gözlemlenmiştir.

Literatür araştırmasında teze konu olan oksim, Schiff bazı ve bunların geçiş metal komplekslerine sentezi ve biyolojik aktivelerine ait birçok çalışmaya rastlanılmıştır. Ancak bu bileşiklerin DNA etkileşimlerine ait sadece birkaç literatür mevcuttur. Tez kapsamında sentezlediğimiz bu tür N<sub>4</sub> tipi Schiff bazı ligandların geçiş metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılması ilk defa bu tez ile yapılmıştır.

Son olarak literatürde iyi bir nükleaz aktivite gösterdiği biline 1,10-fenantrolinin-Cu kompleksi ile komplekslerin kesme aktiviteleri karşılaştırıldığında; 1,10-fenantrolinin-Cu kompleksinin B-DNA'dan elde edilmiş poly(dA-dT) oligonükleotiti ile yapılan kesme aktivitelerinde 1 dakika'da adenin ve timin içeren DNA parçasını degrade ettiği, benzer şartlarda ise % 10-20'lik kısmını her iki zincirinden de kestiği belirtilmiştir (Pope ve Sigman, 1984). Çalıştığımız DNA lar yaklaşık 4000 bazçiftine sahip daha büyük plasmidler olmasına karşın komplekslerin büyük çoğunluğu 1 saat gibi kısa sürede süpercoil DNA'nın büyük bir kısmını tek zincirinden kesmiştir. Özellikle [Ni<sub>3</sub>(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> kompleksi 3 saat oksidatif ortamda süpercoil plasmid DNA'yı yüksek yoğunlukta dairesel ve doğrusal formlarına parçalamıştır. Benzer şartlar altında bir oligonükleotitle çalışıldığında benzer ya da daha yüksek aktivite gösterebileceği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Ahluwalia, V.K. ve Chopra, M. (2008) *Medicinal Chemistry*. Ane Books Pvt Ltd. 13: 239.
- Ahmed, Z., Ravandi, A., Maguire, G.F., Kuksis, A. ve Connelly, P.W. (2003) Formation of apolipoprotein AI-phosphatidylcholine core aldehyde Schiff base adducts promotes uptake by THP-1 macrophages. *Cardiovascular research*, 58(3): 712-720.
- Ali, M.A., Mirza, A.H., Butcher, R.J., Tarafder, M.T.H. ve Ali, A.M. (2001) Synthetic, spectroscopic, biological and X-ray crystallographic structural studies on a novel pyridine-nitrogen-bridged dimeric nickel (II) complex of a pentadentate N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 320(1): 1-6.
- Ali, M.A., Mirza, A.H., Butcher, R.J., Tarafder, M.T.H., Keat, T.B. ve 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.
- Ambike, V., Adsule, S., Ahmed, F., Wang, Z., Afrasiabi, Z., Sinn, E. ve Padhye, S. (2007) Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells. *Journal of inorganic biochemistry*, 101(10): 1517-1524.
- Avendano, C. ve Menendez, J.C. (2008) *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Elsevier B.V. 1:1-7.
- Baar, C.R., Jennings, M.C., Puddephatt, R.J. ve Muir, K.W. (1999) Electrophilic binuclear methylplatinum (II) complexes. *Organometallics*, 18(21): 4373-4379.
- Babu, M. S., Krishna, P. G., Reddy, K. H., & Philip, G. H. (2009). Synthesis, characterization, electrochemical studies, DNA binding, and cleavage activity of mixed copper (II) oxime DMSO complexes. *Main Group Chemistry*, 8(2), 101-114.
- Babu, S., Krishna, P. G., Reddy, H. K., & Philip, G. H. (2010). Synthesis, characterization and DNA cleavage activity of nickel (II) adducts with aromatic heterocyclic bases. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(1), 61-74.
- Bancroft, G.M., Maddock, A.G. ve Randl, R.P. (1968) Mössbauer and infrared studies of some Schiff-base iron (III) compounds. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 2939-2944.
- Barceló-Oliver, M., García-Raso, Á., Terrón, A., Molins, E., Prieto, M.J., Moreno, V. ve Escribá, P.V. (2007) Synthesis and mass spectroscopy kinetics of a novel ternary copper (II) complex with cytotoxic activity against cancer cells. *Journal of inorganic biochemistry*, 101(4): 649-659.

- Barton, J.K., Danishefsky, A. ve Goldberg, J. (1984) Tris (phenanthroline) ruthenium (II): stereoselectivity in binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 106(7): 2172-2176.
- Barve, V., Ahmed, F., Adsule, S., Banerjee, S., Kulkarni, S., Katiyar, P. Ve Sarkar, F.H. (2006) Synthesis, molecular characterization, and biological activity of novel synthetic derivatives of chromen-4-one in human cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*, 49(13): 3800-3808.
- Baumgrass, R., Weiwad, M., Erdmann, F., Liu, J.O., Wunderlich, D., Grabley, S. ve Fischer, G. (2001) Reversible inhibition of calcineurin by the polyphenolic aldehyde gossypol. *Journal of Biological Chemistry*, 276(51): 47914-47921.
- Bayly, S.R., Fisher, C.L., Storr, T., Adam, M.J. ve Orvig, C. (2004) Carbohydrate Conjugates for Molecular Imaging and Radiotherapy:  $^{99m}\text{Tc}$  (I) and  $^{186}\text{Re}$  (I) Tricarbonyl Complexes of N-(2 '-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-d-glucose. *Bioconjugate chemistry*, 15(4): 923-926.
- Becke, A.D. (1993) A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2): 1372-1377.
- Behpour, M., Ghoreishi, S.M., Soltani, N., Salavati-Niasari, M., Hamadani, M. ve Gandomi, A. (2008) Electrochemical and theoretical investigation on the corrosion inhibition of mild steel by thiosalicylaldehyde derivatives in hydrochloric acid solution. *Corrosion Science*, 50(8): 2172-2181.
- Bernardo, K., Leppard, S., Robert, A., Commenges, G., Dahan, F. ve Meunier, B. (1996) Synthesis and characterization of new chiral Schiff base complexes with diiminobinaphthyl or diiminocyclohexyl moieties as potential enantioselective epoxidation catalysts. *Inorganic chemistry*, 35(2): 387-396.
- Bieschke, J., Zhang, Q., Powers, E.T., Lerner, R.A. ve Kelly, J.W. (2005) Oxidative metabolites accelerate Alzheimer's amyloidogenesis by a two-step mechanism, eliminating the requirement for nucleation. *Biochemistry*, 44(13), 4977-4983.
- Binter, A., Goodisman, J. ve Dabrowiak, J.C. (2006) Formation of monofunctional cisplatin-DNA adducts in carbonate buffer. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(7): 1219-1224.
- Boger, D.L., Fink, B.E. ve Hedrick, M.P. (2000) Total synthesis of distamycin A and 2640 analogues: a solution-phase combinatorial approach to the discovery of new, bioactive DNA binding agents and development of a rapid, high-throughput screen for determining relative DNA binding affinity or DNA binding sequence selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 122(27): 6382-6394.
- Borriello, C., Del Litto, R., Panunzi, A. ve Ruffo, F. (2004) Mn (III) complexes of chiral 'salen'-type ligands derived from carbohydrates in the asymmetric epoxidation of styrenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(4): 681-686.
- Bouālam, M., Biesemans, M., Meunier-Piret, J., Willem, R. ve Gielen, M. (1992) In vitro antitumour activities of a novel 2: 3 condensation product of salicylaldehyde with di-n-butyltin (IV) oxide. *Applied organometallic chemistry*, 6(2): 197-205.

- Böttcher, A., Grinstaff, M.W., Labinger, J.A. ve Gray, H B. (1996) Aerobic oxidation of hydrocarbons catalyzed by electronegative iron salen complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 113(1-2): 191-200.
- Brem, S. (1999) Angiogenesis and cancer control: from concept to therapeutic trial. *Cancer Control*, 6(5): 436-458.
- Brewer, G.J. (2001) Copper control as an antiangiogenic anticancer therapy: lessons from treating Wilson's disease. *Experimental Biology and Medicine*, 226(7): 665-673.
- Brown, L.S., Gat, Y., Sheves, M., Yamazaki, Y., Maeda, A., Needleman, R. ve Lanyi, J.K. (1994) The retinal Schiff base-counterion complex of bacteriorhodopsin: changed geometry during the photocycle is a cause of proton transfer to aspartate 85. *Biochemistry*, 33(40): 12001-12011.
- Bruijninx, P. C. ve Sadler, P.J. (2008) New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current opinion in chemical biology*, 12(2): 197-206.
- Busch, D. H. ve Bailar Jr, J.C. (1956) The iron (II)-methine chromophore. *Journal of the American Chemical Society*, 78(6): 1137-1142.
- Campbell, T.G. ve Urbach, F.L. (1973) Synthesis and characterization of nickel (II) complexes of neutral, tetradentate Schiff base ligands derived from 1, 3-diamines. *Inorganic Chemistry*, 12(8): 1836-1840.
- Cano, M., Rodríguez, L., Lima, J.C., Pina, F., Dalla Cort, A., Pasquini, C. ve Schiaffino, L. (2009) Specific supramolecular interactions between Zn<sup>2+</sup>-Salophen complexes and biologically relevant anions. *Inorganic chemistry*, 48(13): 6229-6235.
- Cariati, F., Morazzoni, F., Busetto, C., Del Piero, G. ve Zazzetta, A. (1976) Paramagnetic anisotropy in cobalt (II) Schiff-base complexes. X-Ray crystal structure and electron spin resonance of NN'-ethylenebis-(acetylacetoniminato) cobalt (II)-doped NN'-ethylenebis (acetylacetoniminato) nickel (II). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 4: 342-347.
- Cave, G.W., Lydon, D.P. ve Rourke, J.P. (1998) Cyclopalladated Schiff's base liquid crystals: the effect of the acac group on the thermal behaviour. *Journal of organometallic chemistry*, 555(1): 81-88.
- Cejudo, R., Alzuet, G., González-Álvarez, M., García-Gimenez, J.L., Borrás, J. ve Liu-González, M. (2006) DNA cleavage reaction induced by dimeric copper (II) complexes of N-substituted thiazole sulfonamides. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(1): 70-79.
- Chaires, J.B. (1998) Drug—DNA interactions. *Current opinion in structural biology*, 8(3): 314-320.
- Chakravarty, A.R., Anreddy, P.A., Santra, B.K. ve Thomas, A.M. (2002) Copper complexes as chemical nucleases. *Journal of Chemical Sciences*, 114(4): 391-401.

- Chan, A., Wong, F. ve Arumanayagam, M. (1993) Serum ultrafiltrable copper, total copper and caeruloplasmin concentrations in gynaecological carcinomas. *Annals of clinical biochemistry*, 30(6): 545-549.
- Chandra, S., & Sharma, A. K. (2009). Nickel (II) and copper (II) complexes with Schiff base ligand 2, 6-diacetylpyridine bis (carbohydrazone): synthesis and IR, mass, <sup>1</sup>H NMR, electronic and EPR spectral studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 72(4), 851-857.
- Chatterjee, D., Basak, S., Mitra, A., Sengupta, A., Le Bras, J. ve Muzart, J. (2006) Asymmetric epoxidation of alkenes using a mixed-ligand complex of ruthenium (III) containing a sugar-based ligand. *Inorganica chimica acta*, 359(4): 1325-1328.
- Chatterjee, D., Basak, S., Riahi, A. ve Muzart, J. (2006) Highly efficient asymmetric epoxidation of alkenes with a novel chiral complex of ruthenium (III) containing a sugar based ligand and triphenylphosphines. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 255(1): 283-289.
- Chattopadhyay, B., Basu, S., Chakraborty, P., Choudhuri, S.K., Mukherjee, A.K. ve Mukherjee, M. (2009) Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray powder structure analysis, DFT study and in vitro anticancer activity of N-(2-methoxyphenyl)-3-methoxysalicylaldimine. *Journal of Molecular Structure*, 932(1): 90-96.
- Chatziefthimiou, S.D., Lazarou, Y.G., Hadjoudis, E., Dziembowska, T. ve Mavridis, I.M. (2006) Keto forms of salicylaldehyde Schiff bases: structural and theoretical aspects. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(47): 23701-23709.
- Chellamani, A., Alhaji, N.M.I. ve Rajagopal, S. (1997) Applicability and mathematical verification of the reactivity-selectivity principle in the oxidation of thioanisoles by oxo (salen) manganese (V) complexes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 2: 299-302.
- Chevion, M. (1988) A site-specific mechanism for free radical induced biological damage: the essential role of redox-active transition metals. *Free Radical Biology and Medicine*, 5(1): 27-37.
- Chikira, M., Inoue, M., Nagane, R., Harada, W. ve Shindo, H. (1997) How amino acids control the binding of Cu (II) ions to DNA (II): Effect of basic amino acid residues and the chirality on the orientation of the complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 66(2): 131-139.
- Chikira, M., Tomizawa, Y., Fukita, D., Sugizaki, T., Sugawara, N., Yamazaki, T. ve Antholine, W.E. (2002) DNA-fiber EPR study of the orientation of Cu (II) complexes of 1, 10-phenanthroline and its derivatives bound to DNA: mono (phenanthroline)-copper (II) and its ternary complexes with amino acids. *Journal of inorganic biochemistry*, 89(3): 163-173.
- Chitrapriya, N., Mahalingam, V., Channels, L. C., Zeller, M., Fronczek, F. R., & Natarajan, K. (2008). Novel Ru (II) oximate complexes with silent oxygen atom: Synthesis, chemistry and biological activities. *Inorganica Chimica Acta*, 361(9), 2841-2850.

- Coggan, D.Z., Haworth, I.S., Bates, P.J., Robinson, A. ve Rodger, A. (1999) DNA binding of ruthenium Tris (1, 10-phenanthroline): evidence for the dependence of binding mode on metal complex concentration. *Inorganic chemistry*, 38(20): 4486-4497.
- Colak, A., Cekirge, E., Karaböcek, S., Küçükdumlu, A., Ertunga, N., Col, M., & Abbasoğlu, R. (2009). Investigation of DNA cleavage activities of new oxime-type ligand complexes and molecular modeling of complex-DNA interactions. *Chemical Papers*, 63(5), 554-561.
- Colak, A., Terzi, Ü., Col, M., Karaoglu, Ş. A., Karaböcek, S., Küçükdumlu, A., & Ayaz, F. A. (2010). DNA binding, antioxidant and antimicrobial activities of homo-and heteronuclear copper (II) and nickel (II) complexes with new oxime-type ligands. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5169-5175.
- Collier, W.A. ve Krauss, F. (1931). Zur experimentellen Therapie der Tumoren. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 34(1): 526-530.
- Combes, A C. R. Acad. Fr., 1889, **108**, 1252
- Correa, W.H., Papadopoulos, S., Radnidge, P., Roberts, B A. ve Scott, J.L. (2002) Direct, efficient, solvent-free synthesis of 2-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolines. *Green Chemistry*, 4(3): 245-251.
- Coşkun, A., & Koc, Z. E. (2007). Synthesis and characterization of new vic-dioximes and their metal complexes with Cu (II), Ni (II), and Co (II) salts. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33(3), 184.
- Cozzi, P. (2000) Recent outcome in the field of distamycin-derived minor groove binders. *Il Farmaco*, 55(3): 168-173.
- Cozzi, P.G. (2004) Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 33(7): 410-421.
- Cressey, M., McKenzie, E.D. ve Yates, S. (1971) Addition of alcohols and water to Schiff bases co-ordinated to copper (II). Part II. The ligands NN'-bis-(2'-pyridylmethylene) propane-1, 2-diamine and NN'-bis-(2'-pyridylmethylene)-2-methylpropane-1, 2-diamine. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 2677-2684.
- Crooke, S.T. (1999) Molecular mechanisms of action of antisense drugs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1489(1): 31-43.
- Czapski, G. (1984) On the use of OH· scavengers in biological systems. *Israel Journal of Chemistry*, 24(1): 29-32.
- Da Silveira, V.C., Luz, J.S., Oliveira, C.C., Graziani, I., Ciriolo, M.R. ve Da Costa Ferreira, A.M. (2008) Double-strand DNA cleavage induced by oxindole-Schiff base copper (II) complexes with potential antitumor activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 102(5): 1090-1103.

- Daniel, K. G., Gupta, P., Harbach, R. Hope, Wayne G. C., Dou, Q. Ping. (2004). Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 67, pp. 1139 – 1151.
- Danish, M., Alt, H.G., Badshah, A., Ali, S. ve Mazhar, M. (1995) Organotin esters of 3-(2-furanyl)-2-propenoic acid: their characterization and biological activity. *Journal of organometallic chemistry*, 486(1-2): 51-56.
- Dede, B., Ozmen, I., & Karipcin, F. (2009). Synthesis, characterization, katalaz functions and DNA cleavage studies of new homo and heteronuclear Schiff base copper (II) complexes. *Polyhedron*, 28(18), 3967-3974.
- Demir, I., Pekacar, A. I. (2007). Synthesis and Characterization of Transition Metal Complexes of Oxime. *Asian Journal of Chemistry*, 19(3), 1919.
- Dervan, P.B. (1986) Design of sequence-specific DNA-binding molecules. *Science*, 232(4749): 464-471.
- Dervan, P.B. ve Bürli, R.W. (1999) Sequence-specific DNA recognition by polyamides. *Current opinion in chemical biology*, 3(6): 688-693.
- DeVita, V.T. ve Chu, E. (2008) A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21): 8643-8653.
- Diéguez, M., Pàmies, O., Ruiz, A., Díaz, Y., Castillón, S. ve Claver, C. (2004) Carbohydrate derivative ligands in asymmetric catalysis. *Coordination chemistry reviews*, 248(21): 2165-2192.
- Dixon, D. W., & Weiss, R. H. (1984). Oxidation of 1, 2-bis (hydroxylamines). *The Journal of Organic Chemistry*, 49(23), 4487-4494.
- Drew, M.G., Foreman, M.R.S., Hudson, M.J. ve Kennedy, K.F. (2004) Structural studies of lanthanide complexes with tetradentate nitrogen ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 357(14): 4102-4112.
- Drozdak, R., Allaert, B., Ledoux, N., Dragutan, I., Dragutan, V. ve Verpoort, F. (2005) Ruthenium complexes bearing bidentate Schiff base ligands as efficient catalysts for organic and polymer syntheses. *Coordination chemistry reviews*, 249(24): 3055-3074.
- Dyke, M.W., Hertzberg, R.P. ve Dervan, P.B. (1982) Map of distamycin, netropsin, and actinomycin binding sites on heterogeneous DNA: DNA cleavage-inhibition patterns with methidiumpropyl-EDTA. Fe (II). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(18): 5470-5474.
- Dziembowska, T. (1998) Resonance assisted intramolecular hydrogen bond in Schiff bases. *Polish Journal of Chemistry*, 72(2): 193-209.
- Emregül, K.C., Düzgün, E. ve Atakol, O. (2006) The application of some polydentate Schiff base compounds containing aminic nitrogens as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media. *Corrosion Science*, 48(10): 3243-3260.

- Esteban-Gómez, D., Ferreirós, R., Fernández-Martínez, S., Avecilla, F., Platas-Iglesias, C., de Blas, A. ve Rodríguez-Blas, T. (2005) Lateral macrobicyclic architectures: toward new lead (II) sequestering agents. *Inorganic chemistry*, 44(15): 5428-5436.
- Esteban-Gómez, D., Platas-Iglesias, C., Avecilla, F., de Blas, A. ve Rodríguez-Blas, T. (2007) Effect of Protonation and Interaction with Anions on a Lead (II) Complex with a Lateral Macrobicyclic Containing a Phenol Schiff-Base Spacer. *European journal of inorganic chemistry*, 2007(12): 1635-1643.
- Evans, O. R. ve Lin, W. (2002) Crystal engineering of NLO materials based on metal-organic coordination networks. *Accounts of Chemical Research*, 35(7): 511-522.
- Farrer, N.J., Salassa, L. ve Sadler, P.J. (2009) Photoactivated chemotherapy (PACT): the potential of excited-state d-block metals in medicine. *Dalton Transactions*, 48: 10690-10701.
- Feng, Y., Liu, Y., Xie, C., Qu, S., Le, Z., Sheng, H. ve Zhang, X. (1996) Kinetics of action of Schiff bases on *Aerobacter aerogenes* as studied by microcalorimetry. *Thermochimica acta*, 285(1): 181-189.
- Feringa, B.L., Jager, W. F., & de Lange, B. (1993) Organic materials for reversible optical data storage. *Tetrahedron*, 49(37): 8267-8310.
- Fernández-G, J.M., del Rio-Portilla, F., Quiroz-García, B., Toscano, R.A. ve Salcedo, R. (2001) The structures of some ortho-hydroxy Schiff base ligands. *Journal of Molecular structure*, 561(1): 197-207.
- Filarowski, A., Głowiaka, T. ve Koll, A. (1999) Strengthening of the intramolecular O...H...N hydrogen bonds in Schiff bases as a result of steric repulsion. *Journal of molecular structure*, 484(1): 75-89.
- Fishkin, N.E., Sparrow, J.R., Allikmets, R. ve Nakanishi, K. (2005) Isolation and characterization of a retinal pigment epithelial cell fluorophore: an all-trans-retinal dimer conjugate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(20): 7091-7096.
- Fox, K.R., Yan, Y. ve Gong, B. (1999) DNA sequence recognition by a novel series of minor groove-binding ligands. *Anti-cancer drug design*, 14(3): 219-230.
- Frey, S.T., Sun, H.H., Murthy, N.N. ve Karlin, K.D. (1996) A new trinuclear copper complex and its reactions with plasmid DNA. *Inorganica chimica acta*, 242(1-2): 329-338.
- Galanski, M., Slaby, S., Jakupec, M.A. ve Keppler, B.K. (2003) Synthesis, characterization, and in vitro antitumor activity of osteotropic diam (m) ineplatinum (II) complexes bearing a N, N-bis (phosphonomethyl) glycine ligand. *Journal of medicinal chemistry*, 46(23): 4946-4951.
- Genestra, M. (2007) Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular signalling*, 19(9): 1807-1819.

- Gerloch, M. ve Mabbs, F.E. (1967)(a) The crystal and molecular structure of NN'-bis (salicylideneiminato)-iron (III) chloride as a five-co-ordinate monomer. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1598-1608.
- Gerloch, M. ve Mabbs, F.E. (1967)(b) The crystal and molecular structure of chloro-(NN'-bis-salicylidene-ethylenediamine) iron (III) as a hexaco-ordinate dimer. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1900-1908.
- Gerloch, M., Lewis, J., Mabbs, F.E. ve Richards, A. (1968) The preparation and magnetic properties of some Schiff base-iron (III) halide complexes. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 112-116.
- Germain, M.E., Vargo, T.R., Khalifah, P.G. ve Knapp, M.J. (2007) Fluorescent detection of nitroaromatics and 2, 3-dimethyl-2, 3-dinitrobutane (DMNB) by a zinc complex:(salophen) Zn. *Inorganic chemistry*, 46(11): 4422-4429.
- Giaccone, G. (2000) Clinical perspectives on platinum resistance. *Drugs*, 59(4): 9-17.
- Gielen, M. (2003) An overview of forty years organotin chemistry developed at the Free Universities of Brussels ULB and VUB. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 14(6): 870-877.
- Gielen, M., Dalil, H., Biesemans, M., Mahieu, B., de Vos, D. ve Willem, R. (1999) Di- and tri-organotin derivatives of 3S, 4S-3-[(R)-1-(tert-butyl-dimethylsilyloxy) ethyl]-4-[(R)-1-carboxyethyl]-2-azetidinone: synthesis, characterization and in vitro antitumour activity. *Applied organometallic chemistry*, 13(7): 515-520.
- Girichev, G.V., Giricheva, N.I., Kuzmina, N.P., Medvedeva, Y.S. ve Rogachev, A.Y. (2008) Molecular structure of nickel (II) and copper (II) N, N'-ethylene-bis (acetylacetonate)  $\text{MO}_2\text{N}_2\text{C}_{12}\text{H}_{18}$  according to gas-phase electron diffraction data and quantum-chemical calculations. *Journal of Structural Chemistry*, 49(5): 837-849.
- González, A., Gómez, E., Cortés-Lozada, A., Hernández, S., Ramírez-Apan, T. ve Nieto-Camacho, A. (2009) Heptacoordinate tin (IV) compounds derived from pyridine Schiff bases: synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity, anti-inflammatory and antioxidant activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57(1): 5-15.
- Good, N.E., Winget, G.D., Winter, W., Connolly, T.N., Izawa, S. ve Singh, R.M. (1966) Hydrogen ion buffers for biological research. *Biochemistry*, 5(2): 467-477.
- Goodwin, H. A. ve Lions, F. (1960) Quadridentate Chelate Compounds. III. *Journal of the American Chemical Society*, 82(19): 5013-5023.
- Gordon, M.H., Paiva-Martins, F. ve Almeida, M. (2001) Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(5): 2480-2485.

- Gottesfeld, J.M., Neely, L., Trauger, J.W., Baird, E.E. ve Dervan, P.B. (1997) Regulation of gene expression by small molecules. *Nature*, 387(6629): 202.
- Gök, Y., Bekaroglu, Ö. (1981). The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of some new  $\alpha$ -Dioximes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 11(7), 621-631.
- Görling, A. (1996) Density-functional theory for excited states. *Physical Review A*, 54(5): 3912.
- Gudasi, K. B., Patil, S. A., Vadavi, R. S., Shenoy, R. V., Nethaji, M., & Bligh, S. W. A. (2006). Synthesis and spectral investigation of manganese (II), cadmium (II) and oxovanadium (IV) complexes with 2, 6-diacetylpyridine bis(2-aminobenzoylhydrazone): Crystal structure of manganese (II) and cadmium (II) complexes. *Inorganica chimica acta*, 359(10), 3229-3236.
- Guelev, V.M., Harting, M.T., Lokey, R.S. ve Iverson, B.L. (2000) Altered sequence specificity identified from a library of DNA-binding small molecules. *Chemistry & biology*, 7(1): 1-8.
- Gullotti, M., Casella, L., Pasini, A. ve Ugo, R. (1977) Optically active complexes of Schiff bases. Part 3. Complexes of iron (III) with quadridentate Schiff bases derived from salicylaldehyde. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 4: 339-345.
- Gup, R., & Giziroğlu, E. (2006). Metal complexes and solvent extraction properties of isonitrosoacetophenone 2-aminobenzoylhydrazone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65(3), 719-726.
- Gup, R., & Kırkan, B. (2005). Synthesis and spectroscopic studies of copper (II) and nickel (II) complexes containing hydrazonic ligands and heterocyclic coligand. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(4), 1188-1195.
- Gup, R., & Kırkan, B. (2006). Synthesis and spectroscopic studies of mixed-ligand and polymeric dinuclear transition metal complexes with bis-acylhydrazone tetradentate ligands and 1, 10-phenanthroline. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 64(3), 809-815.
- Gutteridge, J.M. (1984) Copper-phenanthroline-induced site-specific oxygen-radical damage to DNA. Detection of loosely bound trace copper in biological fluids. *Biochemical Journal*, 218(3): 983-985.
- Gutteridge, J.M. ve Wilkins, S. (1983) Copper salt-dependent hydroxyl radical formation: damage to proteins acting as antioxidants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 759(1-2): 38-41.
- Habib, M., Karmakar, T.K., Aromí, G., Ribas-Arino, J., Fun, H.K., Chantrapromma, S. ve Chandra, S.K. (2008) A versatile series of nickel (II) complexes derived from tetradentate imine/pyridyl Ligands and various pseudohalides: Azide and cyanate compared. *Inorganic chemistry*, 47(10): 4109-4117.
- Hadjoudis, E. (1995) Photochromic and thermochromic anils. *Molecular Engineering*, 5(4): 301-337.

- Hadjoudis, E. ve Mavridis, I.M. (2004) Photochromism and thermochromism of Schiff bases in the solid state: structural aspects. *Chemical Society Reviews*, 33(9): 579-588.
- Hadjoudis, E., Vittorakis, M. ve Moustakali-Mavridis, I. (1987) Photochromism and thermochromism of schiff bases in the solid state and in rigid glasses. *Tetrahedron*, 43(7): 1345-1360.
- Hall, D., Rae, A.D. ve Waters, T.N. (1963) 1123. The colour, isomerism, and structure of some copper co-ordination compounds. Part V. The crystal structure of NN'-ethylenebis (acetylacetonimine) copper (II). *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 5897-5901.
- Halliwell, B. ve Gutteridge, J. (1984) Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical journal*, 219(1): 1.
- Hambley, T.W. (2007) Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. *Dalton Transactions*, 43: 4929-4937.
- Hambley, T.W. (2007) Metal-based therapeutics. *Science*, 318(5855): 1392-1393.
- Hamy, F., Albrecht, G., Flörsheimer, A. ve Bailly, C. (2000) An ARE-selective DNA minor groove binder from a combinatorial approach. *Biochemical and biophysical research communications*, 270(2): 393-399.
- Hansen, P.E. ve Filarowski, A. (2004) Characterisation of the PT-form of o-hydroxy acylaromatic Schiff bases by NMR spectroscopy and DFT calculations. *Journal of molecular structure*, 707(1): 69-75.
- Harada, W., Nojima, T., Shibayama, A., Ueda, H., Shindo, H. ve Chikira, M. (1996) How amino acids control the binding of Cu (II) ions to DNA: I—The role of the hydroxyl group of serine and threonine in fixing the orientation of the complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 64(4): 273-285.
- Haribabu, P., & Reddy, K. H. (2011). DNA binding and cleavage activities of cationic dinuclear copper (II) and nickel (II) complexes with novel oxime-thiosemicarbazones. *Indian Journal of Chemistry*, 50(A): 996.
- Hartwig, A. ve Schwerdtle, T. (2002) Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicology letters*, 127(1): 47-54.
- Henson, N.J., Hay, P.J. ve Redondo, A. (1999) Density functional theory studies of the binding of molecular oxygen with Schiff's base complexes of cobalt. *Inorganic Chemistry*, 38(7): 1618-1626.
- Herchel, R., Boca, R., Gembický, M., Falk, K., Fuess, H., Haase, W. ve Svoboda, I. (2007) Magnetic properties of a manganese (II) trinuclear complex involving a tridentate Schiff-base ligand. *Inorganic chemistry*, 46(5): 1544-1546.
- Hertzberg, R.P. ve Dervan, P.B. (1984) Cleavage of DNA with methidiumpropyl-EDTA-iron (II): reaction conditions and product analyses. *Biochemistry*, 23(17): 3934-3945.

- Hirakawa, K., Midorikawa, K., Oikawa, S. ve Kawanishi, S. (2003) Carcinogenic semicarbazide induces sequence-specific DNA damage through the generation of reactive oxygen species and the derived organic radicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 536(1): 91-101.
- Hiraku, Y., Yamasaki, M., & Kawanishi, S. (1998). Oxidative DNA damage induced by homogentisic acid, a tyrosine metabolite. *FEBS letters*, 432(1-2), 13-16.
- Holanda, M.I., Krumholz, P. ve Chum, H.L. (1976) Transamination and amine-exchange reactions in the system iron (II)-sodium pyruvate-aminomethylpyridine. I. Stoichiometry and reaction products. *Inorganic Chemistry*, 15(4): 890-893.
- Holland, D., Laidler, D.A. ve Milner, D.J. (1981) Catalytic asymmetric synthesis of cyclopropane carboxylates: ligand—reagent interactions in diazoacetate reactions catalysed by copper (II) species bearing sugar—Schiff base ligands. *Journal of Molecular Catalysis*, 11(1): 119-127.
- Holm, R.H., Everett, G.W. ve Chakravorty, A. (1966) Metal complexes of Schiff bases and  $\beta$ -ketoamines. *Progress in Inorganic Chemistry, Volume 7*: 83-214.
- Hu, G.F. (1998) Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture. *Journal of cellular biochemistry*, 69(3): 326-335.
- Iida, H., Jia, G. ve Lown, J.W. (1999) Rational recognition of nucleic acid sequences. *Current opinion in biotechnology*, 10(1): 29-33.
- Irie, R., Noda, K., Ito, Y., Matsumoto, N. ve Katsuki, T. (1990) Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins. *Tetrahedron letters*, 31(50): 7345-7348.
- Jayaseelan, P., Prasad, S., Vedanayaki, S., & Rajavel, R. (2011). Synthesis, spectral characterization, electrochemical and anti-microbial activities of new binuclear Schiff base metal complexes derived from 3, 3'-diaminobenzidine. *European Journal of Chemistry*, 2(4), 480-484.
- Jeung, C.S., Kim, C.H., Min, K., Suh, S.W. ve Suh, J. (2001) Hydrolysis of plasmid DNA catalyzed by Co (III) complex of cyclen attached to polystyrene. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11(17): 2401-2404.
- Jiang, X., Shang, L., Wang, Z. ve Dong, S. (2005) Spectrometric and voltammetric investigation of interaction of neutral red with calf thymus DNA: pH effect. *Biophysical chemistry*, 118(1): 42-50.
- Kabak, M., Elmali, A., Elerman, Y. ve Durlu, T. N. (2000) Conformational study and structure of bis-N, N'-p-bromo-salicylideneamine-1, 2-diaminobenzene. *Journal of Molecular Structure*, 553(1): 187-192.
- Kalayda, G.V., Jansen, B.A., Molenaar, C., Wielaard, P., Tanke, H.J. ve Reedijk, J. (2004) Dinuclear platinum complexes with N, N'-bis (aminoalkyl)-1, 4-diaminoanthraquinones as linking ligands. Part II. Cellular processing in A2780 cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cells: new insights into the mechanism of resistance. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 9(4): 414-422.

- Karaböcek, S., Karaböcek, N., & Armutcu, A. (2006). Synthesis and structural studies of 2-(hydroxyimino)-1-methylpropylideneamino-phenyliminobutan-2-one oxime, ligand and its complexes with Cu (II) and Ni (II). *Transition metal chemistry*, 31(4), 459.
- Karakaş, A., Elmali, A., Ünver, H. ve Svoboda, I. (2004) Nonlinear optical properties of some derivatives of salicylaldimine-based ligands. *Journal of molecular structure*, 702(1): 103-110.
- Karlin, S., Burge, C. ve Campbell, A.M. (1992) Statistical analyses of counts and distributions of restriction sites in DNA sequences. *Nucleic acids research*, 20(6): 1363-1370.
- Karmakar, T.K., Aromí, G., Ghosh, B.K., Usman, A., Fun, H.K., Mallah, T. ve Chandra, S. K. (2006) Unexpected diversity and novel features within a family of new azide-bridged Mn II complexes of pyridyl/imine ligands. *Journal of Materials Chemistry*, 16(3): 278-285.
- Kaya, I., Vilayetoglu, A.R. ve Mart, H. (2001) The synthesis and properties of oligosalicylaldehyde and its Schiff base oligomers. *Polymer*, 42(11): 4859-4865.
- Keene, F.R., Smith, J.A. ve Collins, J.G. (2009) Metal complexes as structure-selective binding agents for nucleic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(15): 2021-2035.
- Kim, S. K. ve Jacobsen, E. N. (2004) General catalytic synthesis of highly enantiomerically enriched terminal aziridines from racemic epoxides. *Angewandte Chemie*, 116(30): 4042-4044.
- Kleij, A.W. (2009) Zinc-centred salen complexes: versatile and accessible supramolecular building motifs. *Dalton Transactions*, 24: 4635-4639.
- Komeda, S., Lutz, M., Spek, A.L., Yamanaka, Y., Sato, T., Chikuma, M. ve Reedijk, J. (2002) A novel isomerization on interaction of antitumor-active azole-bridged dinuclear platinum (II) complexes with 9-ethylguanine. Platinum (II) atom migration from N2 to N3 on 1, 2, 3-triazole. *Journal of the American Chemical Society*, 124(17): 4738-4746.
- Koning, M. C., van Grol, M., & Noort, D. (2011). Peripheral site ligand conjugation to a non-quaternary oxime enhances reactivation of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase. *Toxicology letters*, 206(1), 54-59.
- Koola, J.D. ve Kochi, J.K. (1987) Nickel catalysis of olefin epoxidation. *Inorganic Chemistry*, 26(6): 908-916.
- Kremer, M.L. (2003) The Fenton reaction. Dependence of the rate on pH. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(11): 1734-1741.
- Kurosaki, H., Yamakawa, N., Sumimoto, M., Kimura, K. ve Goto, M. (2003) Interaction of binuclear xylylthiolato (2, 2', 2''-terpyridine) platinum (II) complexes with DNA. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(5): 825-828.

- Lamour, E., Routier, S., Bernier, J.L., Catteau, J.P., Bailly, C. ve Vezin, H. (1999) Oxidation of CuII to CuIII, free radical production, and DNA cleavage by hydroxy-salen- copper complexes. Isomeric effects studied by ESR and electrochemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9): 1862-1869.
- Li, Q.X., Tang, H.A., Li, Y.Z., Wang, M., Wang, L.F. ve Xia, C.G. (2000) Synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) complexes with vitamin K 3-thiosemicarbazone. *Journal of inorganic biochemistry*, 78(2): 167-174.
- Lien, E.J. (1993) Design and discovery of new drugs by stepping-up and stepping-down approaches. In *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*, 40: 163-189. Birkhäuser Basel.
- Lin, T. Y. ve Wu, C.H. (2005) Activation of hydrogen peroxide in copper (II)/amino acid/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> systems: effects of pH and copper speciation. *Journal of Catalysis*, 232(1): 117-126.
- Liou, Y.W. ve Wang, C.M. (2000) Peroxidase mimicking: Fe (Salen) Cl modified electrodes, fundamental properties and applications for biosensing. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 481(1): 102-109.
- Liu, P.Y., Jiang, N., Zhang, J., Wei, X., Lin, H.H. ve Yu, X.Q. (2006) The oxidative damage of plasmid DNA by ascorbic acid derivatives in vitro: the first research on the relationship between the structure of ascorbic acid and the oxidative damage of plasmid DNA. *Chemistry & biodiversity*, 3(9): 958-966.
- LLoret, F., Moratal, J. ve Faus, J. (1983) Solution chemistry of NN'-ethylenebis (salicylideneiminato) iron (III). Part 1. Deprotonation equilibria and reversible decomposition in acid medium of NN'-ethylenebis (salicylideneimine). Stability constant of NN'-ethylenebis (salicylideneiminato) iron (III). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 8: 1743-1748.
- Lloyd, D.R., Carmichael, P.L. ve Phillips, D.H. (1998) Comparison of the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and single-and double-strand breaks in DNA mediated by fenton reactions. *Chemical research in toxicology*, 11(5): 420-427.
- Lydon, D.P., Cave, G.W. ve Rourke, J.P. (1997) Cyclopalladated acac and cp liquid crystals: a comparative study. *Journal of Materials Chemistry*, 7(3): 403-406.
- Maity, D., Mukherjee, P., Ghosh, A., Drew, M. G., & Mukhopadhyay, G. (2008). A novel trinuclear nickel (II) complex of an unsymmetrical tetradentate ligand involving bridging oxime and acetylacetone functions. *Inorganica Chimica Acta*, 361(5), 1515-1519.
- Majumdar, A., Khorlin, A., Dyatkina, N., Lin, F.L.M., Powell, J., Liu, J. ve Glazer, P.M. (1998) Targeted gene knockout mediated by triple helix forming oligonucleotides. *Nature genetics*, 20(2): 212-214.

- Majumder, S., Dutta, P., Mukherjee, P., Datta, E.R., Efferth, T., Bhattacharya, S. ve Choudhuri, S.K. (2006) Reversal of drug resistance in P-glycoprotein-expressing T-cell acute lymphoblastic CEM leukemia cells by copper N-(2-hydroxy acetophenone) glycinate and oxalyl bis (N-phenyl) hydroxamic acid. *Cancer letters*, 244(1): 16-23.
- Maldhure, K.A. ve Aswar, S.A. (2009) Electrical Conductivity and Antimicrobial Screening of Transition Metal Complexes of Tetradentate Unsymmetrical Ligand. *World Journal of Chemistry*, 4(2): 207-209.
- Mandal, S. S., Kumar, N. V., Varshney, U., & Bhattacharya, S. (1996). Metal-ion-dependent oxidative DNA cleavage by transition metal complexes of a new water-soluble salen derivative. *Journal of inorganic biochemistry*, 63(4), 265-272.
- Mandal, S. S., Varshney, U., & Bhattacharya, S. (1997). Role of the central metal ion and ligand charge in the DNA binding and modification by metallosalen complexes. *Bioconjugate chemistry*, 8(6), 798-812.
- McAuslan, B.R. ve Reilly, W. (1980) Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions. *Experimental cell research*, 130(1): 147-157.
- McKenzie, E.D. ve Harris, C.M. (1969) Five-coordinate copper (II) complexes of the quadridentate Schiff-base ligand NN'-bis-(2-pyridylmethylene) ethane-1, 2-diamine, and some related ligands. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 746-753.
- Metcalf, C. ve Thomas, J.A. (2003) Kinetically inert transition metal complexes that reversibly bind to DNA. *Chemical Society Reviews*, 32(4): 215-224.
- Migliore, L., Cocchi, L., Nesti, C. ve Sabbioni, E. (1997) P XIII. 59-P XIII. 59 Mutagenicity of metals of environmental interest: Application of the human lymphocyte micronucleus assay using the fish technique with a pancentromeric probe. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 379(1): S107.
- Mikuriya, M., Hatano, Y. ve Asato, E. (1997) Synthesis and Structural Characterization of Manganese (II) Complexes with N, N'-Bis (2-pyridylmethylene)-1, 3-diaminopropan-2-ol or N, N'-Bis (2-pyridylmethylene)-1, 3-propanediamine. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 70(10): 2495-2507.
- Mirkhani, V., Tangestaninejad, S., Moghadam, M. ve Moghbel, M. (2004) Cytochrome P-450 dependent monooxygenases model system: rapid and efficient oxidation of primary aromatic amines to azo derivatives with sodium periodate catalyzed by manganese (III) Schiff base complexes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(17): 4673-4677.
- Mookerjee, A., Basu, J.M., Dutta, P., Majumder, S., Bhattacharyya, S., Biswas, J. ve Das, T. (2006) Overcoming drug-resistant cancer by a newly developed copper chelate through host-protective cytokine-mediated apoptosis. *Clinical cancer research*, 12(14): 4339-4349.

- Mure, M., Brown, D.E., Saysell, C., Rogers, M.S., Wilmot, C.M., Kurtis, C.R. ve Dooley, D.M. (2005) Role of the interactions between the active site base and the substrate Schiff base in amine oxidase catalysis. Evidence from structural and spectroscopic studies of the 2-hydrazinopyridine adduct of *Escherichia coli* amine oxidase. *Biochemistry*, 44(5): 1568-1582.
- Nakabayashi, Y., Watanabe, Y., Nakao, T. ve Yamauchi, O. (2004) Interactions of mixed ligand ruthenium (II) complexes containing an amino acid and 1, 10-phenanthroline with DNA. *Inorganica chimica acta*, 357(9): 2553-2560.
- Ng, C.H., Ong, H.K.A., Kong, C.W., Tan, K.W., Rahman, R.N.Z.R.A., Yamin, B.M. ve Ng, S.W. (2006) Factors affecting the nucleolytic cleavage of DNA by (N, N'-ethylenediaminediacetato) metal (II) complexes, M (edda). Crystal structure of Co (edda). *Polyhedron*, 25(16): 1287-1291.
- Nielsen, P.E. (2000) Antisense properties of peptide nucleic acid. *Methods in enzymology*, 313: 156-164.
- Pal, S. ve Pal, S. (2003) Syntheses, structures and properties of trans-dichlororuthenium (II) complexes with N 4-donor Schiff bases. *Polyhedron*, 22(6): 867-873.
- Pekacar, A. I., Özcan, E. (1995). Synthesis and complex formation of new unsymmetrical vic-dioximes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 25(6), 0859-0868.
- Pignatello, R., Panico, A., Mazzone, P., Pinizzotto, M.R., Garozzo, A. ve Fumeri, P.M. (1994) Schiff bases of N-hydroxy-N'-aminoguanidines as antiviral, antibacterial and anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 29(10): 781-785.
- Prenxler, P.D. ve McFadyen, W.D. (1997) Reactions of cisplatin and the cis-diamminediaqua platinum (II) cation with Tris and Hepes. *Journal of inorganic biochemistry*, 68(4): 279-282.
- Puccetti, L., Fasolis, G., Vullo, D., Chohan, Z.H., Scozzafava, A. ve Supuran, C.T. (2005) Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, IX, and XII with Schiff's bases incorporating chromone and aromatic sulfonamide moieties, and their zinc complexes. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(12): 3096-3101.
- Querci, C., Strologo, S. ve Ricci, M. (1990) Nickel (salen) catalysed chlorination of saturated hydrocarbons by sodium hypochlorite. *Tetrahedron letters*, 31(45): 6577-6580.
- Rahaman, S.H., Chowdhury, H., Bose, D., Ghosh, R., Hung, C.H. ve Ghosh, B.K. (2005) Synthesis, structure and properties of mononuclear cobalt (II) and cobalt (III) pseudohalide complexes containing N-donor Schiff bases: Synthetic control of metal oxidation levels. *Polyhedron*, 24(13): 1755-1763.
- Rahaman, S.H., Ghosh, R., Mostafa, G. ve Ghosh, B.K. (2005) A novel infinite 1D covalent chain of end-to-end thiocyanato bridged heptacoordinated cadmium (II) Schiff base:  $\pi \dots \pi$  interaction and weak C-H... S hydrogen bonded supramolecule. *Inorganic Chemistry Communications*, 8(12): 1137-1140.

- Raja, A., Rajendiran, V., Maheswari, P.U., Balamurugan, R., Kilner, C.A., Halcrow, M.A. ve Palaniandavar, M. (2005) Copper (II) complexes of tridentate pyridylmethylethylenediamines: role of ligand steric hindrance on DNA binding and cleavage. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(8): 1717-1732.
- Rammo, J. ve Schneider, H.J. (1996) Supramolecular complexes of transition-metal (II) ions for the hydrolysis of phosphate esters and of DNA. *Inorganica chimica acta*, 251(1-2): 125-134.
- Rao, R., Patra, A.K. ve Chetana, P.R. (2007) DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-proline) copper (II) complexes of heterocyclic bases. *Polyhedron*, 26(18): 5331-5338.
- Ravooft, T.B., Crouse, K.A., Tahir, M.I.M., Cowley, A.R. ve Ali, M.A. (2007) Synthesis, characterization and bioactivity of mixed-ligand Cu (II) complexes containing Schiff bases derived from S-benzylthiocarbamate and saccharinate ligand and the X-ray crystal structure of the copper-saccharinate complex containing S-benzyl- $\beta$ -N-(acetylpyrid-2-yl) methylenedithiocarbamate. *Polyhedron*, 26(6): 1159-1165.
- Razakantoanina, V., Phung, N. K. P. ve Jaureguiberry, G. (2000). Antimalarial activity of new gossypol derivatives. *Parasitology research*, 86(8): 665-668.
- Ren, J. ve Chaires, J.B. (1999) Sequence and structural selectivity of nucleic acid binding ligands. *Biochemistry*, 38(49): 16067-16075
- Richon, A.B. (1994) An Introduction to Molecular Modeling. Drug Discovery Today, Article in Press, Molecular Solutions, Inc.
- Rigamonti, L., Demartin, F., Forni, A., Righetto, S. ve Pasini, A. (2006) Copper (II) complexes of salen analogues with two differently substituted (push– pull) salicylaldehyde moieties. a study on the modulation of electronic asymmetry and nonlinear optical properties. *Inorganic chemistry*, 45(26): 10976-10989.
- Robertson, J.D. ve Orrenius, S. (2002) Role of mitochondria in toxic cell death. *Toxicology*, 181: 491-496.
- Robinson, M.A. ve Busch, D.H. (1963) Complexes Derived from Strong Field Ligands. XVI. The Transition Metal Complexes of 2-Pyridinaldehydes. *Inorganic Chemistry*, 2(6): 1171-1177.
- Rosenberg, B. (1999) Platinum complexes for the treatment of cancer: why does the search go on. In: Lippert B.: Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a leading Anticancer Drug. Zurich, Switzerland. Verlag Helvetica Chimica Acta, Postfach CH-8042 Zurich, Switzerland, 3–27.
- Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J.E. ve Mansour, V.H. (1969) Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 222(5191): 385-386.
- Saccomando, D.J., Black, C., Cave, G.W., Lydon, D.P. ve Rourke, J.P. (2000) Chiral cyclopalladated liquid crystals from amino acids. *Journal of Organometallic Chemistry*, 601(2): 305-310.
- Sambrook, J., Fritsch, E. F. ve Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY).

- Sathisha, M.P., Ravankar, ve Pai, K.S.R. (2007) Synthesis, Structure, Electrochemistry, and Spectral Characterization of Bis-Isatin Thiocarbohydrazone Metal Complexes and Their Antitumor Activity Against Ehrlich Ascites Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Metal Based Drugs*, Article ID 362105, 2008: 11 s.
- Sato, K., Chikira, M., Fujii, Y. ve Komatsu, A. (1994) Stereospecific binding of chemically modified salen-type Schiff base complexes of copper (II) with DNA [salen= bis (salicyclidene) ethylenediamine]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 5: 625-626.
- Scanni, A., Licciardello, L., Trovato, M., Tomirotti, M. ve Biraghi, M. (1977) Serum copper and ceruloplasmin levels in patients with neoplasias localized in the stomach, large intestine or lung. *Tumori*, 63(2): 175-180.
- Schaus, S. E., Brånalt, J. ve Jacobsen, E. N. (1998) Asymmetric hetero-Diels–Alder reactions catalyzed by chiral (Salen) Chromium (III) complexes. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(2): 403-405.
- Schiff, H. (1864) Synthesis of Sciiff bases. *Ann. Suppl*, 3: 343.
- Schleife, F., Rodenstein, A., Kirmse, R., & Kersting, B. (2011). Seven-coordinate Mn (II) and Co (II) complexes of the pentadentate ligand 2, 6-diacetyl-4-carboxymethyl-pyridine bis (benzoylhydrazone): Synthesis, crystal structure and magnetic properties. *Inorganica Chimica Acta*, 374(1), 521-527.
- Schmeyers, J., Toda, F., Boy, J. ve Kaupp, G. (1998) Quantitative solid–solid synthesis of azomethines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 4: 989-994.
- Selvakumar, B., Rajendiran, V., Maheswari, P.U., Stoeckli-Evans, H. ve Palaniandavar, M. (2006) Structures, spectra, and DNA-binding properties of mixed ligand copper (II) complexes of iminodiacetic acid: The novel role of diimine co-ligands on DNA conformation and hydrolytic and oxidative double strand DNA cleavage. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(3): 316-330.
- Sessler, J.L., Melfi, P.J. ve Pantos, G.D. (2006) Uranium complexes of multidentate N-donor ligands. *Coordination chemistry reviews*, 250(7): 816-843.
- Sevindir, H. C., & Mirzaoglu, R. (1992). Synthesis and Complex Formation of Four New Unsymmetrical Vic-Dioximes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 22(6), 851-861.
- Shahabadi, N., Kashanian, S., & Darabi, F. (2010). DNA binding and DNA cleavage studies of a water soluble cobalt (II) complex containing dinitrogen Schiff base ligand: The effect of metal on the mode of binding. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4239-4245.
- Shanker, K., Rohini, R., Ravinder, V., Reddy, P.M. ve Ho, Y.P. (2009) Ru (II) complexes of N 4 and N 2 O 2 macrocyclic Schiff base ligands: their antibacterial and antifungal studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(1): 205-211.

- Shelley, M.D., Hartley, L., Groundwater, P.W. ve Fish, R.G. (2000) Structure-activity studies on gossypol in tumor cell lines. *Anti-cancer drugs*, 11(3): 209-216.
- Shrivastava, H.Y., Devaraj, S.N. ve Nair, B.U. (2004) A Schiff base complex of chromium (III): an efficient inhibitor for the pathogenic and invasive potential of *Shigella dysenteriae*. *Journal of inorganic biochemistry*, 98(2): 387-392.
- Sigman, D.S., Graham, D.R., D'aurora, V. ve Stern, A.M. (1979) Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1, 10-phenanthroline. cuprous complex. Inhibition of *Escherichia coli* DNA polymerase I. *Journal of Biological Chemistry*, 254(24): 12269-12272.
- Silvestri, A., Barone, G., Ruisi, G., Giudice, M.T L. ve Tumminello, S. (2004) The interaction of native DNA with iron (III)-N, N'-ethylene-bis (salicylideneiminato)-chloride. *Journal of inorganic biochemistry*, 98(4): 589-594.
- Sissi, C., Mancin, F., Gatos, M., Palumbo, M., Tecilla, P. ve Tonellato, U. (2005) Efficient plasmid DNA cleavage by a mononuclear copper (II) complex. *Inorganic chemistry*, 44(7): 2310-2317.
- Sobczyk, L. (2005) Softness of hydrogen bond interaction. *Химическая физика*, 24(6): 31-38.
- Sobczyk, L., Grabowski, S.J. ve Krygowski, T.M. (2005) Interrelation between H-bond and Pi-electron delocalization. *Chemical reviews*, 105(10): 3513-3560.
- Stellwagen, N.C., Gelfi, C. ve Righetti, P.G. (1997) The free solution mobility of DNA. *Biopolymers*, 42(6): 687-703.
- Stratton, W.J. ve Busch, D.H. (1958)(a) The complexes of pyridinaldazine with iron (II) and nickel (II). *Journal of the American Chemical Society*, 80(6): 1286-1289.
- Stratton, W.J. ve Busch, D.H. (1958)(b) The complexes of pyridinaldazine with iron (II) and nickel (II). II. *Journal of the American Chemical Society*, 80(13): 3191-3195.
- Stratton, W.J. ve Busch, D.H. (1960) The Complexes of Pyridinaldazine. III. Infrared Spectra and Continued Synthetic Studies. *Journal of the American Chemical Society*, 82(18): 4834-4839.
- Şahin, M., Koçak, N., Ucan, H. I., & Deveci, M. A. (2007). Synthesis of iminooxime derivatives and investigation of their complexes. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33(9), 680-684.
- Tan, L.F., Chao, H., Liu, Y.J., Li, H., Sun, B. ve Ji, L.N. (2005) DNA-binding and photocleavage studies of [Ru (phen) 2 (NMIP)] 2+. *Inorganica chimica acta*, 358(7): 2191-2198.
- Tarchiani, G. ve Vitale, S. (1964) INORGANIC ARSENIC IN THERAPY (WITH PARTICULAR ATTENTION TO ANTILEUKEMIC THERAPY). *La Clinica terapeutica*, 31: 101-116.

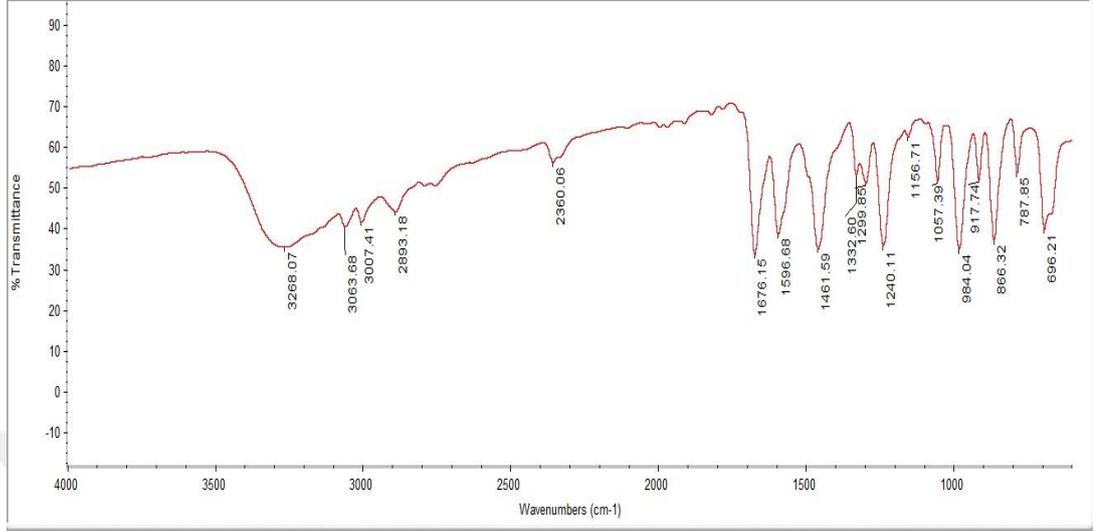
- Taube, H. (1972) Electron Transfer between Metal Ions through Bridging Ligands. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, 76(10): 964-973.
- Taylor, J.S., Schultz, P.G. ve Dervan, P.B. (1984) DNA affinity cleaving: Sequence specific cleavage of DNA by Distamycin-EDTA-Fe (II) and EDTA-distamycin Fe (II). *Tetrahedron*, 40(3): 457-465.
- Theophanides, T. ve Anastassopoulou, J. (2002) Copper and carcinogenesis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(1): 57-64.
- Thompson, K.H. ve Orvig, C. (2006) Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Transactions*, 6: 761-764.
- Thurston, D.E. (1999) Nucleic acid targeting: therapeutic strategies for the 21st century. *British journal of cancer*, 80: 65.
- Tidjani-Rahmouni, N., Djebbar, S., & Benali-Baitich, O. (2013). Synthesis, characterization, redox and biological screening studies of amino acids ternary complexes of nickel (II) with isonitrosoacetophenone. *Inorganic Chemistry: An Indian Journal*, 8(2).
- Toda, F. ve Imai, N. (1994) Ylide reactions in the solid state: a simple procedure for the synthesis of cyclopropanes, oxiranes and aziridines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 19: 2673-2674.
- Tonde, S.S., Kumbhar, A.S., Padhye, S.B. ve Butcher, R.J. (2006) Self-activating nuclease activity of copper (II) complexes of hydroxyl-rich ligands. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(1): 51-57.
- Toyota, E., Sekizaki, H., Takahashi, Y.U., Itoh, K. ve Tanizawa, K. (2005) Amidino-containing Schiff base copper (II) and iron (III) chelates as a thrombin inhibitor. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 53(1): 22-26.
- Trauger, J.W., Baird, E.E. ve Dervan, P.B. (1996) Recognition of DNA by designed ligands at subnanomolar concentrations. *Nature*, 382(6591): 559.
- Trivedi, R., Sen, P., Dutta, P.K. ve Sen, P.K. (2002) Optical Second Harmonic Generation in Polyazomethine Ether. *Nonlinear Optics*, 29(1): 51-59.
- Turecký, L., Kalina, P., Uhlikova, E., Námerová, Š. ve Křižko, J. (1984) Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. *Journal of Molecular Medicine*, 62(4): 187-189.
- Tümer, M., Ekinçi, D., Tümer, F., & Bulut, A. (2007). Synthesis, characterization and properties of some divalent metal (II) complexes: Their electrochemical, catalytic, thermal and antimicrobial activity studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(3), 916-929.
- Uçan, H. İ., & Mirzaogiu, R. (1990). Synthesis and complex formation of six new unsymmetrical vic-dioximes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-organic Chemistry*, 20(4), 437-449.
- Ul-Hassan, M., Scozzafava, A., Chohan, Z.H. ve Supuran, C.T. (2001) Carbonic anhydrase inhibitors: Metal complexes of a sulfanilamide derived schiff base and their interaction with isozymes I, II and IV. *Journal of enzyme inhibition*, 16(6): 499-505.

- Uma, V., Castineiras, A. ve Nair, B.U. (2007) Copper (II) complexes of N 4 tetradentate ligands with flexible alkyl spacers: Crystal structure, DNA binding and cleavage studies. *Polyhedron*, 26(13): 3008-3016.
- Usluer, O., & Gup, R. (2007). Synthesis and Characterization of Copper (II) and Synthesis Nickel (II) Complexes of Isonitrosoacetophenone 4-Aminobenzoylhydrazone. *Polish Journal of Chemistry*, 81(7), 1257-1265.
- Uysal, Ş., Coşkun, A., Koç, Z. E., Uçan, M., & Ucan, H. I. (2007). Synthesis and characterization of some vic-dioxime and its mononuclear complexes. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33(5), 351-357.
- Van den Ancker, T.R., Cave, G.W. ve Raston, C.L. (2006) Benign approaches for the synthesis of bis-imine Schiff bases. *Green Chemistry*, 8(1): 50-53.
- Vladimirova, K.G., Freidzon, A.Y., Kotova, O.V., Vaschenko, A.A., Lepnev, L.S., Bagatur'yants, A.A. ve Alfimov, M.V. (2009) Theoretical study of structure and electronic absorption spectra of some Schiff bases and their zinc complexes. *Inorganic chemistry*, 48(23): 11123-11130.
- Waris, G. ve Ahsan, H. (2006) Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of carcinogenesis*, 5(1): 14.
- Wemmer, D.E. ve Dervan, P.B. (1997) Targeting the minor groove of DNA. *Current opinion in structural biology*, 7(3): 355-361.
- Wenner, J.R. ve Bloomfield, V.A. (1999) Buffer effects on EcoRV kinetics as measured by fluorescent staining and digital imaging of plasmid cleavage. *Analytical biochemistry*, 268(2): 201-212.
- Wezenberg, S.J. ve Kleij, A.W. (2008) Material applications for salen frameworks. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(13): 2354-2364.
- White, S., Baird, E.E. ve Dervan, P.B. (1997) Orientation Preferences of Pyrrole–Imidazole Polyamides in the Minor Groove of DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 119(38): 8756-8765.
- Yıldırım, S., İhsan Pekacar, A., Uçan, M. (2003). The Synthesis of Four New bis (Amino-2-naphthylglyoximes) and Their Polymeric Complexes. *Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry*, 33(7), 1253-1261.
- Williams, R.L., Toft, H.N., Winkel, B. ve Brewer, K.J. (2003) Synthesis, characterization, and DNA binding properties of a series of Ru, Pt mixed-metal complexes. *Inorganic chemistry*, 42(14): 4394-4400.
- Zhang, Q.L., Liu, J.G., Chao, H., Xue, G.Q. ve Ji, L.N. (2001) DNA-binding and photocleavage studies of cobalt (III) polypyridyl complexes: [Co (phen) 2 IP] 3+ and [Co (phen) 2 PIP] 3+. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 83(1): 49-55.
- Zhang, W., Loebach, J.L., Wilson, S.R. ve Jacobsen, E.N. (1990) Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 112(7): 2801-2803.
- Zhao, G. ve Chasteen, N.D. (2006) Oxidation of Good's buffers by hydrogen peroxide. *Analytical biochemistry*, 349(2): 262-267.

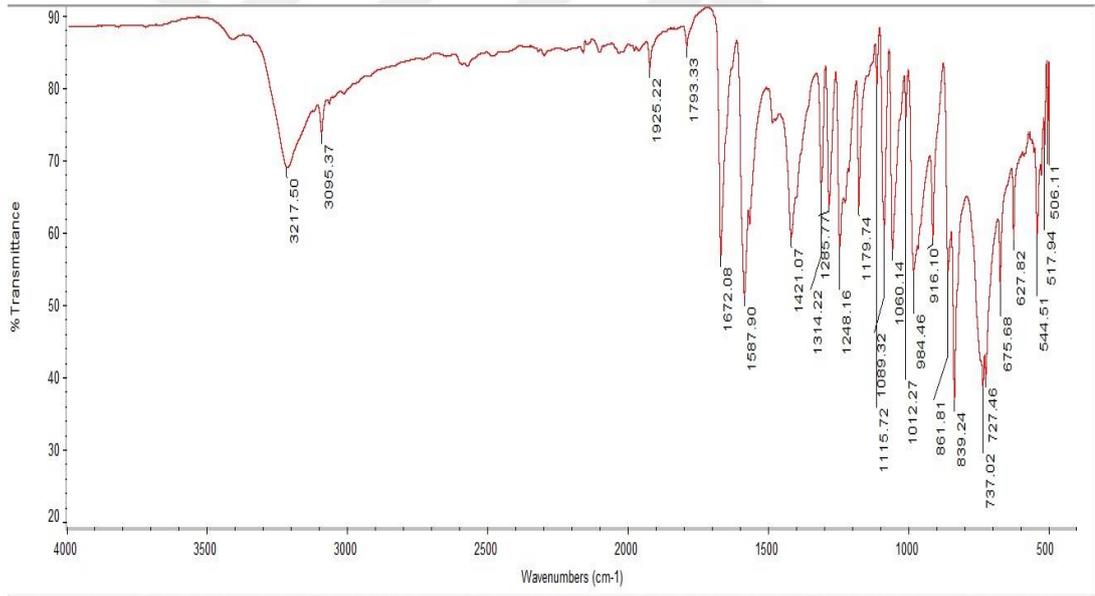
- Zhao, L., Wang, L., Sun, Y. X., Dong, W. K., Tang, X. L., & Gao, X. H. (2012). A supramolecular copper (II) complex bearing Salen-type bisoxime ligand: Synthesis, structural characterization, and thermal property. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 42(9), 1303-1308.
- Zhou, X.H., Wu, T. ve Li, D. (2006) Structural variations and spectroscopic properties of copper (I) complexes with bis (schiff base) ligands. *Inorganica chimica acta*, 359(5): 1442-1448.
- Zhu, J., Kong, Y., Lin, F., Wang, B., Chen, Z., & Liu, L. (2015). Copper-Catalyzed Direct Amination of 1, 2, 3-Triazole N-Oxides by C–H Activation and C–N Coupling. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(7), 1507-1515.
- Zowczak, M., Iskra, M., Torliński, L. ve Cofta, S. (2001) Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biological Trace Element Research*, 82(1): 1-8.
- Zutphen, S. ve Reedijk, J. (2005) Targeting platinum anti-tumour drugs: Overview of strategies employed to reduce systemic toxicity. *Coordination chemistry reviews*, 249(24): 2845-2853.

## EKLER

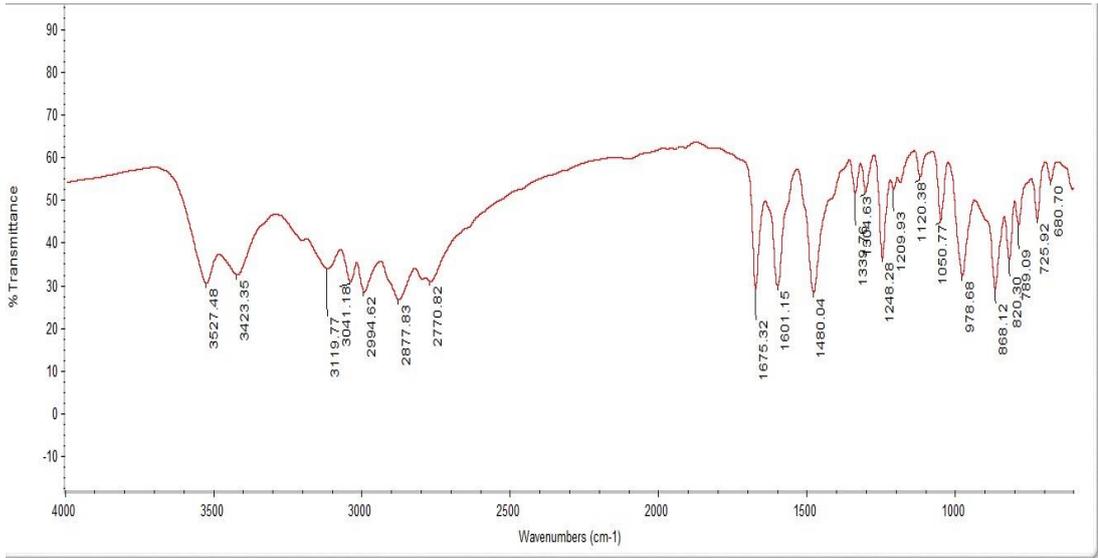
### Ek 1. I Bileşiminin IR Spektrumu



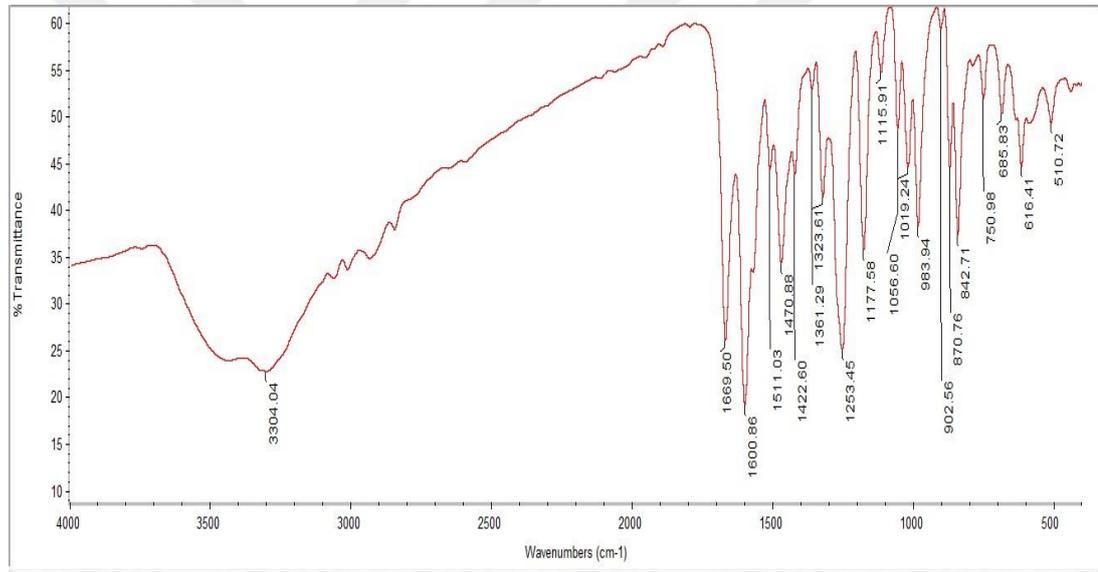
### Ek 2. II Bileşiminin IR Spektrumu



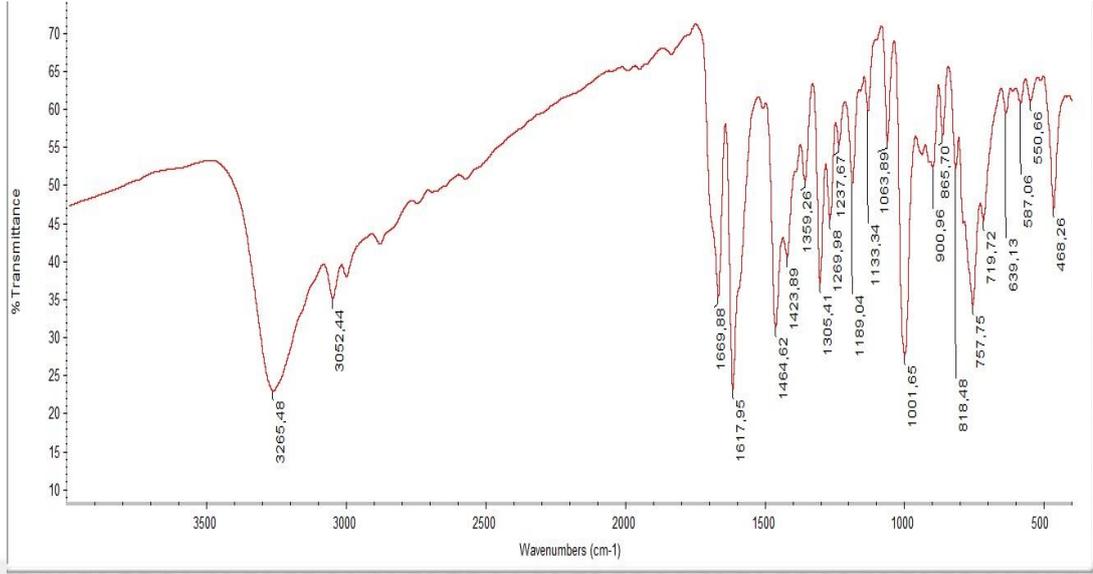
Ek 3. III Bileşinin IR Spektrumu



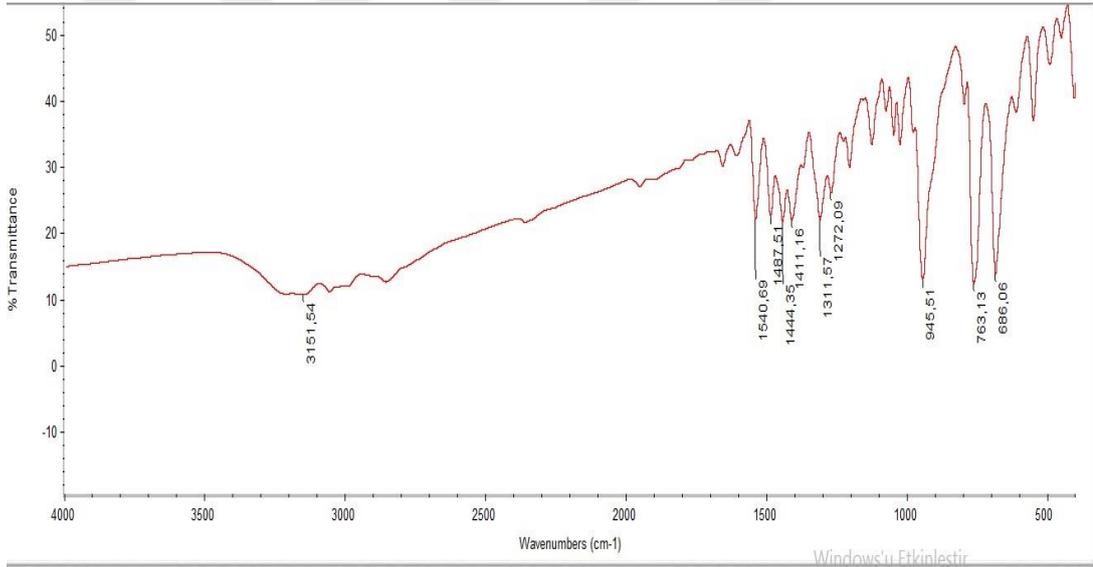
Ek 4. IV Bileşinin IR Spektrumu



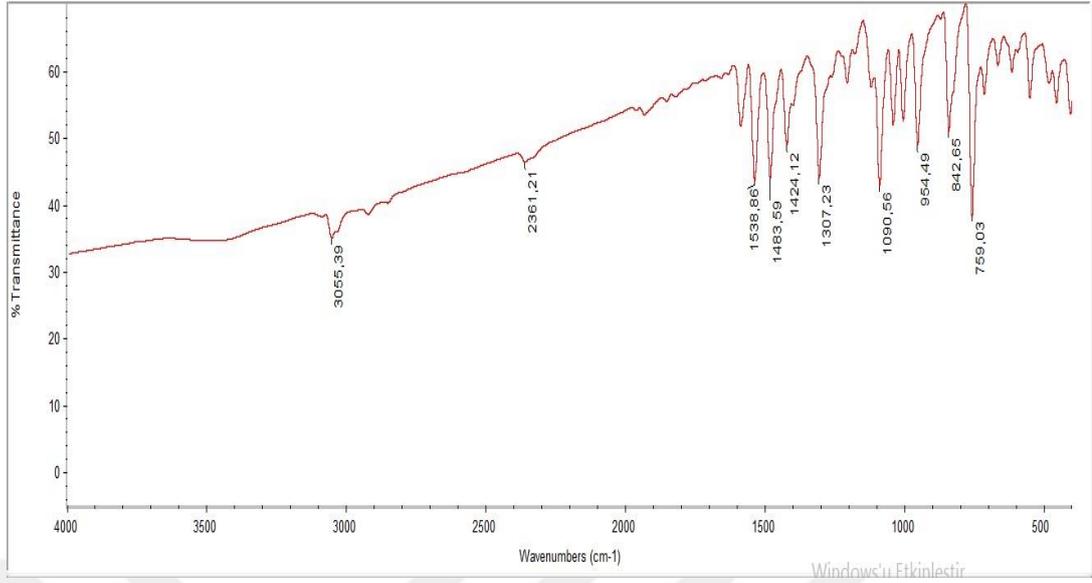
Ek 5. V Bileşinin IR Spektrumu



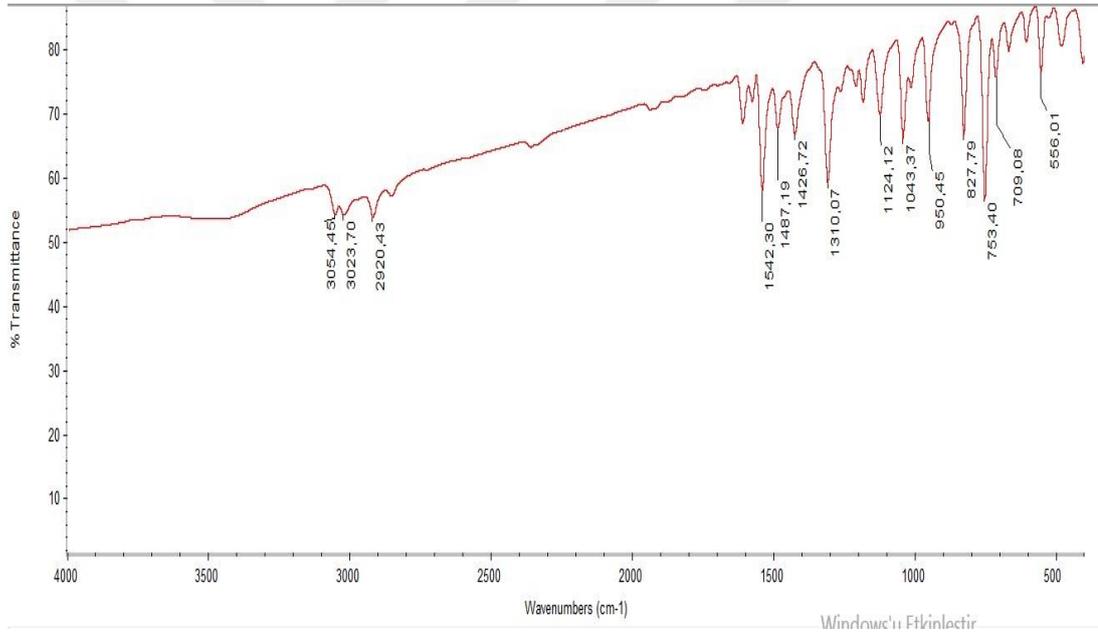
Ek 6. K1 Bileşinin IR Spektrumu



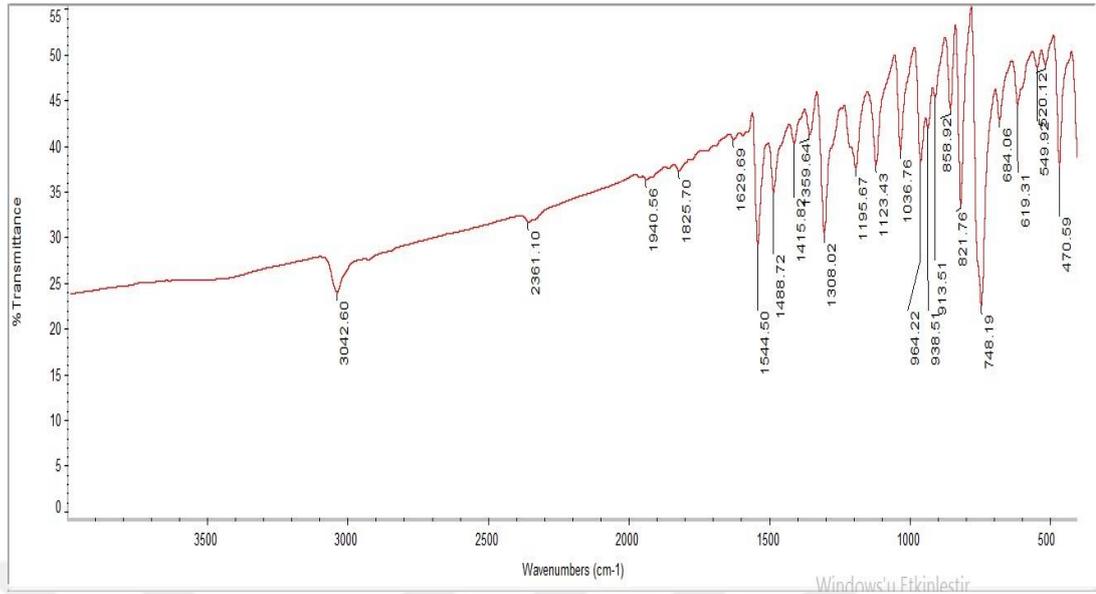
Ek 7. K2 Bileşğinin IR Spektrumu



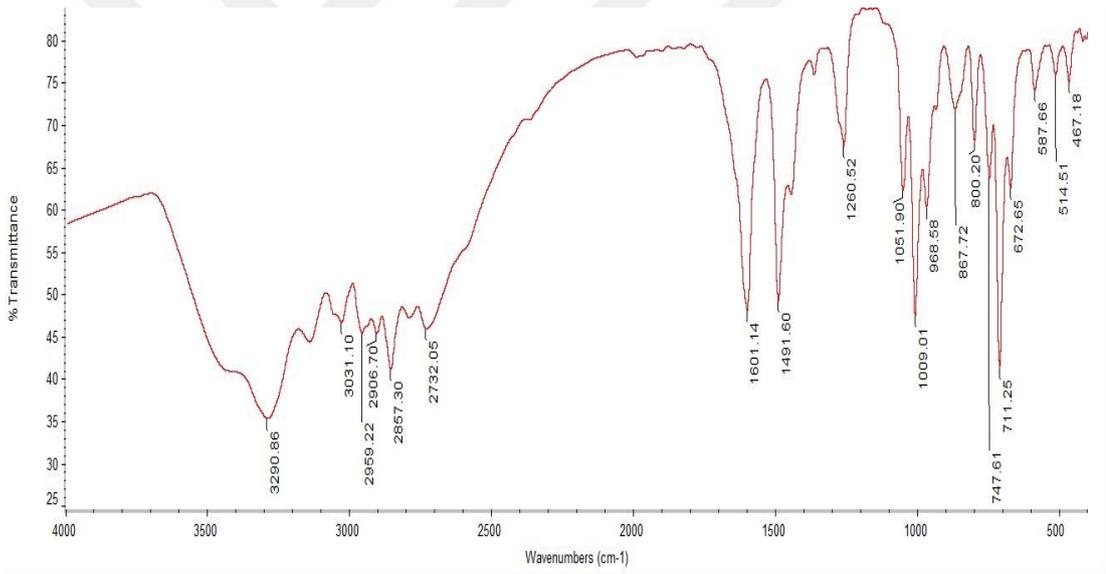
Ek 8. K3 Bileşğinin IR Spektrumu



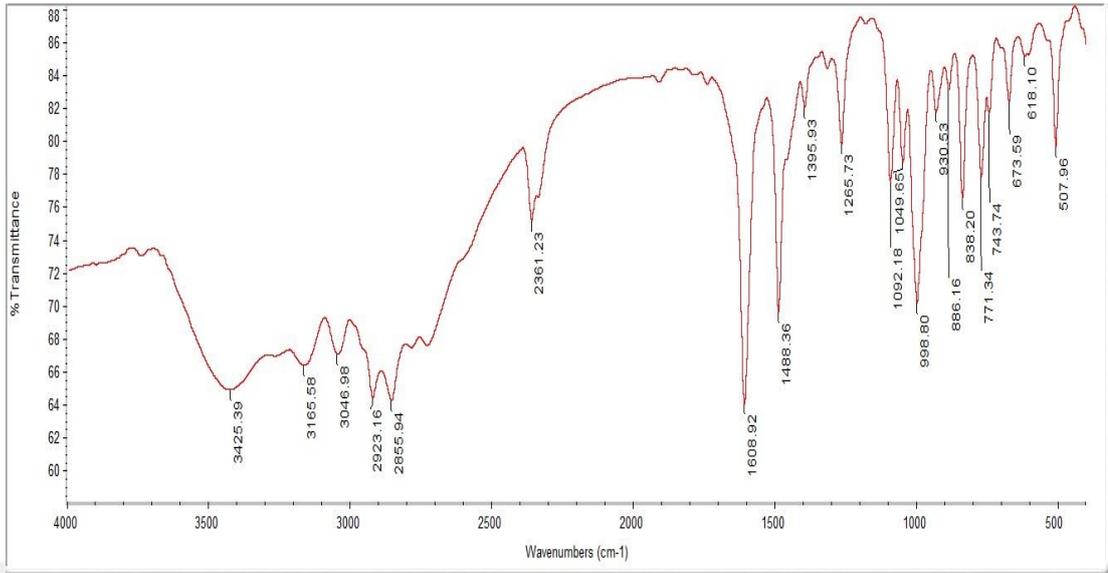
Ek 9. K4 Bileşiminin IR Spektrumu



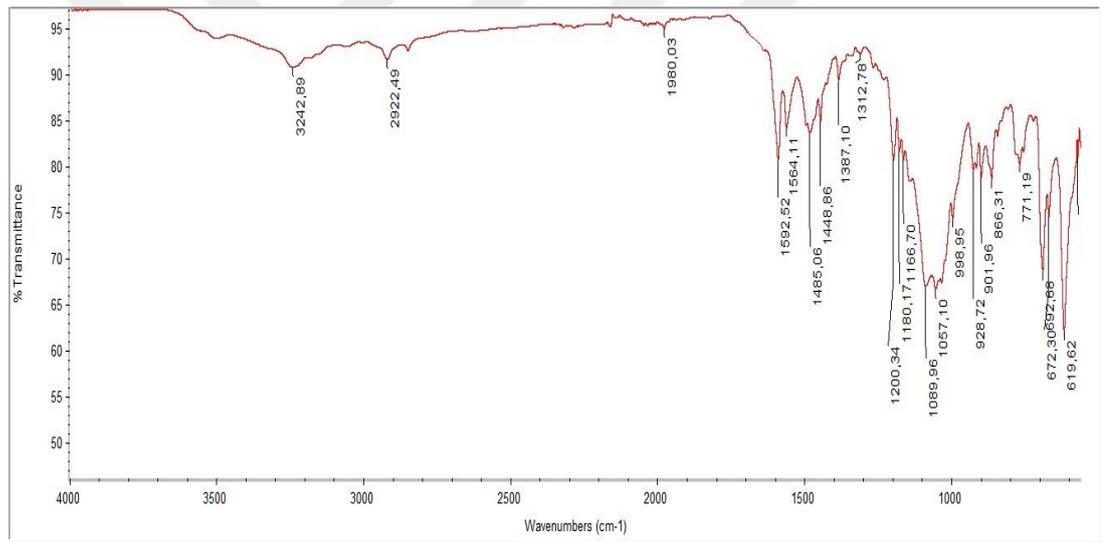
Ek 10. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşiminin IR Spektrumu



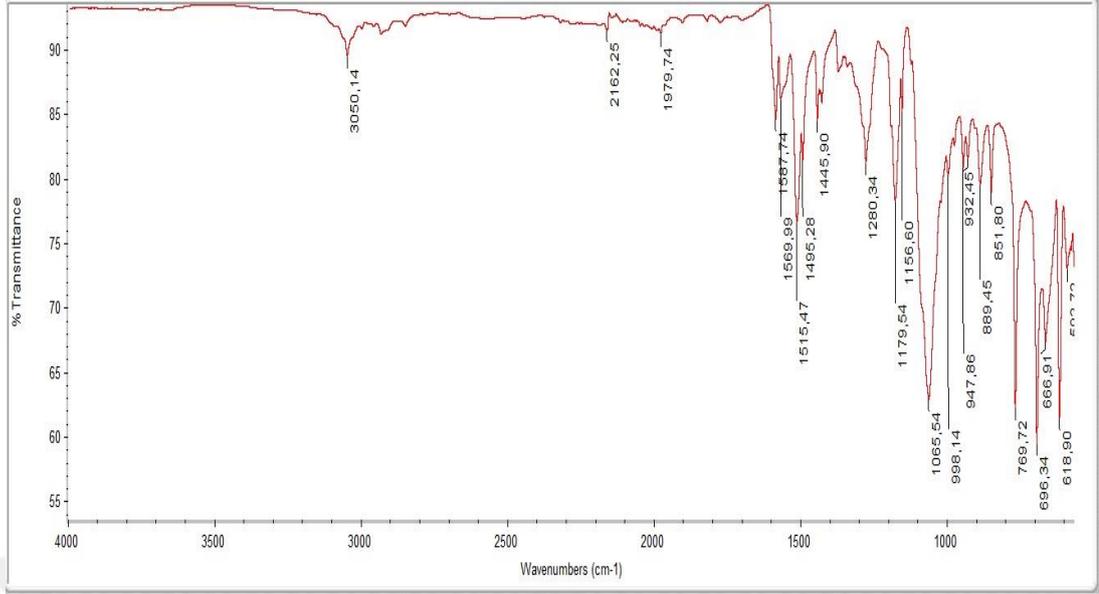
Ek 11.  $H_2L^2$  Bileşğinin IR Spektrumu



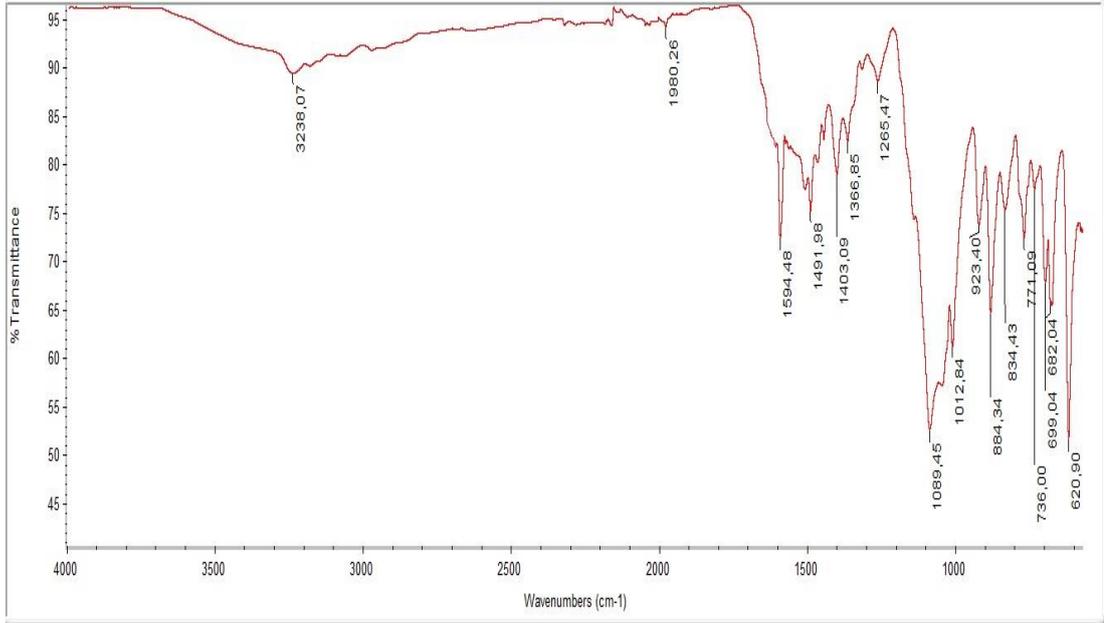
Ek 12.  $[Cu_3(L^1)_2](ClO_4)_2$  Kompleks Bileşğinin IR Spektrumu



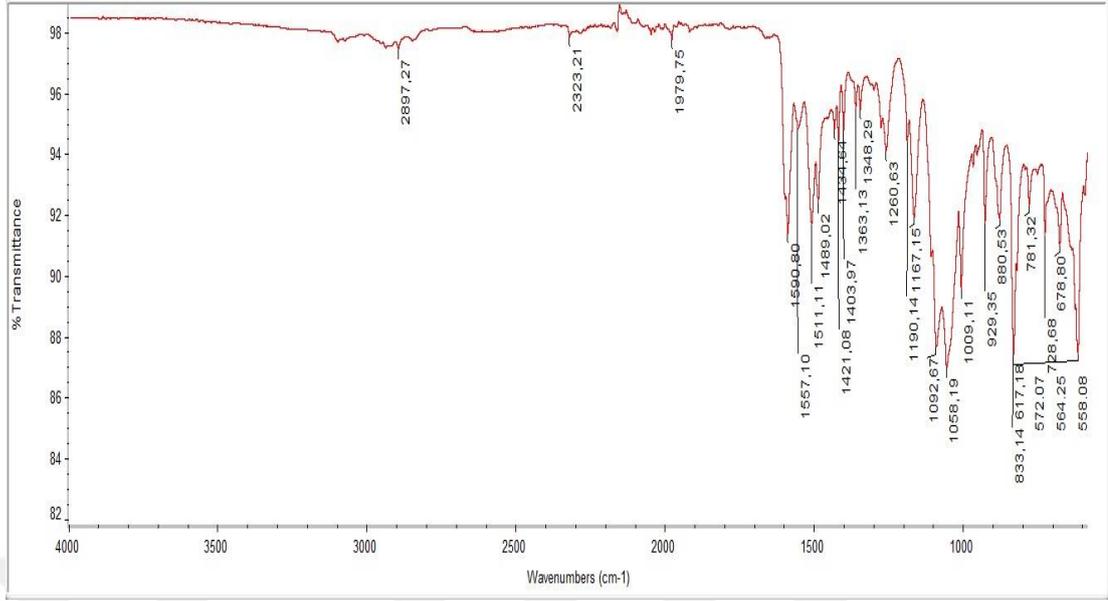
Ek 13.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



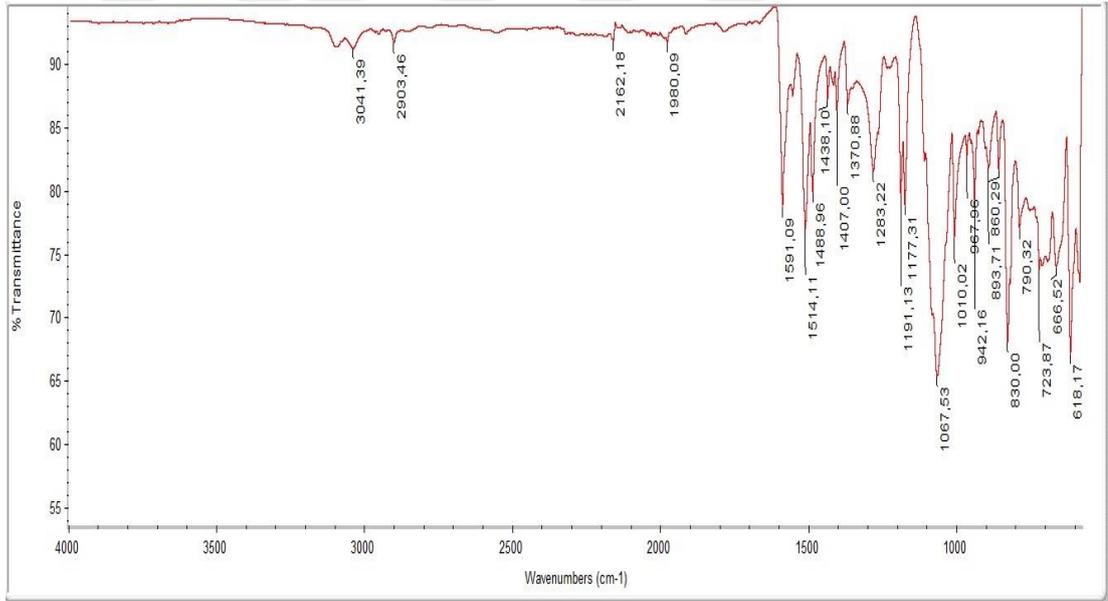
Ek 14.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



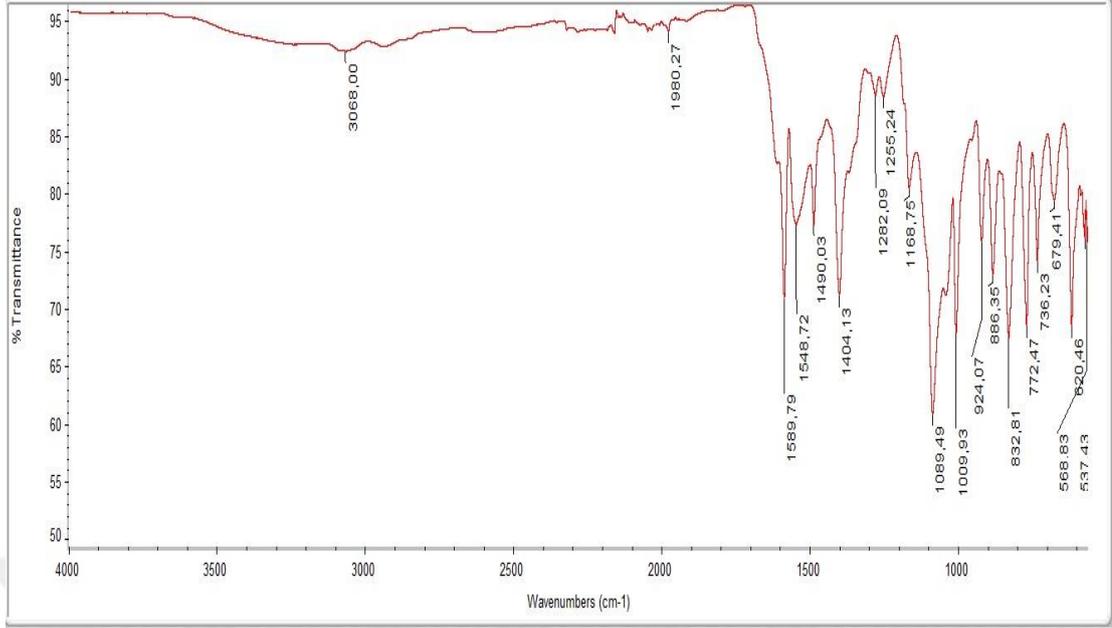
Ek 15.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin IR Spektrumu



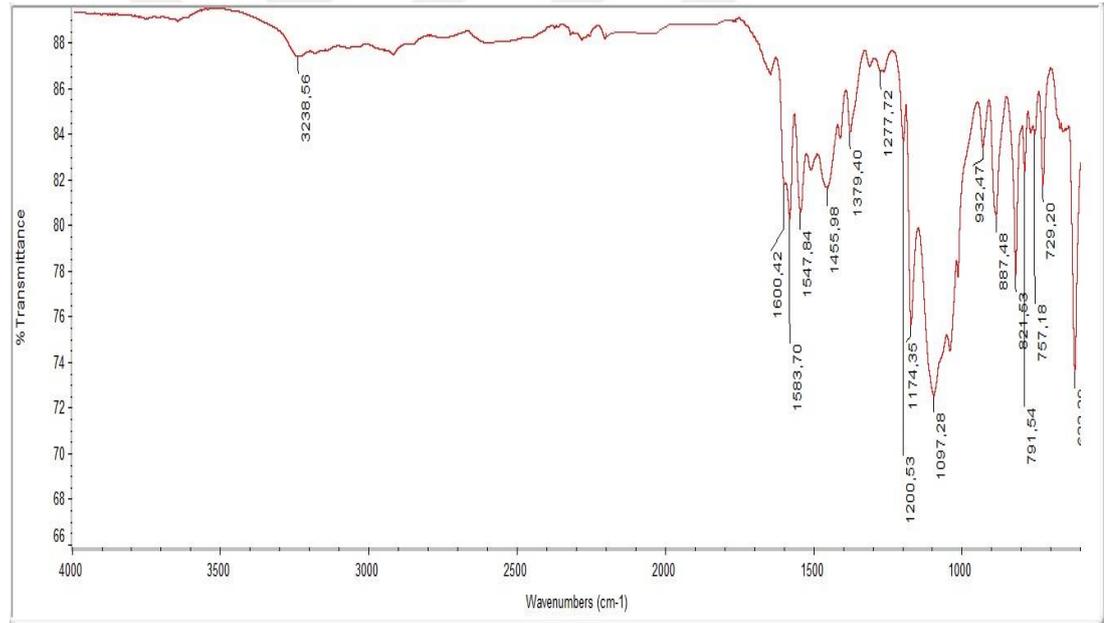
Ek 16.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin IR Spektrumu



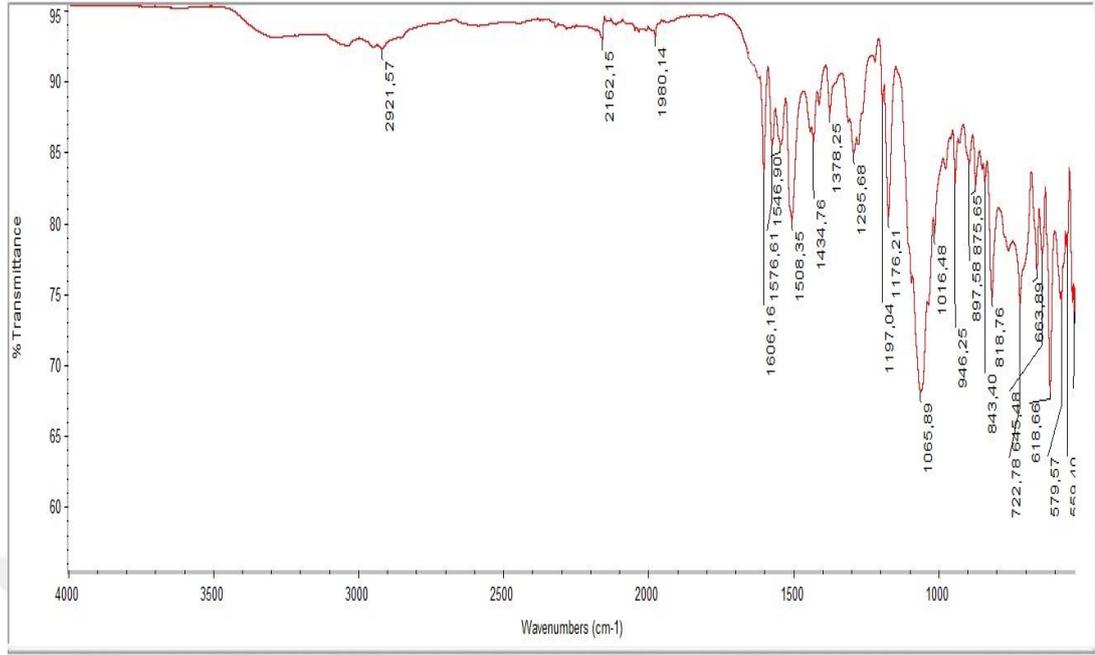
Ek 17.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



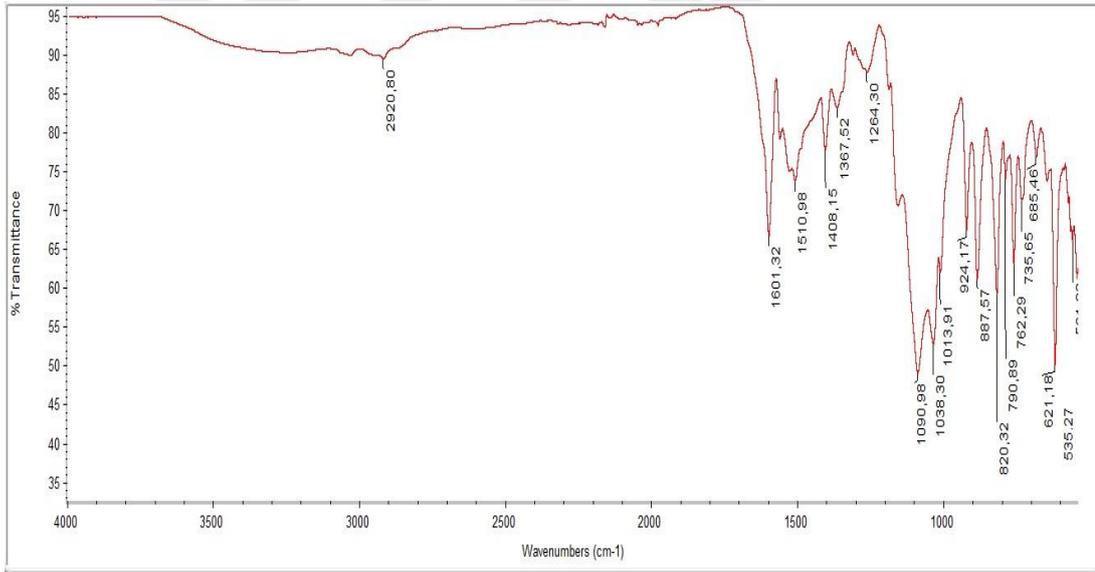
Ek 18.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



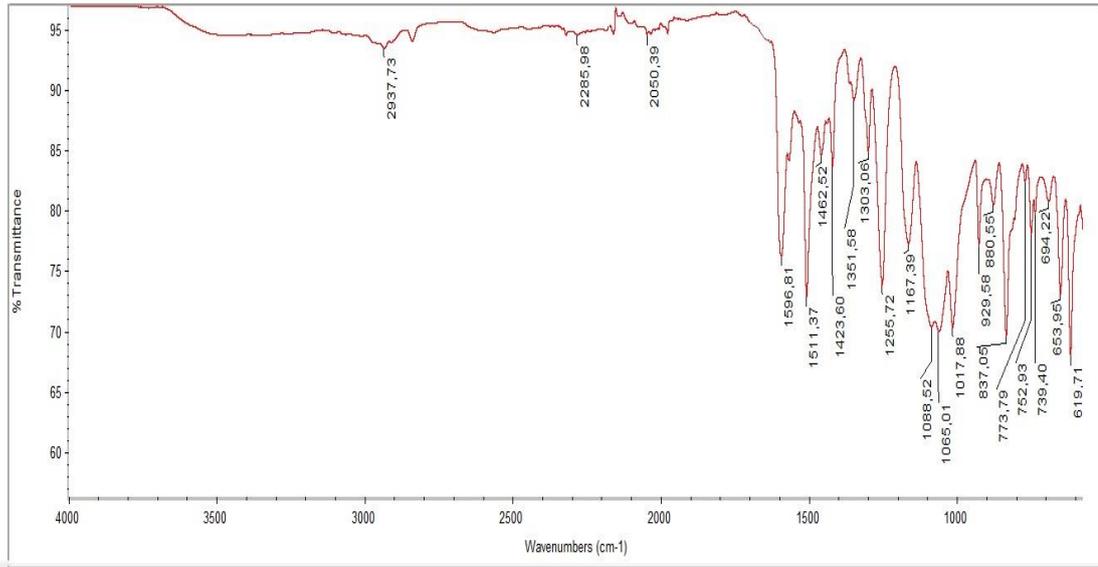
Ek 19.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



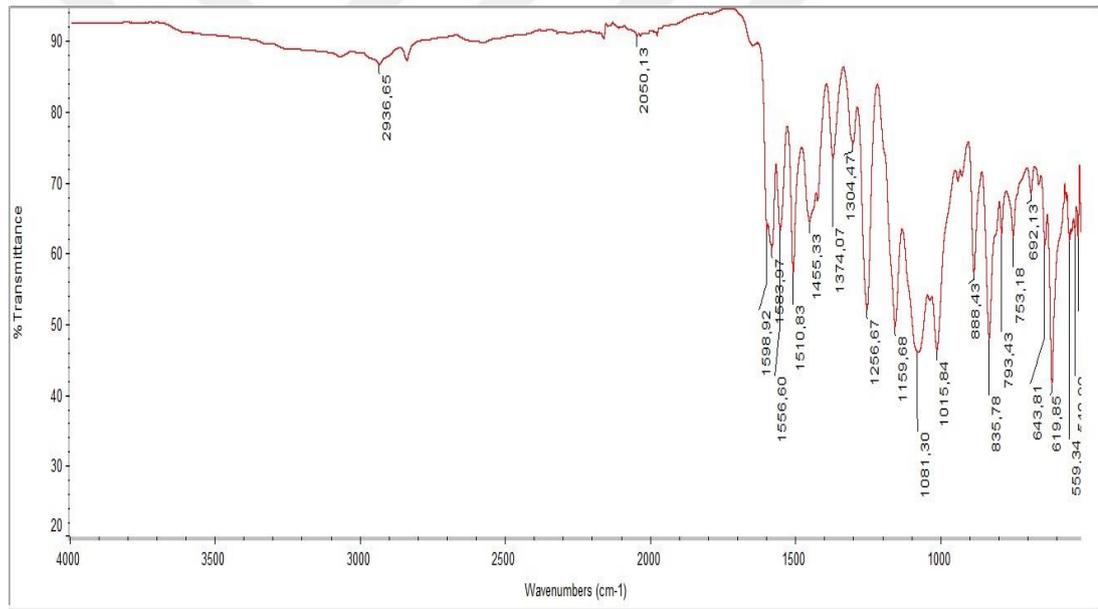
Ek 20.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



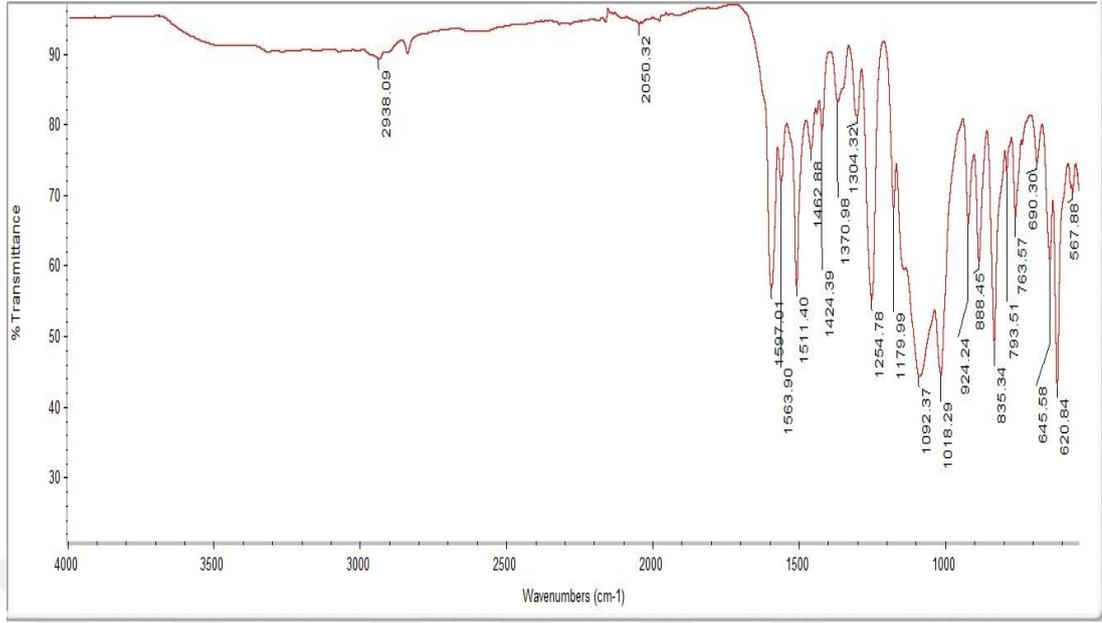
Ek 21.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin IR Spektrumu



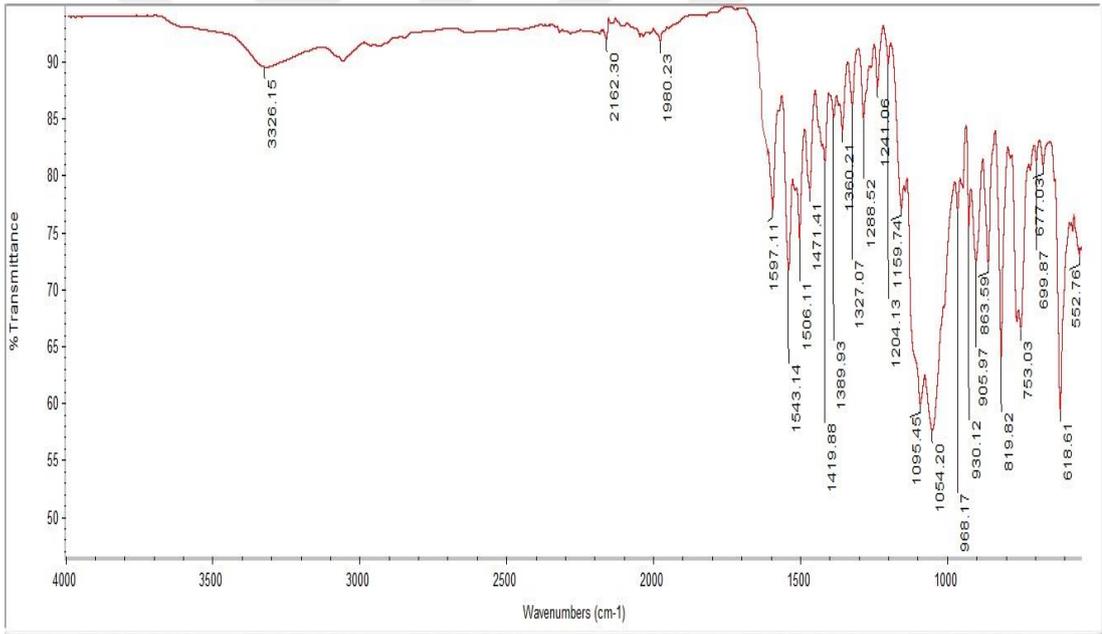
Ek 22.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin IR Spektrumu



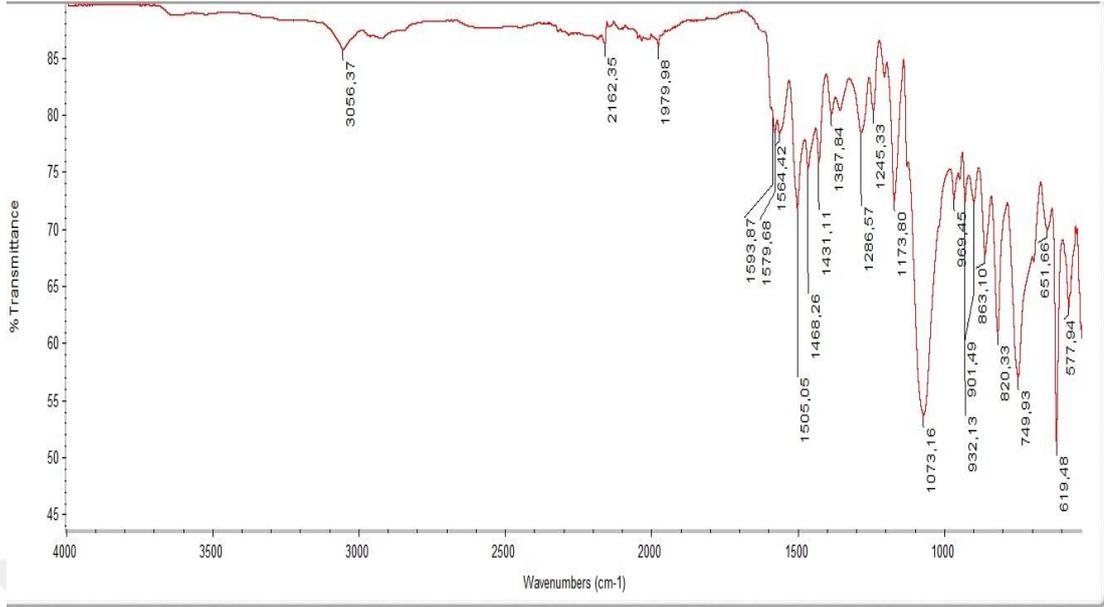
Ek 23.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



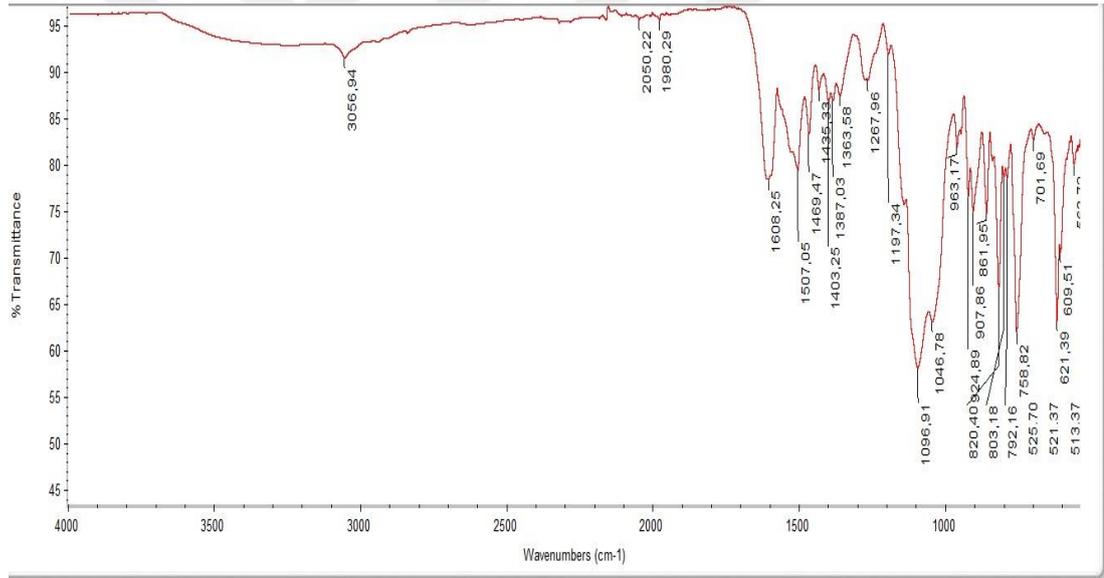
Ek 24.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



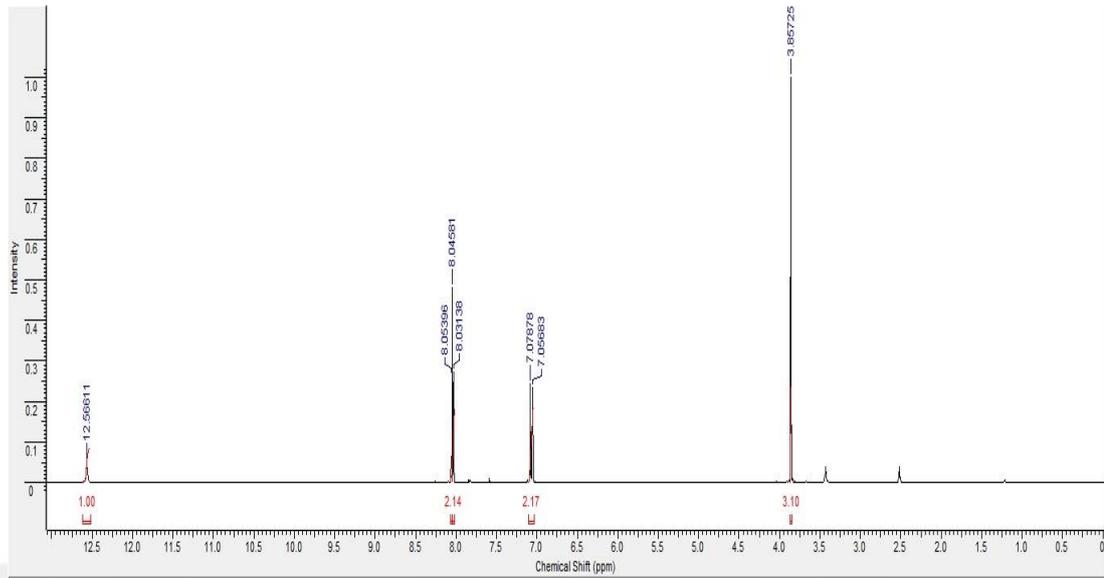
Ek 25.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



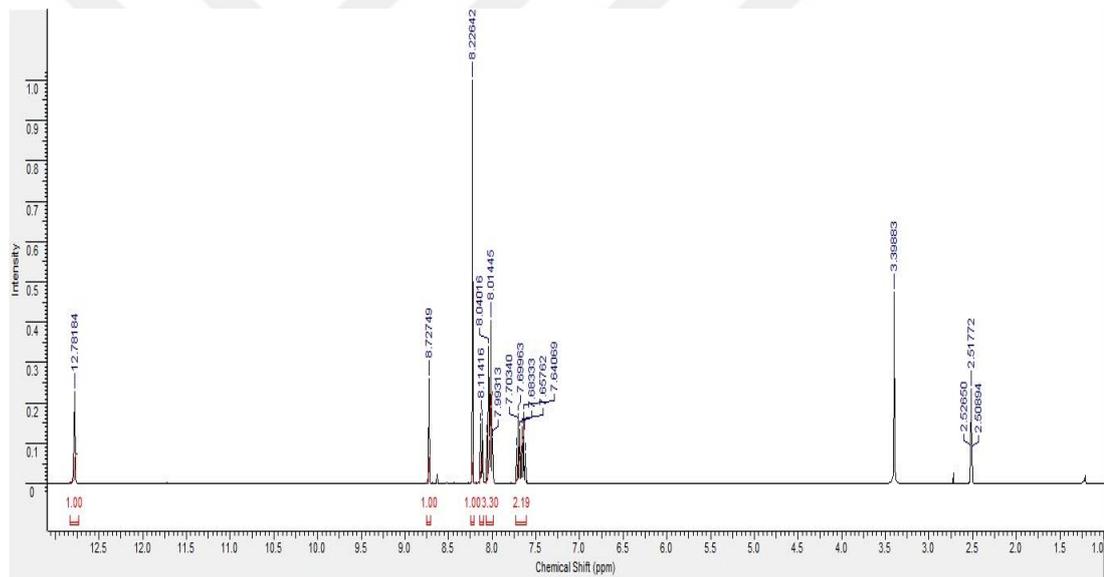
Ek 26.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin IR Spektrumu



### Ek 27. IV Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

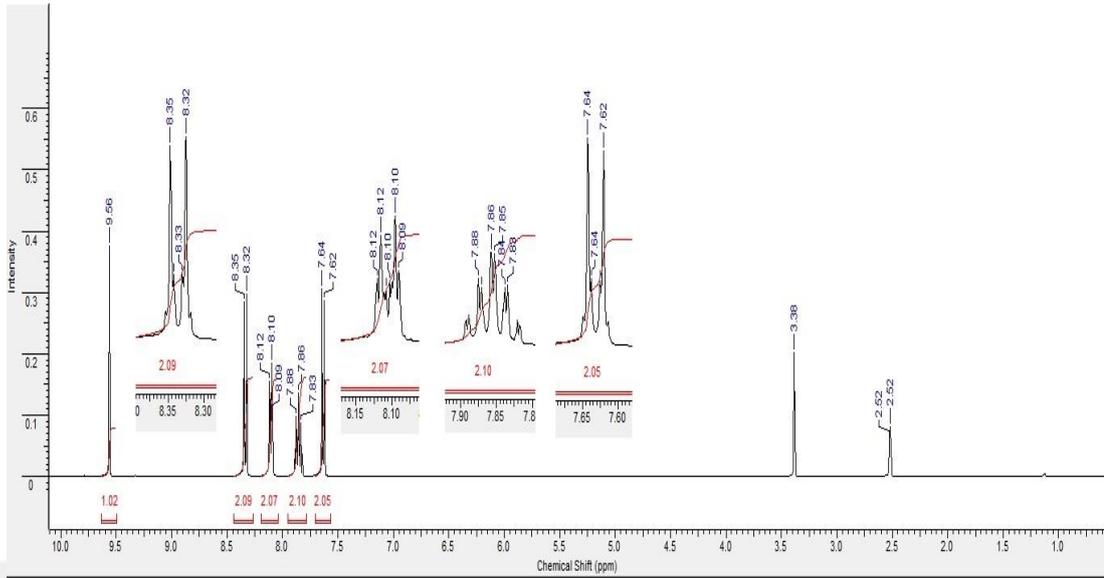


### Ek 28. V Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

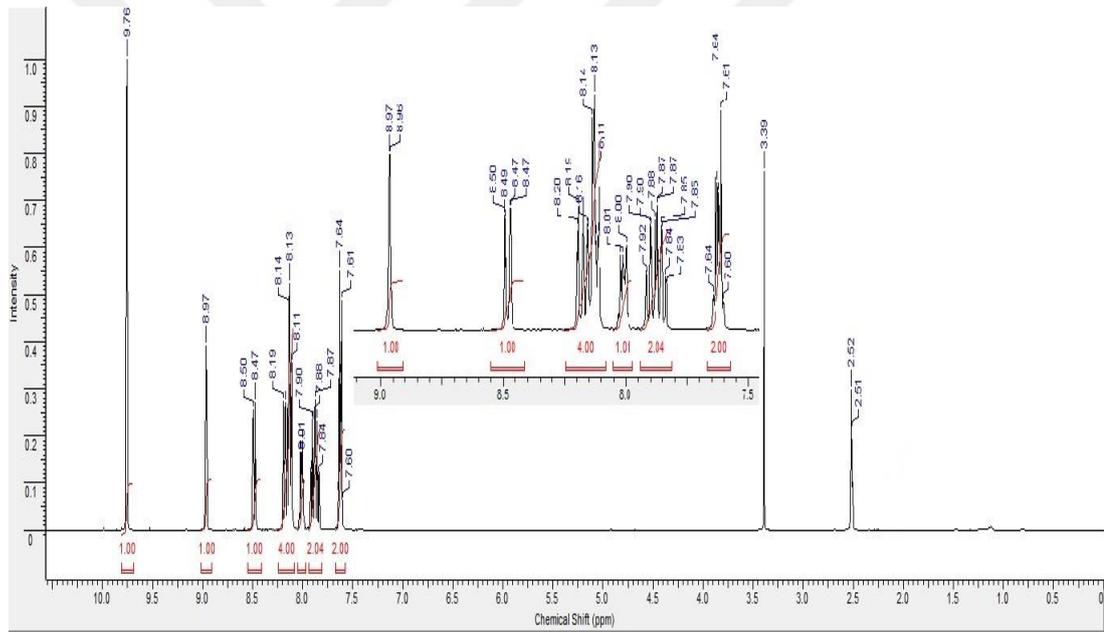




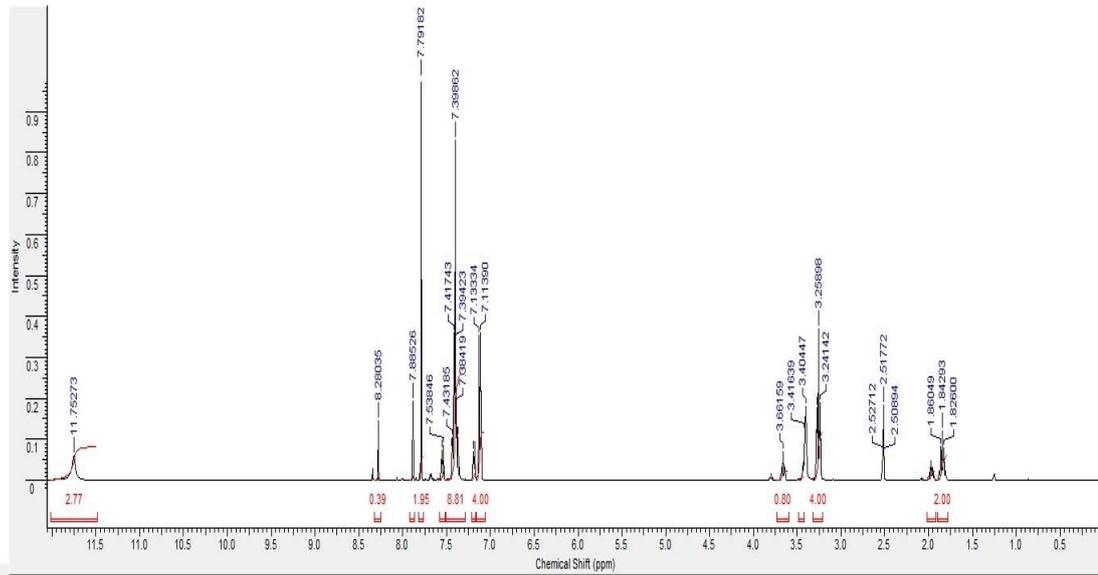
Ek 31. K3 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



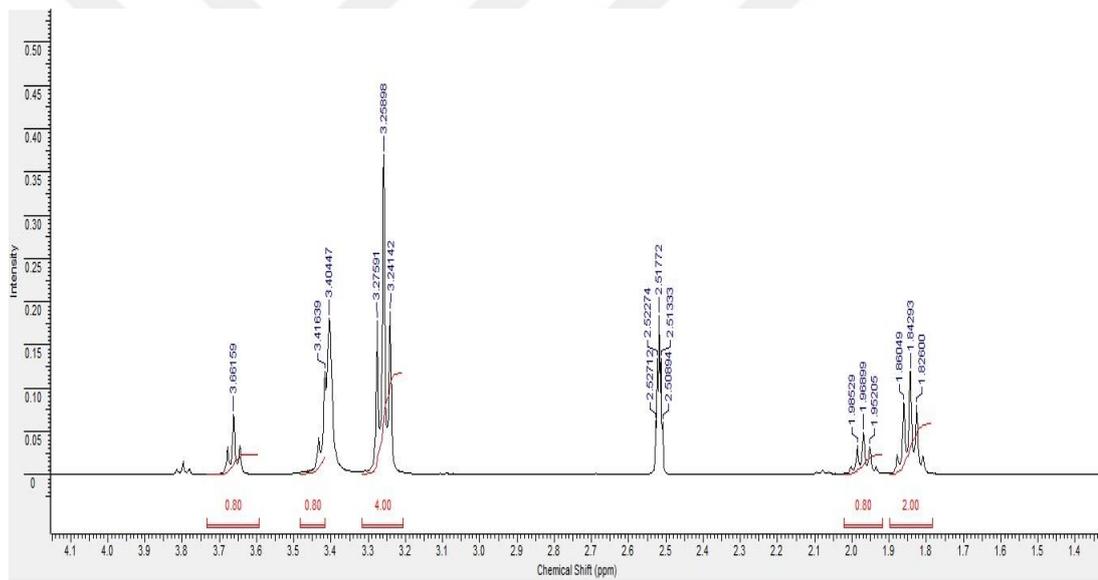
Ek 32. K4 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



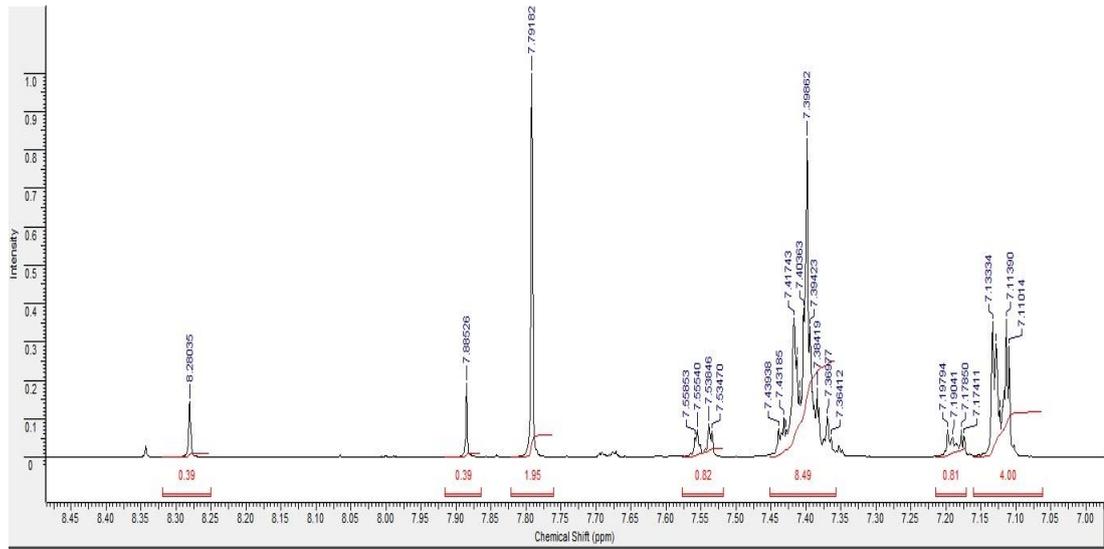
### Ek 33. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



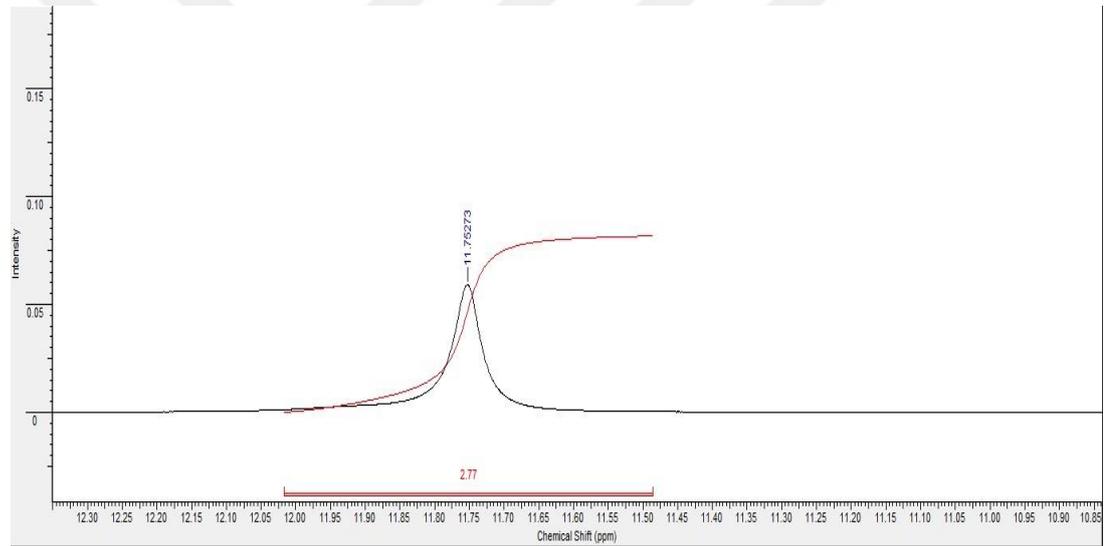
### Ek 34. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-I



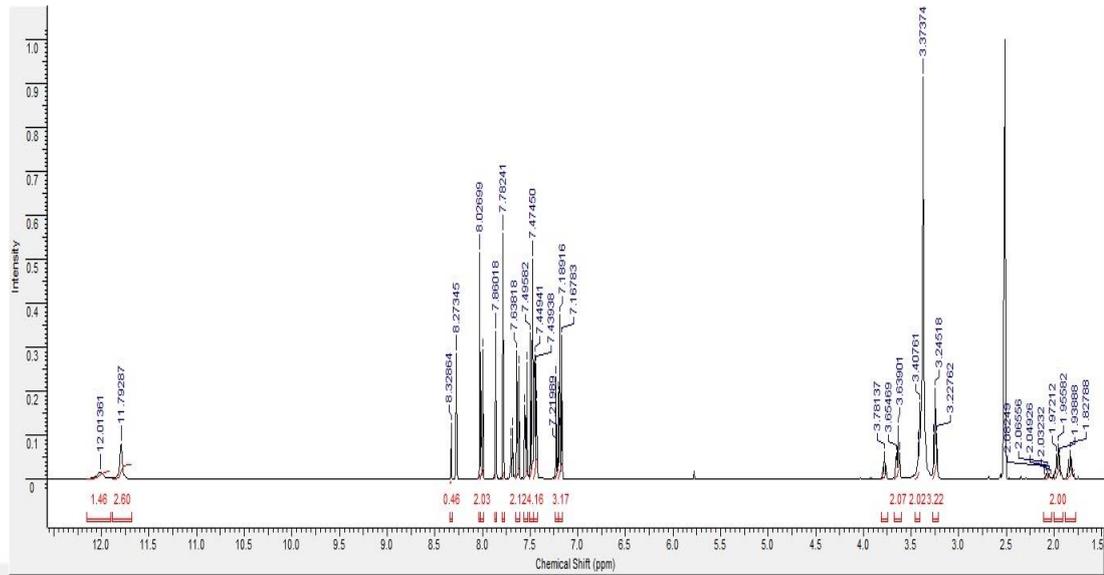
### Ek 35. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-II



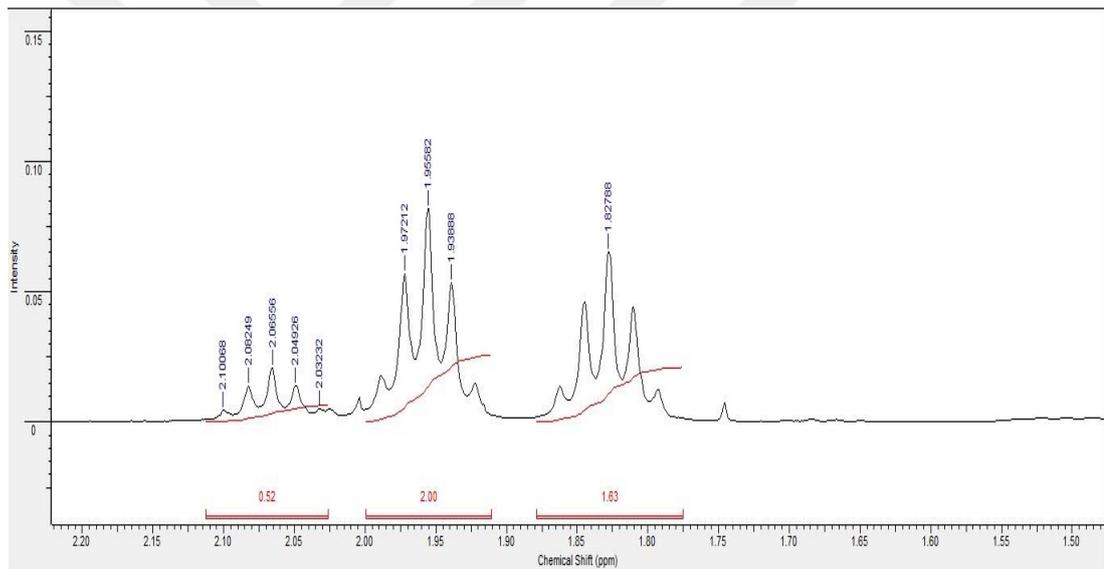
### Ek 36. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-III



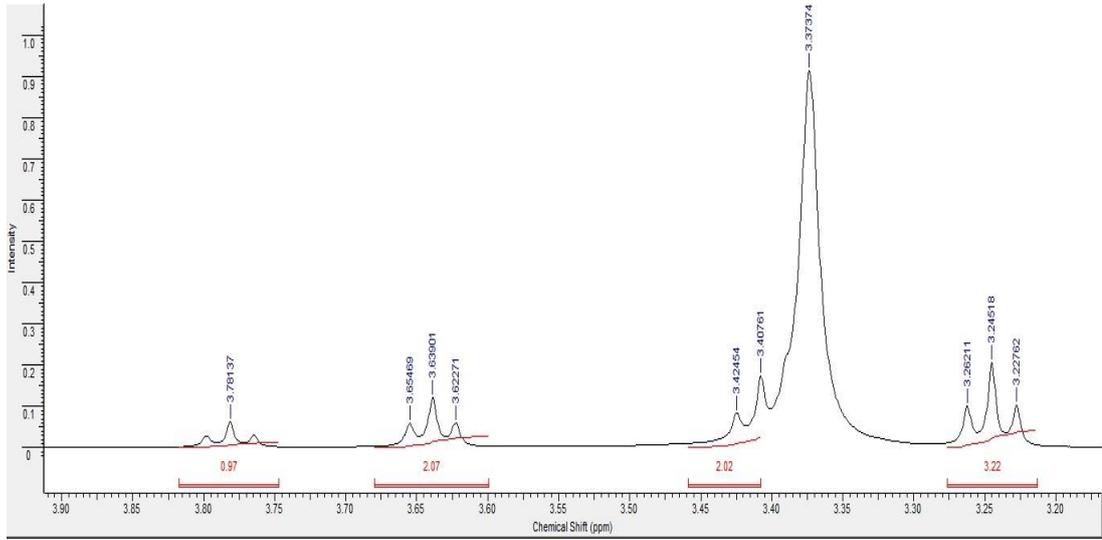
Ek 37. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



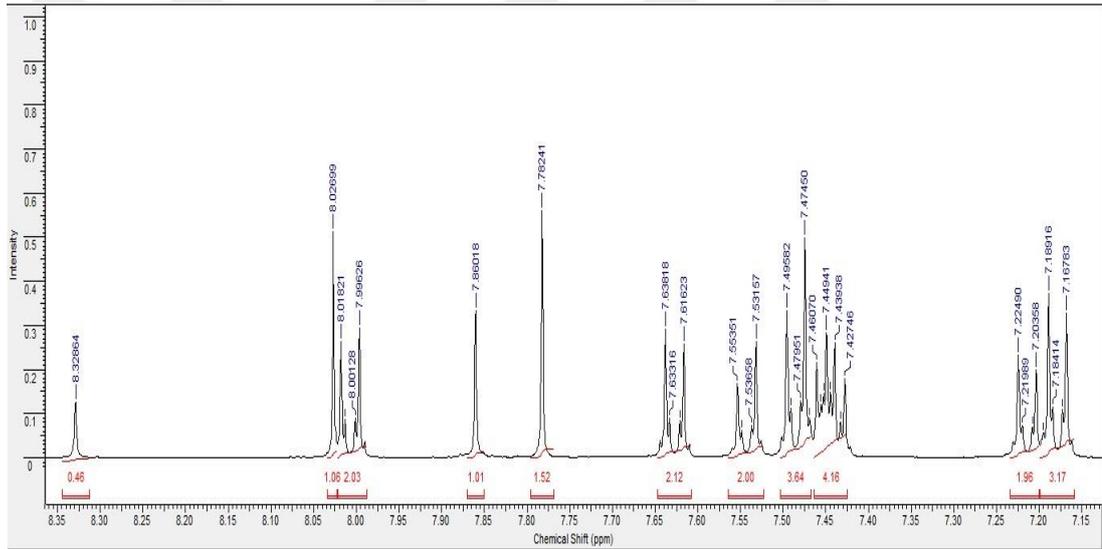
Ek 38. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-I



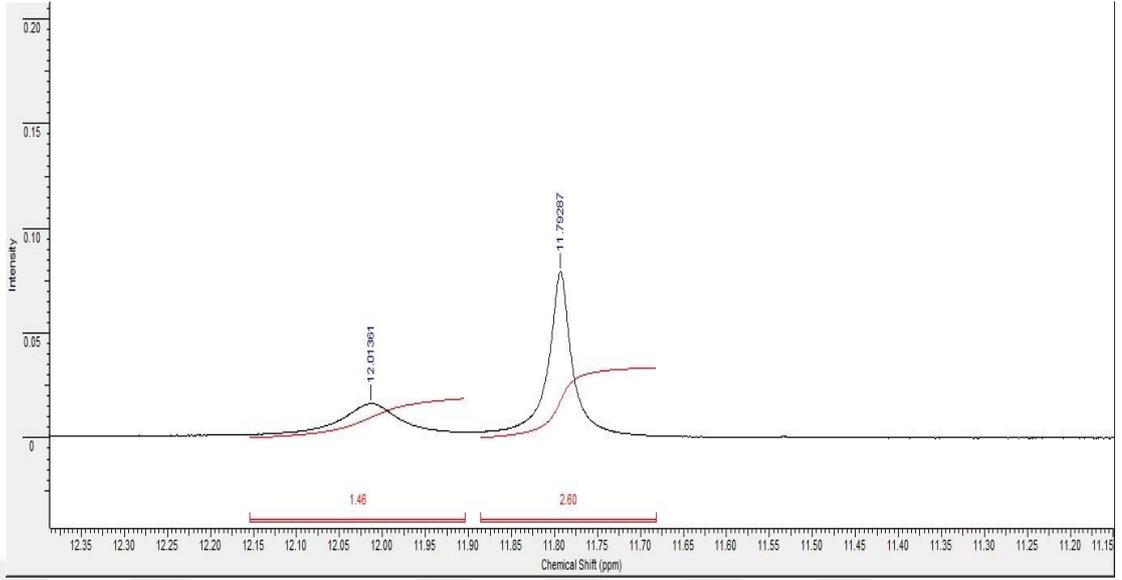
### Ek 39. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-II



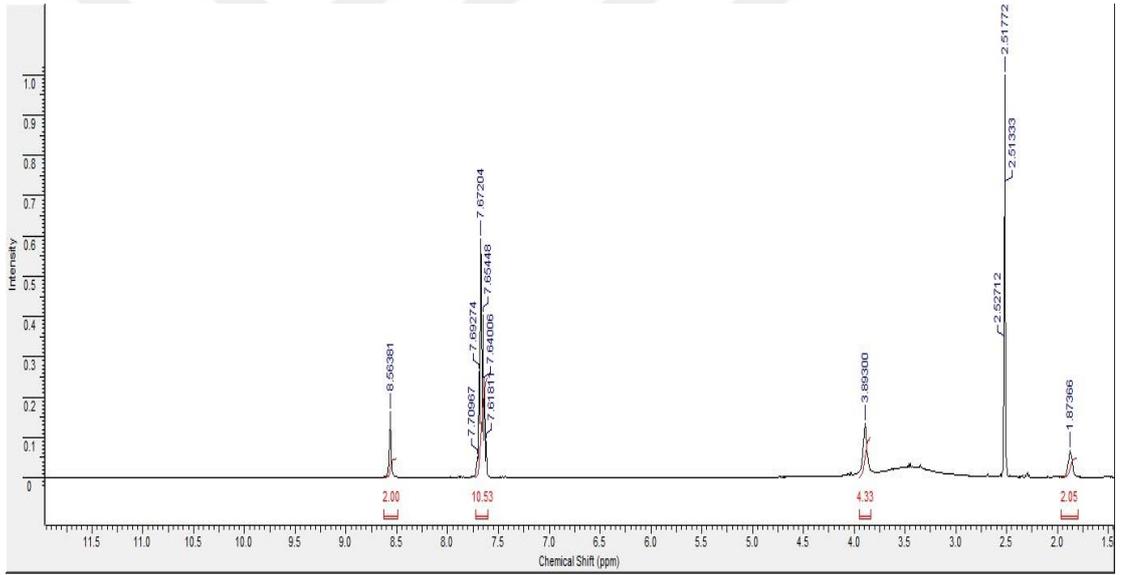
### Ek 40. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-III



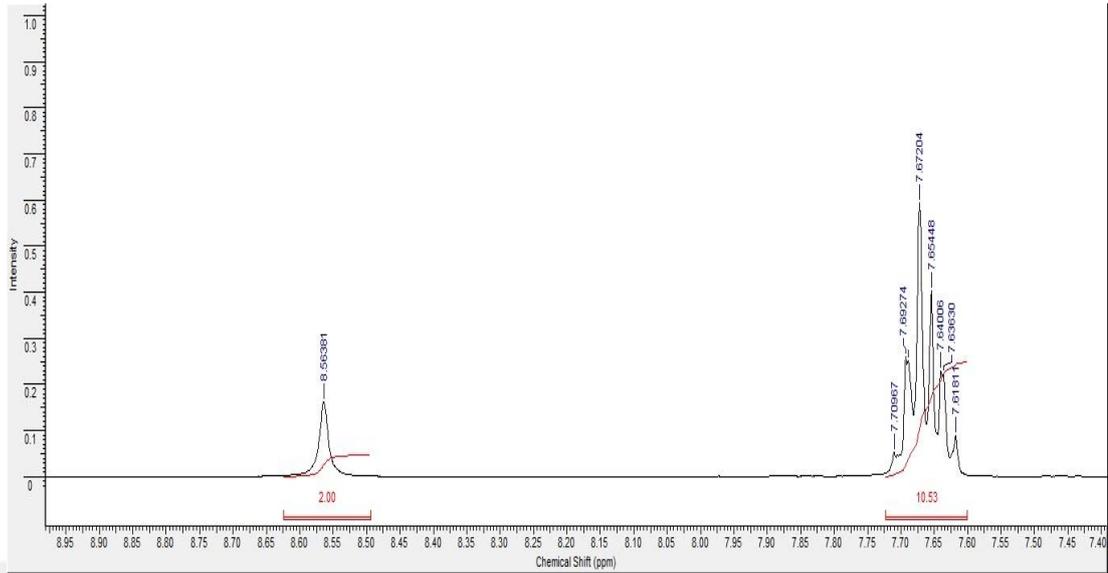
### Ek 41. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu-Ayrıntı-IV



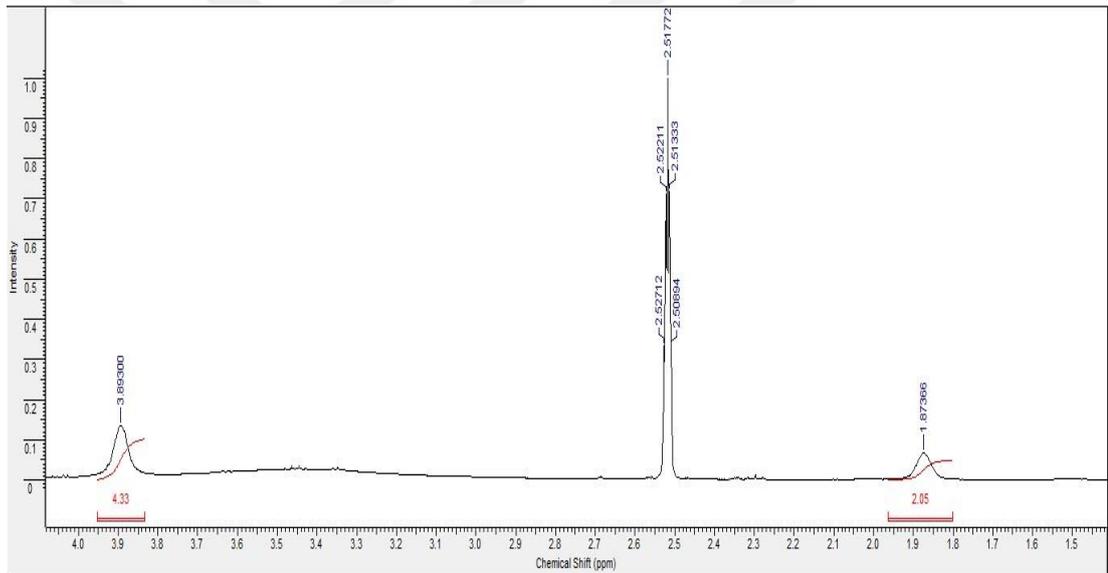
### Ek 42. [Ni<sub>3</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> Kompleks Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



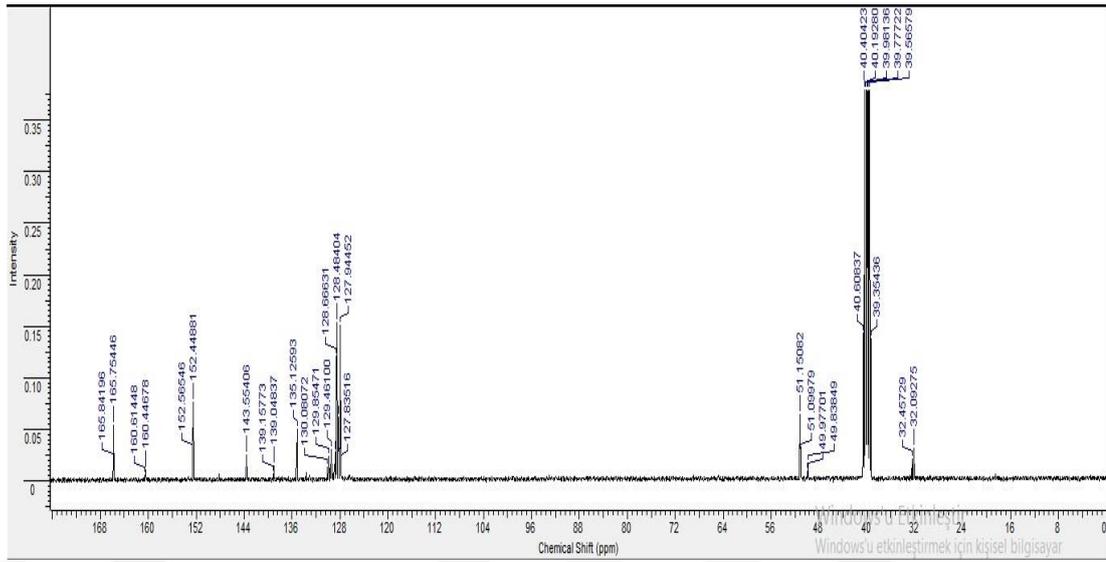
Ek 43.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu-Ayrıntı-I



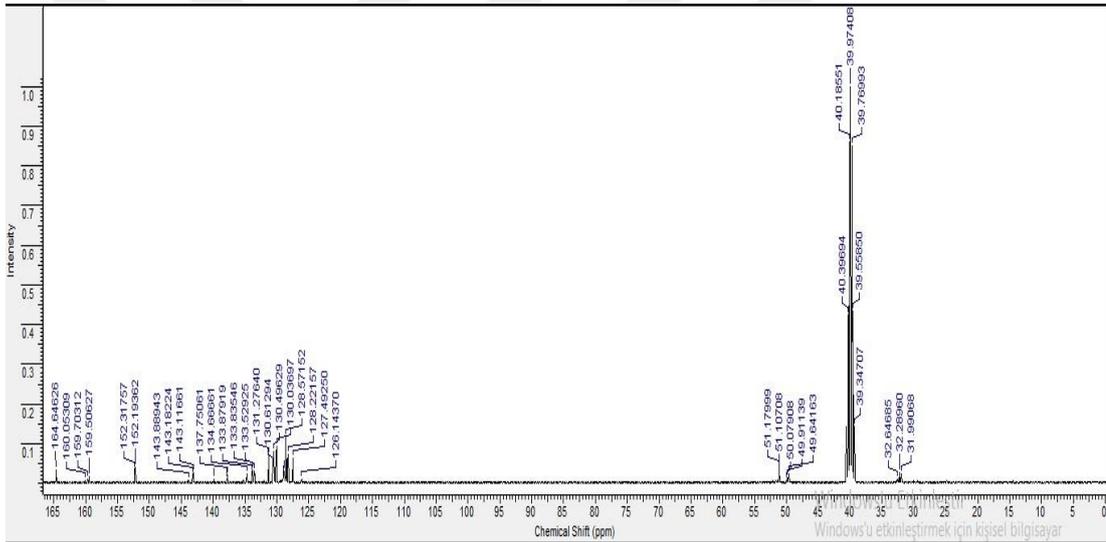
Ek 44.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu-Ayrıntı-II



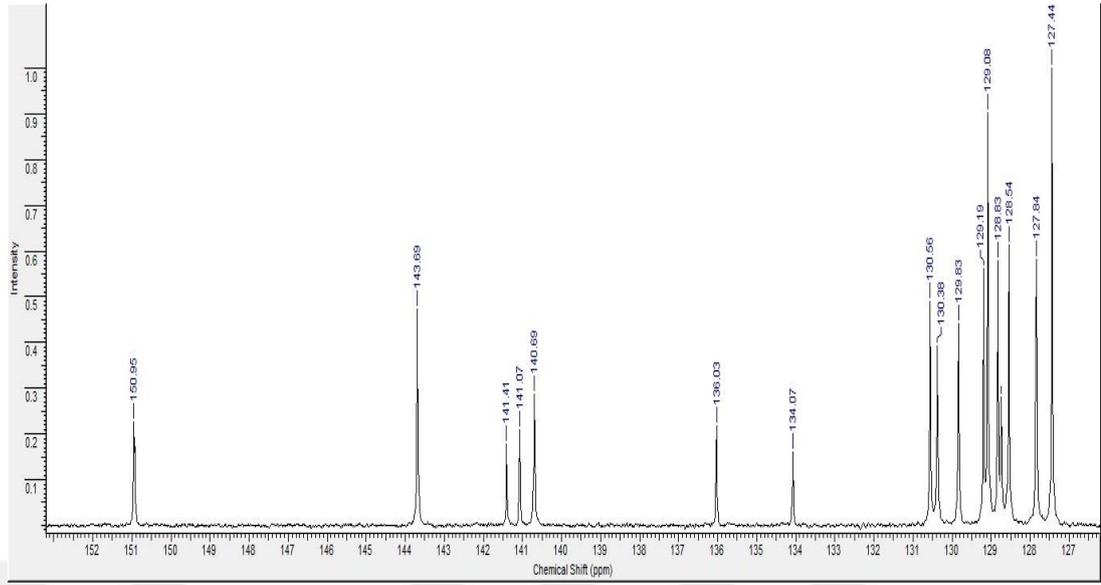
Ek 45. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



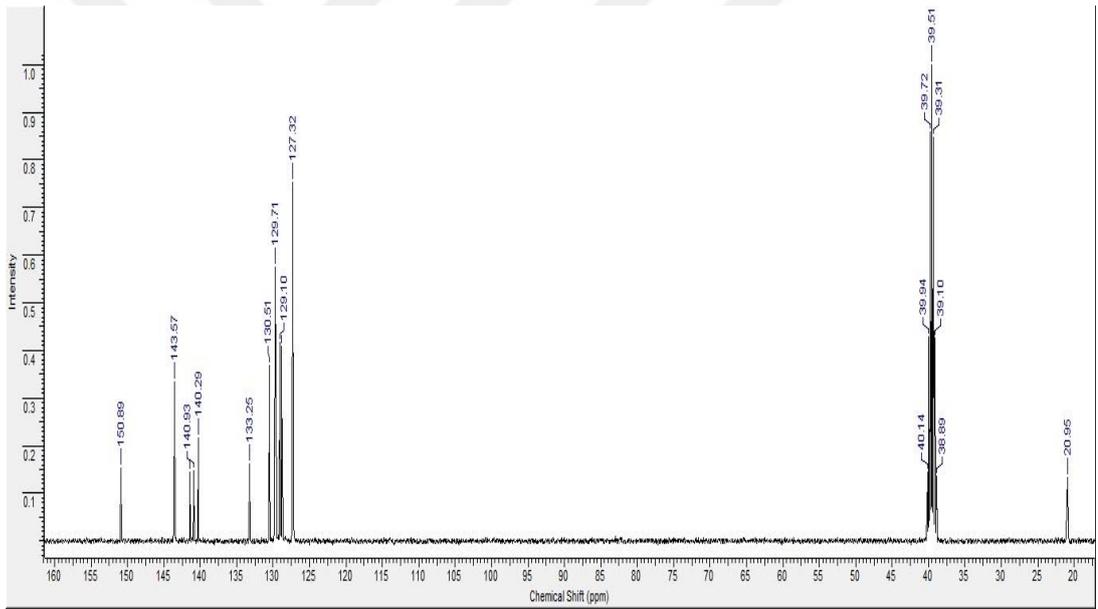
Ek 46. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



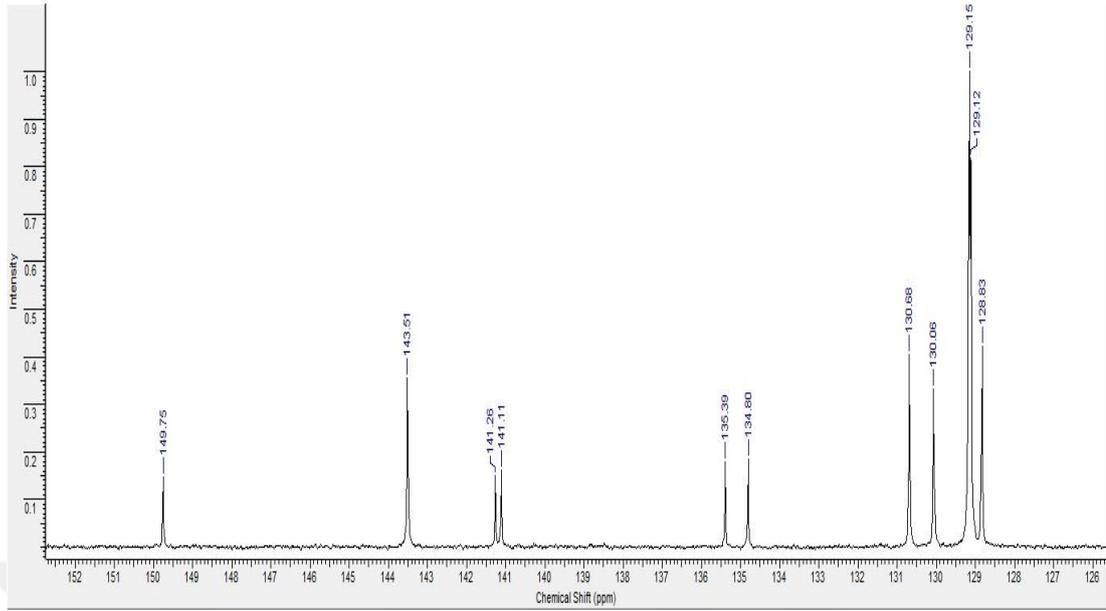
Ek 47. K1 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



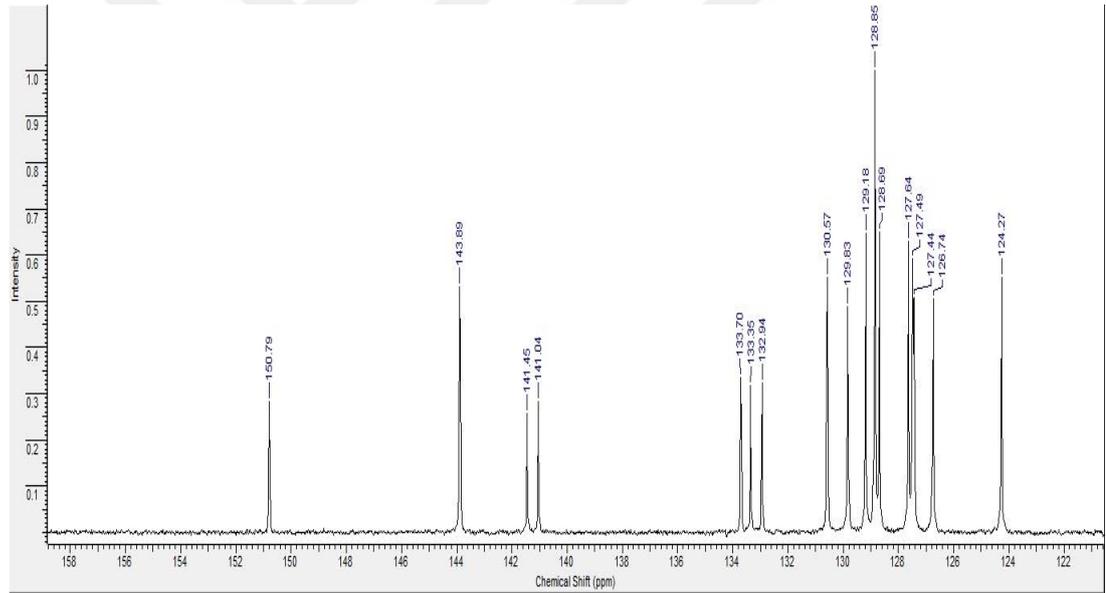
Ek 48. K2 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



### Ek 49. K3 Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



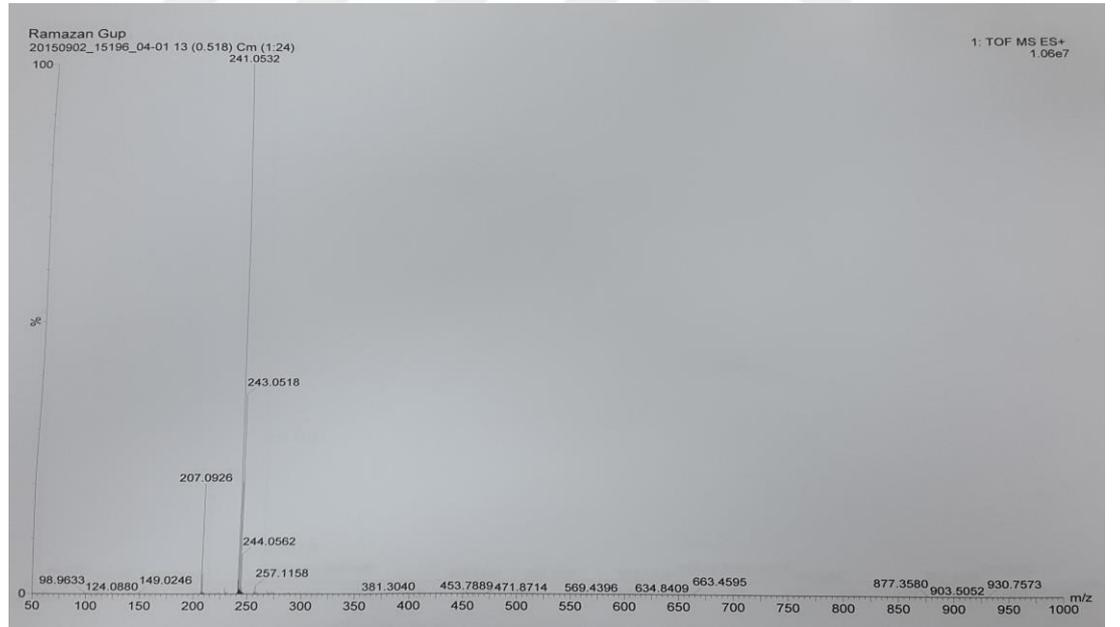
### Ek 50. K4 Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



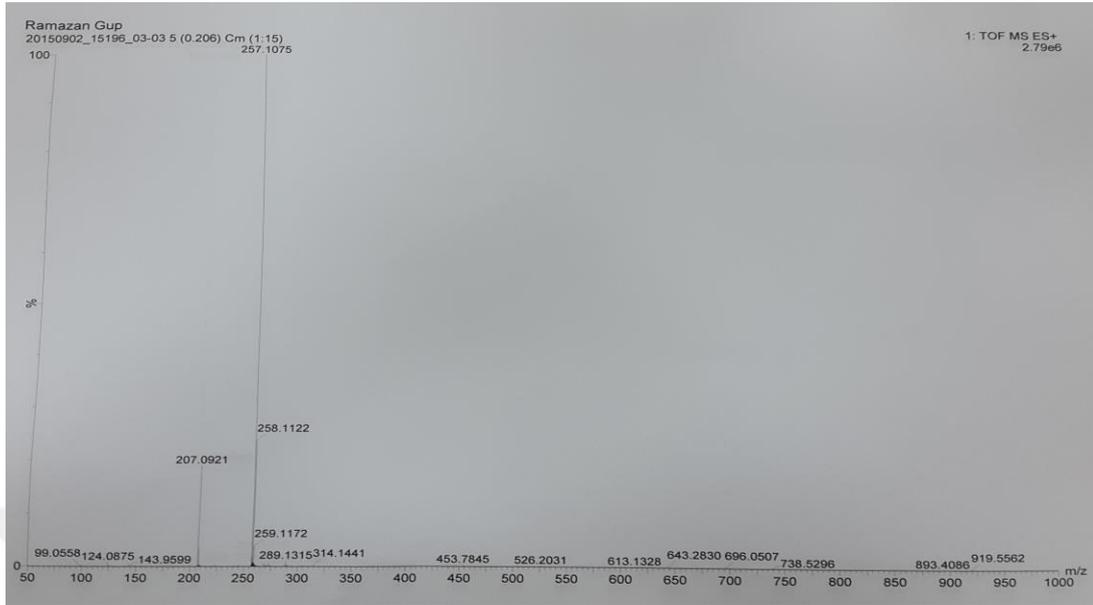
## Ek 51. K1 Bileşiminin Kütle Spektrumu



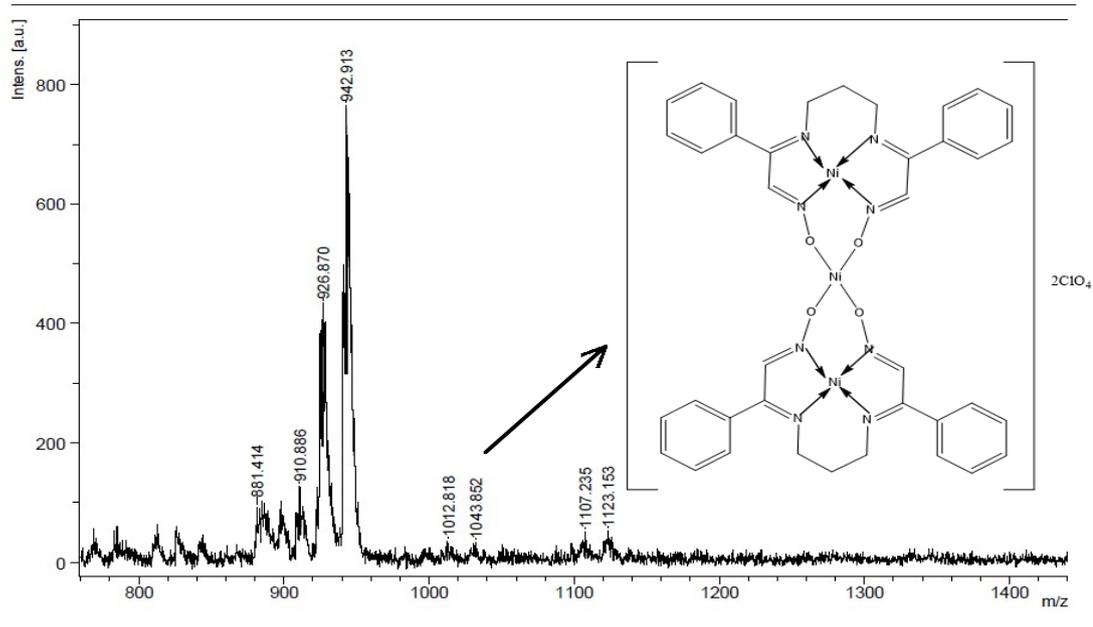
## Ek 52. K3 Bileşiminin Kütle Spektrumu



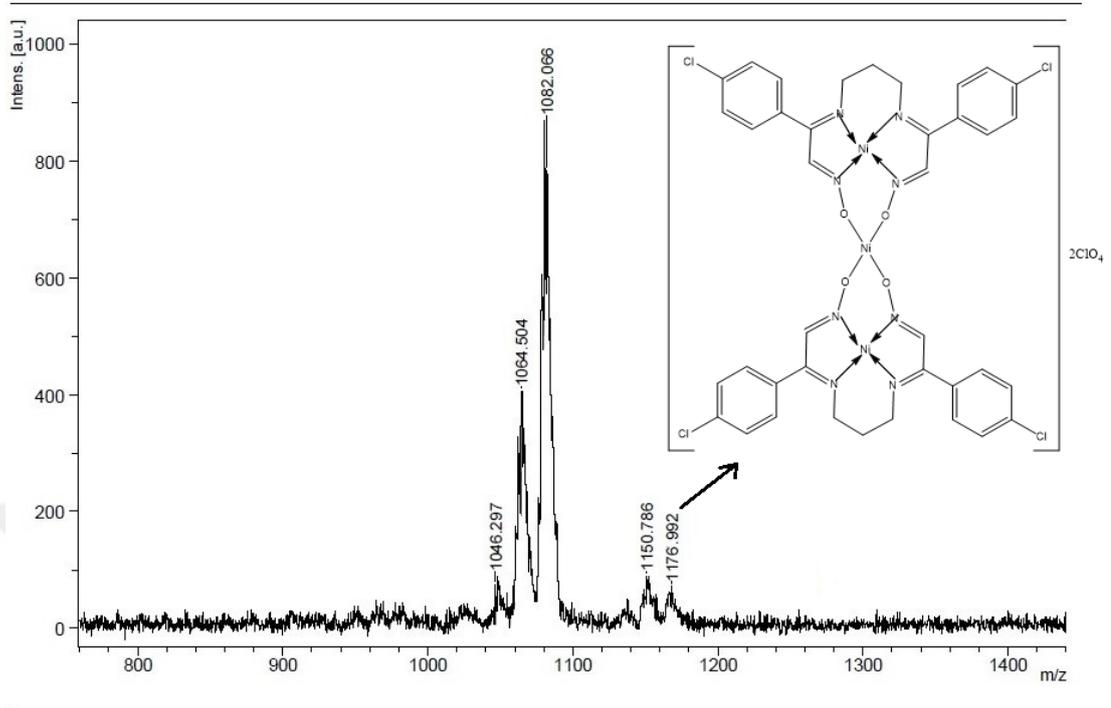
### Ek 53. K4 Bileşğinin Kütle Spektrumu



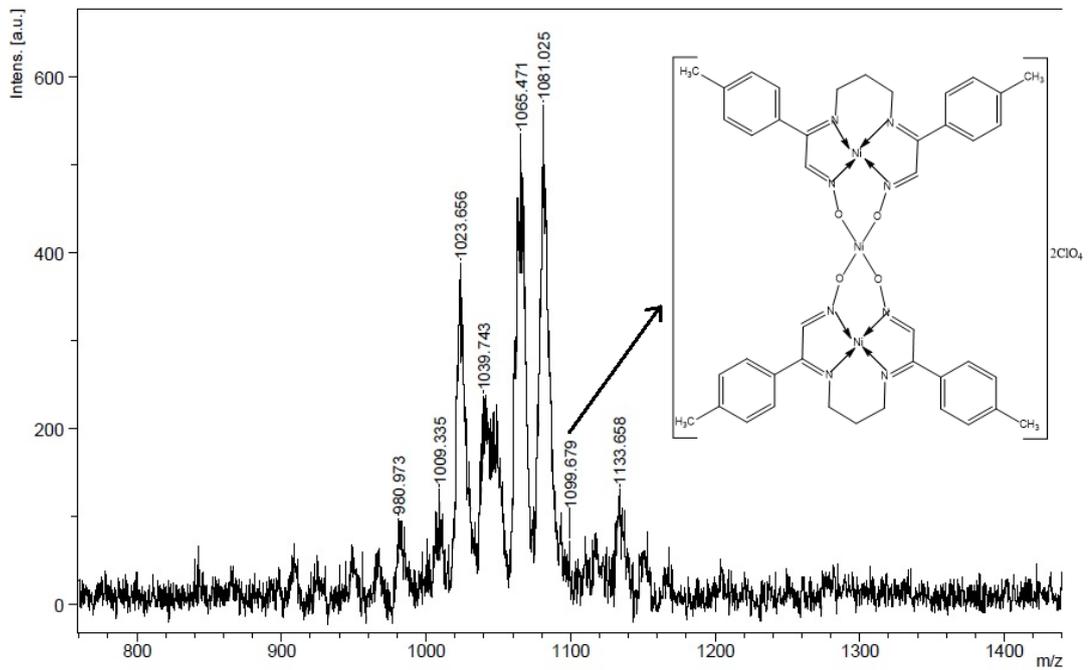
### Ek 54. $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$ Kompleks Bileşğinin Kütle Spektrumu



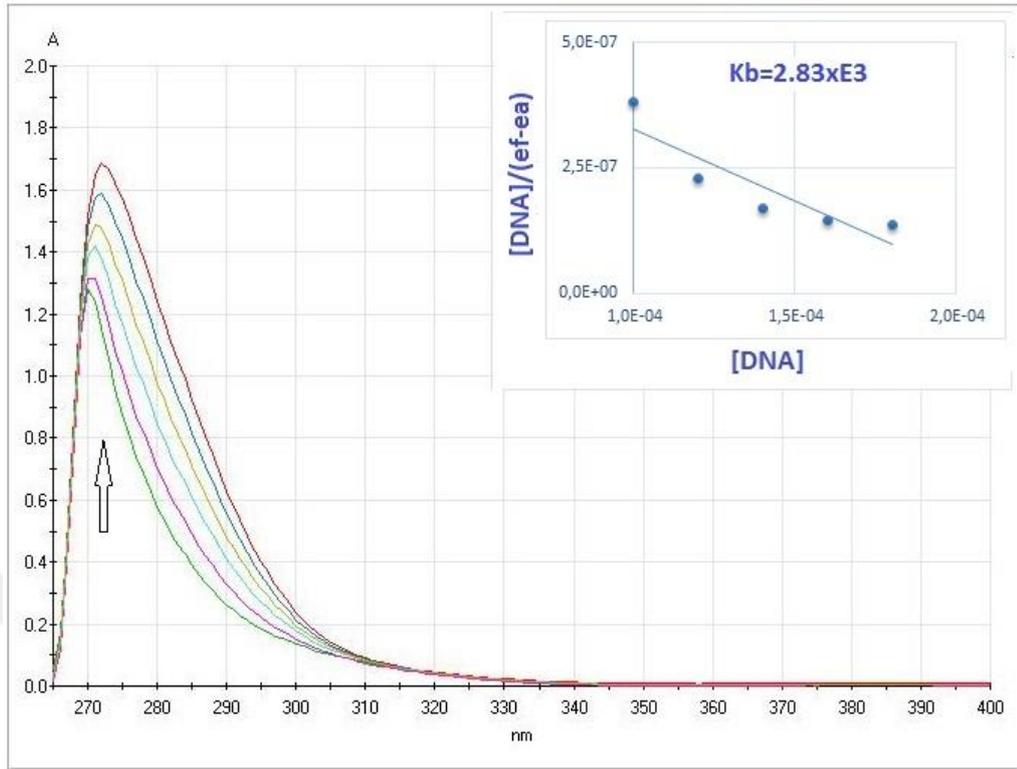
Ek 55.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin Kütle Spektrumu



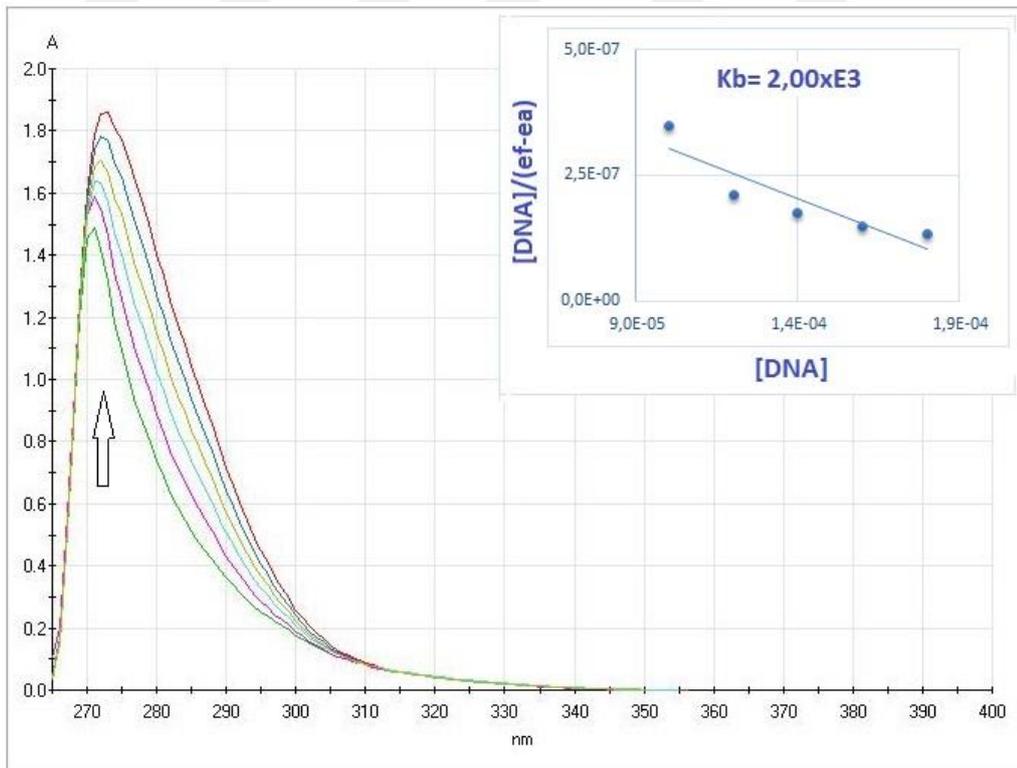
Ek 56.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin Kütle Spektrumu



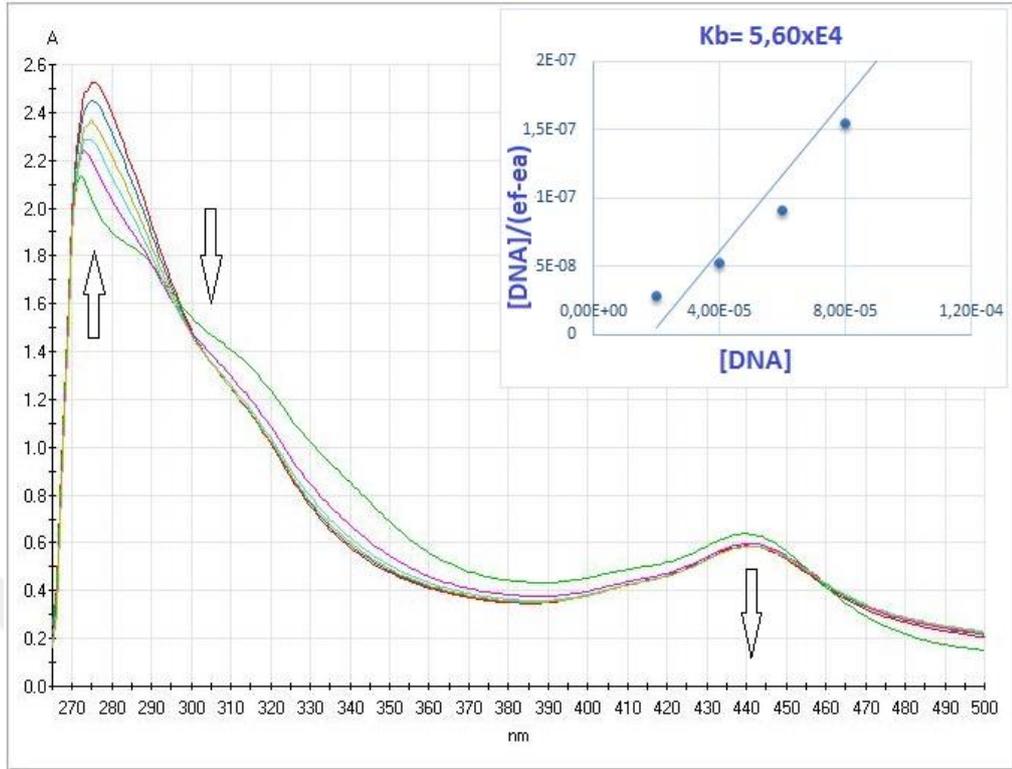
Ek 57. H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> Bileşiğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



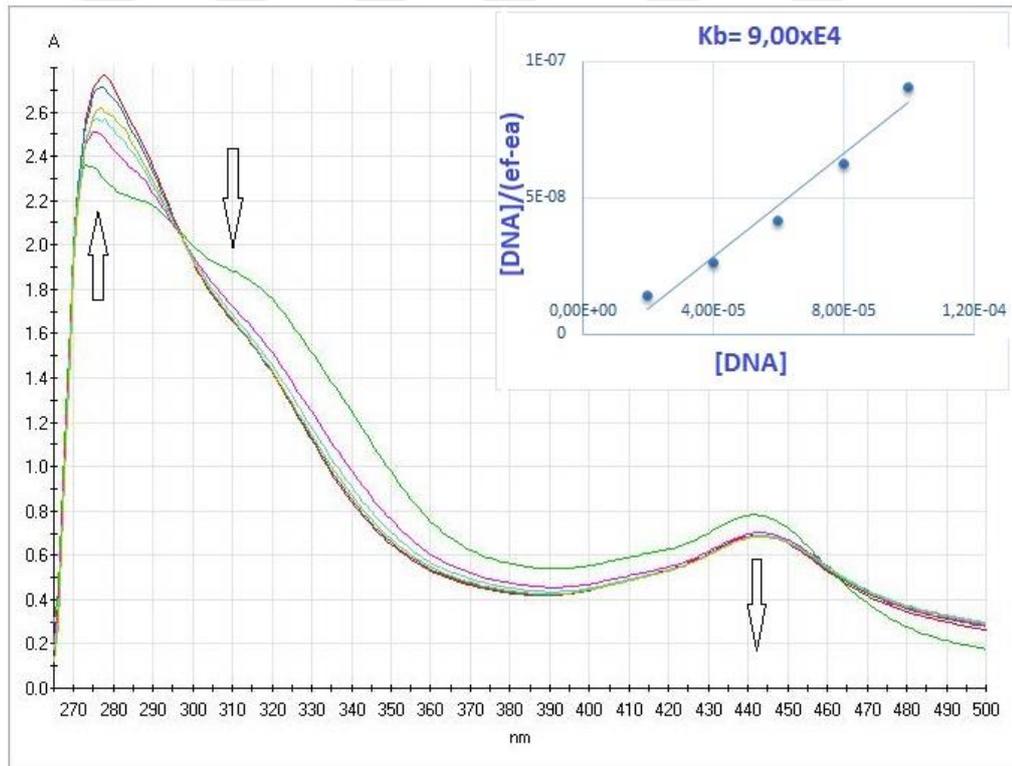
Ek 58. H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> Bileşiğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



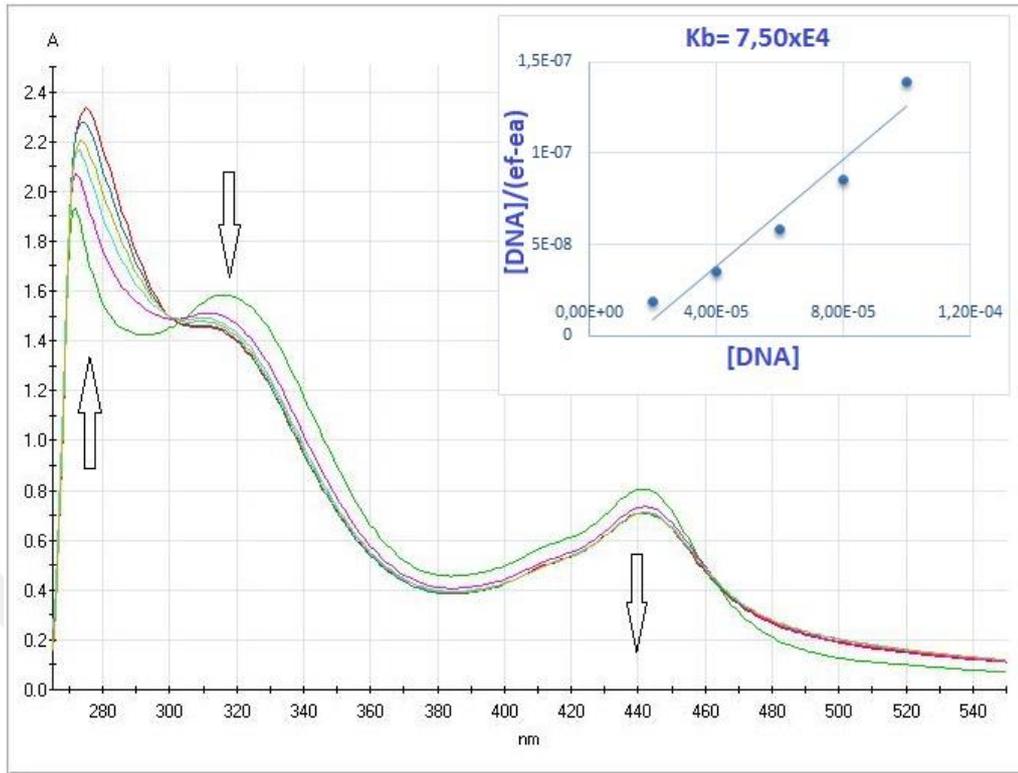
Ek 59.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



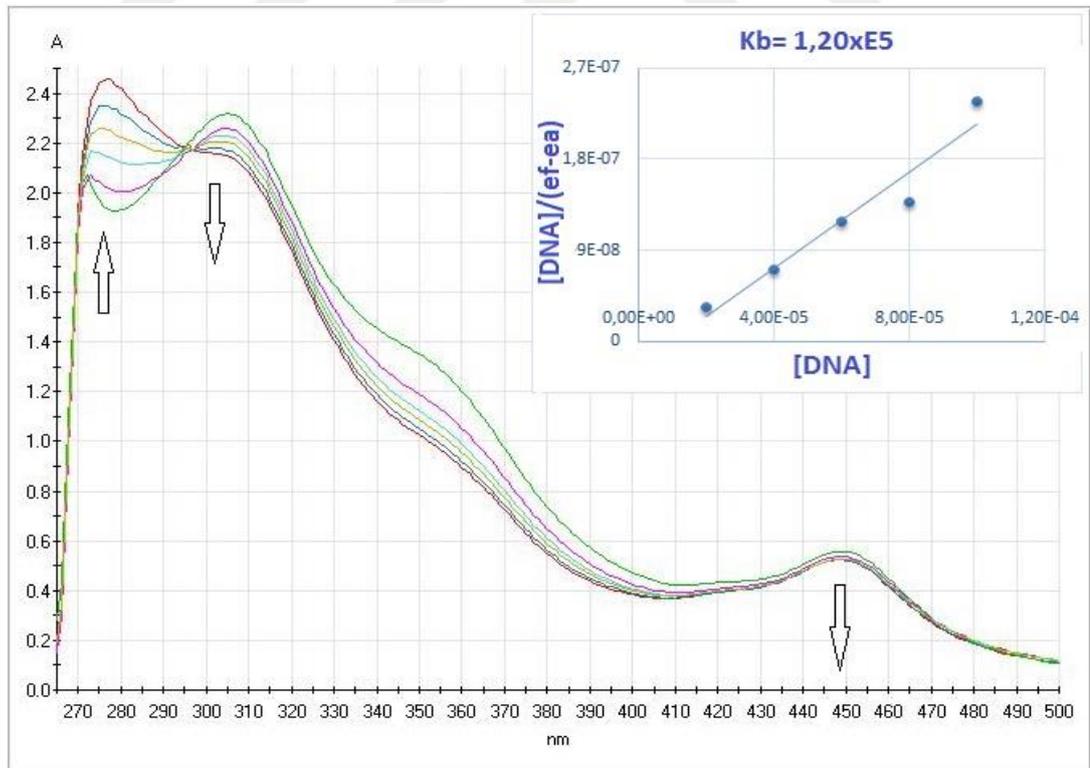
Ek 60.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



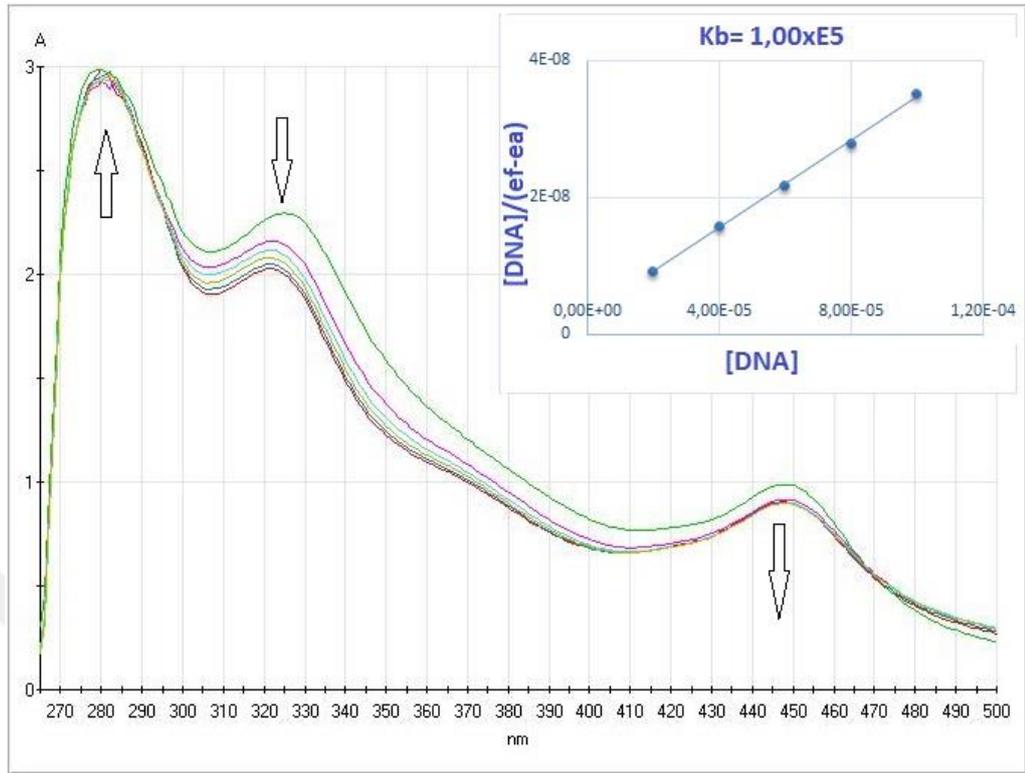
Ek 61.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



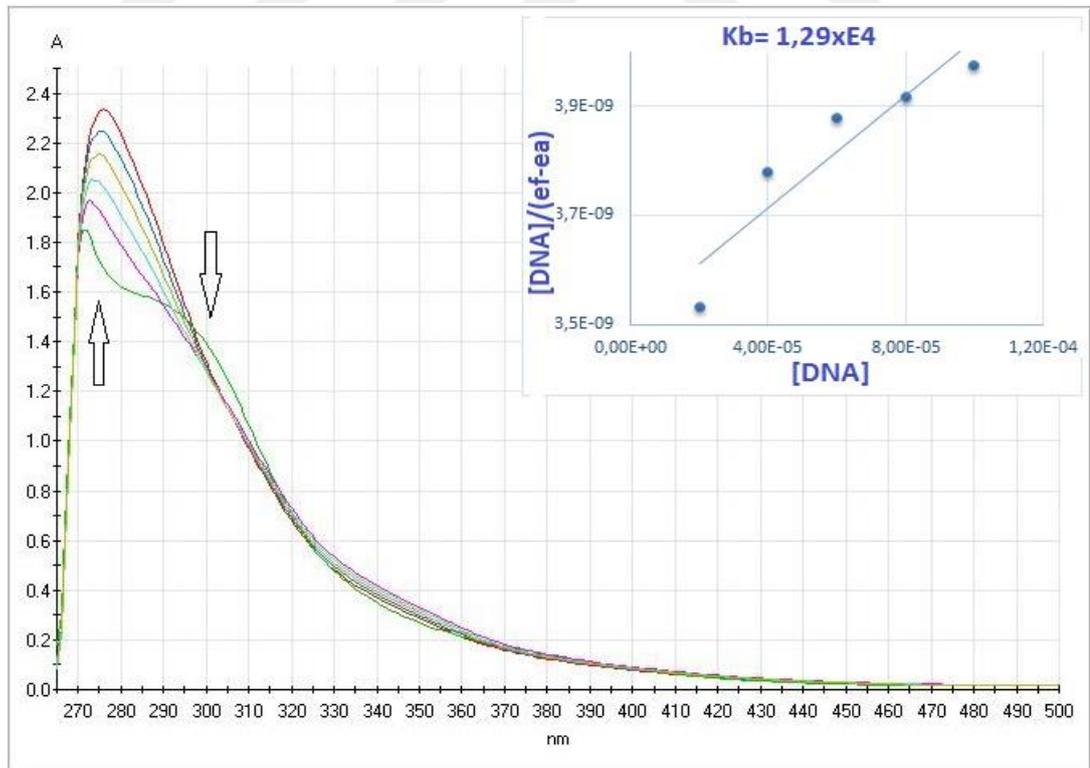
Ek 62.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



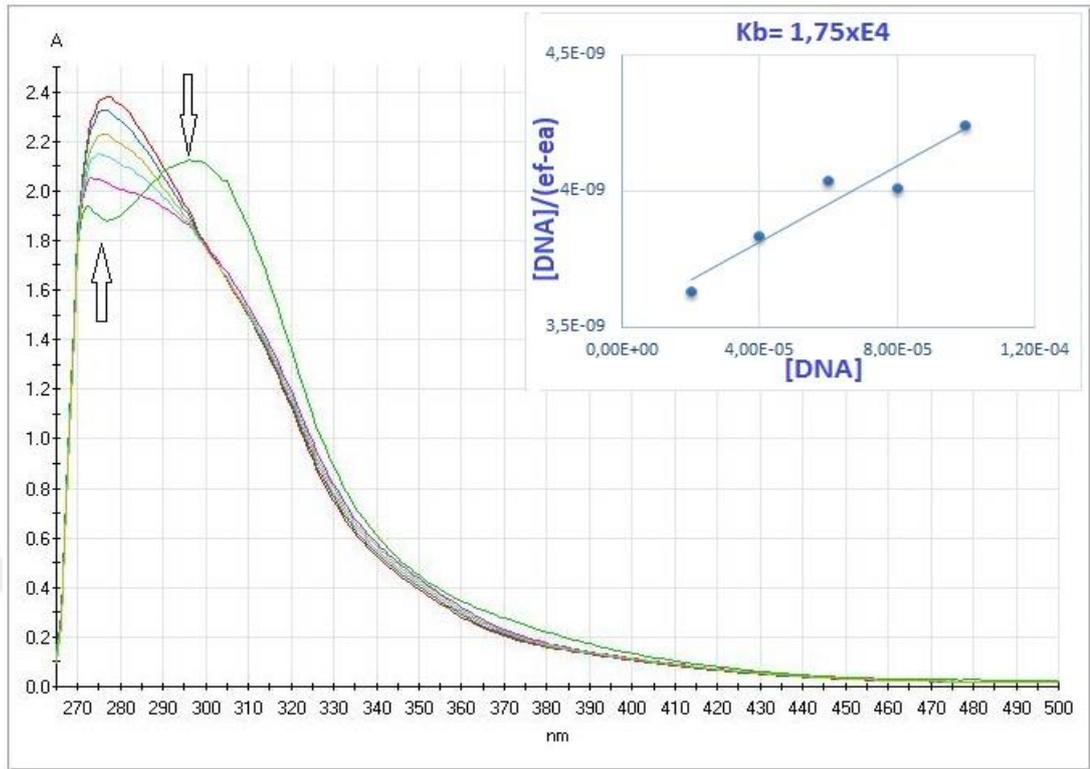
Ek 63.  $[\text{Ni}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



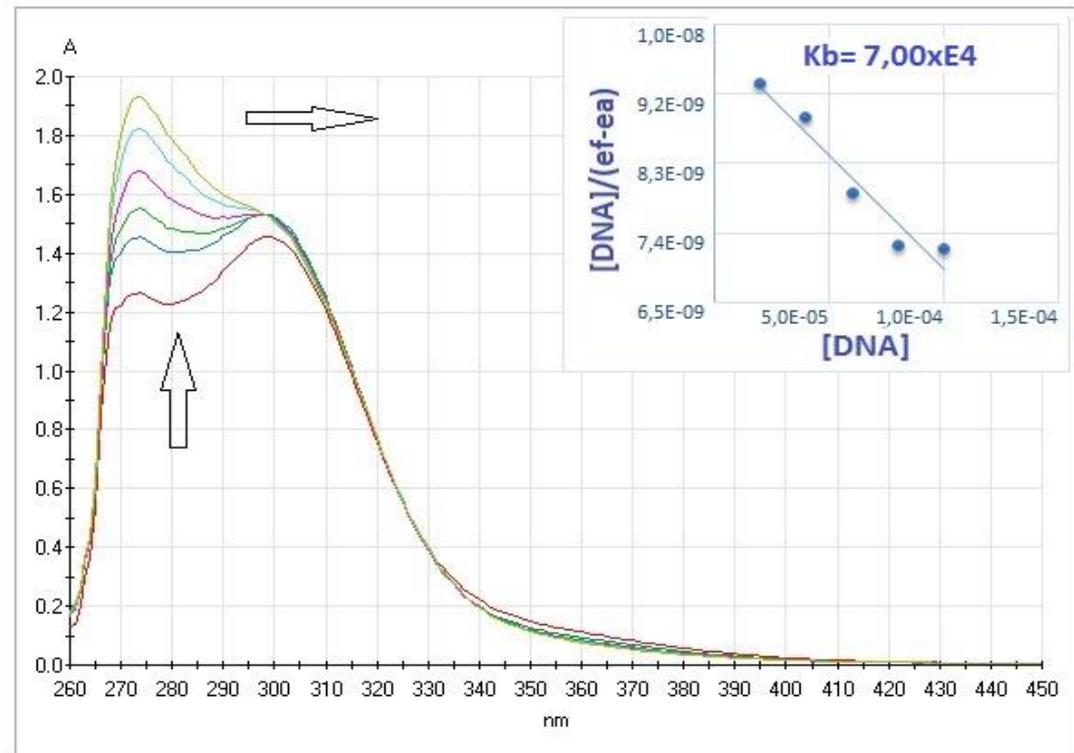
Ek 64.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



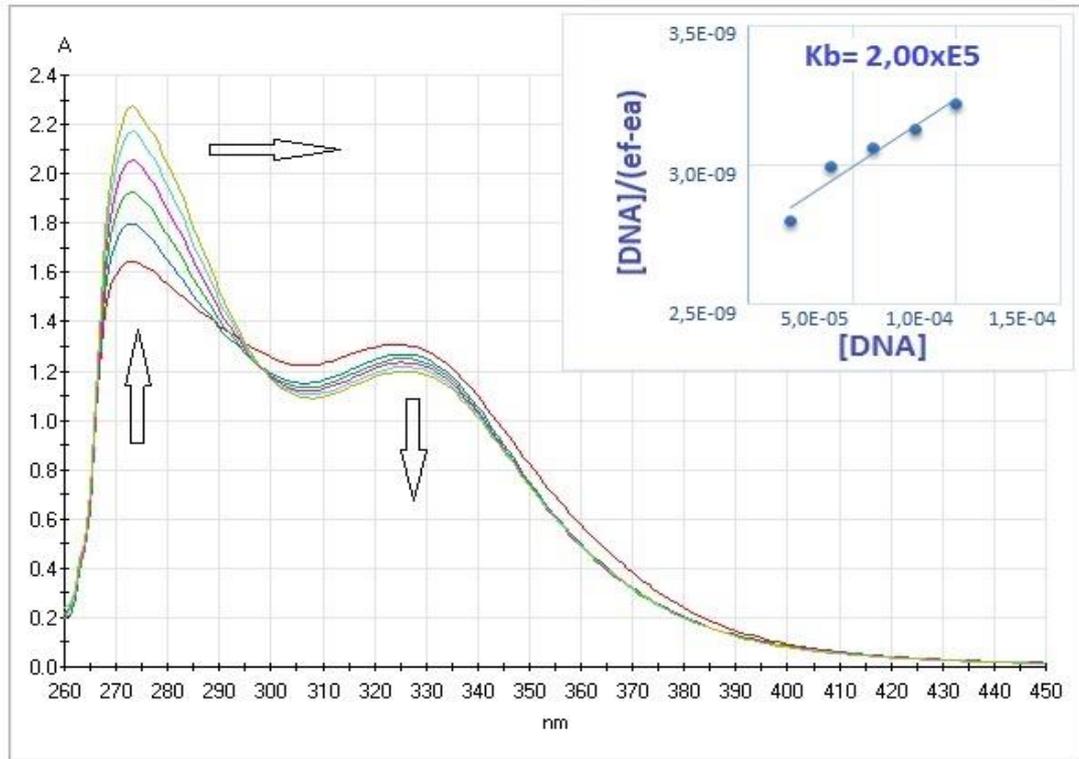
Ek 65.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



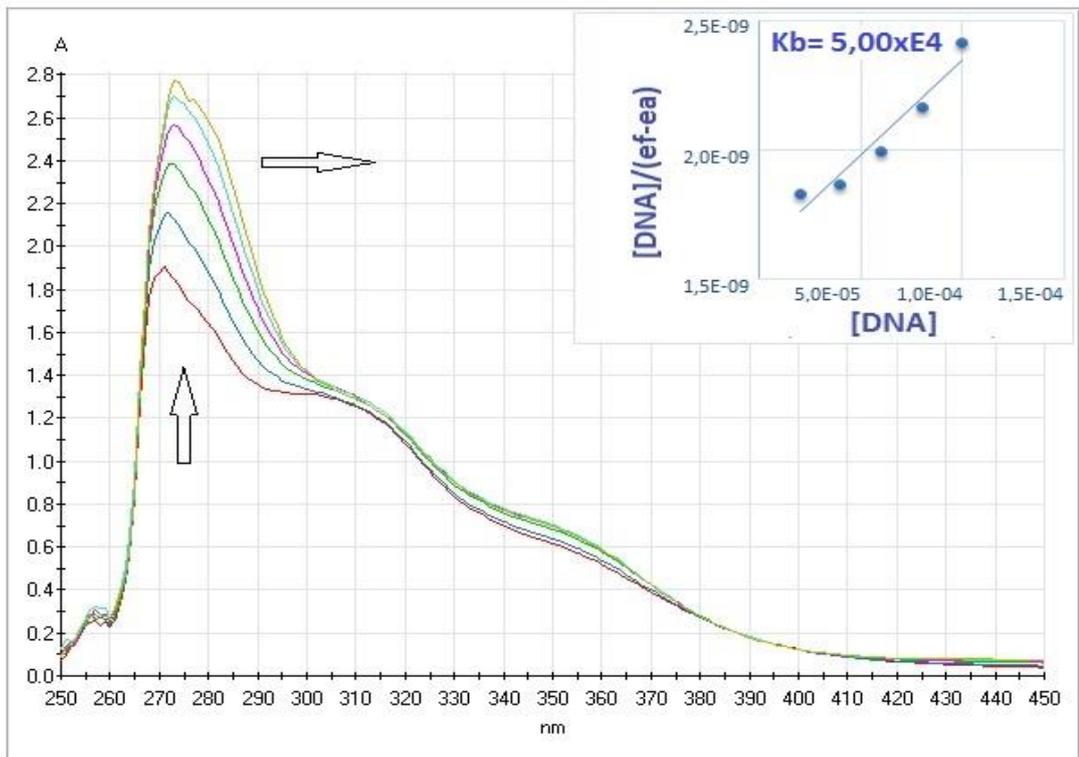
Ek 66.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



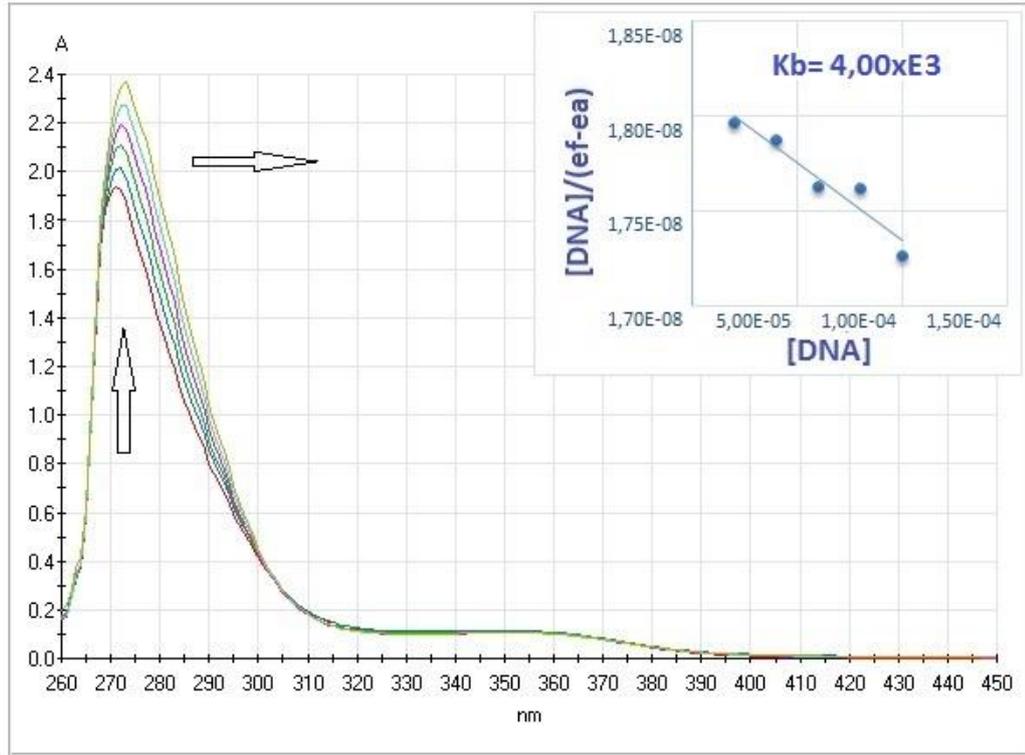
Ek 67.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



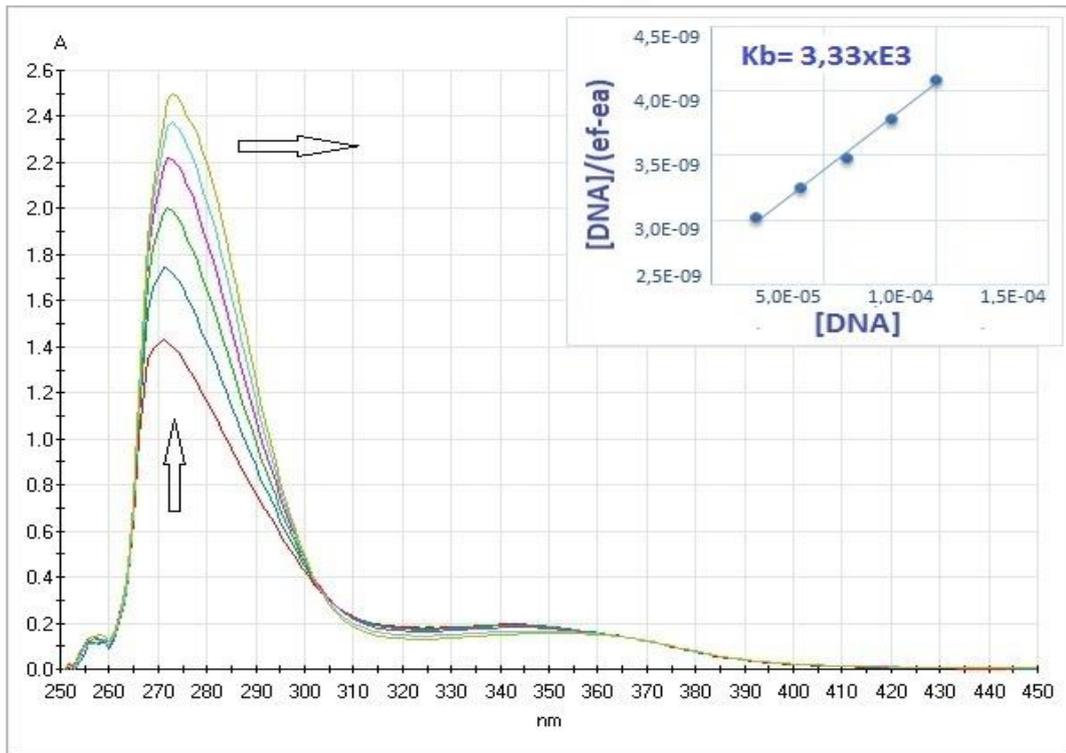
Ek 68.  $[\text{Cu}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşğinin UV-vis Bağlanma Spektrumu



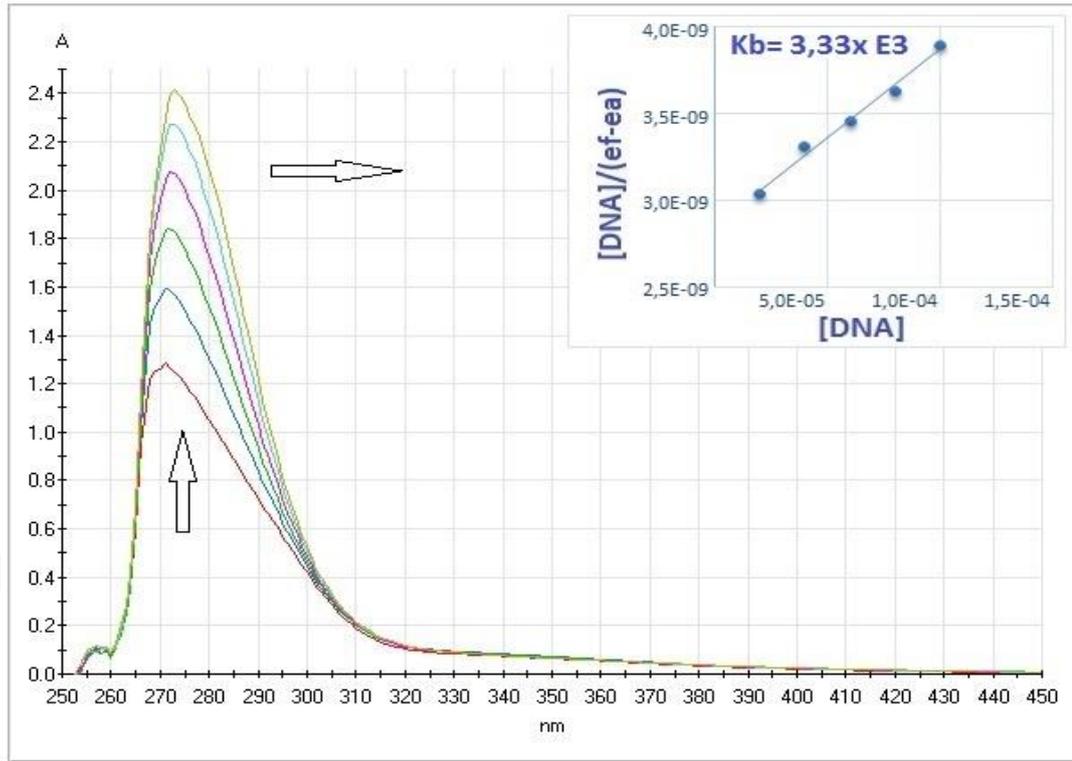
Ek 69.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^1)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



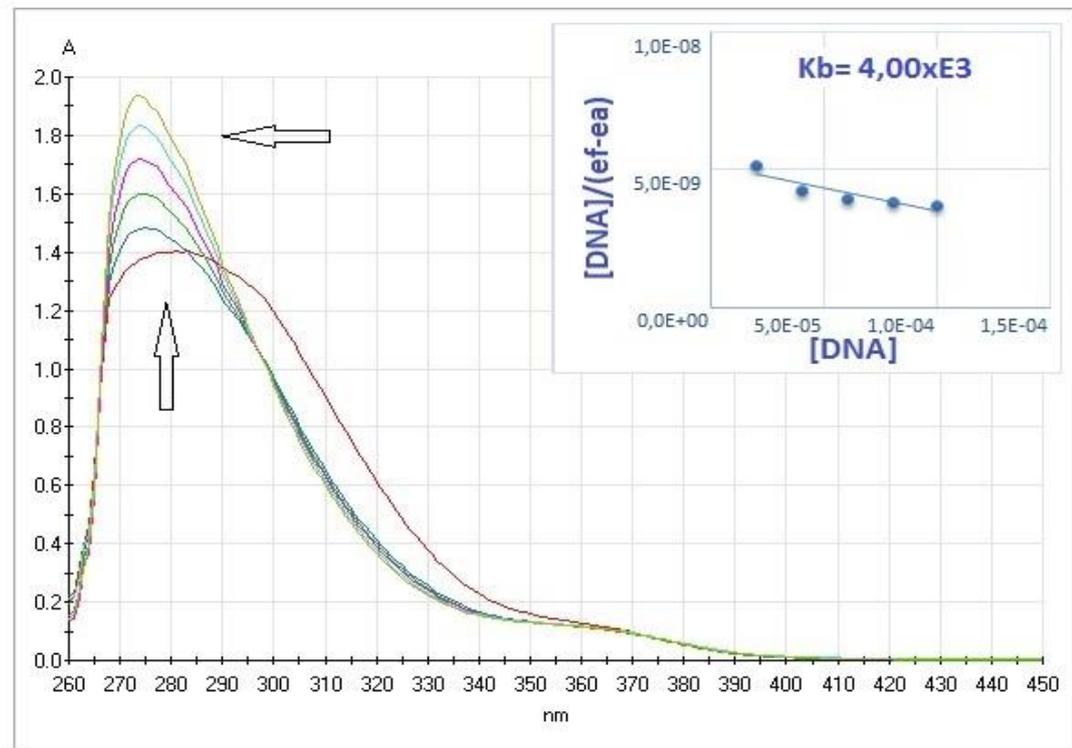
Ek 70.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



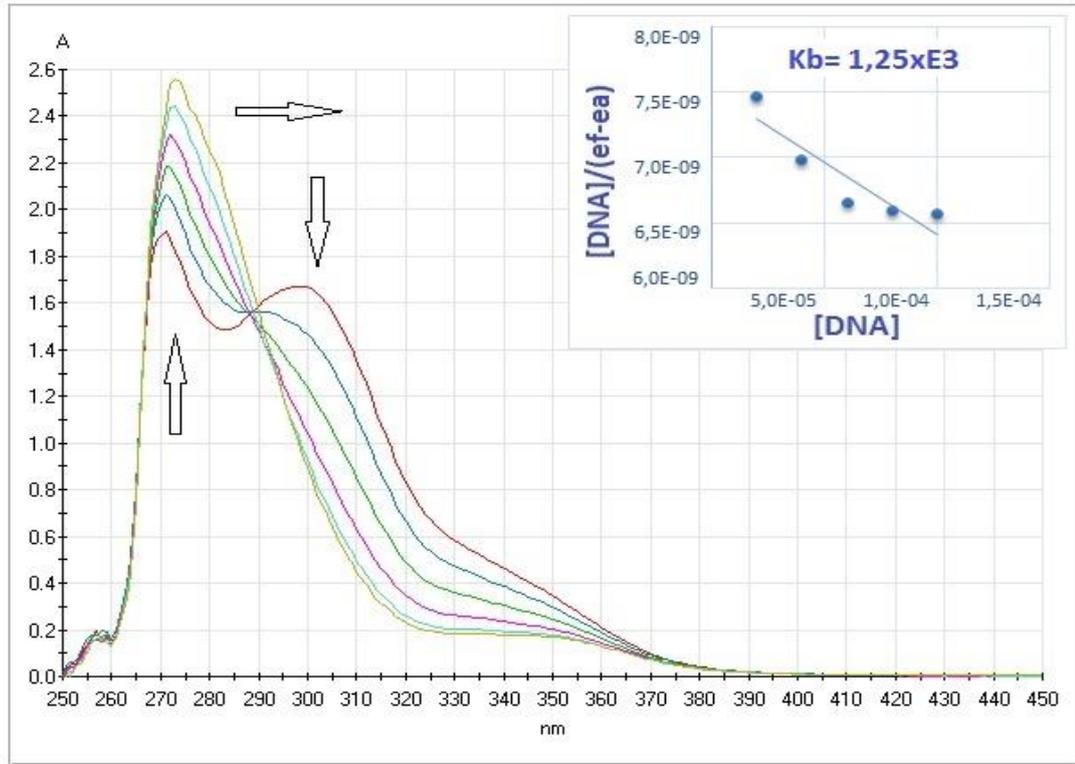
Ek 71.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



Ek 72.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^4)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



Ek 73.  $[\text{Zn}_3(\text{L}^5)_2](\text{ClO}_4)_2$  Kompleks Bileşiminin UV-vis Bağlanma Spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : Cansu GÖKÇE TOPKAYA

Uyruk : T.C.

Doğum Yeri ve Tarihi: Marmaris – 25/10/1987

Medeni Hali : Evli

Telefon : 05078101745

E-posta : [cansugokce@hotmail.com.tr](mailto:cansugokce@hotmail.com.tr)

### Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Halıcı Ahmet Urkay Anadolu Lisesi	2005
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2009
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012

### Yabancı Dil(ler)

Dil (İngilizce, vs)	Başlangıç	Orta	İleri
Yazma		X	
Konuşma		X	
Anlama		X	
Okuma		X	

### Yüksek Lisans Tezi

“Bazı Geçiş Metallerinin Yeni Hidrazon Schiff Bazı Ligandları ile Koordinasyon Bileşiklerinin Hazırlanması, Yapılarının Aydınlatılması, DNA Etkileşimlerinin ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi” Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, 2012.

### Yayımlar

1. Gokce, C., Gup, R., Nefise, D., Seven coordinated cobalt(II) complexes with 2,6-diacetylpyridine bis(4-hydroxybenzoylhydrazone): Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage properties, Supramolaculer Chemistry, 2015, 27(10), 629-641.

2. Gup, R., **Gokce, C.**, Nefise, D., Seven coordinated cobalt(II) complexes with 2,6-diacetylpyridine bis(4-acylhydrazone) ligands: Synthesis, characterization, DNA-binding and nuclease activity, *Inorganica Chimica Acta*, 2015, 432, 213-220.
3. Gup, R., **Gokce, C.**, Nefise, D., Synthesis, Structural characterization and DNA Interaction of Zinc Complex from 2,6-Diacetylpyridine Dihydrazone and 2-(4-(2-(Hydroxyimino)acetyl)phenoxy) Acetic Acid, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2015, 144, 42-50.
4. Gup, R., **Gokce, C.**, Akturk, S., Copper(II) complexes with 4-hydroxyacetophenone-derived acylhydrazones: Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage properties, *Spectrochimica Acta A*, 2015, 134(5), 484-492.
5. Dilek, N., Gunes, B., Gokce, C., Gup, R., Crystal structure of N'-(furan-2-ylmethylene)-4-hydroxybenzohydrazide, *Crystallography Reports*, 2014, 59(7), 1074-1077.
6. Dilek, N., Gunes, B., **Gokce, C.**, Gup, R., 4-Hydroxy-N'-[(1E)-1-(4-methylphenyl)ethylidene]benzohydrazide: Synthesis, crystal structure, and spectroscopic studies, *Crystallography Reports*, 2013, 58(7), 1073-1078.
7. **Gokce, C.**, Gup, R., Synthesis, Characterization and DNA Interaction of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes of Furfural Derived from Aroylhydrazones Bearing Aliphatic Groups and Their Interactions with DNA, *Chemical Papers*, 2013, 67(10), 1293-1303.
8. **Gokce, C.**, Gup, R., Synthesis, characterization and DNA interaction of the transition metal complexes with 2-formyl furan-derived aroylhydrazones, *Main Group Chemistry*, 2013, 12(1), 25-38.
9. **Gokce, C.**, Gup, R., Synthesis, characterization and DNA interaction of new copper(II) complexes of Schiff base-aroylhydrazones bearing naphthalene ring, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 122, 15-23.
10. **Gokce, C.**, Gup, R., Copper(II) Complexes of Acylhydrazones: Synthesis, Characterization and DNA Interaction, *Applied Organometallic Chemistry*, 2013, 27(5), 263-268.
11. S. Kulaksızoglu, **C. Gokce** and R. Gup, Synthesis and characterization of bis(azine) ligands and metal complexes: DNA-interaction and extraction properties for metals and dichromate anions, *Turkish Journal of Chemistry*, 2012, 36, 717-733.
12. Kulaksızoglu, S., **Gokce, C.**, Gup, R. Asymmetric bis(bidentate) azine ligand and transition metal complexes: synthesis, characterization, DNA-Binding and cleavage studies and extraction properties for selected metals and dichromate anions, *Journal of the Chilean Chemical Society*, 2012, 57(3), 1213-1218.

13. Demirak, A., Dalman, Ö., Tilkan, E., Yıldız, D., Yavuz, E., **Gokce, C.**, Biosorption of 2,4 dichlorophenol (2,4-DCP) onto *Posidonia oceanica* (L.) seagrass in a batch system: Equilibrium and kinetic modeling, *Microchemical Journal*, 2011, 99, 97-102.

#### **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler**

1. Tekin T., **Gokce, C.**, Biltekin, M., Gup, R., 2013. Açılhidrazon-Schiff Bazı Ligandlarının ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Bağlanma ve Kesme Özelliklerinin İncelenmesi , 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.
2. Erer, O. **Gokce, C.**, Tekin T., Özkan, H., Biltekin, M., Kırkan, B., Gup, R., Mercimek, B., 2013. 4-Hidroksiasetofenon Türevi Aril Hidrazonların Bakır (II) Kompleksleri: Sentez, Karakterizasyon ve DNA Etkileşimleri, 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.
3. Biltekin, M., Tekin, T., **Gokce, C.**, Özkan, H., Erer, O., Kırkan, B., Gup, R., Mercimek, B., 2013. Nitro Grubu İçeren Yeni Açıl-Hidrazon Schiff Bazları ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Etkileşimlerinin İncelenmesi, 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.
4. Tekin, T., **Gokce, C.**, Özkan, H., Biltekin, M., Gup, R., (2012), Naftil Grubu İçeren Arilhidrazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA-Kesme Etkileşimlerinin İncelenmesi, 26. Ulusal Kimya Kongresi, Muğla, Türkiye.
5. **Gokce, C.**, Tekin, T., Kırkan, B., Gup, R., (2012), Furfural Halkası İçeren Schiff Bazlarının Ni(II), Zn(II) ve Cu(II) Kompleksleri: Sentez, Karakterizasyon, DNA Etkileşim ve Antioksidan Aktiviteleri, 26. Ulusal Kimya Kongresi, Muğla, Türkiye.
6. Özkan, H., **Gokce, C.**, Tekin, T., Erer, O., Gup, R., (2012), İki Dışlı Arilhidrazon İçeren Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Bağlanma Etkileşimlerinin İncelenmesi, 26. Ulusal Kimya Kongresi, Muğla, Türkiye.
7. **Gokce, C.**, Kırkan, B., Gup, R., (2011), Barbitürik Asit İçeren Azo Bileşiklerinin Ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Dna Bağlanma Aktivitelerinin Belirlenmesi, XXV. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye.
8. Özenli, M., **Gokce, C.**, Kırkan, B., Gup, R., (2011). Yeni açılhidrazonların ve bakır(II) kompleksleri: Sentez, karakterizasyon, DNA kesme ve antiokidant aktivite, III. Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye.
9. Kırkan, B., Demir, G., **Gokce, C.**, Gup, R., (2011). 5-Formilbarbiturik Asitin Schiff Bazı Komplekslerin DNA Bağlanma ve Antioksidant Aktivitelerinin Belirlenmesi, III. Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye.
10. Yavuz, E., Cici, M., Demirak, A., **Gokce, C.**,(2008). Seasonal Sways Of The Water Quality In The Gulf Of Gökova. 6<sup>th</sup> Aegean Analytical Chemistry Days, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye.

11. Demirak, A., Yıldız, D., Yavuz, E., **Gokce, C.**,(2008). Deniz Çayırları (*Posidonia oceanica*) Kullanılarak  $Cu^{2+}$  İyonlarının Biyosorpsiyonla Uzaklaştırılması. IV. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye
12. Yavuz, E., Yılmaz, E., **Gokce, C.**, Demirak, A., (2007). Balık Çiftliklerindeki Sedimentlerde Fosfor Fraksiyonlarının Araştırılması. XIV. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, Muğla Üniversitesi, Muğla, Türkiye,.
13. Yılmaz, E., Yavuz, E., **Gokce, C.**, Demirak, A., Cici, M.,(2007). Gökova Plaj Sedimentindeki Fosfor Fraksiyonlarının Araştırılması. XIV. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, Muğla Üniversitesi, Muğla, Türkiye.
14. Yıldız, D.,Tilkan E., **Gokce, C.**, Demirak A., (2007). Deniz Çayırları (*Posidonia Oceanica*) Kullanılarak Sulu Çözeltilerden 2,4-Diklorofenol' un Adsorpsiyonla Uzaklaştırılması. XXI. Ulusal Kimya Kongresi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye