

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI GEÇİŞ METALLERİNİN YENİ HİDRAZON
SCHIFF BAZI LİGANDLARI İLE KOORDİNASYON
BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE
ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CANSU GÖKÇE

OCAK 2012

MUĞLA

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI GEÇİŞ METALLERİNİN YENİ HİDRAZON
SCHIFF BAZI LİGANDLARI İLE KOORDİNASYON
BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE
ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CANSU GÖKÇE

OCAK 2012

MUĞLA

MUGLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

CANSU GÖKÇE tarafından hazırlanan **BAZI GEÇİŞ METALLERİNİN YENİ HİDRAZON SCHIFF BAZI LİGANLARI İLE KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, YAPILARININ AYDINLATILMASI, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ** başlıklı tezinin, 11/01/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK (**Jüri Başkanı**)

Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

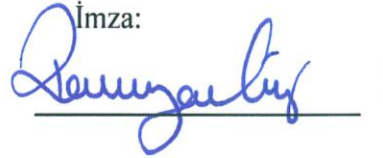
İmza:



Doç. Dr. Ramazan GÜP (**Danışman**)

Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Yrd. Doç. Dr. Emine Sonay ELGİN (**Üye**)

Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Gül Asiye AYCIK

Enformatik Ana Bilim Dalı Başkanı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

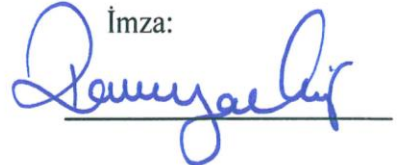
İmza:



Doç. Dr. Ramazan GÜP

Danışman, Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Savunma Tarihi: 11/01/2012

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

11/01/2012



ÖZET

BAZI GEÇİŞ METALLERİNİN YENİ HİDRAZON SCHIFF BAZI LİGANDLARI İLE KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, YAPILARININ AYDINLATILMASI, DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Cansu GÖKÇE

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ramazan GÜP

Ocak 2012, 120 sayfa

Yapay metallonükleazların, gen düzenlenmelerinde, DNA etkileşimlerinde, protein eşleştirmelerde ve kanser tedavilerinde kullanılması üzerine yapılan çalışmalar son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Anti kanser ilaçların birçoğu bir şekilde DNA'ya bağlanarak antitümör etkisi gösterirler. Böylece kanserli hücrede DNA çoğalmasını bloke ederek, tümör hücrelerinin büyümesini inhibe eder. DNA bağlanmasının ve kesmesinin mekanizmasını anlamak, etkili antitümör ilaçlarının dizayn edilmesinin en önemli temelidir. Bu tür ilaçların başarısı, DNA'ya ilgilerine ve bağlanma modlarına bağlıdır. Dolayısıyla DNA'ya fizyolojik şartlar altında bağlanabilen metal kompleksleri antitümör etki mekanizmasındaki özellikle yapı aktivite ilişkisini anlamak için önemlidir.

Serbest radikaller kanser gibi bir çok hastalığa yol açmaktadır. Antioksidanlar bu radikallere karşı koruyucu özelliğe sahip maddelerdir. Bu özelliğinden dolayı antioksidan aktiviteli bileşikler son zamanlarda bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve doğal, kimyasal çok çeşitli antioksidanlarla radikallerin toksik etkilerini en azından minimize etmek için birçok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada yapısında, OH, OC₄H₉, OC₆H₁₁ ve OCH₂COOC₂H₅ grupları ve furfural halkası içeren dört yeni arilhidrazon sentezlenmiş ve bu ligandların Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) metalleri ile kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen ligand ve komplekslerin yapıları çeşitli karakterizasyon teknikleri (¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, UV-vis., elementel analiz, TGA) ile aydınlatılmıştır. Yapıları aydınlatılan ligand ve komplekslerin DNA kesme, DNA bağlanma ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda, komplekslerin önemli derecede aktivite gösterdikleri buna karşılık ligandların aktivite göstermedikleri bulunmuştur. Özellikle yapısında ester grubu içeren arilhidrazon ligandının komplekslerinin daha iyi aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir. Buna karşılık alkil grubu içeren ligandların ise en az aktivite

gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, bakır metali içeren komplekslerin, nikel ve çinko içeren komplekslere göre daha iyi metallonükleaz oldukları belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Arilhidrazon, Geçiş Metali, Kompleks, DNA-Etkileşim, Antioksidan

ABSTRACT

COORDINATION COMPOUNDS OF SOME TRANSITION METALS WITH HYDRAZONE SCHIFF BASE LIGANDS: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, DNA INTERACTION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

Cansu GÖKÇE

Master of Science (MSc)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ramazan GÜP

January 2012, 120 pages

Studies about artificial metallonucleases attract more attention because of their potential usage 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. The understanding of DNA binding and cleavage is the basis for the design of new, efficient antitumor drugs, their effectiveness depending on the binding mode and affinity towards DNA. Thereby, metal complexes capable of binding to DNA under physiological conditions are especially important in understanding the structure-activity relationship based mechanisms of antitumor action.

Free radicals cause many diseases such as cancer. Antioxidant compounds show free radical scavenging activity. Due to such properties compounds having antioxidant activity have been interested by scientists. In the last decade, a great deal of research has been devoted to the study of different types of antioxidants (natural and synthetic) which may at least minimize the deleterious effects induced by radicals.

In this work four new types of aroylhydrazone ligands bearing OH, OC₄H₉, OC₆H₁₁ ve OCH₂COOC₂H₅ substituents and furfural ring were synthesized and the complexes of these ligands with the transition metals [Cu(II), Ni(II) ve Zn(II)] were obtained. Structure of these obtained ligands and complexes were characterized by using some techniques such as ¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, UV-vis., elemental analysis and TGA. DNA cleavage, DNA binding and antioxidant activities of both ligands and complexes will be determined. As a result of the study, it is concluded that the synthesized ligands showed low activity in all situations whereas the complexes showed significant activity in all cases. Especially the complexes containing ester groups showed higher activity than the other complexes. It is also found that the complexes bearing alkyl groups showed lower activity than the others. Finally, all

copper(II) complexes showed better nuclease activity than nickel(II) and zinc(II) complexes.

Keywords: Aroylhydrazone, Transition Metals, Complex, DNA-Interaction, Antioxidant

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük emeği bulunan, tez konusunun seçimi, hazırlanması ve araştırmaların yürütülmesinde her türlü bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren değerli hocam Doç. Dr. Ramazan GÜP' e saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışması boyunca katkı ve önerileriyle destek olan değerli hocam Arş. Gör. Bülent KIRKAN' a, yardımlarıyla da çalışma arkadaşlarım Sultan KULAKSIZOĞLU ve Tolga TEKİN' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

DNA etkileşimi ile ilgili deneysel çalışmalarda, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Emine Sonay ELGİN' e,

Antioksidan çalışmaları kısmındaki bilgi ve yorumlarıyla Doç. Dr. Mehmet ÖZTÜRK' e saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Hayatımın her anında benden desteklerini esirgemeyen, ilgi ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme ve manevi destekleriyle tüm arkadaşlarıma hep yanımda oldukları ve bana güvendikleri için sonsuz teşekkürler...

Bu tez çalışması, BAP-2011-04 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1 Schiff Bazları.....	4
2.1.1. Schiff bazları ve özellikleri.....	4
2.1.2. Schiff bazlarının oluşum mekanizması.....	7
2.1.3. Azometin grubunun geometrik izomeri.....	8
2.1.4. Schiff bazlarının sentezleri	9
2.1.5. Schiff bazlarının metal kompleksleri ve spektroskopik özellikleri	9
2.1.6. Schiff bazı komplekslerinin sınıflandırılması.....	11
2.1.7. Schiff bazı komplekslerinin kullanım alanları.....	14
2.2 Açıl Hidrazonlar ve Özellikleri	15
2.3 DNA ve Yapısı	17
2.3.1. DNA' nın özellikleri.....	19
2.3.2. Major ve minor oyuk	20
2.3.3. DNA baz eşleşmesi.....	21
2.4 DNA Kesme ve Bağlanma	23
2.4.1. DNA kesme.....	24
2.4.2. DNA bağlanma	27
2.4.3 Biyolojik aktiviteyi etkileyen faktörler.....	35
2.4.3.1. <i>Metal iyonları</i>	35
2.4.3.2. <i>Ligandlar</i>	36
2.5. Antioksidan Aktivite	36
2.6 Kaynak Özetleri.....	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
3.1 Materyal.....	45

3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar	45
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler	46
3.2 Deneysel Bölüm	46
3.2.1 4-Hidroksibenzohidrazin	46
3.2.1.1. <i>N'</i> -[(<i>E</i>)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide (<i>HL</i> ¹)	46
3.2.1.2. 4-butoxy- <i>N'</i> -[(<i>E</i>)-furan-2-ylmethylidene]benzohydrazide (<i>HL</i> ²)	47
3.2.1.3. <i>N'</i> -[(<i>E</i>)-furan-2-ylmethylidene]-4-(hexyloxy)benzohydrazide (<i>HL</i> ³).....	48
3.2.1.4. Ethyl (4-{{[(2 <i>E</i>)-2-(furan-2-ylmethylidene) hydrazinyl] carbonyl} phenoxy) acetate (<i>HL</i> ⁴).....	48
3.2.2 Komplekslerin sentezi.....	49
3.2.2.1. <i>Cu</i> (<i>II</i>) kompleksleri	49
3.2.2.2. <i>Ni</i> (<i>II</i>) kompleksleri	49
3.2.2.3. <i>Zn</i> (<i>II</i>) kompleksleri.....	50
3.2.3. DNA kesme deneyleri.....	50
3.2.3.1. Plazmitlerin çoğaltılması ve saflaştırılması.....	51
3.2.4. DNA bağlanma deneyleri	53
3.2.5 Antioksidan aktivite deneyleri	54
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	56
4.1. Erime Noktası, Renk ve Verim	56
4.2. Magnetik Susseptibilite	57
4.3. Elementel Analiz	57
4.4. Termogravimetrik Analiz	58
4.5. Spektral Analiz	59
4.5.1. IR spektrumları	59
4.5.2. ¹ H-NMR spektrumları.....	61
4.5.3. ¹³ C-NMR spektrumları.....	62
4.5.4. UV-Vis spektrumları.....	64
4.6. DNA Kesme	66
4.7. DNA Bağlanma	68
4.8. Antioksidan Aktivite	69
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	71
KAYNAKLAR	74

EKLER	88
Ek A. HL ¹ Ligandının ¹³ C-NMR ve ¹ H-NMR Spektrumu.....	88
Ek B. HL ² Ligandının ¹³ C-NMR ve ¹ H-NMR Spektrumu.....	89
Ek C. HL ³ Ligandının ¹³ C-NMR ve ¹ H-NMR Spektrumu.....	90
Ek D. HL ² Ligandının ¹³ C-NMR ve ¹ H-NMR Spektrumu.....	91
Ek E. HL ¹ Ligandının IR Spektrumu.....	92
Ek F. [Cu(L ¹) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	92
Ek G. [Ni(L ¹) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	93
Ek H. [Zn(L ¹) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	93
Ek I. HL ² Ligandının IR Spektrumu.....	94
Ek J. [Cu(L ²) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	94
Ek K. [Ni(L ²) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	95
Ek L. [Zn(L ²) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	95
Ek M. HL ³ Ligandının IR Spektrumu.....	96
Ek N. [Cu(L ³) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	96
Ek O. [Ni(L ³) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	97
Ek P. [Zn(L ³) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	97
Ek R. HL ⁴ Ligandının IR Spektrumu.....	98
Ek S. [Cu(L ⁴) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	98
Ek T. [Ni(L ⁴) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	99
Ek U. [Zn(L ⁴) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	99
Ek V. HL ¹ Ligandının Bağlanma Grafiği.....	100
Ek Y. [Cu(L ¹) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	101
Ek Z. [Ni(L ¹) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	102
Ek AA. [Zn(L ¹) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	103
Ek AB. HL ² Ligandının Bağlanma Grafiği.....	104
Ek AC. [Cu(L ²) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	105
Ek AD. [Ni(L ²) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	106
Ek AE. [Zn(L ²) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	107
Ek AF. HL ³ Ligandının Bağlanma Grafiği.....	108
Ek AG. [Cu(L ³) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	109
Ek AH. [Ni(L ³) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	110
Ek AI. [Zn(L ³) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	111

Ek AJ. HL ⁴ Ligandının Bağlanma Grafiği	112
Ek AK. [Cu(L ⁴) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği	113
Ek AL. [Cu(L ⁴) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	114
Ek AM. [Cu(L ⁴) ₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği.....	115
Ek AN. HL ¹ Ligandı ve [Cu(L ¹) ₂], [Ni(L ¹) ₂], [Zn(L ¹) ₂] Komplekslerinin UV Spektrumları	116
Ek AO. HL ² Ligandı ve [Cu(L ²) ₂], [Ni(L ²) ₂], [Zn(L ²) ₂] Komplekslerinin UV Spektrumları	116
Ek AP. HL ³ Ligandı ve [Cu(L ³) ₂], [Ni(L ³) ₂], [Zn(L ³) ₂] Komplekslerinin UV Spektrumları	117
Ek AR. HL ⁴ Ligandı ve [Cu(L ⁴) ₂], [Ni(L ⁴) ₂], [Zn(L ⁴) ₂] Komplekslerinin UV Spektrumları	117
Ek AS. [Ni(L ²) ₂] Kompleksinin TGA Eğrisi.....	118
Ek AT. [Cu(L ¹) ₂] Kompleksinin TGA Eğrisi.....	118
Ek AU. [Zn(L ³) ₂] Kompleksinin TGA Eğrisi	119
Ek AV. [Ni(L ⁴) ₂] Kompleksinin TGA Eğrisi	119
ÖZGEÇMİŞ	120

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Ligandların ve komplekslerinin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	57
Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları (bulunan (hesaplanan)).....	58
Çizelge 4.3. Ligandların ve komplekslerinin bazı karakteristik IR değerleri	60
Çizelge 4.4. Ligandların bazı karakteristik ¹ H-NMR değerleri	62
Çizelge 4.5. Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR (decoupled) spektrum verileri.....	64
Çizelge 4.6. Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumu verileri	65
Çizelge 4.7. Jel Elektroforezinde numaralandırılan bileşikler	68
Çizelge 4.8. Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA bağlanma sonuçları	69
Çizelge 4.9. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Schiff bazı elde edilme tepkimesi	4
Şekil 2.2. Schiff bazlarının karbonil ve amin bileşiklerine tersinir reaksiyonu	5
Şekil 2.3. Asenaftakinon o-aminofenol ile reaksiyonu	6
Şekil 2.4. Azometin bağına komşu orto konumunda sh grubu bulunduran komplekslerin yapısı	7
Şekil 2.5. Nükleofilik katılma reaksiyonu	8
Şekil 2.6. Salisilaldimin'in syn-izomeri	8
Şekil 2.7. Salisilaldoksim'in Ni(II) kompleksi	10
Şekil 2.8 N,N'-bis (salisilaldehit) o-fenilendiaminin kare düzlem metal kompleksi	11
Şekil 2.9. N-O tipi Schiff bazları	12
Şekil 2.10. O-N-O tipi Schiff bazları	12
Şekil 2.11. O-N-S tipi Schiff bazları	13
Şekil 2.12. N-N-O tipi Schiff bazları	13
Şekil 2.13. O-N-N-O tipi Schiff bazları	14
Şekil 2.14. N-N-N-N tipi Schiff bazları	14
Şekil 2.15. Metalleri yan yana tutabilen "compartmental" ligand çeşitleri	14
Şekil 2.16. Açılhidrazonların genel formülleri	16
Şekil 2.17. Deprotonlanmış açılhidrazonların genel formülleri ve izomerleri.....	16
Şekil 2.18. Yapısal olarak farklı bis-açılhidrazonların genel formülleri.....	17
Şekil 2.19. DNA' nın A, B ve Z formları	18
Şekil 2.20. DNA' da bulunan bazlar ve fosfodiester bağları	20
Şekil 2.21. Minor ve major oyuk	21
Şekil 2.22. A-T ve C-G arasındaki hidrojen bağları	22
Şekil 2.23. DNA ikili zincir yapısı.....	23
Şekil 2.24. Watson-Crick baz çifti ve şeker omurgası.....	26
Şekil 2.25. Abazik bölge oluşumu ve dna kesimi	26
Şekil 2.26. DNA şekerinden hidrojen atomu koparılması (R. R' = DNA omurgası).....	27
Şekil 2.27. Major ve minor oyuğa bağlanma	28

Şekil 2.28. İnterkalasyon ile bağlanma	29
Şekil 2.29. Etidyum Bromür'ün B-DNA'ya interkalasyonu.....	29
Şekil 2.30. Azot hardalları alkilasyonu	30
Şekil 2.31. Azot hardallarının neden olduğu çapraz bağlanma.....	31
Şekil 2.32. Cisplatin ve Transplatinin açık yapıları	31
Şekil 2.33. Etileniminler (5) ve Metanosülfonik asit esterlerinin (6) yapıları	33
Şekil 2.34. Antioksidanların sınıflandırılması	38
Şekil 3.1. 4-Hidroksibenzohidrazin reaksiyonu	46
Şekil 3.2. HL ¹ ligandı sentez reaksiyonu	47
Şekil 3.3. HL ² ligandı sentez reaksiyonu	47
Şekil 3.4. HL ³ ligandı sentez reaksiyonu	48
Şekil 3.5. HL ⁴ ligandı sentez reaksiyonu	49
Şekil 3.6. HL ¹ ligandı komplekslerinin genel yapısı	50
Şekil 3.7. HL ² , HL ³ ve HL ⁴ ligandı komplekslerinin genel yapısı	50
Şekil 4.1. Ligandların keto-enol form dönüşümü	60
Şekil 4.2. HL ¹ bileşiğinin yapısı	63
Şekil 4.3. HL ² bileşiğinin yapısı	63
Şekil 4.4. HL ³ bileşiğinin yapısı	63
Şekil 4.5. HL ⁴ bileşiğinin yapısı	64
Şekil 4.6. Sentezlenen bileşiklerin 50 µm ve 2 saat inkübasyonda DNA kesme jel elektroforez sonuçları.....	67
Şekil 4.7. Sentezlenen bileşiklerin 150 µm ve 4 saat inkübasyonda DNA kesme jel elektroforez sonuçları.....	67

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

β	Beta
α	Alfa
ω	Omega
%	Yüzde
$\Delta\lambda$	Dalga boyundaki değişim
e_a	Absorbansın bileşik konsantrasyonuna oranı
e_f	Serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
e_b	Tam bağlı haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
% H	Yüzde hipokromizm
K_b	Bağlanma sabiti
μ_B	Bileşiğin magnetik moment değeri
δ	Kimyasal kayma
ppm	Milyonda bir parçacık/partikül
nm	Nanometre
% inh.	Yüzde inhibisyon
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
Å	Angstrom
T_m	Ergime Sıcaklığı
$\pi \rightarrow \pi^*$	π molekül orbitalinden π^* antibağ molekül orbitaline geçiş
$\sigma \rightarrow \sigma^*$	σ molekül orbitalinden σ^* antibağ molekül orbitaline geçiş
$n \rightarrow \pi^*$	n molekül orbitalinden π^* 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 transfer
NMR	Nükleer manyetik rezonans
IR	Infrared
UV-vis	Ultraviyole visible
TGA	Termogravimetrik analiz
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
TAE	Tris-Asetik Asit-EDTA
Tris	(tris-hidroksimetil)-aminometan
DMF	N,N-dimetilformamit
EB	Etidyum Bromür
PEG	Polietilenglikol
TEAK	Troloks eşitliği antioksidan kapasitesi
FRAP	Demir iyonlarını indirgeme antioksidan kapasitesi
NADH	Süperoksit anyon yakalama aktivitesi
ORAC	Oksijen radikal absorbans kapasitesi
TRAP	Radikal tutuklama antioksidan parametresi
HAT	Hidrojen atom transferi
SET	Tek elektron transferi
ABTS	2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
PMS	Fenozinmetosülfat

1.GİRİŞ

DNA (Deoksiribonükleik asit), hücre canlılığının sürdürülmesinde çok büyük önem taşır. Dolayısıyla, antibiyotik, antiviral ve antitümöral ilaçlar için hedef olarak seçilmiştir. Bu nedenle DNA'ya bağlanan pek çok ilaç geliştirilmiş ve birçok bileşik tanımlanmıştır. Küçük moleküllerin DNA'ya bağlanma çalışmaları ilaç-DNA etkileşimlerini anlamak, klinik uygulamalar için yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi ve nükleik asit yapılarının duyarlı kimyasal problemlerinin geliştirilmesi alanlarında çok kullanışlıdır. Çünkü antikanser ve antibiyotik ilaçlarının hücre içi hedeflerinin büyük bir çoğunluğu DNA'dır. Son yirmi yılda DNA ile interkalasyon (araya girme) moduyla etkileşebilen küçük moleküllere yönelik çalışmalar çok büyük ilgi çekmektedir (Friedman vd., 1992; Sitlani vd., 1992). Küçük molekülü bileşikler biyoteknolojide, nanoteknolojide, tedaviye yönelik uygulamalarda ve nükleik asit konformasyonlarının çalışmasında çok değerli araçlar olabilir.

Yapay nükleazların geliştirilmesi ilaç sanayi ve biyoteknoloji alanlarında çok önemlidir. DNA'yı spesifik bölgesinden kesmek yada bağlanmak hiç kuşku yok ki yeni antimikrobiyal ilaçların ve kemoterapi ajanlarının geliştirilmesinde çok büyük katkı yapacaktır. Küçük geçiş metal kompleksleri bu amaç için uygun bileşiklerdir. Özellikle cisplatin kemoterapi ajanı (Aris vd., 2001) olarak kullanılması ve 1,10-fenatrolin'in Cu(II) kompleksinin DNA ile yüksek etkileşiminin belirlenmesi ve benzer bileşiklerinde aynı etkiyi göstermesi bu tip çalışmaları daha da teşvik etmiştir.

Kanser ve Alzheimer gibi hastalıklar çağımızda birçok nedenle yaygın olarak tespit edilmektedir. Serbest radikallerin sebep olduğu düşünülen bu tür hastalıkların tedavisi radikal süpürücü ve toksik olmayan maddelerin üretilmesine bağlıdır. Serbest radikal türleri yaşlanmayı hızlandırmakta ve nöronal hasar yapmaktadır (Sastre vd., 2000). Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri insanlarda başta kanser olmak üzere, Alzheimer, romatoid artrit, iltihaplı bağırsak hastalığı, kronik iltihaplanma, felç gibi yüzden fazla hastalığa yol açmaktadır. Oksidatif strese sebep olan aşırı miktardaki serbest radikal türleri Alzheimer hastalığını da içeren pek çok hastalığın patolojisi ile yakından ilgilidir (Soholm, 1998). Radikaller; proteinler, DNA ve yağlar gibi canlı

organizmanın bileşenlerine saldırırlar ve zarar verirler. Antioksidan bir madde birçok hastalığın sorumlusu olan bu oksidasyonun çeşitli aşamalarında koruyucu özelliğe sahip maddelerdir. Bu açıdan günümüzde bilim insanları hem doğal hem de toksik olmayan sentetik maddelerin üretilmesi için araştırma çalışmalarına yönelmişlerdir.

Schiff bazı, metal atomuna C=N bağının azotundan ve orto pozisyonundaki bağ yapmayan elektron çiftine sahip oksijen, azot veya sülfür atomlarından bağlanabilir. Schiff bazı kompleksleri, farmakolojik ve fizyolojik olarak spesifik aktivitelere sahiptir. Bu bileşikler hastalık tedavisi, biyokimyasal reaksiyonlar ve biyolojik düzenleyiciler gibi birçok alanda uygulama alanı olması nedeniyle çok fazla ilgi çekmektedir. Diğer taraftan, Schiff bazı komplekslerinin antioksidan, DNA bağlanma ve kesme aktiviteleri ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Ayrıca kesme ve bağlanma mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden DNA bağlanma modu ve kesme mekanizmasını belirleyebilecek faktörlerin ortaya konması için hala farklı yapıları Schiff bazlarının ve geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi ile ilgili çalışmalara gerek vardır.

Bis-açilhidrazonlar DNA'ya interkalasyon ile spesifik olarak bağlanabilen ligandların dizayn edilmesi için önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Aldehit ve ketonların bis-açilhidrazonları birçok farklı bağlanma bölgelerine sahiptirler ve çeşitli geçiş metal iyonlarıyla farklı bileşim, geometri ve özelliklerde kararlı kompleksler oluştururlar. Hem açilhidrazonlar hem de koordinasyon bileşikleri çeşitli biyolojik aktivite gösterirler. Sentezlenen birçok hidrazon ve metal komplekslerinin biyolojik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. (Mazza 1992; Rodriguez-Arguelles vd., 1995; Richardson ve Ponka 1998; Bernhardt vd., 2005). 4-Hidroksibenzoil hidrazonun aromatik keton türevleri sahip oldukları birçok donör atomlar nedeniyle potansiyel ligandlardır. Substitüentlere ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak, nötral ya da anyonik iki dişli veya üç dişli ligand olarak davranabilirler. Ayrıca hem keto hem de enol formlarında metal iyonlarıyla koordinasyona girebilmeleri bu bileşikleri daha da ilginç hale getirmektedir.

Schiff bazları ve açilhidrazonların hastalıkların tedavisi, biyokimyasal reaksiyonlar ve biyolojik düzenleyiciler gibi birçok alanda uygulama alanı olmasına rağmen, bu bileşiklerin özellikle oksimlerin ve azinlerin DNA etkileşimleri ile ilgili çalışmalar hala çok yetersizdir. Ayrıca bu bileşiklerin DNA kesme ve bağlanma mekanizmaları

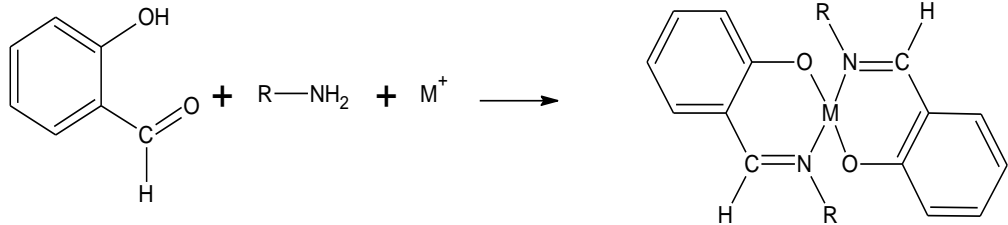
hala tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden DNA bağlanma modu ve kesme mekanizmasını belirleyebilecek faktörlerin ortaya konması için farklı yapıları bu tür bileşiklerin ve geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Schiff Bazları

Aldehit ve ketonların uygun reaksiyon şartlarında primer aminlerle kondenzasyonu sonucu meydana gelen ve yapılarında karbon-azot çift bağı bulunan bileşiklere “Schiff Bazları” denir. Genel olarak yapılarında karbon-azot çift bağı (C=N) bulunan bileşiklere “Azometin ya da İmin bileşikleri” ve karbon azot çift bağından oluşan fonksiyonel gruba da “Azometin Grubu” denir.

Schiff bazları ilk defa 1864 yılında Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenmiştir (Schiff, 1869). Salisilaldehit ile stokiometrik orandan biraz fazla alınan herhangi bir alifatik primer aminle, alkollü veya sulu-alkollü ortamda az miktardaki sodyum hidroksit veya sodyum asetat varlığında geçiş metalleri ile geri soğutucu altında ısıtılması ile N-alkil salisilaldiminlerin metal kompleksleri ilk kez Schiff tarafından elde edilmiştir (Schiff, 1869). Bu tepkimeye ait reaksiyon aşağıda verilmiştir (Şekil 2.1.).

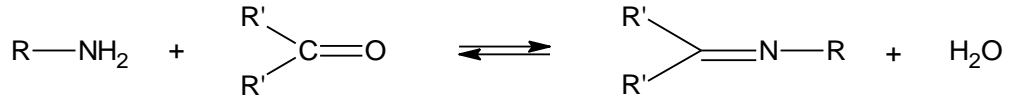


Şekil 2.1. Schiff bazı elde edilme tepkimesi

2.1.1. Schiff bazları ve özellikleri

Azometin grubundaki azot atomuna elektron salıcı bir alkil ya da aril grubu bağlandığında azometin bileşiğinin kararlılığı (stabilitesi) artmaktadır. Azot atomunda -OH taşıyan oksimler, -NH taşıyan fenilhidrazon ve semikarbazonlar, alkil ya da aril substituentini taşıyan schiff bazlarına göre hidrolize karşı çok daha dayanıklıdır.

Karbonil bileşikleriyle, primer aminlerin kondenzasyonundan oluşan N-Alkil veya N-aril substitue imin yapısındaki schiff bazları hidrolize karşı pek dayanıklı değildir. Özellikle düşük pH'larda Şekil 2.2.' de gösterildiği gibi kendisini meydana getiren karbonil ve amin bileşiklerine ayrılır.



Şekil 2.2. Schiff bazlarının karbonil ve amin bileşiklerine tersinir reaksiyonu

Reaksiyon iki yönlüdür ve hızla gerçekleşir. Reaksiyon azot atomunda en az bir tane eşlememiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminlerle (Örneğin: hidroksilamin, semikarbazit veya hidrazinle) yapıldığı taktirde tam olarak tamamlanır. Bu durumda reaksiyon ürünü kolay hidrolize uğramadığından yüksek bir verimle izole edilebilir. Hidrolize yatkın olmaları nedeniyle Schiff bazlarının elde edilmesinde daha çok susuz ortamda çalışılır. Reaksiyon sonucu meydana gelen su azeotrop oluşturan bir çözücü ile uzaklaştırılır.

Diaril ve alkil-aril ketonlardan Schiff bazı elde edilirken, reaksiyon suyunun uzaklaştırılması gerekli olduğu halde, aldehit ve dialkil ketonlardan schiff bazı sentezinde suyun uzaklaştırılması gerekli olmamaktadır. Buradan diaril ve alkilaril ketiminler hidrolize karşı aldiminlerden ve dialkil ketiminlerden daha az dayanıklıdır (Pratt, 1961).

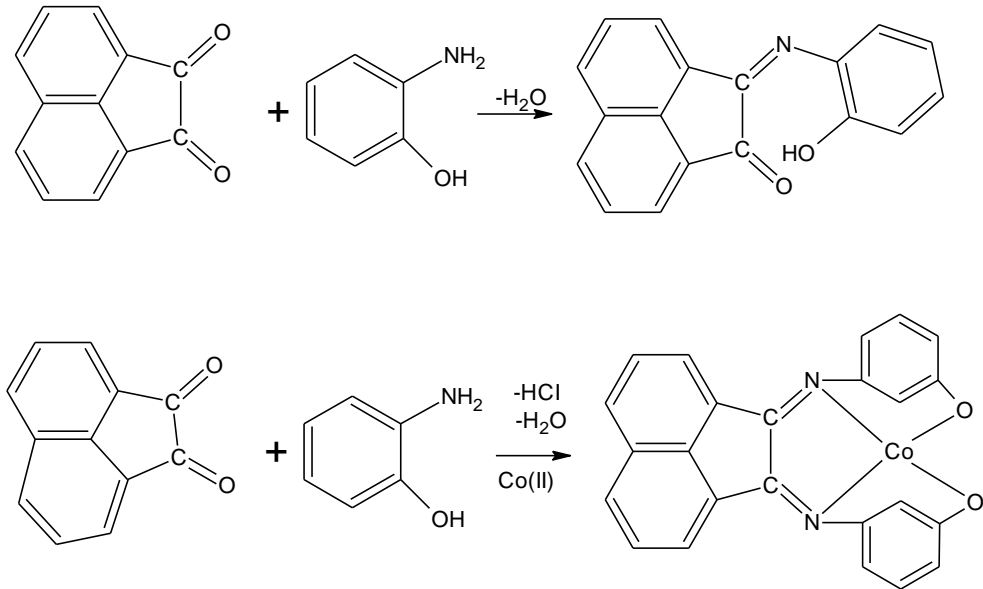
Aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun bir çözücü ortamında aminlerle reaksiyona girerler. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondenzasyonunda, para pozisyonunda elektron çekici bir substituentin aldehitte bulunması halinde reaksiyon hızının arttığı, aminde bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı anlatılmıştır (Pratt, 1961).

Aldehitler, primer aminlerle kolayca schiff bazı verdikleri halde, ketonlardan schiff bazı elde edilmesi oldukça zordur. Ketonlardan schiff bazı elde edebilmek için reaksiyon sırasında açığa çıkan su ile azeotrop bir karışım oluşturan bir çözücü seçilmesi, katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun reaksiyon sıcaklığının seçimi gibi çok sayıda faktörün dikkate alınması gerekir. Özellikle aromatik ketonlardan

schiff bazını elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gereklidir (Bilman, 1958).

α -, β - doymamış ketonlar primer aminlerle ve amonyakla azometin bileşiği vermezler. Fakat çift bağa katılma sonucu β -amino ketonları oluştururlar. α -Bromoketonlar alkil aminlerle tepkimeye girdiğinde α -hidroksi iminleri verir. Reaksiyonda ara ürün olarak epoksitler oluşur (Stevens, 1963). α -amino asitlerin o-hidroksi benzaldehit veya benzer aldehitlerle verdikleri schiff bazları şelat bağları nedeniyle kararlı olduğundan sentezlenebilmektedir (Gerngrossi, 1963).

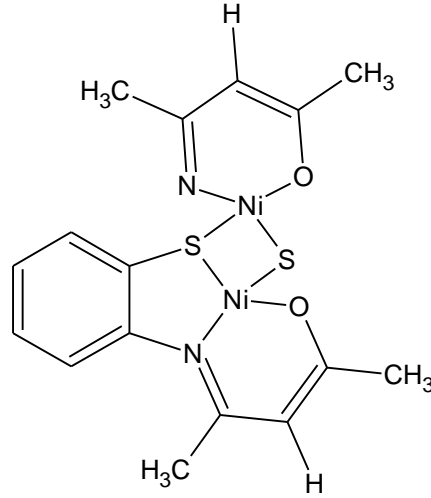
Bir α -Diketon olan asenaftakinon metanollü çözeltisinde o-aminofenol ile doğrudan reaksiyona girdiğinde karbonil gruplarından sadece birinin o-aminofenolle azometin bağı oluşturduğu Şekil 2.3.' de gösterilmiştir. Aynı reaksiyon Co^{+2} ve UO_2^{+2} iyonları varlığında gerçekleştirildiğinde ise metal iyonlarının yönlendirici etkisi nedeni ile asenaftakinondaki her iki karbonil grubunun azometin bağına dönüştüğü görülmüştür (Bıçak,1980).



Şekil 2.3. Asenaftakinon o-aminofenol ile reaksiyonu

Schiff bazları koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılır. Yapılarında bulunan donör atomlarının sayısına bağlı olarak çok dişli ligand olarak davranırlar. Ligandın yapısında azometin bağına komşu orto konumunda OH, SH gibi gruplar varsa bunlar

metalle birlikte altılı halka oluşturdıkları için dayanıklı kompleksler meydana gelir (Şekil 2.4.) (Ancin ve vd., 2002).

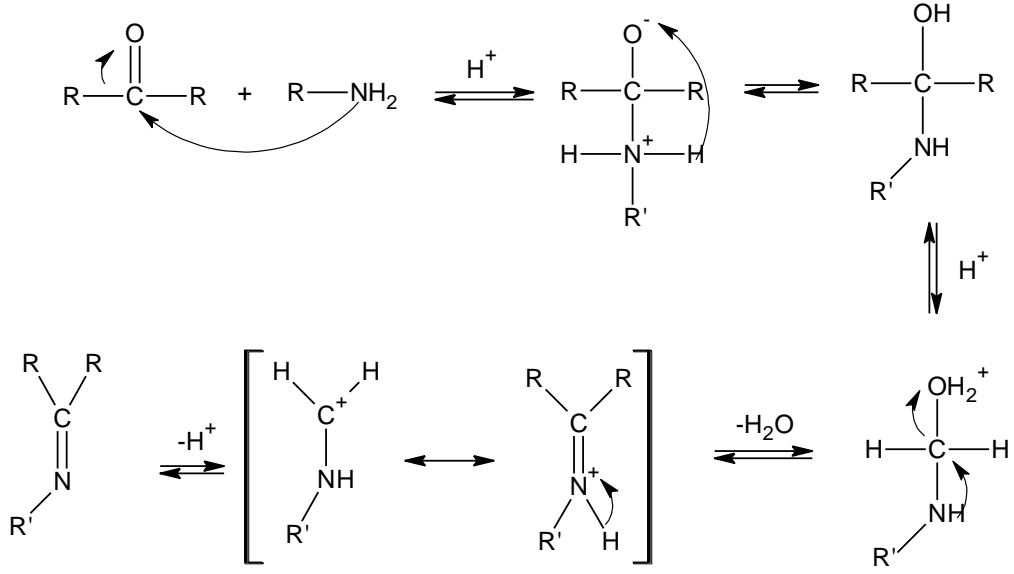


Şekil 2.4. Azometin bağına komşu orto konumunda SH grubu bulunduran komplekslerin yapısı

2.1.2. Schiff bazlarının oluşum mekanizması

Schiff bazlarının oluşum mekanizması; ilk basamakta nükleofilik özelliğe sahip olan amin asidik ortamda karbonil grubuna katılır. Daha sonra azot bir proton kaybederken oksijene bir proton bağlanır, protonlanmış $-OH$ grubu su olarak ayrılır (Şekil 2.5.). İmin oluşmu pH 'a bağlı bir tepkimedir. $pH < 3$ olduğunda aminin tuzu oluşacağından serbest amin derişimi ihmal edilecek kadar düşer. Bu durumda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve bu basamak tepkime mekanizmasında hız belirleyen basamak olur.

Asitliğin azalmasına karşılık birinci basamak daha hızlı ikinci basamak ise daha yavaş yürür. En uygun pH bu iki aşırı ucun arasındaki ($pH 3-4$) pH tır. Bu nükleofilik katılma tepkimesini başlatmak ve yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşmesi için yeterlidir (Uyar, 1988).

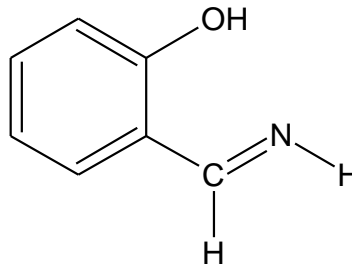


Şekil 2.5. Nükleofilik katılma reaksiyonu

Bu mekanizma, hidrazonların, semikarbozonların ve oksimlerin oluşum mekanizmalarının benzeridir. Aralarındaki fark Schiff bazlarının hidrolize yatkın olmaları yani dehidrasyon kademesinin hız belirleyen basamak olarak ortaya çıkmasıdır.

2.1.3. Azometin grubunun geometrik izomeri

Aldiminlerde, *syn*-izomeri, C=N çift bağı çevresindeki hidrojen ve azota bağlı substitüentin çift bağ düzleminin aynı tarafında olması halinde kullanılır (Şekil 2.6.).



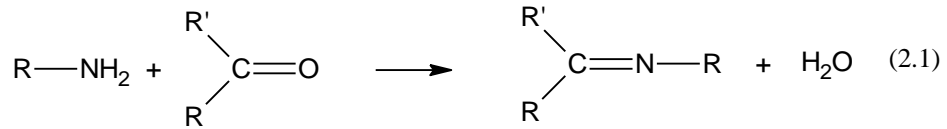
Şekil 2.6. Salisilaldimin'in *syn*-izomeri

C=N bağı etrafındaki dönmenin C=C bağına göre daha kolay olması stereoizomerlerin birbirlerine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise karbona göre daha elektronegatif olan azot atomunun azometin bağında bir polarizasyona yol

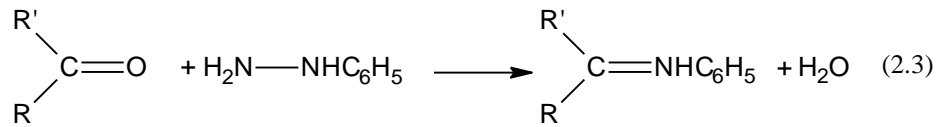
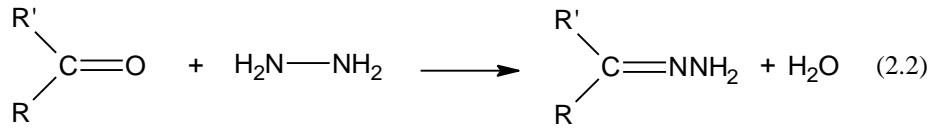
açmasıdır. Eğer azometin grubundaki N atomunda elektron salıcı grup varsa, (oksimler ve hidrazonlarda olduğu gibi) elektronegatif grubun N atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi polarizasyonun azalmasına ve kovalent çift bağ karakterinin artmasına neden olur. Yani azot atomunda elektron salıcı bir grubun bulunması azometin bağı (C=N) etrafındaki dönmeyi zorlaştırır (Bıçak, 1980).

2.1.4. Schiff bazlarının sentezleri

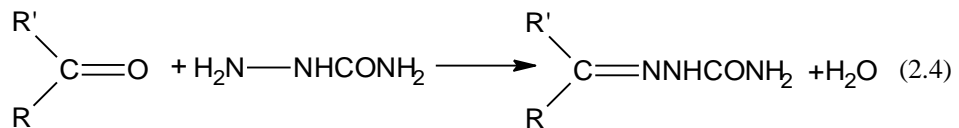
- a) Aldehit ve ketonların primer aminlerle reaksiyonlarından, Denklem 2.1' de verilmiştir.



- b) Aldehit ve ketonların hidrazin ve fenilhidrazin ile reaksiyonlarından, Denklem 2.2.' ve 2.3.' de verilmiştir.



- c) Aldehit ve ketonların semikarbazit ile reaksiyonlarından, Denklem 2.4' de verilmiştir.

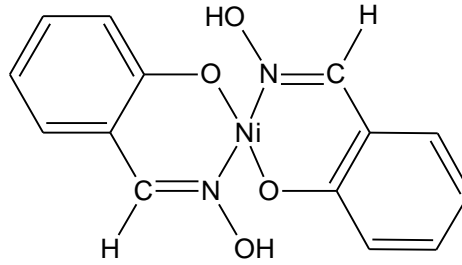


2.1.5. Schiff bazlarının metal kompleksleri ve spektroskopik özellikleri

Azometin bağındaki azot atomunun serbest elektron çifti taşıması bu grubun elektron verici olmasına yani bazik karakterde olmasına neden olur. Böylece Lewis bazı

durumundaki azometin grubu serbest elektron çiftini metale vererek koordinasyon bileşikleri oluşturur. Azometin grubunun bazik olması, eşleşmemiş elektronların metal iyonları ile koordinasyon yaparak kararlı kompleksler oluşturması için yeterli değildir.

Azometin grubunun ligand olarak kararlı kompleksler oluşturabilmesi için molekülde hidrojen atomunun kolay uzaklaştırılabildiği azometin bağına yakın bir fonksiyonel grup (örneğin; fenolik OH grubu gibi) bulunmalıdır. Böylece meydana gelen beşli ve altılı kararlı şelat halkaları ortaya çıkar. Bunlara en iyi örnek salisilaldoksim kompleksleridir (Demirhan, 1997). Bu kompleksler suda çok az çözünür (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Salisilaldoksim'in Ni(II) kompleksi

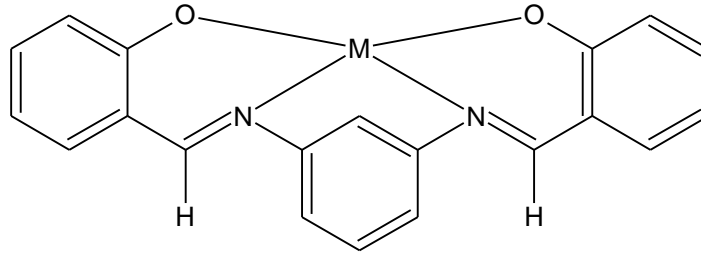
Bu tür bileşiklerin iki değerlikli metal iyonları ile oluşturdukları komplekslerin yapıları karedüzlem veya tetrahedraldir. Bu yalnızca metal iyonunun karakterine değil, aynı zamanda azot atomundaki substituentlerin karakterine de bağlıdır.

Bu komplekslerin yapılarının aydınlatılması için en iyi metod magnetik sussebilitesinin ölçümüdür. Ni^{+2} , Pd^{+2} ve Pt^{+2} iyonları d orbitallerinde 8 elektrona sahiptirler (Ni^{+2} : (Ar) $3d^8 4s^0 4p^0$). Bu iyonların dörtlü koordinasyon yapıları için iki ayrı olasılık vardır. Bu iyonlar eğer dsp^2 hibrit orbitalleri ile koordinasyona girerse böyle bir kompleks kare düzlem yapıda ve diamagnetik olacaktır. İyonlar sp^3 hibrit orbitalleri ile koordinasyona girdiğinde ise tetrahedral yapıda ve paramagnetik bir kompleks oluşur (Bıçak, 1980).

Kobalt atomu nikel atomundan bir eksik elektrona sahiptir ve dsp^2 hibrit orbitalleriyle bağ yapan Co(II) iyonunun kompleksleri karedüzlem yapıda ve bir tane eşleşmemiş elektron taşıdıklarından paramagnetiktir. Kobalt(II) 'nin sp^3 hibrit orbitalleri ile oluşturduğu tetrahedral yapıdaki komplekslerde ise üç tane eşleşmemiş paralel spinli elektron bulunduğu için paramagnetiktir. Kobalt(III)' ün d^2sp^3 hibrit

orbitalleri ile bağ yaparak oluşturduğu oktahedral komplekslerde ise eşleşmemiş elektron yoktur. Oktahedral yapıdaki Co(III) kompleksleri diamagnetiktir.

Çinko(II) atomu d orbitalinde on elektrona sahiptir ve sp^3 hibrit orbitalleri ile tetrahedral yapıda diamagnetik kompleksler oluşturur. Salisilaldiminin ve salisilaldoksimin Ni(II), Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri karedüzlem yapıda ve diamagnetiktir. Şekil 2.8.' de yapısı verilen N,N'-bis(salisilaldehit)o-fenilendiamin Ni(II) kompleksi karedüzlem yapıda ve diamagnetik, Cu(II) kompleksi ise karedüzlem yapıda ve paramagnetiktir (Mokhles, 2001).



Şekil 2.8. N,N'-bis(salisilaldehit) o-fenilendiaminin kare düzlem metal kompleksi

Geçiş metal komplekslerinin IR spektrumlarında metal-ligand titreşim bantları uzak-IR' de ($650-500 \text{ cm}^{-1}$) görünür. Metal-azot (M-N) titreşim bantları amin komplekslerinde $500-650 \text{ cm}^{-1}$ de ortaya çıkar (Djebbar, 2001).

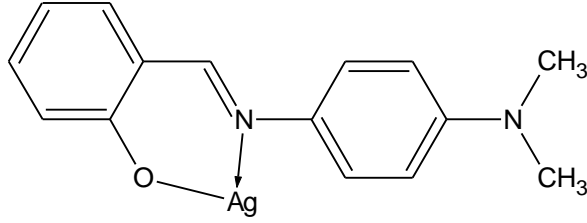
Asetonil aseton ve türevlerinin metal kompleksleri ile yapılan çalışmalarında metal-oksijen (M-O) titreşim bantları $500-400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında, metal-kükürt (M-S) titreşim bandı $420-440 \text{ cm}^{-1}$ arasında bulunmuştur (Burger, 1965). Sulu komplekslerde ise su molekülü, koordinasyon suyu halinde veya kristal suyu halinde bulunur.

Su molekülü koordinasyon halinde ise -OH düzlem içi ve düzlem dışı eğilme titreşim bantları $650-880 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkar. Eğer su molekülü kristal suyu halinde ise zayıf hidrojen köprüleri vardır. Suyun gerilme titreşimleri $3350-3200 \text{ cm}^{-1}$ aralığında, eğilme titreşimleri $1630-1600 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkar (Gül ve Bekaroğlu, 1982).

2.1.6. Schiff bazı komplekslerinin sınıflandırılması

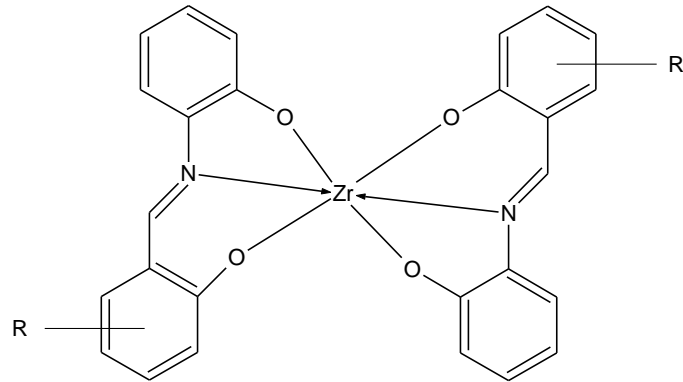
Schiff bazlarının metal komplekslerinin sınıflandırılması, bileşiğin sahip olduğu donör atomlar dikkate alınarak yapılır. Buna göre en çok rastlanan metal kompleksleri: N-O, O-N O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O, N-N-N-N donör atom sistemine sahip olanlardır. Bu türden Schiff bazlarının oluşturduğu metal komplekslerine ait örnekler aşağıda gösterilmiştir.

N-O tipi Schiff bazları; salisilaldehit ile *p*-N,N'-dimetilanilin oluşturduğu N-O tipindeki Schiff bazı iki dişlidir ve Ag⁺ iyonu ile 1:1 kompleks oluşturur (Şekil 2.9.) (Erk ve Baran, 1990).



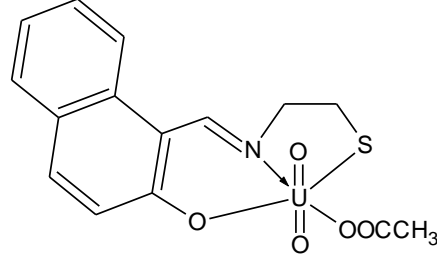
Şekil 2.9. N-O tipi Schiff bazları

O-N-O tipi Schiff bazları; *o*-Hidroksianilin ile salisilaldehitten türeyen Schiff bazı üç dişli koordinasyon özelliğindedir. Zirkonyum metali ile 2:1 oranında reaksiyon vererek kompleks oluşturur. Zirkonyum kompleksinin tahmin edilen geometrisi aşağıdadır (Şekil 2.10.) (Nath ve Yadav, 1995).



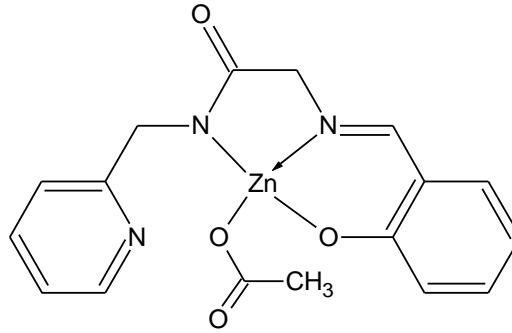
Şekil 2.10. O-N-O tipi Schiff bazları

O-N-S tipi Schiff bazları; 2-Hidroksi-1-naftaldehit ile 2-aminoetantiyolden oluşan üç dişli ve dibazik özellik taşıyan Schiff bazı bu gruba örnek verilebilir (Şekil 2.11.) (Syamal ve Singhal, 1981).



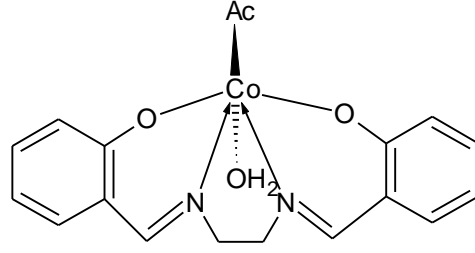
Şekil 2.11. O-N-S tipi Schiff bazları

N-N-O tipi Schiff bazları; N-(glisil)-alfa-pikolilamin ile salisilaldehitten oluşan ürün N-(salisilideniminoaset)-alfa-pikolil bileşiğinin bir Zn^{2+} tuzu ile verdiği şelat N-N-O tipi Schiff bazı komplekslerine örnektir (Şekil 2.12.).



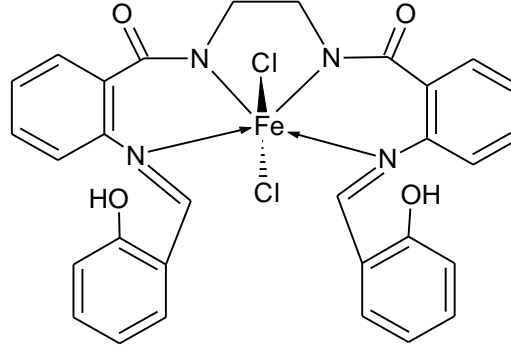
Şekil 2.12. N-N-O tipi Schiff bazları

O-N-N-O tipi Schiff bazları; sübtitüe salisilaldehitten türeyen Schiff bazları bu gruba girer. En tanınmış üyesi salen'dir. Etilendiamin ile salisilaldehitin kondensasyon ürünü olan salen, Co^{2+} ile asetohidrato-N,N'-etilenbis(salisilideniminato)kobalt(III) kompleksini verir (şekil 2.13.). Bu bileşiklerin hemen hepsi dört dişli özellik gösterir ve d-elementleri dışındaki bazı metallerle de kompleksler oluşturabilir.



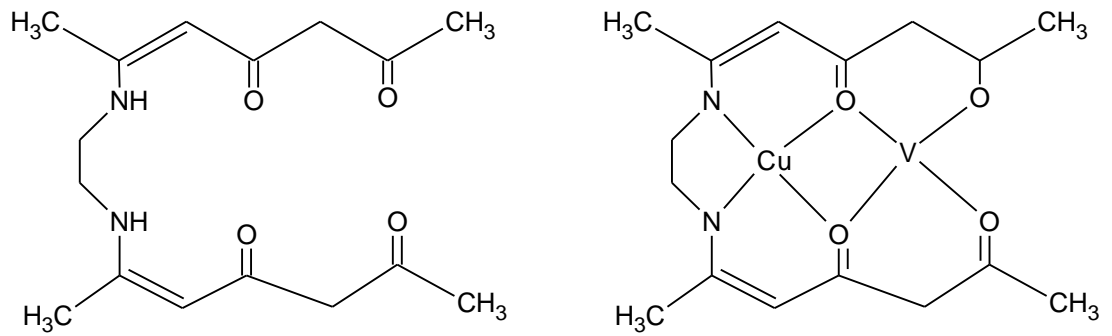
Şekil 2.13. O-N-N-O tipi Schiff bazları

N-N-N-N tipi Schiff bazları; bu gruba N,N'-bis(2-aminobenzoyl)etilendiamin ile salisilaldehitten oluşan N,N'-bis(2-salisilideniminobenzoyl)etilendiamin'in Fe^{2+} kompleksi örnek olarak verilebilir (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. N-N-N-N tipi Schiff bazları

Compartmental türündeki Schiff bazları; ayrıca Schiff bazı ligandları Mn(II)-Mn(II) ya da Mn(II)-Mn(III) metalleri gibi iki metali bir arada tutabilirler. Metalleri yan yana tutabilen ligand çeşitleri "Compartmental" olarak adlandırılır (Şekil 2.15.). Bu tip ligandlar 1,3,5-triketonların α,ω -etilendiaminlerle kondensasyonu sonucu elde edilebilir (Koç, 2006).



Şekil 2.15. Metalleri yan yana tutabilen "Compartmental" ligand çeşitleri

2.1.7. Schiff bazı komplekslerinin kullanım alanları

Koordinasyon bileşikleri sentezinde ligand olarak kullanılan Schiff bazları konusuyla birçok bilim insanı ilgilenmiş ve çeşitli kompleksler elde etmişlerdir. Schiff bazlarının yapılarında bulunan gruplardan dolayı bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil sektöründe boyarmadde olarak kullanılmaktadır (Serin, 1980).

Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Scovil vd., 1982; West ve Pannell, 1989). Aromatik aminlerin Schiff bazı kompleksleri özellikle kemoterapi alanında (Singh ve Rana, 1986), bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak (Traferder ve Miah, 1986) kullanılmaktadır. Ayrıca bunların kompleksleri tarım alanında, polimer teknolojisinde polimerler için antistatik madde olarak (Allan vd.,1992) ve bazı metal komplekslerinde görülen sıvı kristal özelliğinden yararlanılarak uçak sanayinde, televizyon ve bilgisayar ekranlarında, dijital saatlerin göstergelerinde (Öztürk, 1998) ve daha birçok sanayi dalında kullanılırlar.

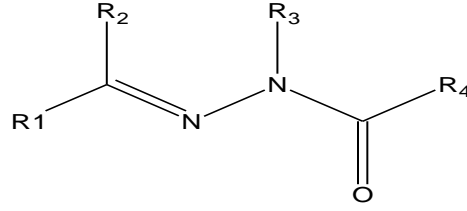
Bazı geçiş metallerinin nükleolitik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Bu redoks aktif bileşikler, fizyolojik pH ve sıcaklıkta DNA moleküllerinin fosfodiester iskeletini kırmaktadırlar (Sigman vd., 1979).

Cu(II) kompleksleri biyolojik aktivite bakımından oldukça önemlidir ve antitümör, antiviral ve antiinflamatuvar ajanlar olarak bilinmektedirler. Özellikle Schiff bazı ligandlarından oluşturulan Cu(II) kompleksleri, biyolojik bakır sistemlerinin fiziksel ve kimyasal davranışlarının incelenmesinde önemli model bileşikler olmuşlardır (Reddy ve Reddy, 2000).

1,10-Fenantrolin'in Cu(II) kompleksi etkili bir şekilde nükleolitik aktivite gösteren ilk sentetik geçiş metal kompleksidir (Pope ve Sigman, 1984). Bleomisin (Kane ve Hecht, 1994), pirol (Borah vd., 1998), tiyoeter, oksim (Saglam vd., 2002), peptit (Garcia vd., 2003), imidazol (Gonzalez-Alvarez vd., 2002), gibi bazı ligandların da bakır kompleksleri DNA-yarıcı aktivite göstermektedirler.

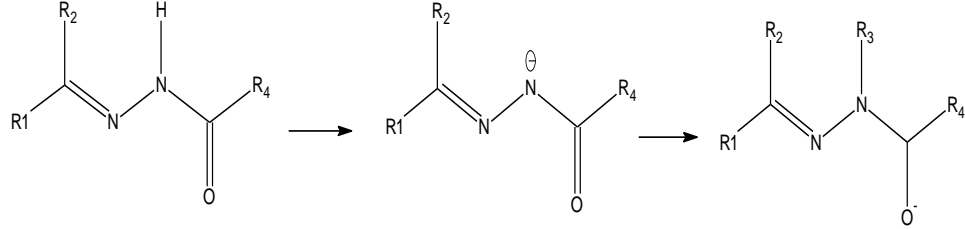
2.2. Açıl Hidrazonlar ve Özellikleri

Açıl hidrazonlar metal iyonlarıyla koordinasyona girebilen trigonal N- ve O-atomları içerirler (Şekil 2.16.). Bu durum açıl hidrazon moleküllerini potansiyel şelat ligandları yapar. Açılhidrazon grup bir aldehit ya da ketonun serbest NH₂ grubu içeren açıl hidrazinin -CONHNH₂ ile tepkimesiyle oluşur.



Şekil 2.16. Açılhidrazonların genel formülleri

Ayrıca R₃ = H olduğu zaman özellikle kompleks oluşumu esnasında -NH- grubunun deprotonlanmasıyla anyonik gruplar oluşturur ve farklı koordinasyon özelliklerine sahip olur (Şekil 2.17.).



Şekil 2.17. Deprotonlanmış açılhidrazonların genel formülleri ve izomerleri

Açıl-hidrazonların metal kompleksleri ile ilgili çalışmaların giderek artan bir şekilde devam etmesinin en önemli nedeni, bu bileşiklerin tedavi edici aktiviteye sahip olmalarıdır. Bis-açılhidrazonların açıl-hidrazon kimyasında birkaç nedenden dolayı özel bir yeri vardır.

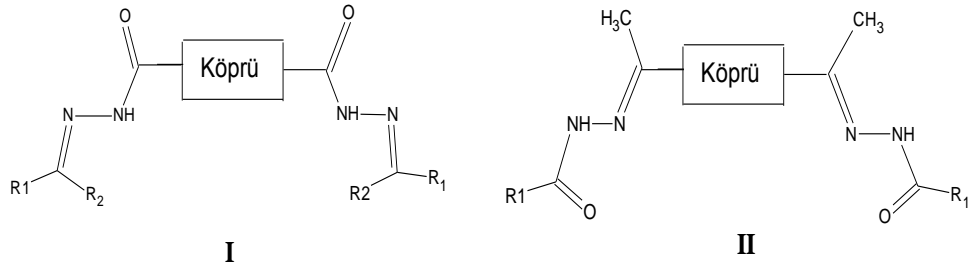
(i) İki tane koordinasyon bölgesi içeren ve bu bölgelerin değişik büyüklük ve esnekliğe sahip köprülerle birleştirildiği “ditopik” ligandlar iki sarmal, kafes, çatı veya koordinasyon polimerleri gibi supramoleküler yapılar meydana getirebilirler.

(ii) Bis-açılhidrazonun sadece bir koordinasyon bölgesinden metal iyonu ile koordinasyonu, diğer koordinasyon bölgesinin koordinasyon özelliklerini

değiştirebilir. Aynı kompleksde yapısal olarak aynı birimlerin farklı koordinasyon modlarına sahip olması, metal iyonunun asimetrik şekilde bağlanmasına neden olur. Bu tip kompleksler son derece ilginçtir. Uygun pozisyonlarda iki tane koordinasyon bölgesine sahip ligandlar tek koordinasyon bölgesine sahip olanlara göre daha iyi ve sağlam koordinasyon özelliklerine sahiptirler.

(iii) Ditopik ve diprotik bir ligand LH_2 metal iyonuna protonun üç halinde (LH_2 , LH^- , HL^{2-}) bağlanabilir. Dolayısıyla deprotonlanmanın derecesine göre farklı özelliklerde kompleksler oluşturabilir.

Bis-açilhidrazonlar dihidrazinden türeyenler (I) ve dialdehitler (diketonlar) (II) türeyenler olmak üzere yapısal olarak iki kategoriye ayrılabilir (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18. Yapısal olarak farklı bis-açilhidrazonların genel formülleri

Köprü olarak gösterilen ana merkez farklı yapılarda olabilir ve sahip oldukları heteroatom (genellikle N) ile ilave koordinasyon özellikleri sunabilirler. Ayrıca açil hidrazonlar yapılarında bulunan donör atomlarının sayısına bağlı olarak çok dişli ligand olarak davranırlar. Ligandın yapısında azometin bağına komşu orto konumunda OH, SH, N gibi gruplar varsa bunlar metalle birlikte altılı halka oluşturdukları için dayanıklı kompleksler meydana gelir (El Khadem vd., 2001).

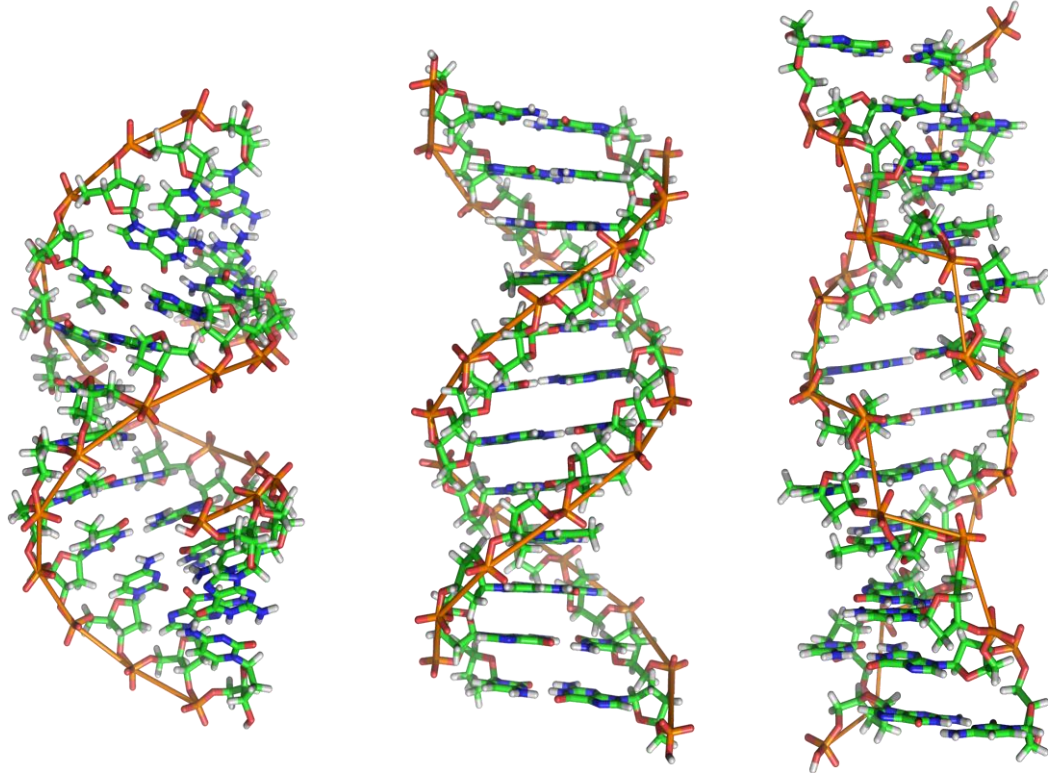
2.3. DNA ve Yapısı

Deoksiribonükleik asit veya kısaca DNA tüm organizmalar ve bazı virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asittir. DNA'nın başlıca rolü bilginin uzun süreli saklanmasıdır. Protein ve RNA gibi hücrenin diğer bileşenlerinin inşası için gerekli olan bilgileri içermesinden dolayı DNA; bir kalıp, şablon veya reçeteye benzetilir. Bu genetik bilgileri içeren

DNA parçaları gen olarak adlandırılır. Ama başka DNA dizilerinin yapısal işlevleri vardır (kromozomların şeklini belirlemek gibi), diğerleri ise bu genetik bilginin ne şekilde (hangi hücrelerde, hangi şartlarda) kullanılacağını düzenlenmesine yararlar.

Kimyasal olarak DNA, nükleotit olarak adlandırılan basit birimlerden oluşan iki uzun polimerden oluşur. Bu polimerlerin omurgaları, fosfodiester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından meydana gelir. Bu iki iplik birbirlerine ters yönde uzanırlar. Her bir şeker grubuna baz olarak adlandırılan dört tip molekülden biri bağlıdır. DNA' nın omurgası boyunca bu bazların oluşturduğu dizi, genetik bilgiyi kodlar. Protein sentezi sırasında bu bilgi, genetik kod aracılığıyla okununca proteinlerin amino asit dizisini belirler. Bu süreç sırasında DNA' daki bilgi, DNA' ya benzer yapıya sahip başka bir nükleik asit olan RNA' ya (Ribonükleik asit) kopyalanır. Bu işleme transkripsiyon denir.

DNA' nın sarmal yapısı ile ilgili üç ana farklı konformasyonel yapı saptanmıştır; A-DNA ve B-DNA sağ sarmal, Z-DNA ise sol sarmal yapıdadır (Şekil 2.19.). Her bir konformasyon iki tane antiparalel polinükleotid zincirinin Watson-Crick hidrojen bağlarıyla birbirlerine bağlanması sonucu oluşur, fakat heliks şekilleri farklıdır. En baskın form B-DNA' da ikili sarmalın üst üste gelen baz çiftlerinin arası 0,34 nm' dir. Sarmalın tam bir dönüşüne karşılık gelen adımın 3,4 nm' dir. B-DNA' da her dönüşte 10 baz bulunur. Bu formdaki DNA' da sarmalın dış kısmında düzenli olarak sıralanmış bir büyük bir küçük oluk vardır. A-DNA, B-DNA' ya göre biraz daha sıkışık bir moleküldür. Sarmalın adımı 2,3 nm' dir ve 11 baz içerir. Z-DNA' da ise bir adımda 12 baz çifti bulunur. Sadece küçük olur vardır, bazlar zikzak çizmiş gibi görünürler.



Şekil 2.19. DNA' nın A, B ve Z formları

2.3.1. DNA' nın özellikleri

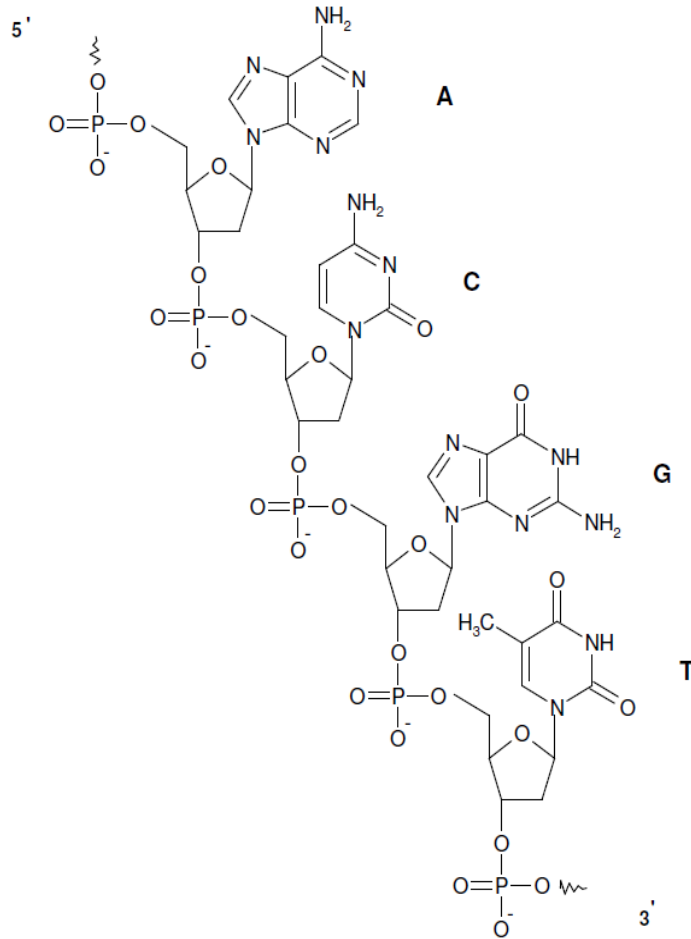
DNA zinciri 22 ila 26 Å arası (2,2-2,6 nm) genişliktedir, bir nükleotit birim 3,4 (0,34 nm) uzunluğundadır (Mandelkern, 1981). Herbir birim çok küçük olmasına rağmen, DNA polimerleri milyonlarca nükleotitten oluşan muazzam moleküllerdir. Örneğin, en büyük insan kromozomu olan 1 numaralı kromozom yaklaşık 220 milyon baz çifti uzunluğundadır (Gregory, 2006) (Şekil 2.14.).

DNA ipliğinin omurgası almasıklı şeker ve fosfat artıklarından oluşur (Ghosh ve Bansal, 2003). DNA' da bulunan şeker 2-deoksiribozdur, bu bir pentozdur. Bitişik iki şekerden birinin 3 numaralı karbonu ile öbürünün 5 numaralı karbon atomu arasındaki fosfat grubu, bir fosfodiester bağı oluşturarak şekerleri birbirine bağlar (Şekil 2.20.). Fosfodiester bağı asimetrik olması nedeniyle DNA ipliğinin bir yönü vardır. Çifte sarmalda bir iplikteki nükleotitlerin birbirine bağlanma yönü, öbür ipliktekilerin yönünün tersidir. DNA ipliklerinin bu düzenine antiparalel denir. DNA ipliklerin asimetrik olan uçları 5' (beş üssü) ve 3' (üç üssü) olarak adlandırılır, 5' uç bir fosfat grubu, 3' uç ise bir hidroksil grubu taşır. DNA ve RNA arasındaki başlıca

farklardan biri, içerdikleri şekerdir, RNA' da 2-deoksiriboz yerine başka bir pentoz şeker olan riboz bulunur.

Çift sarmalı iki ipliğe bağlı bazlar arasındaki hidrojen bağları DNA' yı stabilize eder. DNA' da bulunan dört baz, adenin (A), sitozin(C), guanin (G) ve timin (T) olarak adlandırılır. Bu dört baz şeker-fosfata bağlanarak bir nükleotit oluşturur, örneğin "adenozin monofosfat" bir nükleotittir.

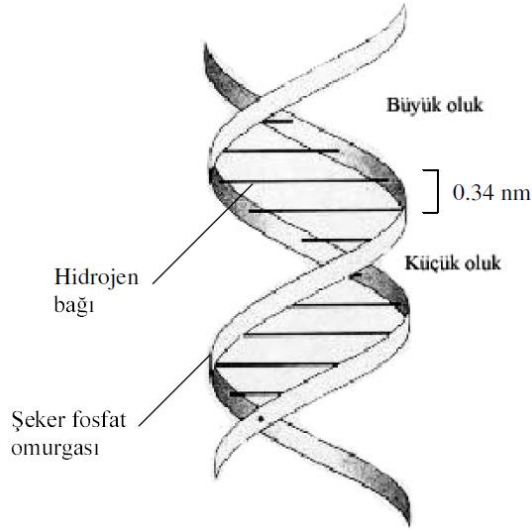
Bazlar iki tip olarak sınıflandırılırlar: adenin ve guanin, pürin türevleridir, bunlar beş ve altı üyeli halkaların kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bileşiklerdir; sitozin ve timin ise pirimidin türevleridir (Şekil 2.14.), bunlar altı üyeli bir halkadan oluşur. Bir diğer baz olan urasil (U), sitozinin yıkımı sonucu seyrek olarak DNA' da bulunabilir. Kimyasal olarak DNA' ya benzeyen RNA' da timin yerine urasil bulunur.



Şekil 2.20. DNA' da bulunan bazlar ve fosfodiester bağları

2.3.2. Major ve minor oyuk

İki sarmal iplik DNA omurgasını oluşturur. Bu iplikler arandaki boşluklar takip edilerek iki tane hayali boşluk veya oyuk daha bulunabilir. Bu oyuklar baz çiftlerine bitişiktir ve onlara bağlanmak için bir yer oluşturabilirler. Bu oyuklar birbirlerinin tam karşısında olmadıkları için büyüklükleri aynı değildir (Şekil 2.21.). Bunlardan büyük oyuk (major oyuk) olarak adlandırılanı 22 Å genişliğinde, küçük (minor) oyuk ise 12 Å genişliğindedir (Wing vd., 1980). Küçük oyukun darlığı nedeniyle bazların kenarlarına erişmek büyük oluktan daha kolaydır. Bu nedenle, DNA'daki belli baz dizilerine bağlanan, transkripsiyon faktörü gibi proteinler büyük oyuktan bazların kenarlarına temas ederler (Pabo ve Sauer, 1984). Hücredeki DNA' nın bazı bölgelerinde bu durum farklı olabilir Ama oralarda dahi, eğer DNA normal B biçimini alacak şekilde burulsaydı görülecek büyüklük farklılıklarına göre adlandırılır.



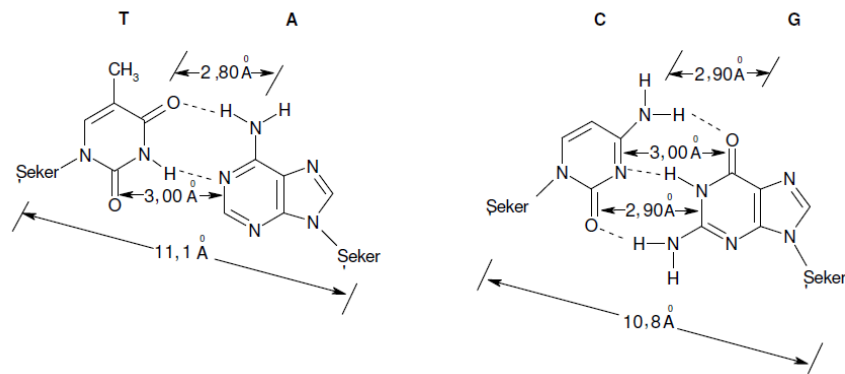
Şekil 2.21. Minor ve major oyuk

2.3.3. DNA baz eşleşmesi

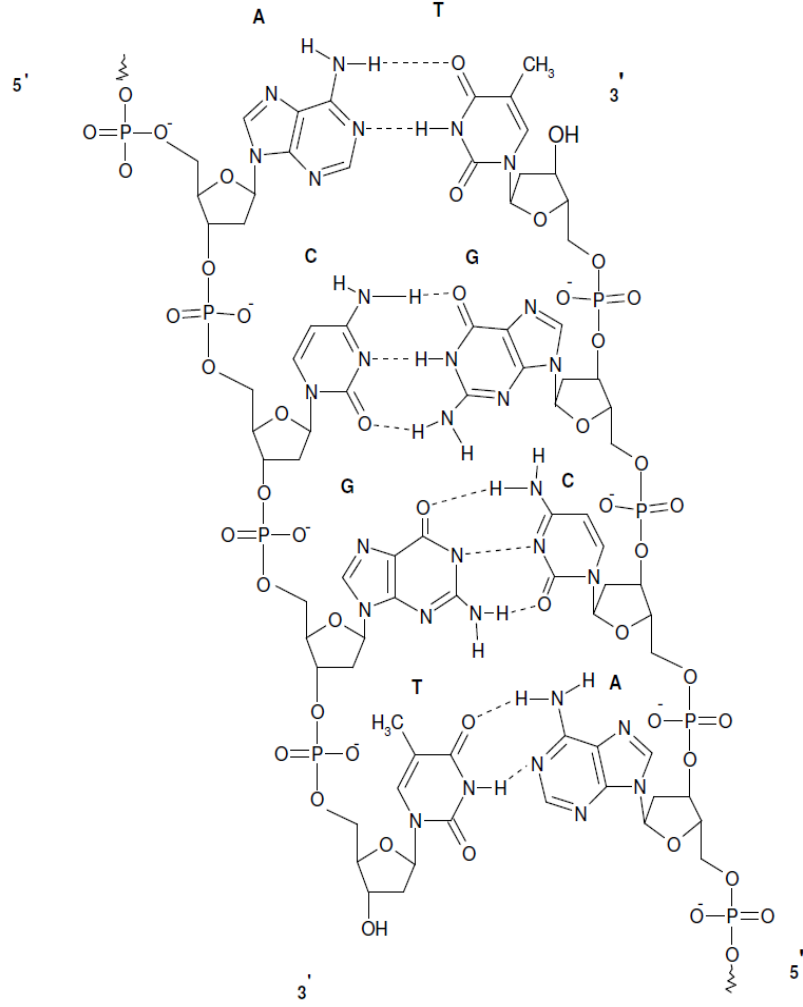
DNA' nın bir ipliğindeki bir baz tipi, öbür iplikten tek bir baz tipi ile bağ kurar. Buna tümleyici (komplementer) baz eşleşmesi denir: pürinler pirimidinler ile hidrojen bağı kurar, A yalnızca T' ye bağlanır, C' de yalnızca G' ye bağlanır. Çift sarmalda karşıdan karşıya birine bağlı iki baza bir baz çifti denir. Çift sarmalı kararlı kılan ayrıca

hidrofobik etki ve pi istiflenmesi vardır, bunlar DNA dizisinden bağımsızdır (Ponnuswamy ve Gromiha, 1994). Hidrojen bağları kovalent bağlardan daha zayıf olduklarından kolayca kopup tekrar oluşabilirler. Dolayısıyla DNA zincirinin iki ipliği bir fermuar gibi kolayca birbirinden ayrılabilir, ya mekanik güç ile veya yüksek sıcaklıkta (Clausen-Schaumann vd., 2000). Komplementerliğin bir sonucu olarak bir DNA sarmalındaki iki iplikli dizideki tüm bilgi ipliklerin her birinde kopyalanmış durumdadır, bu da DNA kopyalanması için esas bir özelliktir. Aslında komplementer baz çiftleri arasındaki spesifik ve tersinir etkileşimler DNA' nın canlılardaki işlevleri için şarttır (Alberts vd., 2002).

İki tip baz çifti farklı sayıda hidrojen bağları oluşturur, AT' nin iki hidrojen bağı, GC' nin üç hidrojen bağı vardır (Şekil 2.22.). Dolayısıyla GC çiftleri AT baz çiftlerinden daha güçlüdür. Dolayısıyla iki DNA ipliğinin birbirine bağlanma gücünü belirleyen, hem DNA çift sarmalının uzunluğu hem de onu oluşturan GC baz çiftlerinin yüzde oranıdır. Yüksek oranda GC' li uzun DNA' ların iplikleri birbirine daha sıkı bağlıdır, AT oranı yüksek kısa sarmalların iplikleri ise birbiriyle daha zayıf etkileşirler (Chalikian vd., 1999). Biyolojide, DNA çifte sarmalının (Şekil 2.23.) kolay ayrılması gereken bölgelerinde AT oranı yüksek olur, örneğin bazı promotörlerde bulunan TATAAT Pribnow kutusu (deHaseth ve Helmann, 1995). Laboratuarda bu etkileşimin gücünü ölçmek için hidrojen bağlarını koparmak için gerekli sıcaklık, erime sıcaklığı belirlenir (bu, T_m sıcaklığı olarak da adlandırılır). DNA çifte sarmalındaki tüm baz çiftleri eridikten sonra iplikler ayrışır ve çözeltide iki bağımsız molekül olarak varlığını sürdürür. Bu iki tek iplikli DNA molekülün tek bir biçimi yoktur, ama bazı biçimler diğerlerinden daha kararlıdır (Isaksson, 2004).



Şekil 2.22. A-T ve C-G arasındaki hidrojen bağları



Şekil 2.23. DNA ikili zincir yapısı

2.4. DNA Kesme ve Bağlanma

Metal iyonlarıyla nükleik asitler arasındaki etkileşimin biyolojik önemi oldukça köklü bir gerçek haline gelmeye başlamıştır. Nükleik asitlerin baskın rol oynadığı birçok doğal prosesin metal iyonları varlığında meydana gelmesi bunlardan bir tanesi olarak söz edilebilir. Platin bazlı kemoterapik ilaçların etkisi muhtemelen DNA üzerindeki saldırıdan kaynaklanmaktadır.

DNA ile etkileşen ilaçları üç ana başlık altında toplayabiliriz: DNA' daki baz çiftleri arasına girerek α -heliks yapıyı bozan interkalatörler; DNA bazlarıyla kovalent olarak bağlanan alkilleyici ajanlar ve radikal oluşturarak DNA polinükleotid zincirinde kesime neden olan DNA zincirini kıranlar (Silverman, 1991).

2.4.1. DNA kesme

DNA kesme, birçok biyolojik prosesi ve ayrıca genetik materyallerin biyoteknolojik manipülasyonunu da kapsayan önemli bir enzimatik reaksiyon olarak kabul edilir. Örneğin, topoizomeraz enzimleri, DNA'nın bir ya da her iki dizisini keserek, replikasyon, transkripsiyon ve diğer hücrel transaksiyonlarda oluşan DNA problemlerini ortadan kaldırır. Diğer bir örnek yabancı DNA kesmesi ya da etkilenmiş hücrenin apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) sırasında hücrel DNA'nın degrade olmasıyla, virüs enfeksiyonlarına karşı hücreyi koruyan restriksiyon enzimleridir.

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 (Addison, 1984; Addison, 1988). 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. Örneğin 1,10-fenantrolinin bir bakır kompleksi DNA-protein etkileşimlerinin detaylı bir şekilde çalışılması için gerekli olan DNA-parmak izi deneyleri için kullanılmaktadır (deHoog, 2004). Geçiş metal kompleksleri çok çeşitli yapısal özellikleri ve kontrol edilebilir redoks potansiyelleri nedeniyle yapay nükleaz uygulamaları için çok uygundur. Ayrıca ligandlar metalloproteinlerdeki aktif gruplara benzer şekilde biyolojik gruplar ve metal iyonları olacak şekilde dizayn edilebilir. DNA kesmenin etkinliği, metal komplekslerini DNA'ya ilgisini arttırarak genişletilebilir. Bu iş için uygun olan koordinasyon bileşiklerinin DNA'ya bağlanabilen bir gruba sahip olması gerekir. Böylelikle metal kompleksin DNA'ya odaklanma yeteneği arttırılabilir (Kottke ve Stalke, 1993).

DNA kesme mekanizması oksidatif ya da hidrolitik olabilir. Oksidatif kesme şeker veya nükleobazlarda meydana gelir. Buna karşılık hidrolitik kesme DNA'nın fosfodiester bağından meydana gelir. $[Fe(edta)]^{2-}$ veya $[Cu(phen)CHL_2]$ gibi redoks aktif metal kompleksleri ile tekli veya çift sarmal oksidatif DNA kesmesi hidroksil radikali veya singlet oksijen türleri gibi reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla başlar ve Fenton tipi mekanizma ile yürür. Bu serbest radikallerin şeker hidrojenlerini ayırarak DNA kesmesini başlatır ve DNA kesme ürünleri oluşur. Gerçekte DNA

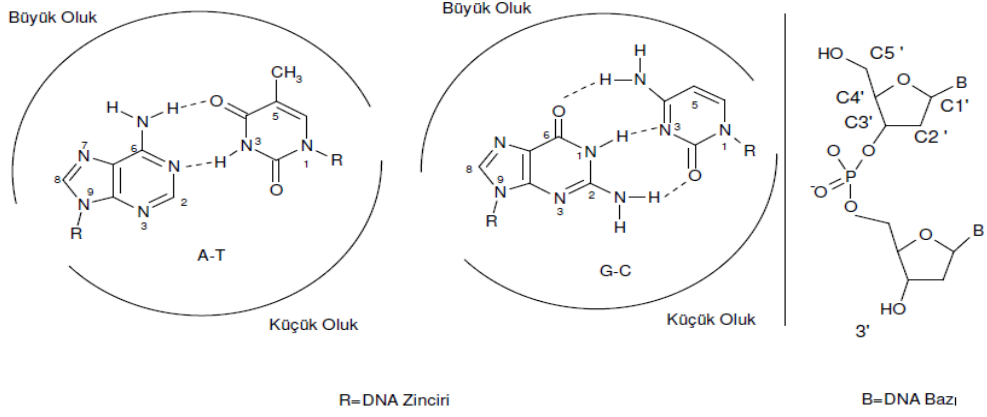
şekerinden çıkarılan hidrojenin yeri kullanılan aktif metallonükleaza bağlıdır. Bu tip metallonükleazlar, DNA' nın seçici olarak tanınması ve DNA parmak izi ajanları gibi uygulamalarda kullanılabilir (Maheswari, 2007).

DNA' nın omurgası biyolojik sistemlerde sık rastlanan bir kimyasal bağ olan fosfodiester zincirleriyle oluşmuştur. Bu yüzden DNA' nın hidrolizi çok önemli bir enzimatik reaksiyondur. Ancak DNA' nın hidrolize olan olağanüstü kararlılığı nedeniyle bu reaksiyon oldukça zordur. Fosfodiester bağlarını hidroliz eden enzimler çoğunlukla aktif bölgelerinden Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} ve Fe^{2+} gibi katalitik metal iyonlarını içerirler. Bu yüzden metal kompleksleri fosfodiester bağının kesilmesi için çok uygun bir araçtır (Neves vd., 2001).

Çift sarmallı (double stranded) DNA' nın fosfodiester bağının hidrolizi ile yürüyen hidrolitik kesmesi, deoksiriboz şeker kısmından veya guanin bazından meydana gelen oksidatif DNA kesmesi ile karşılaştırıldığında hücre açısından çok daha fazla avantajlıdır. Oksidatif kesme singlet oksijen (1O_2), süperoksit (O_2^-) veya hidroksil radikali ($HO\cdot$) gibi aktif türler meydana getirir. Bu türler şeker ve/veya baza zarar vererek parçalanmış türler oluşmasına neden olurlar. Buna karşılık başka maddeler ilave edilmediği zaman meydana gelen hidrolitik kesmenin bu tip olumsuz yan etkileri yoktur. Çünkü kesme ürünleri enzimatik prosesle bertaraf edilebilir.

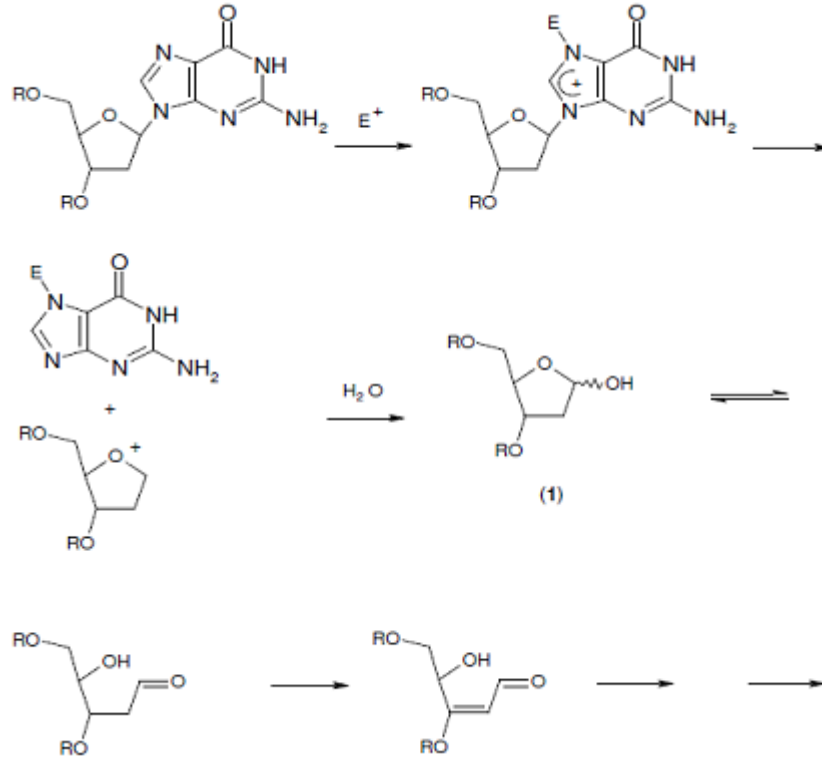
DNA' nın kovalent modifikasyon mekanizmaları iki kategoride sınıflandırılır: (i) elektrofillerin DNA' nın nükleofilik kısımlarıyla reaksiyonu, (ii) radikallerin DNA ile reaksiyonu.

Elektrofiller, DNA yapısındaki farklı nükleofilik kısımlarla etkileşebilir. Kimyasal yapılarına bağlı olarak DNA' nın belli nükleofilik kısımlarına selektivite gösterirler. DNA' da guaninin N7, N3 ve exosiklik N2 amino grubu ile adeninin N7 ve N3 kısımları doğal ürünlerle en çok modifikasyona uğrayan kısımlarıdır (Şekil 2.24.) (Brookers ve Lawley, 1961; Lawley ve Brookes, 1963).



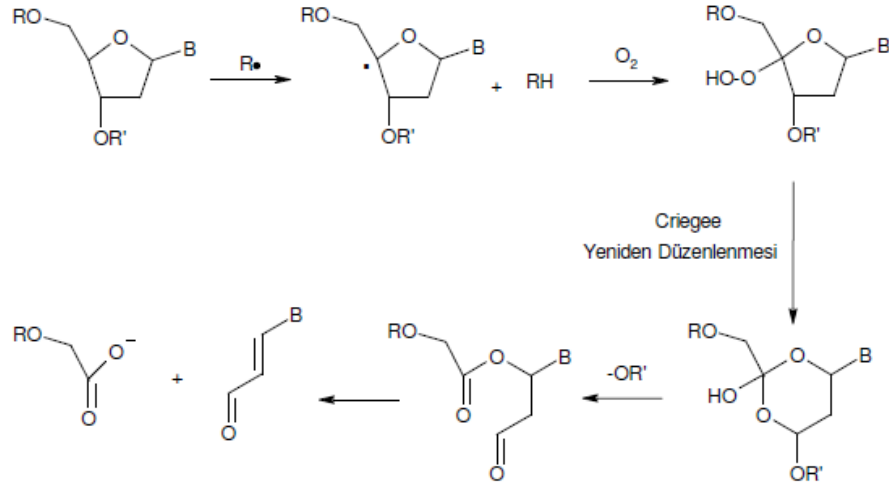
Şekil 2.24. Watson-Crick baz çifti ve şeker omurgası

Pürin kalıntılarının N7 ya da N3 pozisyonundan elektrofilik modifikasyonu glikozidik bağın zayıflamasıyla sonuçlanır. Bunun sonucunda abazik bölge (1) oluşur ve nötral şartlarda bu bölgeler hidrolizlenerek DNA kesimi gerçekleşir (Şekil 2.25.) (Bennett vd., 1993; Sugiyama vd., 1994). DNA bazlarındaki exosiklik azot ve karbonil oksijenleri ya da DNA omurgasındaki fosfat oksijenleri ile elektrofilik türlerin reaksiyonu genellikle kararlı ürünler oluşturur.



Şekil 2.25. Abazik bölge oluşumu ve DNA kesimi

Bazı radikal türleri DNA ile değişik pozisyonlarda etkileşirler. DNA' nın radikaller tarafından hasara uğratılmasında en önemli yol deoksiribozdan hidrojen atomu koparılmasıdır (Breen ve Murphy, 1995). Deoksiriboz şekerinden hidrojen atomu koparılması şeker fosfat omurgasının kırılmasına sebep olur (Şekil 2.26.) (Von Sonntag, 1981). Şeker fosfat omurgasına etkimeye ek olarak bazı radikaller de DNA bazlarıyla etkileşirler (Zady ve Wong, 1980) Bu reaksiyonlar şeker fosfat omurgasının kırılmasına sebep olmazlar fakat DNA yapısındaki modifikasyonlar biyolojik olarak önemlidirler. Spesifik bir bağlanma olmadığı zaman DNA kesimi genelde küçük dizilerle ya da baz özgünlüğüyle meydana gelir (Tullius vd., 1987). Bunun aksine alkilleyici ajanlarla DNA kesimi bir veya daha fazla DNA bazı için selektivite gösterir.



Şekil 2.26. DNA şekerinden hidrojen atomu koparılması (R, R' = DNA omurgası)

2.4.2. DNA bağlanma

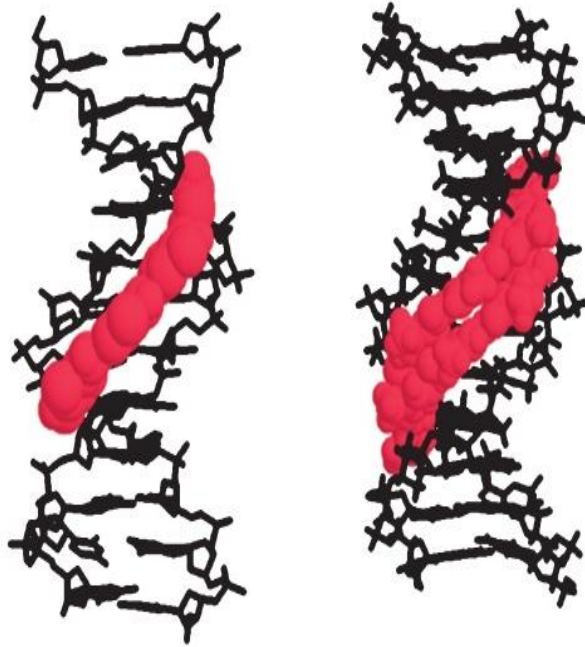
Küçük moleküllerin DNA' ya bağlanma çalışmaları oldukça ilgi çekmektedirler. DNA' nın metal komplekslerle etkileşimi, sentetik restriksiyon enzimleri, kemoterapötik ilaçlar ve DNA parmak izi ajanlarının gelişimi ve tasarımıyla yakından ilgilidir.

DNA' ya bağlanabilen bileşiklerin özelliklerini incelerken en önemli amaç DNA bağlanma modlarının belirlenmesidir (Suh ve Chaires, 1995). Bileşikler DNA' ya temelde iki yolla bağlanırlar: kovalent ve nonkovalent bağlanma. Nonkovalent

etkileşimler ise, araya girme (intercalation), elektrostatik kuvvetler ve oyuk (groove) etkileşimi olmak üzere üç farklı şekilde gruplandırılabilir.

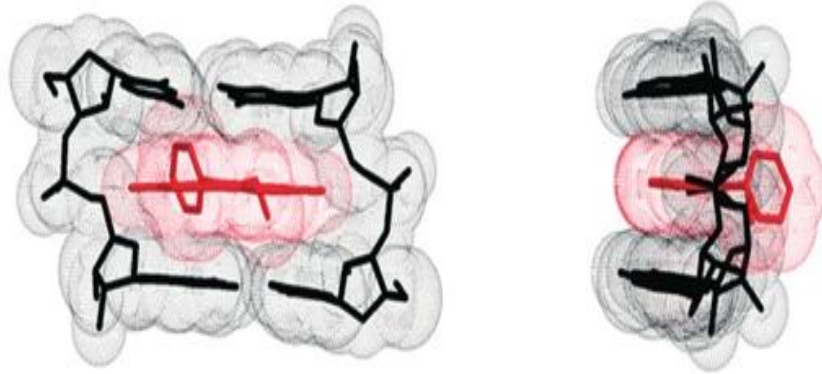
Klinik kullanım açısından potansiyeli olan bileşikler, interkalatörler ya da oyuğa bağlanabilenler olarak adlandırılırken, elektrostatik etkileşimler de ayrıca bir önem taşır, çünkü, DNA polianyonu ile pozitif yüklenmiş karşı iyonun birleşmesinin DNA konformasyonu ve stabilizesi üzerinde geniş bir etkisi vardır.

Oyuğa bağlanma etkileşimi gösteren bileşikler genellikle uzun ve hilal şeklindeki bir yapıya sahiptirler. Bu tür bileşikler major ve minör oyuktaki çıkıntı yapan bazların köşelerindeki fonksiyonel gruplarla etkileşime girerek DNA'ya bağlanma aktivitesi gösterirler (Şekil 2.27.). DNA bazları ile oyuğa bağlanabilen bileşikler arasındaki ikincil etkileşimler hidrojen bağları ya da van der Waals etkileşimleri olduğundan DNA'nın yapısı üzerinde interkalatörler kadar geniş bir etkisi yoktur, ancak konformasyonu ve stabilizesini etkilerler. Bileşiklerin DNA ile elektrostatik etkileşimi ise polianyonik DNA şeker fosfat omurgasıyla, bileşikler arasındaki elektrisksel çekim ile meydana gelmektedir. Bu etkileşim DNA'nın yapısını bozmadan stabilizesi üzerinde etkilidir.

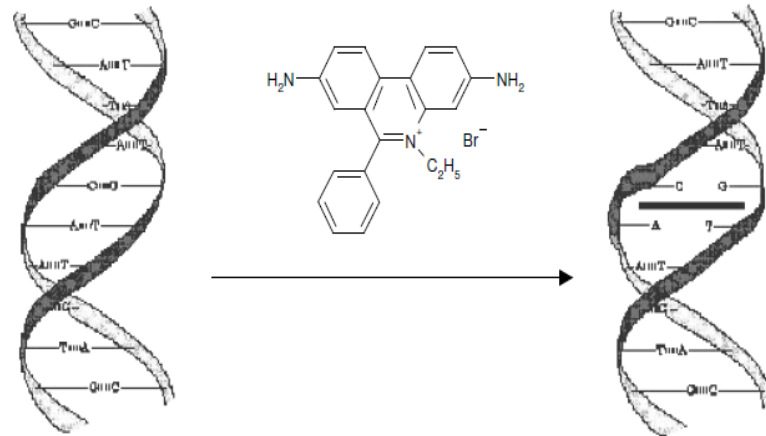


Şekil 2.27. Major ve minor oyuğa bağlanma

Düz genellikle aromatik ya da heteroaromatik moleküller β -DNA heliks yapıdaki baz çiftleri arasına girerek DNA'ya bağlanırlar ve baz çiftleriyle kümelenirler. İnterkalasyonda etkin olan kuvvetler yük transfer kuvvetleridir, fakat hidrojen bağları ve elektrostatik kuvvetler de kararlılıkta rol oynarlar (Neidle ve Abraham, 1984). İlk olarak 1961 yılında Lerman tarafından açıklanan interkalasyon, ilacın heliks eksenine rijit bir şekilde, dik olarak kovalent olmayan yolla bağlanmasıdır (Lerman, 1961). Bu da baz çiftlerinin düşey olarak ayrılmasına sebep olur, dolayısıyla şeker fosfat omurgası bükülür ve heliksin yapısı bozulur. Görünüşe göre interkalasyon güçle ilgilidir. Baz çiftleri ile interkalatör molekül arasındaki van der Waals kuvvetleri, birbirleriyle kümelenmiş baz çiftleri arasındaki van der Waals kuvvetlerinden daha güçlüdür (Krugh ve Reinhardt, 1975). İnterkalasyon Watson-Crick hidrojen bağlarını kırmaz, heliks yapısını deforme eder. Direk DNA hasarına sebep olmaz, heliks yapıda konformasyon değişikliğine yol açar (Şekil 2.28. ve Şekil 2.29.).



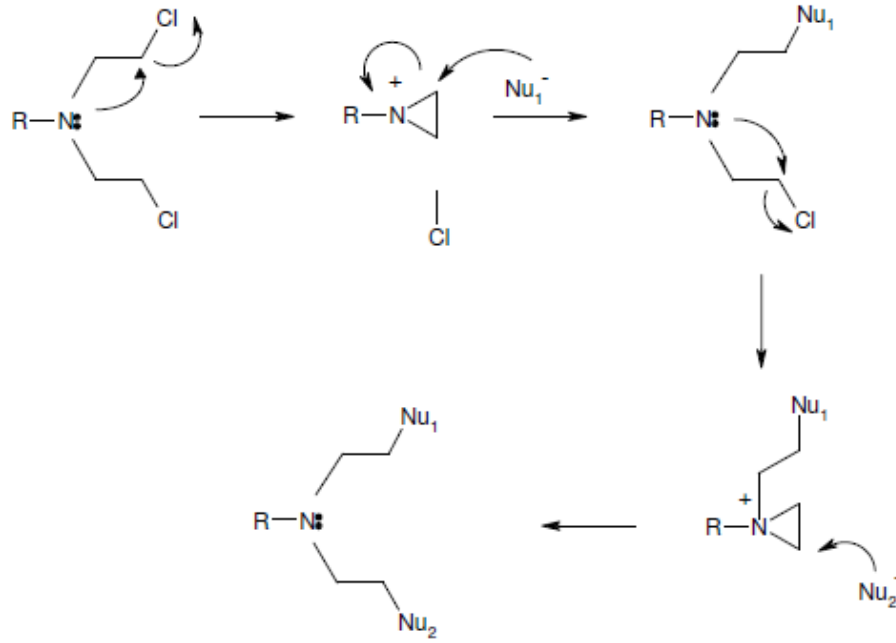
Şekil 2.28. İnterkalasyon ile bağlanma



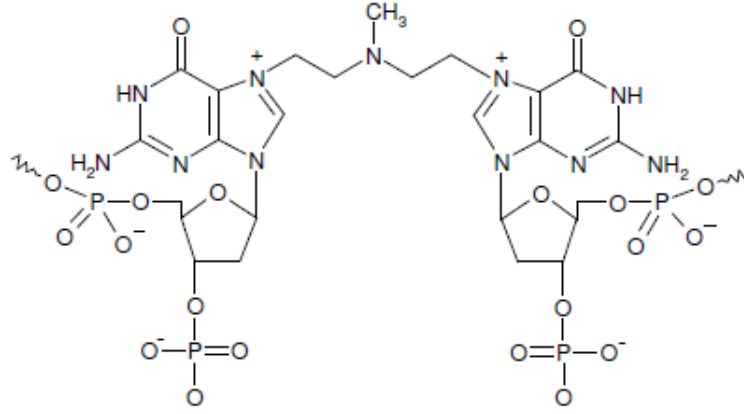
Şekil 2.29. Etidyum bromür'ün B-DNA'ya interkalasyonu

DNA alkilleyicileri ile interkalatörler arasındaki en önemli fark bağlanma şekilleridir. DNA interkalatörleri, DNA ile kovalent olmayan bağlarla bağlanırken, alkilleyici ajanlar, kovalent bağlarla bağlanırlar. Kanser kemoterapisinde kullanılan en önemli alkilleyici ajanlar azot hardalları, etileniminler, metanosülfonik asit esterleri ve platin kompleksleridir. Biyolojik alkilleyici ajanlar fizyolojik koşullarda (pH: 7,4, 37 °C) hidrojen atomuyla alkil grubunun yerini değiştirebilen moleküllerdir. DNA için en iyi reaktif olan nükleofilik kısımlar N7-guanin > N3-adenin > N1-adenin > N1-sitozin sıralamasıdır.

Azot hardalları biyofonksiyonel alkilleyici ajanlardır, yani iki tane elektrofilik kısımları vardır. DNA bazlarını zincir içi veya zincirler arası bağlayabilirler. Azot hardallarının alkilasyonu Şekil 2.30.' de gösterilmiştir. Azot hardalları komşu iki DNA zinciri arasına girerek iki guanin bazını N7 pozisyonundan alkilleyerek iki zinciri birbirine bağlayabilirler (Şekil 2.31.) (Silverman, 1991).



Şekil 2.30. Azot hardalları alkilasyonu

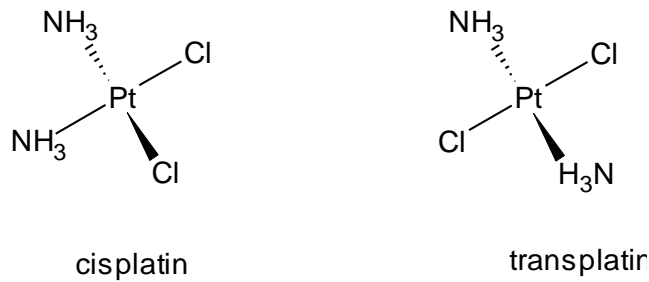


Şekil 2.31. Azot hardallarının neden olduğu çapraz bağlanma

Kliniklerde otuz yıldan daha uzun bir süredir ilk inorganik antitümör ilacı olarak kullanılan cisplatin, cis-diammindikloroplatin(II), kanser tedavisinde en yaygın kullanılan ve en başarılı ilaç olmaya devam ediyor (Drobnik, 1983; Pil ve Lippard, 1997, Bierbach vd., 1999).

Bugün cisplatin, rutin olarak, tek başına veya diğer antikanser ilaçları ile birlikte kombinasyon halinde, akciğer, yumurtalık, testis ve mesane kanserleri (Di Blasi, 1998) için ve yavaş büyüyen tümörlerin yanı sıra hızlı büyüyen tümörlere karşı da kullanılır. Ancak cisplatinin de diğer tüm kemoterapi ilaçları gibi içsel ya da belirli direnç ya da toksisite içeren sakıncaları vardır.

Cisplatin, kare düzlem geometriye sahip ve merkezindeki Pt(II)' ye bağlı kararlı iki amin ligandı (taşıyıcı grup) cis konfigürasyonunda iki kararsız klorür ligandı (ayrılan grup) içeren basit, nötr bir inorganik bileşiktir. Transplatin ise aynı bileşime fakat trans düzenlemeye sahiptir. Cisplatin geniş bir yelpazedeki tümörlere karşı aktif olmasına rağmen transplatin inaktif ve toksiktir (Şekil 2.32.)



Şekil 2.32. Cisplatin ve Transplatin' in açık yapıları

Cisplatin ve analogları tümörlere karşı aktifken, transplatin ve analoglarının inaktif olduğunun bulunmasından bu yana platin bileşiklerinin tümör üzerinde aktivite gösterebilmesi için klasik yapı-aktivite ilişkileri olarak bilinen spesifik gereksinimlere ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür.

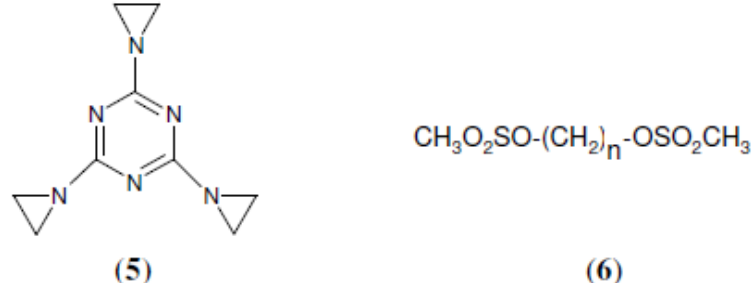
Platin bileşiklerinin ligand değişim kinetiğinin antitümör ilaçların etkinliği üzerinde büyük bir etkisi olduğu görülmektedir (Reedijk, 2008). Ayrılan grupların sıkıca koordinasyona girdiği kompleksler antitümör aktivite göstermeyeceği gibi ayrılan grupların da kararsız olması yüksek aktivite göstereceği anlamına gelmez (Harrap, 1985; Calvert vd., 1989).

Ayrılmayan grupların doğası da platin bileşiklerinin aktivitesini etkiler. Genel formülü cis-[PtCl₂(amin)₂] olan ve farklı amin ligandları ile oluşturulan birçok farklı bileşik antitümör aktivitesi gösterir. Bunlar NH₃ gibi tek dişli aminler de olabilir. Etilendiamin (en) ya da 1,2-diaminosiklohegzan (dach) gibi iki dişli aminler de olabilir. Pt komplekslerinin etkinliği NH₃ > RNH₂ > R₂NH > R₃N (R: alkil substitüent) sırası boyunca azalır (Bloemink ve Reedijk, 1996). Bu da ligandların sterik etki ve hidrojen bağı kabiliyetinin aktivenin belirlenmesi üzerinde önemli bir faktör olduğunu gösterir (Reedijk, 1992). Aminler DNA'nın fosfat grupları ya da guaninin O6 atomuna karşı hidrojen donoru olarak davranır. Bu etkileşimler hem kinetik (guaninin N7 atomuna Pt kompleksinin aktarımı) hem de termodinamik (Pt-DNA katılma ürününün stabilizasyonu) açıdan önemli etkileşimlerdir. Bütün bu gözlemler, yapı-aktivite ilişkisi olarak bilinen, antitümör aktivitesine sahip olmak için Pt komplekslerde bulunması gereken yapısal gereklilikler listesi ile sonuçlandırılabilir (Connors, 1979):

- a) Kompleksler nötr olmalıdır.
- b) Pt(IV) metali için [PtX₂Y₂(amin)₂] genel formülüne sahip hem cis hem de trans yapılar olabilirken, Pt(II) için [PtX₂(amin)₂] genel formülüne sahip cis yapılar gereklidir.
- c) Ayrılan gruplar, X ligandları orta kuvvette olmalıdırlar (Cl, SO₄ ve karboksilat ligandları gibi). Pt(IV) kompleksleri için Y ligandları ise trans pozisyonda, Cl, OH ya da [OC(O)C_nH_{2n-1}].

- d) Ayrılmayan amin ligandları DNA ile hidrojen bağı etkileşimleri için en az bir tane hidrojen bağı azot içermelidirler.

Diğer alkilleyici ajanlar olan etileniminler (5) ve metanosülfonik asit esterlerinin (6) yapıları şekildeki gibidir (Şekil 2.33.).



Şekil 2.33. Etileniminler (5) ve metanosülfonik asit esterlerinin (6) yapıları

Nükleik asit monomerleri G, C, T ve A farklı metal iyonu affinitelerine sahiptir. 3d geçiş metal iyonlarının nükleobaz komplekslerinin kararlılığı; $G > A$; $C > T$ (Frieden ve Alles, 1958) sırasındadır. Fizyolojik pH' ta nükleobazlar üzerinde tercih edilen bağlanma bölgeleri: G; N7, A; N1 ve/ veya N7, C; N3 ve T; O4 şeklindedir. Nükleotidlerin fosfat ve baza bağlanmaları arasındaki ilişki, metal iyon türüne bağlıdır. DNA' nın erime sıcaklığına çeşitli metal iyonlarının etkisinin incelenmesi üzerine yapılan bir çalışmada (Eichhorn ve Shin, 1968) Mg^{2+} iyonlarının fosfata bağlanarak ergime sıcaklığını (T_m) arttırdığını ve DNA' ya sıra-seçici bağlanarak çift sarmalı stabilize ettiğini buna karşılık Cu iyonlarının bazlara bağlanarak T_m ' yi azalttığını ve çift sarmalın stabilizasyonunu bozduğunu ortaya sürülmüştür. Ergime sıcaklığındaki metal kaynaklı farklılıkları baz alarak, DNA fosfat omurgasına metal affinitesine ilişkin sıralama şu şekilde önerilmiştir: $\text{Mg}^{+2} > \text{Co}^{+2} > \text{Ni}^{+2} > \text{Mn}^{+2} > \text{Zn}^{+2} > \text{Cd}^{+2} > \text{Cu}^{+2}$.

Dubleks DNA matriksi içine nükleobazlar dahil edildiğinde metal iyonlarına karşı affinite değiştirilmiş olur. Hg^{+2} , nin AT' nin zengin bölgelerini tercih ederken birçok iki değerlikli Mn^{+2} , Cu^{+2} ve Pt^{+2} gibi metal iyonlarının GC' nin zengin bölgelerini tercih ettiği görülmektedir. (Yamane ve Davidson, 1961; Froystein ve Sletten, 1994). Daha ayrıntılı bir şekilde açıklanırsa baz kalıntılarına bağlanan metal sıra bağımlıdır, yani, belirli bir dizideki tüm guaninler aynı tip bir metal iyonuna karşı aynı affiniteyi göstermezler (Froystein ve Sletten, 1991; Vinje vd., 2003). Bunun bir sonucu olarak

DNA' nın belirli bir dizisine seçici olarak bağlanabilen metal kompleks tasarımı öngörülmektedir.

Bağlanma modları en kesin şekilde X-ışınları difraksiyon metodu ve NMR gibi yapısal çalışmalar ile belirlenir. Bu tip yüksek çözünürlüklü verilerin yokluğunda, bağlanma modu belli kriterler kullanılarak çözelti ortamındaki çalışmaların sonuçlarından çıkarılmalıdır. Bu kriterler araya girme ve oyuk bağlanmadan sonra ortaya çıkan yapısal değişikliklere dayanır. Tipik olarak oyuk bağlanma yapıda ince (hemen anlaşılmayan) değişikliklere neden olur ve DNA esas olarak istifini bozmadan "B" formunda kalır. Buna karşılık düzlemsel molekülün bitişik baz çiftleri arasına yerleştiği araya girme bağlanma modu, DNA yapısında uzama ve sarmal yapının çözülmesi gibi önemli bir değişiklik ile sonuçlanır. Bu durumda araya girme modu için DNA'nın hidrodinamik özelliklerinde önemli derecede değişikliğe neden olurken, oyuğa bağlanma modu için bu tip keskin değişiklikler meydana getirmez. Ayrıca araya girme bağlanmada düzlemsel kromofor DNA baz çiftleri ile çok yakın etkileşim içindedir ve DNA sarmal akisine dik yönlü hareket eder. Bu yüzden dikrozim ve floresans enerji transfer metotları gibi ligand kromoforun oryantasyonunu ve DNA bazlarına yakınlığını belirleyebilen teknikler, araya girme bağlanma modunu ve oyuğa bağlanma modundan ayırt edebilir. Koordinasyon geometrisi ve ligand donör atom tipi de kompleksin DNA'ya bağlanma derecesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, hem metal iyon tipi hem de değeriği, kompleksin DNA' ya bağlanma derecesine karar verilmesinde rol oynayan diğer faktörlerdir (Dandliker ve Holmlin, 1997; Ji vd., 2001). DNA bağlanma modlarının belirlenmesinde aşağıdaki teknikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

i) UV Absorbsiyon Metodu: Elektronik absorpsiyon spektroskopisi DNA ile bir metal kompleksinin bağlanma modunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır (Barton vd., 1984). Eğer bağlanma modu araya girme ise araya giren ligandın orbitali ile DNA baz çiftlerinin orbitalleri çakışabilir. Bu durum $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin enerjisinin düşmesine ve dolayısıyla kırmızıya kayma ile sonuçlanır. Eğer çakışan orbitaller kısmen dolu ise elektron geçiş olasılıkları azalacağından hipokromizm meydana gelir (Pyle vd., 1989). Metal-Ligand yük transfer (MLCT) bandında hipokromizmin büyüklüğü araya girme etkileşiminin kuvveti ile orantılıdır (Liu vd., 2005).

ii) Floresans Metodu: Bu metotta eğer ajanın kendisi luminesans özelliği gösterirse DNA bağlanma modlarının belirlenmesinde direkt bu bileşiğin emisyon spektrumları kullanılır. Aksi durumda ajanların bağlanma modu zayıf floresans özellik gösteren etidyum bromür (EB) ile yarışmalı tepkimesinden belirlenir. EB zayıf floresandır. Fakat DNA varlığında baz çiftleri arasına kuvvetli araya girme moduyla bağlandığı için emisyon şiddetinde çok büyük bir artış meydana gelir. EB'nin bu floresansı DNA'ya bağlanan ikinci bir molekül varlığında azaldığı bilinmektedir. Bu azalma DNA'ya bağlanan EB' nin ilave edilen ikinci molekül ile yer değiştirmesiyle açıklanır (Baguley ve Le Bret 1984; Wolf vd., 1987). Ayrıca, floresans metodu, bağlanma alanın büyüklüğünün ölçülmesinde en kullanışlı yöntemlerden biridir.

iii) Viskozimetre ölçümleri: Viskozite ve sedimentasyon gibi uzunluk artışına duyarlı hidrodinamik ölçümler NMR veya kristal yapı verilerinin olmadığı durumlarda çözelti ortamları için bağlanma modunun belirlenmesinde en kritik ve doğru testlerden biri olarak kabul edilir (Li vd., 2005). Viskozimetre ölçümlerinin ucuz olması ve uzama değişikliklerine duyarlı olması nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Klasik araya girme (interkalasyon) modu, baz çiftlerinin bağlanan gruba yer açmak için ayrılması nedeniyle DNA sarmalının uzamasına neden olur. Buda DNA viskozitesinin artmasına neden olur. Öte yandan kısmi araya girme ve/veya beklenmeyen araya girme durumlarında DNA sarmalı bükülüp kıvrılabilir. Bu durum DNA sarmalının etkili bir şekilde uzamasını ve viskozitesinin artmasını engeller ya da nispeten daha küçük bir artış meydana getirir. Bu yüzden viskozimetre ölçümleri DNA bağlanma modlarının ayırt edilmesinde kullanılır.

2.4.3. Biyolojik aktiviteyi etkileyen faktörler

2.4.3.1. Metal iyonları

Metal merkezleri: koordinasyon bileşiğinin merkezinde bulunan metal iyonları bu bileşiklerin DNA kemse/bağlanma ve antioksidan aktivitelerinde çok önemli bir role sahiptir. Metal iyonları bu aktivitelerin mekanizmalarında da farklılık meydana getirebilir. Örneğin Fe, Cu, Ni ve Mn içeren metallonükleazlar DNA'yı oksidatif olarak keserken Ru-, Rh- ve U- içeren yapay nükleazlar genellikle foto-kesme, buna karşılık Zn içerenler ise DNA'yı hidrolitik yolla keserler.

Metal iyonların redoks potansiyeli: hem oksidatif DNA kesmesi, hem de antioksidan aktivite genellikle metal iyonlarının farklı oksidasyon basamakları arasındaki redoks döngüsü ile yürür. Bu yüzden, bu tip özellikleri değerlendirirken redoks potansiyeli önemlidir. En yüksek redoks potansiyeline sahip kompleksler en etkili komplekslerdir.

2.4.3.2. Ligandlar

Yapısal gereklilikleri: bazı yapısal özellikler metallonükleaz sistemler için önemlidir ve değiştirilemez. Ligantta bulunan bazı yan gruplar kompleksin DNA'ya ve radikallere olan ilgisini artırır.

Yük; ligandların yük de komplekslerin biyolojik özelliklerini etkiler. Örneğin DNA negatif yüklü olduğu için yüksek pozitif yükler metallonükleazların DNA'ya ilgisini artırır ve DNA kesme yeteneğini artırır.

Düzlemsellik: ligand düzlemselliği komplekslerin DNA'ya olan ilgisini arttıran bir başka faktördür. Örneğin 1,10-fenantrolinin sahip olduğu gibi, düzlemsel yapı araya katılma ile metallonükleazların DNA bağlanma ve kesme potansiyelini artırır.

Geometrik konfigürasyon: komplekslerin, cis/trans ve D/L konfigürasyonları gibi geometrik konfigürasyonlar DNA'ya karşı ilgiyi ve seçici DNA kesme yeteneğini ve antioksidan özelliğini önemli ölçüde etkileyebilir.

Sterik faktörler: sterik etki komplekslerin DNA bağlanmasını etkileyerek, kesme yeteneğini ve seçiciliğini değiştirebilirler.

2.5. Antioksidan Aktivite

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, yaşlanma ve yaşlanmanın dejeneratif hastalıklarda (kanser, kardiyovasküler hastalıklar, katarak vb.) anahtar rolü vücutta bulunan serbest radikallerin üstlendiği belirlenmiştir (Atoui vd., 2005). Serbest radikaller, vücutta meydana gelen normal fizyolojik prosesler ve patolojik şartlar altında oluşmaktadır (Mathew ve Abraham, 2006a).

Serbest radikaller nötralize edilmediğinde vücutta, hücre membranı proteinlerini yıkararak hücreleri öldürmek, membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonlarını engellemek, çekirdek membranını yararak çekirdekdeki genetik materyale etki edip, DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek ve bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sisteminin etkisini azaltmak gibi hasarlara neden olabilirler (Sertsever ve Gök, 2003).

Vücutta oluşan serbest radikallerin inaktivasyonu antioksidan adı verilen savunma mekanizmalarıyla gerçekleştirilmektedir (Mathew ve Abraham, 2006a). Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda dahi buldukları ortamdaki oksidasyonla bozunmaya uğrayacak substratları oksidasyona karşı koruyan veya oksidasyonu tam olarak ortadan kaldıran bileşiklerdir (Becker vd., 2004; Atoui vd., 2005).

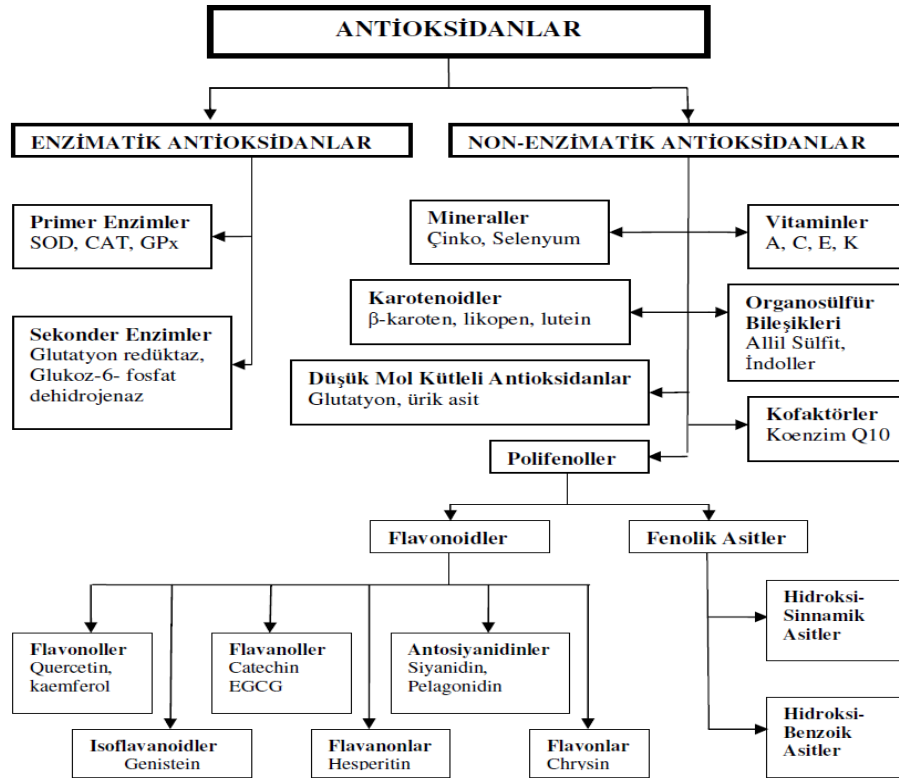
Antioksidanlar etkilerini; serbest radikal oluşumunu engellenmesi (başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki, oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyon azaltıcı etki, katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki) ve oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi (toplayıcı etki, bastırıcı etki, onarıcı etki, zincir kırıcı etki) olmak üzere iki şekilde gösterirler (Sertsever ve Gök, 2003). Antioksidanların vücuttaki aktivitesi, ortamdaki oksijen miktarı, sıcaklık, konsantrasyon miktarı ve substrat çeşidi gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Becker vd., 2004).

Antioksidanlar mekanizmalarına göre genel olarak iki sınıfa ayrılırlar. Bunlardan birinci sınıf olan "Birincil Antioksidanlar"; radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmesini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir (örn; katalaz, peroksidaz, transferin). İkinci grup olan "İkincil Antioksidanlar" ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran bileşiklerdir (örn; askorbik asit, E vitamini, polifenoller) (Sertsever ve Gök, 2003).

İkincil antioksidanlar grubuna giren askorbik asitin, güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Miller ve Rice-Evans, 1997; Sertsever ve Gök, 2003; Güçlü vd., 2005; Toor ve Savage, 2005; Raffo vd., 2006). Genel olarak etkilerini, reaktif oksijen türlerine proton ilavesiyle, aktivite kayıplarına neden olarak gösterirler (bastırıcı etki). Ayrıca serbest radikal ve oksidan süpürücü etki mekanizmalarıyla okside olabilir bileşikleri korumakta, bazı antioksidanların rejenere edilmesini sağlamaktadırlar. Askorbik asit, bulunduğu ürünlerin yapısındaki

E vitamininin yapısının korunmasına ve bu vitaminin antioksidan etkisini göstermesine de yardımcı olmaktadır (Sertsever ve Gök, 2003).

Doğal antioksidan kaynakları olarak meyveler, sebzeler, bitkisel çaylar, şarap, kahve ve kakao gibi ürünleri içeren birçok gıda maddesi ve içeceğini saymak mümkündür (Roginsky ve Lissi, 2005). Doğal antioksidan kaynaklarını genel olarak ‘bitki fenolik maddeleri’ oluşturmaktadır (Atoui vd., 2005; Huang vd., 2005; Skerget vd., 2005; Mathew ve Abraham, 2006b). Fenolik maddeler; biyolojik olarak antibakteriyel, antikanserojenik, antialerjik aktivite gösteren bileşiklerdir (Parejo vd., 2002; Ziakova ve Brandsteterova, 2003; Atoui vd., 2005). Basit fenoller (C6) bitkilerin yapısında doğal olarak oluşurlar (Parejo vd., 2002; Sertsever ve Gök, 2003). Fenolik bileşikler meyve, yaprak, kök ve kabuk kısımları gibi bitkilerin tüm kısımlarında yer alabilirler (Karakaya vd., 2001; Roginsky ve Lissi, 2005; Skerget vd., 2005) (Şekil 2.34.).



Şekil 2.34. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanların sağlık üzerine etkilerinin anlaşılması ile bu konuda yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. Antioksidan aktivitesini hesaplama yöntemleri iki temel prensibe dayanır. Bunlardan birincisi ‘Hidrojen

Atom Transferini' (HAT) temel alan analizler, ikincisi ise 'Tek Elektron Transferini' (SET) temel alan analizlerdir. HAT reaksiyon mekanizmasına dayalı başlıca analizler oksijen radikal absorban kapasitesi (ORAC) ve radikal-tutuklama antioksidan parametresi (TRAP)' dir. SET reaksiyon mekanizmasına dayalı başlıca analizler ise, Troloks eşitliği antioksidan kapasitesi yöntemi (TEAC; 'ABTS'), demir iyonlarını indirgeme antioksidan kapasitesi (FRAP) ve DPPH (% serbest radikal yakalama aktivitesi) yöntemi ve toplam fenolik madde miktarı analizi için Folin-Ciocalteu yöntemidir (Huang vd., 2005; Prior vd., 2005).

Antioksidan aktivitesi hesaplamada tercih edilen yöntemlerinin başında DPPH serbest radikal yakalama yöntemi gelmektedir. Yöntemde DPPH, antioksidan molekülleriyle etkileşerek hidrojen vererek indirgenir ve böylece absorbanın düşmesine neden olur. Absorbanstaki azalma ne kadar yüksek olursa radikal yakalama aktivitesi o kadar yüksektir (Mathew ve Abraham, 2006a).

Antioksidan aktivitesi hesaplamada sıklıkla tercih edilen diğer bir yöntem olan ABTS metoduyla antioksidan aktivitesi yöntemi, ABTS (2,2'-Azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit)' nin potasyum persülfatla reaksiyonu sonucu oluşan mavi/yeşil renkli $ABTS^{+}$ nin Troloks eşitliğine dayanarak hesaplanmasına dayanır. Metodun en önemli avantajı hem hidrofilik hem lipofilik bileşiklere uygulanabilir oluşudur (Huang vd., 2005).

Ayrıca, ortamda bulunan serbest radikalleri yakalama aktivitesine dayanan yöntemlerde, son zamanlarda antioksidan kapasitesini belirlemede yaygın kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan süperoksit anyon yakalama aktivitesi, fenazinmetosülfat-NADH sisteminde NADH' ın oksidasyonu ve NBT' deki indirgenme sonucu enzimatik olmayan bir şekilde süperoksit radikallerinin oluşması, ortama fenozin metasülfat (PMS) ilavesiyle başlayan reaksiyonla absorbanstaki azalmanın hesaplanması esasına dayanır. Burada düşük absorban yüksek yakalama aktivitesine işarettir. Süper oksitin biyolojik olarak önemi, ortamdaki yüksek oksidatif türleri (hidroksil radikalleri vb.) ayrıştırabilmesidir (Mathew ve Abraham, 2006a).

Serbest radikalleri yakalama aktivitesi esasına dayanan diğer yöntemlerden biri olan indirgeme potansiyeli metodunda yüksek absorban, yüksek indirgeme potansiyelini gösterir (Mathew ve Abraham, 2006a).

Bir diğerk metot olan metal Őelatlama aktivitesi, ortamda bulunan Fe^{2+} iyonlarının inhibisyonuna dayanır. Aktivite kendini Şelat ajanlarının demir iyonlarını Őelatlaması sonucu kırmızı renkteki azalmayla gösterir. Metal selatlama aktivitesi lipit peroksidasyonundaki katalize olmuŐ geçiş metalleri indirgediği için önem taŐıtmaktadır. Őelatlama ajanları redoks potansiyelini indirgeyerek metal iyonlarının oksidasyonunu stabilize edebilirler. Bu nedenle Őelatlama ajanları ikincil antioksidanlardır (Mathew ve Abraham, 2006a).

Ortamda bulunan lipit peroksidasyonunun inhibisyonuna dayanan ve tiyosiyanat metodu olarak da bilinen linoleik asit emülsiyon sisteminde antioksidan aktivitesi metodunda gözlenen dŐuk absorbans değeri yüksek lipit peroksit inhibisyonunun göstergesidir (Mathew ve Abraham, 2006a).

Bir diğerk yöntem olan hidroksil radikal yakalama aktivitesinin ölçümü deoksiriboz metoduyla yapılmaktadır. Bu yönteme göre; dŐuk absorbans değeri yüksek deoksiriboz parçalanmasının inhibisyonu anlamındadır. Yüksek oranda reaktif hidroksil, DNA, yağlar ve proteinler üzerinde oksidatif zararlara neden olabilmektedir. Hidroksil yakalama aktivitesi yüksek olan rnler, $-OH$ grubunu nötralize edip hidrojen atomuna dönüŐtürerek inaktif hale getirdikleri için önemlidir (Mathew ve Abraham, 2006a).

2.6. Kaynak zetleri

Son yıllarda geçiş metal komplekslerinin nükleik asitler ile etkileşimlerini inceleyen çalışmalar oldukça yaygınlaŐmıŐtır. Özellikle 1-10-fenantrolinin bakır kompleksinin DNA zincirini kesme yeteneğinin belirlenmesinden bu yana aromatik halkada azot içeren ligandların kompleksleri ve özellikle bakır kompleksleri çok büyük ilgi çekmektedir. Bu amaçla fenatrolin benzeri ligand içeren ve H_2O_2 ve indirgen maddeler varlığında DNA'yı kesebilen çok sayıda bakır kompleksi sentezlenerek özellikleri incelenmiştir. Ayrıca literatürde özellikle Schiff bazı bakır kompleksleri DNA'nın bazları arasına girebilmesi ve ortamdaki olağan indirgenme ve oksidasyon ajanları ile de katalitik döngüye katılabilmesi bu tip bileşikleri son yıllarda oldukça fazla ilginç hala getirmiştir. Ancak hala bu konu ile ilgili çalışmalar çok eksiktir ve

farklı yapılı Schiff bazlarının ve geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi ile ilgili çalışmalara gerek vardır. Ülkemiz bilim adamları da son 10-15 yılda bu konuya ilgi göstermeye başlasa da, ülkemizdeki bu konu ile çalışmalar oldukça azdır.

Wang ve arkadaşları 7-Metoksikhrom-on-3karboksialdehit-isonikotinil hidrazon Schiff bazının La(III) ve Sm(III) iyonlarıyla kompleksleri sentezlenerek, karakterize etmiş ve CT-DNA ile etkileşimini incelemiştir. Çalışmalarında La(III) kompleksinin Sm(III) kompleksine göre DNA ya daha büyük bir bağlanma yeteneğine sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca ligand ve komplekslerin antioksidan özelliklerini detaylı bir şekilde çalışmışlardır. Bileşiklerin antioksidan özelliklerinin konsantrasyona bağlı olduğunu ve hem ligand hem de komplekslerin OH ve O₂⁻ radikallerini önemli derecede giderdiğini göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada farklı geometrik çevreye sahip komplekslerin farklı bağlanma özelliği gösterdiği de gözlemlenmiştir.

Wang ve arkadaşları 6-Etoksi-Khromon-3-karbaldehit bezoilhidrazon bileşiğinin Zn(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenerek karakterize etmişlerdir. Zn(II) kompleksi UV-ışığı altında mavi flüoresans gösterir ve Zn(II) kompleksi ve ligand hem katı halde hem de değişik çözeltilerde flüoresans özelliği gösterdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ligand ve Zn(II) kompleksinin spektra titrasyon ve viskozimetre ölçümleri ile DNA bağlanma özellikleri incelemişler ve her iki bileşik ama özellikle Zn(II) kompleksinin CT-DNA'ya (Calf Thymus-DNA) kuvvetli olarak bağlandığını görmüşler.

Benzoilhidrazin içeren bir Schiff bazının Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenerek spektroskopik teknikler ile yapıları Li ve arkadaşları tarafından karakterize edilmiştir. Komplekslerin absorpsiyon, flüoresans ve viskozimetri ölçümleri ile DNA bağlanma aktiviteleri belirlenmiştir. Deney sonuçları hem ligand hem de komplekslerin DNA'ya bağlanabileceğini ama komplekslerin bağlanma aktivitelerinin ligandinkinden çok daha fazla olduğunu göstermiştir.

Lamani ve arkadaşları 2-klorokinolin-3-karboksialdehit [(2-hidroksi-1-nafti)metilen] hidrazon ve 2-klorokinolin-3-karboksialdehit [4-(dimetilamino)benzilen] hidrazonlar içeren bir seri Schiff bazı sentezleyerek, spektroskopik yöntemler ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA ile etkileşimi elektronik spectra, viskozimetre ölçümleri ve termal denatürasyon yöntemleriyle incelenmiştir. Ayrıca

bileşiklerin antifungal ve anti bakteriyel özellikleri de incelenmiştir. Bazı 4-dimetilaminobenzen içeren bileşiklerin CT-DNA'ya daha etkili bir şekilde bağlandığı ve bileşiklerin önemli anti mikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

2-(o-vanilinamino)-1-hidroksietan)'nın bakır(II) kompleksi sentezlenerek, x-ışınları difraksiyon yöntemiyle yapısı Zhi-Li ve arkadaşları tarafından karakterize edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kompleksin nükleaz aktivitesi de incelenmiştir. Kompleksin DNA bağlanma özellikleri flüoresans spektroskopisi, viskozimetre ve siklik voltametik ölçümler ile belirlenmiş ve sonuçlar bakır(II) kompleksin ara kesme yöntemiyle DNA'ya bağlandığını göstermiştir. DNA kesme deneyleri ise, kompleksin pBR322 DNA'yı tırtıklı ve doğrusal formlara parçalayabileceğini göstermektedir.

Mandal ve arkadaşları 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 bağlanabileceğini, buna karşılık anyonik salenlerin bağlanmadığını vurgulamışlardır. Yine bu çalışmada arzu edilen ölçüde DNA kesmesi için yüksek konsantrasyonda metallosalene ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.

Alvarez ve arkadaşları benzothiazolsülfonamid bileşiği, etilendiamin ve pridin ligandlarını kullanarak iki tane yeni mixed-ligand Cu(II) kompleksi sentezleyerek yapılarını x-ışınları ve spektroskopik yöntemleri kullanarak aydınlatmışlardır. Ayrıca komplekslerin CT-DNA'ya karşı bağlanma ilgileri termal denatürasyon, viskozimetri ve siklik voltametre ile çalışılmıştır. Ayrıca komplekslerin DNA kesme yetenekleri de *in vitro* şartlarında çalışılmıştır. Maya ve insan tümör hücrelerinde ki antiproliferatif aktiviteleri de incelenmiştir. Pridin içeren bakır kompleksi *in vitro* şartlarında daha iyi DNA kesme yeteneğine sahip iken, etilendiamin içeren kompleks hücrede DNA bozukluklarına karşı daha iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Sangamesh ve arkadaşları, kumarin türevi Schiff bazı Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri sentezleyerek bu komplekslerin A. Niger'den izole edilmiş DNA örneklerini kesme aktivitesini incelemişlerdir. Tek başına DNA örneğinde herhangi bir değişiklik meydana gelmezken, komplekslerin bu DNA örneğini kestiğini

gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda bu Schiff bazı ligandlarının potansiyel nükleaz ajanı olarak rol oynayabileceğini rapor etmişlerdir.

Jayaseelan ve arkadaşları 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 belirlemişlerdir. 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 oksim grubu içeren Schiff bazıları ve onların homo- hetero- ve homotrinükleer Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Yapıları aydınlatılan bu ligand ve komplekslerin peroksitli ve peroksitsiz ortamda DNA kesme aktivitelerini incelemişler ve bunların içinden homodinükleer Cu(II) kompleksinin en etkili kesme aktivitesine sahip olduğunu, sırasıyla heterodinükleer ve homotrinükler Cu(II) komplekslerinin takip ettiğini sıralamışlardır. Ligand ise en az aktiviteyle son sırada bulunmuştur.

Qin ve arkadaşları çalışmalarında bir tanesi hidrazon içeren, diğer ikisi salen tipi üç yeni Schiff bazı ve bunların Zn(II) komplekslerini sentezleyerek, yapılarını aydınlatmışlar ve floresans özelliklerini incelemişlerdir. Her üç kompleks de katı ve çözelti (DMF) halinde parlak floresans özelliği göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada, hem ligand hem de komplekslerin antioksidan özellikleri incelenmiştir. Çalışmalarında hidroksil radikalının gideriminin konsantrasyona bağlı olduğu ve Zn(II) komplekslerinin çok iyi hidroksil radikal giderim yeteneğine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Komplekslerin bu özelliğini çinko iyonunun varlığı ile açıklamışlardır.

1,2-Bis(1,4,7-triaza-1-siklononil)etan ligandının Cu(II) kompleksi sentezlenerek, x-ışınları difraksiyon yöntemiyle karakterize edilmiş ve redoks özellikleri L, ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Cu(II) O²⁻ radikalının giderimine etkisi incelenmiştir. Kompleksin düşük antioksidan etkisi nedeni kompleksin yapısı ve elektrokimyasal özelliklerine bağlı olarak açıklanmıştır.

Li ve arkadaşları naringen-2-hidroksibenzoil hidrazon ligandının Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerini sentezleyerek, çeşitli spektroskopik yöntemler ile karakterize etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, ligand ve komplekslerinin *in vitro* şartlarında

antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin vitamin C gibi standart antioksidanlardan bile daha iyi aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Özellikle Cu(II) kompleksinin superoksit radikaline karşı önemli derecede aktivite gösterdiği ortaya konmuştur.

Bis(pirol-2-il-metilamin) içeren bakır(II) kompleksleri sentezlenerek, yapıları spektroskopik ve x-ışınları yöntemiyle aydınlatılarak, antioksidan özellikleri doğal Cu, Zn-SOD ile karşılaştırılarak Wang ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Ligand ve komplekslerin konsantrasyon değişimlerinin hidroksil ve superoksit radikal giderimine etkileri de bu çalışma da incelenmiştir. Bakır(II) iyonunun superoksit gideriminin de önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.

1,3-Propandiamin ile 2-tiyofen-karboksialdehidin reaksiyonuyla yeni bir seri Schiff bazı sentezlenerek bunların Cu(II) ile bir seri kompleksi sentezlenerek, karakterize edilmiş ve bunların antioksidan ve anti iltihap özellikleri *in vitro* ve *in vivo* şartlarda Pontiki ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Bakır komplekslerinin hepsi önemli derecede antioksidan ve anti iltihap aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada rapor edilen bir başka önemli ve dikkat çekici olay bazı bileşiklerin *in vivo* şartlarda *in vitro* şartlarda gösterdiklerinden daha iyi aktivite göstermeleridir. Ayrıca bu çalışmada bileşiklerin sterik, elektrokimyasal ve fizikokimyasal özelliklerinin de biyolojik aktivite yeteneklerine önemli derecede katkı yaptığı ortaya konmuştur.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

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

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi: ^1H NMR spektrumları Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü'nde bulunan Mercury-300BB model cihaz ile alınmıştır.

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

Elementel Analiz: Sentezi yapılan bileşiklerin elementel analizleri MAM TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

TGA: Sentezi yapılan bileşiklerin elementel analizleri MAM TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

UV-Visible Spektrofotometre: Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis spektrumları Muğla Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Shimadzu marka UV-1601 model UV-Vis spektrofotometre ile çekilmiştir.

Magnetik Susseptibilite: Komplekslerin magnetik susseptibiliteleri Muğla Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan Magway MSB Mk1 model Gouy magnetik susseptibilite terazisi ile yapılmıştır.

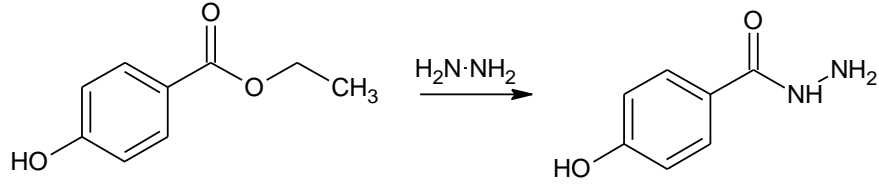
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

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

Ayrıca gerekli olan bazı ara maddeler de laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir.

3.2. Deneysel Bölüm

3.2.1. 4-Hidroksibenzohidrazin

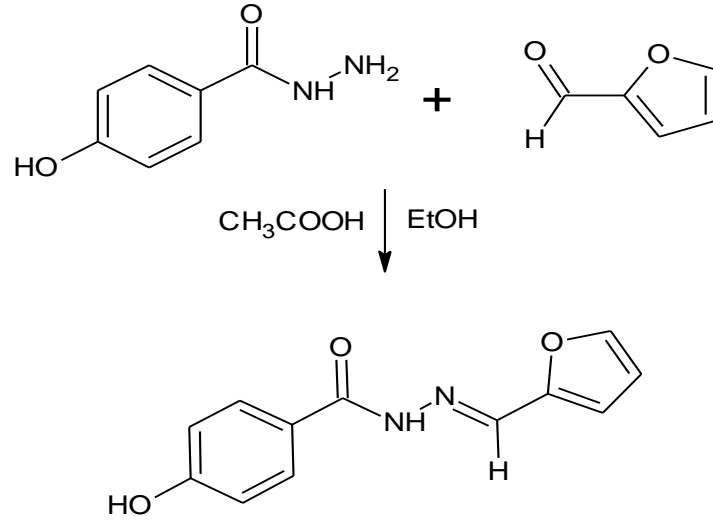


Şekil 3.1. 4-Hidroksibenzohidrazin reaksiyonu

10 g (0,06 mol) etil-4-hidroksibenzoat aşırı miktarda (15 ml) hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında yaklaşık 4-5 saat karıştırıldı. Elde edilen ürün süzülerek, saf su ile süzüntü nötr oluncaya kadar yıkandı (Şekil 3.1.).

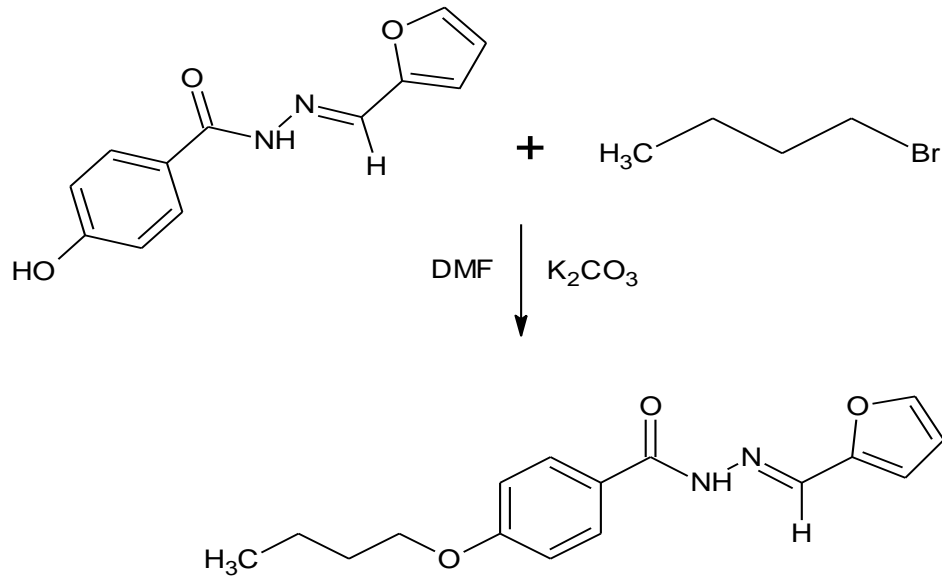
3.2.1.1. *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide (*HL*¹)

0,01 mol (0,96 g) furan-2-karbaldehitin 10 mL alkoldeki çözeltisi, 0,01 mol (1,52 g) 4-hidroksibenzohidrazinin ve iki damla asetik asit içeren etil alkol karışımına (10 mL) damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında yaklaşık 6 saat karıştırıldı. Ve oluşan berrak çözelti kristallenmeye bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek su ile yıkandı ve oda koşullarında kurutuldu (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. HL¹ ligandı sentez reaksiyonu

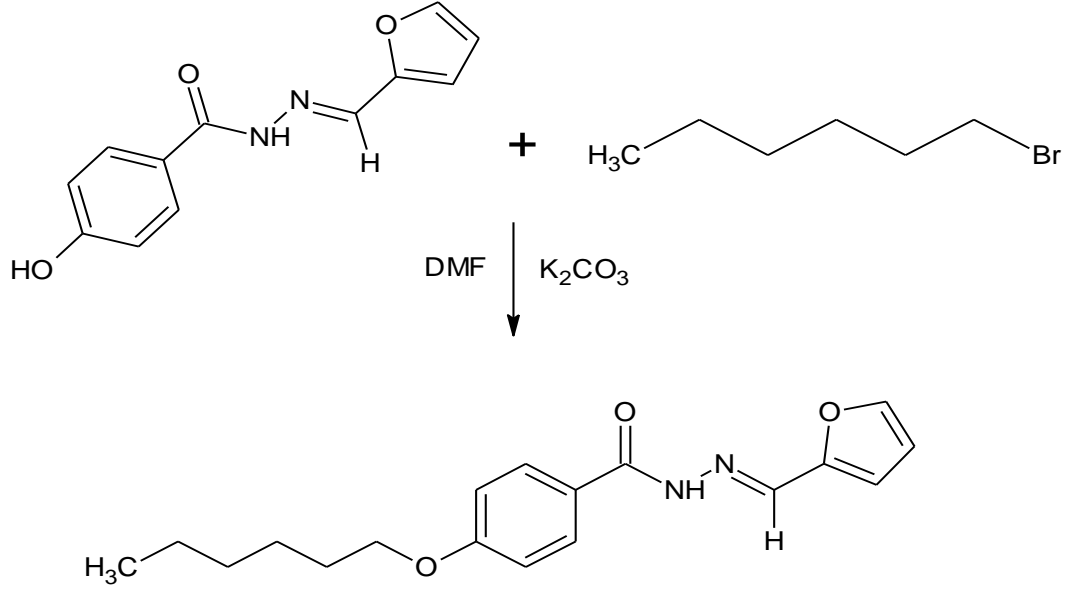
3.2.1.2. 4-butoxy-N'-[(E)-furan-2-ylmethylidene]benzohydrazide (HL²)



Şekil 3.3. HL² ligandı sentez reaksiyonu

0,01 mol (1,37 g) bütülbromür, 0,01 mol (2,30 g) *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide ve 0,01 mol (1,38 g) K₂CO₃ içeren 15 mL DMF karışımına damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra soğuk su ilave edilerek ürün çöktürüldü ve süzüldü. Su ve alkol ile yıkandıktan sonra aseton-suda kristallendirildi (Şekil 3.3.).

3.2.1.3. *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-(hexyloxy)benzohydrazide (*HL*³)

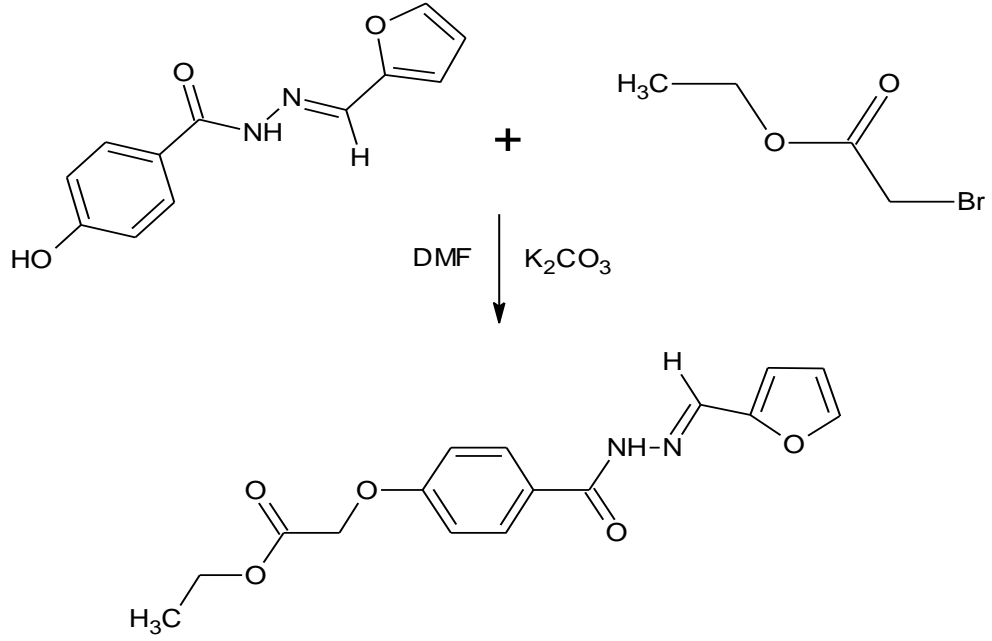


Şekil 3.4. *HL*³ ligandı sentez reaksiyonu

0,01 mol (1,37 g) hegzilbromür 0,01 mol (2,30 g) *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide ve 0,01 mol (1,38 g) K₂CO₃ içeren 15 mL DMF karışımına damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra soğuk su ilave edilerek ürün çöktürüldü ve süzüldü. Su ile yıkandıktan sonra etil alkolde kristallendirildi (Şekil 3.4.).

3.2.1.4. *Ethyl*(4-[(*E*)-2-(furan-2-ylmethylidene) hydrazinyl] carbonyl}phenoxy) acetate (*HL*⁴)

0,01 mol (1,37 g) etil-bromoasetat 0,01 mol (2,30 g) *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide ve 0,01 mol (1,38 g) K₂CO₃ içeren 15 mL DMF karışımına damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra soğuk su ilave edilerek ürün çöktürüldü ve süzüldü. Su ile yıkandıktan sonra etil alkolde kristallendirildi (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. HL⁴ ligandı sentez reaksiyonu

3.2.2. Komplekslerin sentezi

3.2.2.1. Cu(II) kompleksleri

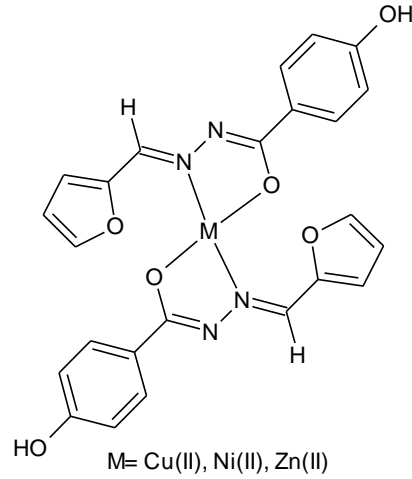
0,01 mol (2,30 gr HL¹, 2,86 gr HL², 3,14 g HL³, 3,16 g HL⁴) ligand 15 mL etanolde çözülerek üzerine 0,005 mol (0,99 gr) Cu(CH₃COO)₂ · H₂O' in 10 mL etil alkoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Oluşan kompleks süzüldü. Oda koşullarında kurutulduktan sonra suyla yıkandı.

3.2.2.1. Ni(II) kompleksleri

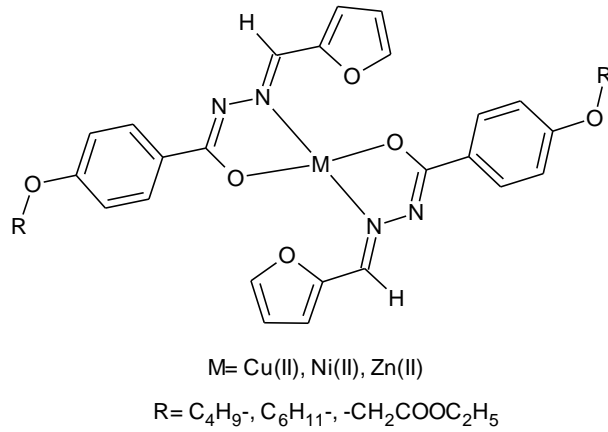
0,01 mol (2,30 gr HL¹, 2,86 gr HL², 3,14 g HL³, 3,16 g HL⁴) ligand 15 mL etanolde çözüldü. Üzerine 0,005 mol (1,24 gr) Ni(CH₃COO)₂ · 4H₂O' in 10 mL etil alkoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Oluşan kompleks süzüldü. Oda koşullarında kurutuldu ve sonrasında DMF-eterde karışımında kristallendirildi.

3.2.2.1. Zn(II) kompleksleri

0,01 mol (2,30 gr HL¹, 2,86 gr HL², 3,14 gr HL³, 3,16 gr HL⁴) ligand 15 mL etanolde çözülerek üzerine 0,005 mol (1,10 gr) Zn(CH₃COO)₂·2H₂O' ın 10 ml etil alkoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Oluşan berrak ürün süzüldü ve kristallenmeye bırakıldı. Çöken kompleksler süzülerek eter ile yıkandı.



Şekil 3.6. HL¹ ligandı komplekslerinin genel yapısı



Şekil 3.7. HL², HL³ ve HL⁴ ligandı komplekslerinin genel yapısı

3.2.3. DNA kesme deneyleri

Sentezlenen bileşiklerin DNA kesme özelliklerinin incelenmesinde üç farklı halkasal DNA vektörü (plazmit) kullanılmıştır. DNA kesme deneylerinde yüksek miktarda plazmit gerekmesi ve plazmitlerin laboratuvar ortamında çoğaltılarak kullanılması

maliyeti yüksek oranda düşürmesi nedeni ile plazmitler ticari olarak temin edildikten sonra laboratuvar ortamında çoğaltılıp saflaştırılarak kullanılmıştır.

3.2.3.1. Plazmitlerin çoğaltılması ve saflaştırılması

Ticari olarak temin edilen plazmitler ilk olarak bakteriyel hücre içerisine aktarılarak çoğaltılmıştır. Plazmitlerin çoğaltılmasında *Escherichia coli* bakterisinin novablue suşu kullanılmıştır. Novablue hücreleri ön işleme tabi tutularak öncelikle hücre duvarları zayıflatılmış (competant) ve plazmitin hücre içerisine girişi kolaylaştırılmıştır.

Competant hücre hazırlanması: -80°C’de gliserol stoğu olarak saklanan novablue hücreleri ilk olarak LB-agar (10 gram pepton, 5 gram maya, 10 gram NaCl, 15 gram agar/1 litre) katı besiyeri içeren petri üzerine öze yardımı ile çizilerek hücrelerin yeniden aktifleşmesi sağlanmıştır. Çizilen hücreler 1 gece 37 °C’de inkübe edilerek çoğalmaları sağlanmış ve ardından 10 ml’ lik sıvı LB içerisine ekilerek 250 rpm ve 37 °C’ de 1 gece inkübe edilmişlerdir. İnkübasyon süresinin ardından; hücre konsantrasyonu 1:100 seyreltilerek taze LB besiyerine aktarılmıştır. Hücreler yeni kültür ortamında OD600: 0,3-0,4 konsantrasyonuna kadar 250 rpm ve 37 °C’ de inkübe edilmişlerdir. İstenen konsantrasyona gelmiş olan hücreler 10 dakika 1000 xg, 4 °C’de santrifüj edilmiş ve çöktürülen hücreler ilk hacmin 1:10’ u kadar 1xTSS (%10 PEG, %5 DMSO, 35 mM MgSO₄, pH:6,5) çözeltisi içerisinde buz üzerinde çözülerek 200 µl’ lik hacimlere ayrılarak -80 °C de saklanmışlardır.

Plazmitlerin hücre içerisine aktarılması: kimyasal işlem yardımı ile hücre duvarı zayıflatılmış olan hücreler içerisine plazmitler ısıl şok uygulanarak aktarılmıştır. Bu işlemde öncelikle ticari olarak temin edilen plazmit ve competant hücre buz üzerinde 20 dakika inkübe edilerek çözünmeleri sağlanmış ve ardından 1 µl plazmid hücreler içerisine ilave edilerek 20 dakika daha karışım buz üzerinde bekletilmiştir.

20 dakika sonucunda buz üzerinde bekletilen karışım 42 °C sıcaklıktaki su banyosunda 90 saniye ısıl şoka tabi tutularak plasmitin hücre içerisine aktarımı sağlanmıştır. Su banyosundaki işlem sonrası karışım içerisine 500 µl LB ilave edilerek 1 saat süre ile 37 °C’ de çalkalanarak inkübe edilmiştir. 1 saat süre sonunda hücreler 1 dakika 2000 xg’ de santrifüjlenmiş ve çöktürülen hücreler drigaski spatülü

yardımı ile plazmidin içerdiği rezistans gene uygun antibiyotik içeren petri LB-agar besiyeri üzerine ekilmişlerdir.

Hücreler 1 gece 37 °C' de inkübasyona bırakılmış ve ardından tek koloni ekimi ile sıvı besiyerine aktarılmışlardır. 1 gece 37 °C' de sıvı besiyerinde büyütülen hücrelerin gliserol stoğu alınarak -80 °C'de saklanmışlardır.

Plazmitlerin çoğaltılması ve izolasyonu: hücre içerisine aktararak -80 °C' de saklanan hedef plazmiti içeren Novablue hücrelerinden çizim yöntemi ile ekim yapıp 1 gece 37 °C' de inkübe edilerek hücreler aktive edilmiştir. Ertesi gün tek koloni ekimi ile 10 ml'lik seçici antibiyotik içeren sıvı LB besi yerlerine inoküle edilen hücreler 1 gece, 250 rpm ve 37 °C' de büyütüldükten sonra 10 dakika 5000 xg' de santrifüjlenerek çöktürülmüşlerdir. Çöktürülen hücreler Omega plazmid izolasyon kitinin içerdiği prosedüre uygun olarak saflaştırılmıştır. Saflaştırılan plazmitlere Agaroz jel elektroforezi uygulanarak saflıkları kontrol edilmiştir. Bunun yanında UV-spektrofotometresi yardımı ile 260/280 nm absorbans değerleri oranı incelenerek protein ve RNA kontaminasyonu içermedikleri tespit edilmiştir.

Agaroz jel elektroforez: sentezlenen bileşiklerin DNA kesme aktiviteleri ve plazmitlerin saflıklarının incelenmesinde agaroz jel elektroforezi yöntemi kullanılmıştır. Tüm agaroz jelleri %1' lik olarak ve Tris-asetik asit-edta (TAE; 40 mM Tris-asetat, 1 mM EDTA) tampon çözeltisi içerisinde 1 gram/100 ml garoz içerecek şekilde hazırlanmıştır ve 5 µl EB (10 mg/ml) eklenerek UV ışık altında görüntülenmelerine imkân sağlanmıştır. Tüm jeller 70 voltta 1 saat yürütülmüş ve yürütülen jeller UV ışık altında görüntülenerek fotoğraflandırılmışlardır.

Kesme reaksiyonlarının hazırlanması: çeşitli komplekslerin DNA ile reaksiyon vermeleri için gerekli olan optimum koşullar farklıdır. Bu nedenle önceki çalışmalarda sentezlenen çeşitli 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. Yapılan çalışmalarda öncelikle uygun pH ve çözelti konsantrasyonu tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar ve denemeler sonucunda kesme reaksiyonları için pH: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.

Çalışmalarda öncelikle ilk olarak DNA kesme aktivitesi saptanan 1,10-Fenantrolin' in Cu(II) kompleksi kullanılarak koşullar optimize edilmiş ve çeşitli sentezlerin kesme aktiviteleri incelenmiştir. Ön optimizasyon çalışmaları sonrasında uygun reaksiyon koşullarının; 7 µL plazmid DNA, 7 µL (ve 14 µL) sentez ürünü (2 mM sentez DMF içerisinde çözülmüş), 5 µL Hidrojen peroksit (5 mM) ve 11 (ve 4) µL Tris tamponu (100 mM Tris, pH 8) 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.

3.2.4. DNA bağlanma deneyleri

DNA bağlanma deneylerinin yapılabilmesi için uygun metod UV-absorpsiyon metodu olarak belirlenmiştir. 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= 7.3' 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 5 mM tris ((tris-hidroksimetil)-aminometan) ve 50 mM NaCl içeren ve pH'ı HCl ile 7.3 'e 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 cm⁻¹ ve 260 nm dalga boyunda molar derişimi spektrofotometrik olarak 1mM olarak belirlenmiştir. Tampon çözelti içerisinde CT-DNA'nın UV-visible 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 gösterir.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin DMF içinde 1×10⁻³ M stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerin UV-absorpsiyon spektrumları alınırken tris-HCl tamponu (5 mM tris-HCl, 50 mM NaCl; pH=7.3) içinde gerekli seyreltmeler yapılmış ve bunun sonrasında spektrumları alınmıştır.

Absorpsiyon titrasyon deneyleri, ligand derişiminin sabit tutulup, CT-DNA'nın derişiminin kademeli olarak artırılması prensibine dayanarak yapılmıştır. Absorpsiyon spektrumları ölçülürken her bir ligandın seyreltilmiş 400 µL çözeltisine 7 µL (20 µM) CT-DNA ilave edilerek, bu işleme toplam CT-DNA derişimi 100 µM oluncaya kadar spektrumların alınmasına devam edilmiştir.

Elde edilen sonuçlardan aşağıdaki eşitlik gereğince her bir DNA konsantrasyonuna ([DNA]) karşı [DNA]/(e_a-e_f) değerleri grafiğe geçirilmiştir. Grafikten elde edilen doğrunun eğimi 1/(e_b-e_f)' yi, kesim noktası ise 1/K_b(e_b-e_f) olarak bulunmuş ve iki değer birbirine oranlanarak bağlanma sabitleri K_b hesaplanmıştır (Denklem 3.2.). Bu eşitlikte e_f, serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını, e_b, tam bağlı bileşiğin sönüm katsayısını, e_a ise A/[M]' yi ifade eder.

$$[\text{DNA}]/(e_a - e_f) = [\text{DNA}]/(e_b - e_f) + 1/K_b(e_b - e_f) \quad (3.1)$$

Absorbans şiddetindeki değişim ise yüzde oranlarıyla verilmiş ve Denklem 3.2.' deki 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.

$$\%H = [(A_i - A_s) / (A_i)] \times 100 \quad (3.2)$$

3.2.5. Antioksidan aktivite deneyleri

Örneklerin toplam antioksidan aktivitelerinin hesaplanmasında bir diger yöntem olarak ABTS metodu ile antioksidan aktivitesi yöntemi kullanılmıştır (Wettasinghe vd., 2002; Mathew ve Abraham, 2006a). Yöntem 3 deney tekrarıyla uygulanmış, elde edilen sonuçların absorbans degerleri çift ısınlı UV-Visible spektrofotometresiyle ölçülmüştür. Örneklerin sonuçlarının ifade edilmesinde Troloks esitliginden yararlanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Hidrazon grubu içeren yeni Schiff bazları ve bu ligandların Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) metal iyonları ile komplekslerinin sentezlenmesi amacıyla yapılan çalışmada 4 yeni Schiff bazı ve 12 metal kompleksi sentezlenmiştir. Çıkış maddesi olarak alınan 4-hidroksibenzohidrazin, furan-2-karbaldehit ile tepkimeye sokularak *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-hydroxybenzohydrazide (HL¹) sentezlenmiş ve daha sonra bu maddenin sırasıyla bromobütan, bromohegzan ve etil-bromoasetat ile reaksiyonu sonucu 4-butoxy-*N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]benzohydrazide (HL²), *N'*-[(*E*)-furan-2-ylmethylidene]-4-(hexyloxy)benzohydrazide (HL³) ve ethyl (4-[(2*E*)-2-(furan-2-ylmethylidene)hydrazinyl]carbonyl}phenoxy)acetate (HL⁴) sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının Cu(II) asetat, Ni(II) asetat ve Zn(II) asetat ile kompleksleri elde edilmiştir.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, UV-Vis spektroskopisi, elementel analiz ve magnetik susseptibilite ölçümleriyle aydınlatılmıştır. Analiz bulguları ve literatür bilgileri dikkate alınarak ligandlar ve kompleksler için yapısal formüller önerilmiştir.

4.1. Erime Noktası, Renk ve Verim

Sentezlenen bileşiklerin; erime noktaları, renkleri, verimleri ve magnetik momentleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çizelge. 4.1.'de görüldüğü gibi sentez verimlerin dağılım aralığı %68-%87 arasındır. Kompleksler %87 gibi yüksek verimle elde edilirken ligandlar ise % 68' e kadar düşen verimlerle sentezlenmiştir. Komplekslerin Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin erime noktaları, ligandlardan yüksek çıkarken Zn(II) kompleksleri ise yakın ya da daha düşük çıkmıştır.

Çizelge 4.1. Ligandların ve komplekslerinin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bileşik	Magnetik Moment (μ_B)	Renk	E.N. (Boz.) $^{\circ}C$	Verim %
HL ¹	-	Koyu Kahverengi	236	82
[Cu(L ¹) ₂]	1,69	Koyu Yeşil	308	80
[Ni(L ¹) ₂]	Dia	Kırmızı	385	87
[Zn(L ¹) ₂]	Dia	Krem	230	72
HL ²	-	Krem	163	69
[Cu(L ²) ₂]	1,72	Koyu Yeşil	187	78
[Ni(L ²) ₂]	Dia	Turuncu	338	82
[Zn(L ²) ₂]	Dia	Beyaz	153	71
HL ³	-	Kahverengi	168	68
[Cu(L ³) ₂]	1,71	Yeşil	125	79
[Ni(L ³) ₂]	Dia	Kırmızı	340	84
[Zn(L ³) ₂]	Dia	Krem	162	73
HL ⁴	-	Açık Kahverengi	144	71
[Cu(L ⁴) ₂]	1,75	Kahverengi	268	81
[Ni(L ⁴) ₂]	Dia	Turuncu	293	87
[Zn(L ⁴) ₂]	Dia	Krem	153	75

4.2. Magnetik Susseptibilite

Komplekslerin oda sıcaklığında alınan magnetik moment değerleri Çizelge 4.1.' de verilmiştir. Çizelgedeki verilerden görüldüğü gibi Cu(II) komplekslerinin magnetik moment değerleri 1,69–1,75 μ_B arasında değişmektedir. Bu değerler d⁹ yapılı bir tane Cu(II) katyonunu içeren komplekslerin sahip olduğu magnetik moment değeri (1,73 μ_B) ile uyumludur.

Ligandların d⁸ yapılı Ni(II) ve d¹⁰ yapılı Zn(II) komplekslerinin magnetik susseptibilite değerleri negatif çıkması bu komplekslerin diamagnetik olduğunu göstermektedirler. Magnetik özelliklerinden çıkan bu sonuç d⁸ yapılı Ni(II) katyonuna sahip kare düzlem komplekslerin magnetik moment değerleriyle uyumludur.

4.3. Elementel Analiz

Sentezlenen ligandların karbon miktarlarının dağılım aralığı % 60.75–68.76, hidrojen miktarlarının dağılım aralığı % 4.38 – 7.05, azot miktarlarının dağılım aralığı % 8.86 – 12.17 arasında hesaplanmıştır. Sentezlenen komplekslerin ise karbon miktarlarının dağılım aralığı % 55.03 – 63.08, hidrojen miktarlarının dağılım aralığı % 3.46 – 6.18, azot miktarlarının dağılım aralığı % 8.05 – 10.84 arasında hesaplanmıştır. Elementel

analiz sonucu bulunan karbon, hidrojen ve azot miktarları aynı çizelgede verilmiştir. Bu çizelge incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin elementel analiz bulguları, hesaplanan C, H ve N miktarlarına çok yakın oldukları gözlenecektir.

Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklerin element analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	M.A.	Hesaplanan % (Bulunan)		
			C	H	N
HL¹	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	230,2	62,61 (63,05)	4,38 (4,30)	12,17 (12,28)
[Cu(L ¹) ₂]	C ₂₄ H ₂₀ CuN ₄ O ₇	540,0	53,33 (52,81)	3,70 (3,98)	10,37 (10,50)
[Ni(L ¹) ₂]	C ₂₄ H ₁₈ NiN ₄ O ₆	517,1	55,74 (55,29)	3,51 (3,48)	10,84 (10,35)
[Zn(L ¹) ₂]	C ₂₄ H ₁₈ ZnN ₄ O ₆	523,8	55,03 (56,20)	3,46 (3,62)	10,70 (10,38)
HL²	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃	286,3	67,12 (67,72)	6,34 (5,98)	9,78 (9,49)
[Cu(L ²) ₂]	C ₃₂ H ₃₆ CuN ₄ O ₇	652,18	58,88 (58,13)	5,52 (5,29)	8,59 (8,03)
[Ni(L ²) ₂]	C ₃₂ H ₃₄ NiN ₄ O ₆	629,3	61,07 (60,83)	5,45 (6,04)	8,90 (8,71)
[Zn(HL ²) ₂]	C ₃₂ H ₃₄ ZnN ₄ O ₆	636,0	60,43 (61,17)	5,39 (5,85)	8,81 (8,89)
HL³	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃	314,4	68,76 (69,26)	7,05 (7,38)	8,91 (9,07)
[Cu(L ³) ₂]	C ₃₆ H ₄₄ CuN ₄ O ₇	708,3	60,99 (60,49)	6,21 (6,13)	7,91 (7,77)
[Ni(L ³) ₂]	C ₃₆ H ₄₂ NiN ₄ O ₆	685,4	63,08 (62,79)	6,18 (5,87)	8,17 (8,10)
[Zn(L ³) ₂]	C ₃₆ H ₄₂ ZnN ₄ O ₆	692,2	62,46 (62,71)	6,12 (6,57)	8,09 (8,64)
HL⁴	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	316,3	60,75 (61,37)	5,10 (5,69)	8,86 (9,12)
[Cu(L ⁴) ₂]	C ₃₂ H ₃₂ CuN ₄ O ₁₁	712,2	53,92 (53,29)	4,49 (4,25)	7,86 (7,61)
[Ni(L ⁴) ₂]	C ₃₂ H ₃₀ NiN ₄ O ₁₀	689,3	55,76 (55,41)	4,39 (4,14)	8,13 (8,07)
[Zn(L ⁴) ₂]	C ₃₂ H ₃₀ ZnN ₄ O ₁₀	696,0	55,22 (55,98)	4,34 (4,62)	8,05 (8,65)

4.4. Termogravimetrik Analiz

Komplekslerin termogravimetrik analiz grafikleri incelendiğinde Cu(II) komplekslerinde iki basamak, Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinde ise tek basamakta termal bozunma meydana geldiği görülmektedir. Cu(II) komplekslerinin ilk bozunma basamağı, kütlece %3,5 oranında ve 100-140 °C civarlarında meydana gelmektedir. Bozunma sıcaklığı ve kütle kaybı incelendiğinde bu basamakta yapıdan kristal suyunun ayrıldığı görülmektedir. İkinci bozunma basamağı ise yaklaşık 340 °C' civarlarında meydana gelen kompleksin bozunma basamağıdır. Bu basamaktan sonra, ortamda genellikle bakır oksit olarak bulunan bakır kalıntıları mevcuttur. Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin tek basamakta gerçekleşen kompleks bozunma basamağı yaklaşık %70-%75 oranına denk gelen bir kütle kaybına tekabül eder. Cu(II) komplekslerindeki su kaybına Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinde rastlanmadığından yapılarında kristal suyu bulunmadığı düşünülmektedir. Bu

komplekslerde de metal oksit kalıntılarının son ürün olarak ortaya çıktığını görmekteyiz.

4.5. Spektral Analiz

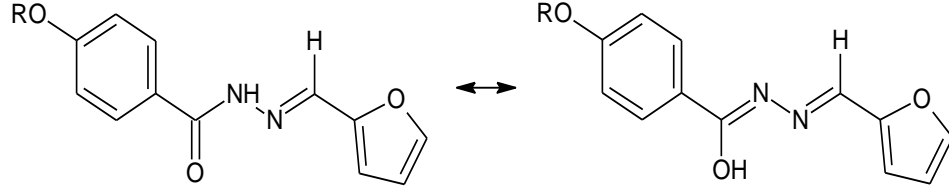
4.5.1. IR spektrumları

Sentezlenen yeni bileşiklerin kızıl ötesi (IR) spektrumları değerlendirilerek toplu halde Çizelge 4.3. 'de verilmiştir. Ligandların tümünde görülen 1605 ile 1609 cm^{-1} arasında değişen gerilme titreşimleri, amid I $\nu(\text{C}=\text{N})$ grubuna ait pikleridir. Ligandlarda diğer bir karakteristik pik olan $\nu(\text{C}=\text{O})$ grubu, 1634 ile 1647 cm^{-1} arasında değişen şiddetli pikler göstermiştir. 3238 ile 3271 cm^{-1} civarlarında çıkan pikler yapıdaki $\nu(\text{N-H})$ grubuna ait gerilme piklerine aittir. Bu pikler Schiff bazı reaksiyonlarının başarıyla gerçekleştirilip yeni arilhidrazonlar elde edildiğinin delilidir.

HL^1 ligandının karakteristik piki olan OH gerilme pikleri 3246 cm^{-1} civarlarında geniş bir band olarak ortaya çıkmıştır. Öte yandan bu bileşiğin bütil ve hegzil bromür ve etil bromoasetat ile tepkimesiyle meydana gelen HL^2 , HL^3 ve HL^4 ligandlarının IR spektrumlarında OH gerilme piklerinin kaybolmuş ve 1250 cm^{-1} civarlarında C-O-C bağına ait simetrik ve asitmerik gerilme pikleri şiddetli birer pik olarak ortaya çıkmıştır. Bunun yanında HL^1 ligandında gözlemlenemeyen NH gerilme bandı, diğer ligandlarda OH bağına ait pikin kaybolmasıyla daha net bir şekilde gözlemlenmiştir. Bu pikler sırasıyla HL^2 , HL^3 ve HL^4 ligandları için 3238, 3260 ve 3271 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. HL^2 ve HL^3 ligandlarına ait alifatik C-H gerilme pikleri 2850 ile 2950 cm^{-1} civarlarında görülmüştür. Ester grubunun bağlanmasıyla oluşan HL^4 bileşiğinin IR spektrumunda 1766 cm^{-1} gözlemlenen şiddetli pik ester grubunun karbonil grubuna ait karakteristik piktir. Yine aynı gruptaki alifatik C-H gerilme pikleri 2953-2869 cm^{-1} civarlarında ortaya çıkmıştır.

Komplekslerin IR spektrumları ile ligandların IR spektrumları karşılaştırıldığında oldukça farklılık görülmektedir. Serbest ligandların IR spektrumlarında gözlemlenen amid I, $\nu(\text{C}=\text{N})$ imin, amid II ve NH gerilme bandları komplekslerin IR

spektrumlarında gözlemlenmemiştir. Öte yandan komplekslerin IR spektrumlarında 1604- 1608 cm^{-1} arasında yeni bir pik görülmüştür. Bu durum ligandların koordinasyon esnasında NH protonlarını karbonil grubuna kaydırarak enol formuna dönüştüklerini göstermektedir.



Şekil 4.1. Ligandların keto-enol form dönüşümü

Yeni açilhidrazonların deprotonasyon sonucu enolik oksijen ve azometin azotundan koordinasyona girdiğini düşünmekteyiz. 1604 ve 1608 cm^{-1} arasında ortaya çıkan yeni şiddetli tek pikler serbest ligandlardaki C=N grubuna ait bandlar ile bandlar ile koordinasyon esnasında ligandların enol formuna dönüşmesiyle oluşan ikinci C=N grubunun bandlarının çakışmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil 4.1.). Komplekslerin IR spektrumları, sentezlenen yeni açilhidrazonların monoanyonik O, N- iki dişli ligand olarak davrandıklarını göstermektedir. HL^1 ligandının komplekslerinde 3242- 3480 cm^{-1} arasında gözlemlenen pikler OH grubuna aittir ve bu grubunun koordinasyona girmediğini gösterir.

Çizelge 4.3. Ligandların ve komplekslerinin bazı karakteristik IR değerleri (cm^{-1})

Bileşik	-OH	$\nu(\text{N-H})$	(Ar-H)	Alif. H	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N-N=C})$	$\nu(\text{C=N})$	C-O
HL^1	3246	-	-	-	1634	-	1605	1234
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$	3480	-	-	-	-	1608	-	1236
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$	3479	-	-	-	-	1608	-	1237
$[\text{Zn}(\text{L}^1)_2]$	3242	-	-	-	-	1605	-	1237
HL^2	-	3238	-	2958- 2872	1644	-	1606	1251- 1178
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$	-	-	-	2956- 2870	-	1604	-	1246- 1189
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$	-	-	-	2954- 2870	-	1604	-	1246- 1191
$[\text{Zn}(\text{L}^2)_2]$	-	-	-	2957- 2872	-	1605	-	1246- 1173
HL^3	-	3260	-	2929- 2865	1645	-	1609	1256- 1185
$[\text{Cu}(\text{L}^3)_2]$	-	-	-	2927- 2858	-	1606	-	1245- 1190
$[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$	-	-	-	2926- 2857	-	1604	-	1246- 1190

Çizelge 4.3. (devam)

[Zn(L ³) ₂]	-	-	-	2918- 2854	-	1608	-	1256- 1178
HL ⁴	-	3271	-	2953- 2869	1766 ve 1647	-	1608	1252- 1213- 1189
[Cu(L ⁴) ₂]	-	-	-	2953	1743	1607	-	1257- 1204- 1175
[Ni(L ⁴) ₂]	-	-	-	2987	1741	1604	-	1237- 1199- 1172
[Zn(L ⁴) ₂]	-	-	-	2978	1755	1606	-	1258- 1206- 1176

4.5.2. ¹H-NMR spektrumları

Sentezlenen yeni hidrazon Schiff bazlarının (HL¹, HL², HL³, HL⁴) bileşiklerinin CDCl₃'de alınan ¹H-NMR spektrumları değerlendirilerek Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

HL¹ ligandına ait spektrumda 10,24 ppm' de singlet olarak görülen kimyasal kayma değeri yapıdaki hidroksil (-OH) protonuna aittir. 11,75 ppm' de çıkan diğer singlet pik ise yapıdaki karakteristik (-NH) hidrojenine ait piktir. (-N=CH) grubundaki hidrojen beklenildiği gibi yüksek kimyasal kayma değeri göstermiş ve 8,42 ppm' de singlet olarak çıkmıştır. Benzen halkasındaki hidrojen grupları 1,4 pozisyonun dolu olması sebebiyle ikişer hidrojenlik dubletler halinde gözlenmiş ve değerleri çizelgede gösterilmiştir. Furfural halkasındaki hidrojenlerin karakteristik kimyasal kayma değerleri yine Çizelge 4.4.' de verilmiştir.

HL¹ ligandına bütil ve hegzil gruplarının bağlanmasıyla oluşan HL² ve HL³ ligandlarının spektrumlarına bakıldığında -OH protonlarına ait piklerin kaybolduğu gözlemlenmiştir. HL² ligandının ¹H-NMR spektrumunda 11,93 ppm' de ortaya çıkan singlet pikin NH protonuna ait olduğu düşünülmektedir. Öte yandan HL³ ligandında NH protonuna ait pik 11,50 ppm' de gözlemlenmiştir. -N=CH grubundaki protonların kimyasal kayma değerlerinin 8,64 ve 8,58 ppm olduğu görülmüştür. Her iki bileşikte de fenil halkasına bağlı -OCH₂ grubu hidrojenleri daha yüksek kimyasal kayma değerleriyle 3,84 ve 3,85 ppm' de triplet olarak gözlenmiştir. Bunun yanında HL³ ligandında yan yana olan üç CH₂ grubunun kimyasal kayma değerleri birbirine yakın olduğundan çakışmış ve tam değerler verilememiştir. HL¹ ligandında olduğu gibi benzen halkasındaki hidrojenler ikişer hidrojenlik dubletler vermiştir.

Ester grubu içeren HL⁴ ligandı 11,25 ppm' de -NH protonuna ait pik singlet olarak gözlemlenmiştir. Bu bileşikte de -OH protonuna ait kimyasal kayma değerine rastlanmamıştır. Diğer ligandlarda olduğu gibi -N=CH grubu ait proton 8,47 ppm' de bir singlet olarak ortaya çıkmıştır. Fenil halkasına komşu -OCH₂ grubu 4,59 ppm'de bir singlet olarak ortaya çıkarken ester grubuna komşu -OCH₂ protonları ise 4,24 ppm' de komşu olduğu diğer -CH₃ grubunun etkisiyle bir quartet olarak ortaya çıkmıştır. -CH₃ grubu ise beklenildiği gibi kimyasal kayma değeri 1,27 ppm olan bir triplet meydana getirmiştir. HL⁴ ligandının diğer karakteristik kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.4.' de verilmiştir.

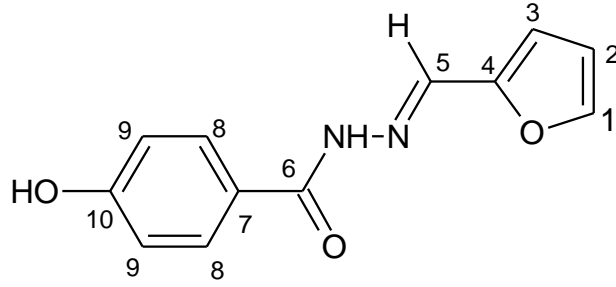
Çizelge 4.4. Ligandların bazı karakteristik ¹H-NMR değerleri (δppm)

	HL ¹	HL ²	HL ³	HL ⁴
-OH	10,24 (s, H)	-	-	-
HC=N	8,42 (s, H)	8,64 (s, H)	8,58 (s, H)	8,47 (s, H)
(Ar-H)	7,90 ve 6,81 (dd, 4H, (J ₁ =8,49; J ₂ =8,79)	8,32 ve 6,76 (dd, 4H) (J ₁ =8,79; J ₂ =8,49)	7,97 ve 6,77 (dd, 4H, (J ₁ =8,79; J ₂ =8,49)	7,91 ve 6,82 (dd, 4H) (J ₁ =7,91; J ₂ =8,20)
(Ar-H) (Furfural)	7,48; 6,91; 6,35 (sdq, 3H)	7,24; 6,52; 6,25 (dds, 3H)	7,47; 6,75; 6,45 (qdq, 3H)	7,29; 6,60; 6,33 (dds, 3H)
-NH	11,75 (s, H)	11,93 (s, H)	11,50 (s, H)	11,25 (s, H)
-OCH ₂	-	3,84 (t, 2H) (J ₁ =6,30)	3,85 (t, 2H) (J ₁ =6,15)	4,59 ve 4,24 (s, 2H; q, 2H) (J ₁ =7,13)
-CH ₂	-	1,70 (m, 2H) (J ₁ =7,32)	1,73 (m, 2H) (J ₁ =7,03)	-
-CH ₂	-	1,51 (m, 2H) (J ₁ =7,42)	1,41; 1,34; 1,26 (m, 6H)	-
-CH ₂	-	-	-	-
-CH ₂	-	-	-	-
-CH ₃	-	0,93 (t, 3H) (J ₁ =7,32)	0,89 (t, 3H) (J ₁ =6,74)	1,27 (t, 3H) (J ₁ =7,03)

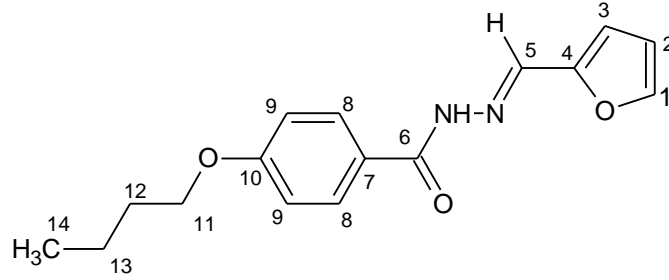
4.5.3. ¹³C-NMR spektrumları

Sentezlenen yeni hidrazon Schiff bazlarının (HL¹, HL², HL³, HL⁴) ¹³C-NMR (Decoupled) spektrumları değerlendirilerek gözlenen karakteristik pikler Çizelge 4.5.'de verilmiştir. Tüm ligandlara ait karbonil grubu (C6) karakteristik kimyasal kayma değerleri 163,7 ile 164,7 ppm arasında gözlenmektedir. Bu gruba yakın bir değerde çıkması beklenen -N=CH grubu (C5) 160,7 ile 162,3 ppm arasında değişen değerler göstermiştir. Ayrıca tüm ligandlarda fenoksi oksijeninin bağlı olduğu 10

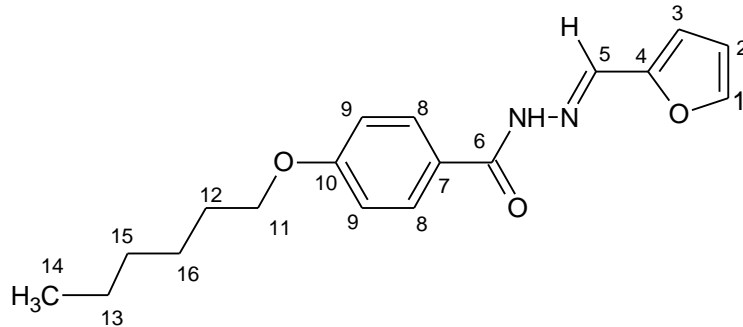
numaralı karbona ait pikler ise 137,6 ile 138,9 ppm' de ortaya çıkmıştır. Benzen halkasındaki 8 ve 9 numaralı karbonlar beklenildiği gibi yüksek alanda çıkmış ve değerler çizelgede verilmiştir. Temel yapıdaki karbonil grubuna (-C=O) komşu 7 numaralı karbon 130,0 ile 130,4 ppm arasında kimyasal kayma değerleri göstermiştir (Şekil 4.2.). Yine furfural halkasındaki 1, 2 ve 3 numaralı karbonlar komşu gruplarının etkisiyle değişken değerler göstermiş ve kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.5.' de verilmiştir.



Şekil 4.2. HL¹ bileşiğinin yapısı



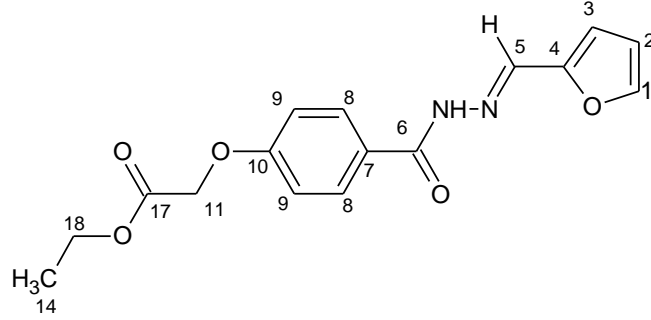
Şekil 4.3. HL² bileşiğinin yapısı



Şekil 4.4. HL³ bileşiğinin yapısı

HL² ve HL³ ligandlarının yapısına (Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.) bağlı bulunan bütül ve hegzil grupları alifatik karbonları düşük kimyasal kayma değerleri göstermektedir.

Ancak fenil halkasına yaklaştıkça yüksek değerler sergilemiştir. 11 numaralı karbon atomunun kimyasal kayma değerleri sırasıyla 67,9 ve 68,3 ppm' dir.



Şekil 4.5. HL⁴ bileşiğinin yapısı

HL⁴ ligandına bağlı ester grubu sebebiyle 17 numaralı karbonil grubu (-C=O) karbonu (Şekil 4.5.) 168,7 ppm gibi yüksek bir kimyasal kayma değeri göstermiştir. Ester oksijenine bağlı 18 numaralı -CH₂ grubu ise bu grubun etkisiyle 61,8 ppm' de gözlenmiştir.

Çizelge 4.5. Sentezlenen bileşiklerin ¹³C-NMR (Decoupled) spektrum verileri (ppm)

No	HL ¹	HL ²	HL ³	HL ⁴
C1	145,6	144,4	144,5	144,7
C2	124,4	125,1	124,9	126,6
C3	115,8	114,3	114,3	114,5
C4	150,3	150,0	149,9	149,8
C5	161,5	162,3	162,3	160,7
C6	163,7	165,2	165,1	164,7
C7	130,4	130,1	130,0	130,0
C8	112,8	111,9	111,9	112,1
C9	124,4	113,6	113,7	113,6
C10	137,6	138,9	138,7	138,9
C11	-	67,9	68,3	65,3
C12	-	31,4	31,8	-
C13	-	19,4	22,8	-
C14	-	14,1	14,3	14,3
C15	-	-	29,3	-
C16	-	-	25,9	-
C17	-	-	-	168,7
C18	-	-	-	61,8

4.5.4. UV-Vis spektrumları

Sentezlenen dört yeni ligand (HL¹, HL², HL³, HL⁴) ve komplekslerinin DMF' li ortamda UV-vis. spektrumları alınmış ve değerleri Çizelge 4.6.' da verilmistir.

Ligandların 300 ile 320 nm arasında gözlenen bantlarının n- π^* geçişlerine ait olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tüm kompleks ve ligantlarda 220 nm' de civarlarında çıkmış olan şiddetli pik $\sigma-\sigma^*$ geçişlerine ait bantlardır. Ligandların ve komplekslerin UV-vis. spektrumları karşılaştırıldığında spektrumlar arasında farklar gözlenmektedir.

HL¹ ligandının n- π^* geçişlerine ait olan 316,5 nm' de çıkan pikin, Cu(II) kompleksinde 302 nm' ye, Ni(II) ve Zn(II) kompleksinde ise 315,5 nm' ye kaydığı görülmüştür. Bunun yanında Cu(II) komplekslerinde gözlemlenen 395,5 nm civarındaki piklerin görünür bölgeye kayan geniş yük-transfer geçişlerine ait olduğu düşünülmektedir. Fakat bu pik, Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinde gözlenemiştir. Ayrıca her üç komplekste de gözlenen 260 nm civarındaki bantlar ise muhtemelen $\pi-\pi^*$ geçişlerine aittir.

HL² ve HL³ ligandlarının komplekslerinin spektrumları incelendiğinde ise yine aynı şekilde 315,5 nm' deki n- π^* geçiş piklerinin Zn(II) kompleksinde daha belirgin şekilde kaydığı bunun yanında Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinde ise şiddetinin de azalarak kaydığı gözlenmiştir. Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinde 400-405 nm aralığındaki bantlar yine yük-transfer geçişlerine ait piklerdir. Bu pik Zn(II) komplekslerinde gözlemlenememiştir.

Tüm komplekslerde olduğu gibi HL⁴ ligandının kompleksinde de 314 nm'de çıkan pik Cu(II), ve Zn(II) komplekslerinde sırasıyla 313,5, 305,5 nm' ye kaymıştır. Ni(II) kompleksinde ise bu pik kaybolmuştur. Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin 390,5 ve 405,5 nm' de çıkan yük-transfer geçişlerine ait pikler Zn(II) kompleksinde görülememiştir.

Çizelge 4.6. Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumu verileri

No:	Bileşik	Çözücü	Dalgaboyu (nm.)
1	HL ₁	DMF	316,50 ve 221,50
2	[Cu(L ¹) ₂]	DMF	395,50, 351,50, 302,00, 269,00 ve 220,50
3	[Ni(L ¹) ₂]	DMF	315,50, 262,00 ve 220,00
4	[Zn(L ¹) ₂]	DMF	315,50, 262,00 ve 220,00
5	HL ²	DMF	315,50 ve 222,00
6	[Cu(L ²) ₂]	DMF	400,50, 338,00 ve 221,00
7	[Ni(L ²) ₂]	DMF	404,50, 374,00, 320,00 ve 218,50
8	[Zn(L ²) ₂]	DMF	305,00 ve 222,00
9	HL ³	DMF	315,50 ve 221,50
10	[Cu(L ³) ₂]	DMF	402,50, 316,50 ve 222,50
11	[Ni(L ³) ₂]	DMF	405,50, 374,50, 318,50 ve 219,00
12	[Zn(L ³) ₂]	DMF	309,50 ve 222,50

Çizelge 4.6. (devam)

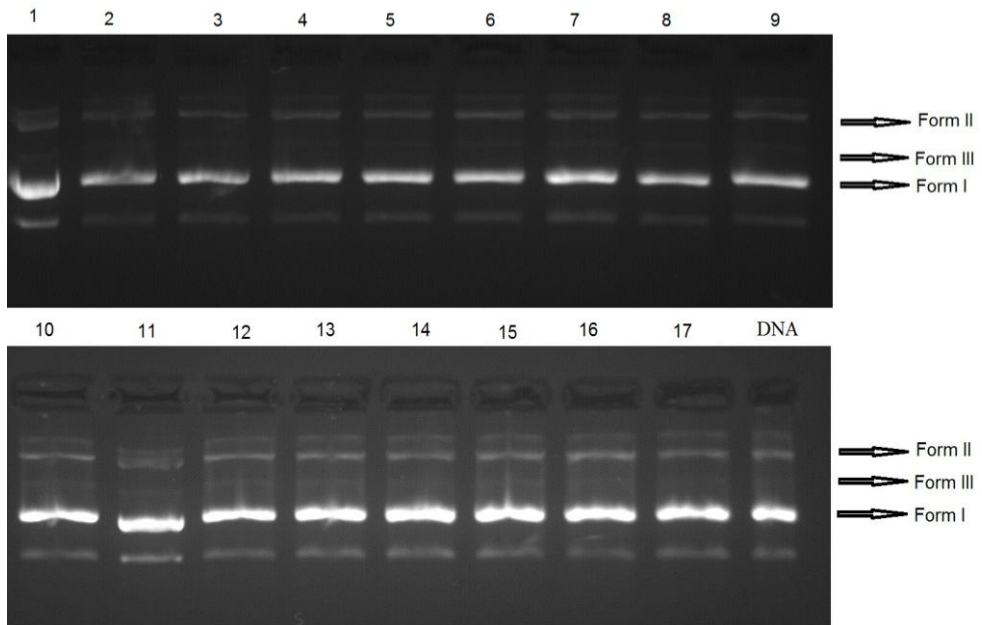
13	HL ⁴	DMF	314,00 ve 221,50
14	[Cu(L ⁴) ₂]	DMF	390,50, 375,50, 313,50, 270,50 ve 221,00
15	[Ni(L ⁴) ₂]	DMF	409,50 ve 221,00
16	[Zn(L ⁴) ₂]	DMF	305,50 ve 223,00

4.7. DNA Kesme

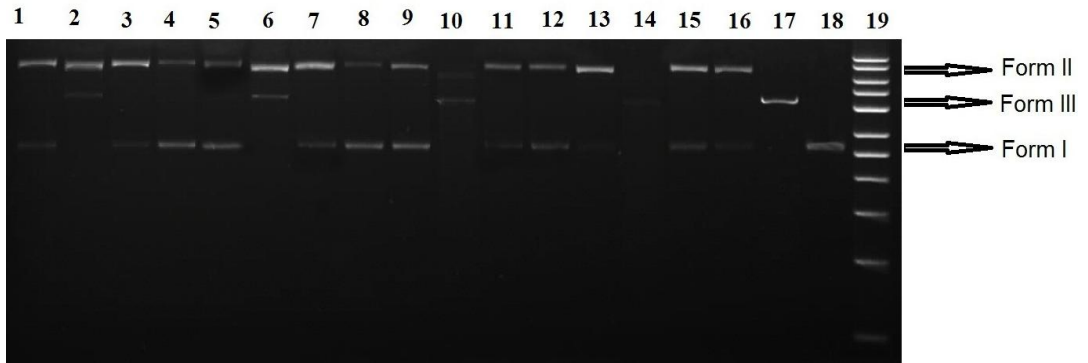
Jel elektroforezi ile görüntülenmiş kesme reaksiyon sonuçları aşağıdaki şekilde verilmiştir. Jel elektroforezinde ligand ve komplekslerin kesme reaksiyonlarının yanı sıra kesilmemiş plazmid DNA ve plazmidin formlarını belirlemek için DNA' yı her iki zincirinden kestiği bilinen Hind III restriksiyon enzimi ile DNA da yürütülmüştür. Kesme, farklı reaksiyon zamanlarında supercoiled formun (Form I), nicked form (Form II) ve lineer forma (Form III) dönüşümünün kontrol edilmesiyle takip edilmiştir. Bunlardan birincisi olan Form I plazmid pBR322' un 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 lineer bir form olan Form III' e dönüşür.

İlk olarak 50 µM, 2 saat inkübasyon süresi altında yapılan oksidatif kesme reaksiyonlarında ligand ve komplekslerde herhangi bir kesme aktivitesine rastlanmamıştır (Şekil 4.6.). Tüm bileşikler, jel üzerinde plazmid pBR322 ile aynı şiddete sahip ve aynı hızda ilerleme göstermiştir. Ayrıca jelde kesilmemiş DNA gibi, Form I halinde bulunmaktadırlar. Ancak konsantrasyonun artırılmasıyla bileşiklerin özellikle de komplekslerin plazmid DNA' ya karşı önemli bir nükleaz aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir (Şekil 4.7. ve Çizelge 4.7.). Yapılan reaksiyonlar sonucunda ligandların plazmid pBR322' u tek zincirinden kestiği gözlemlenmiştir. Ligandların jel üzerindeki fraksiyonlarında Form III' e rastlanmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda ligandların DNA' yı sadece tek zincirinden kestiği bulunmuştur. Komplekslerin kesme aktivitelerine bakıldığında tüm ligandların Cu(II) komplekslerinin plazmid pBR322' nin bir kısmını her iki zincirinden kestiğini, diğer kısmının da tek zincirinden kesilmiş halde kaldığı görülmüştür. Kesilmemiş DNA

formuna ligandların Cu(II) komplekslerinde rastlanmamıştır. Ni(II) komplekslerinin ise DNA' yı spesifik kestiği ve bu kesimin DNA' nın tek zincirinden meydana geldiğini jel üzerindeki Form II' nin yoğunluğundan anlamaktayız. Ayrıca yine Ni(II) komplekslerinin jel fraksiyonlarında kesilmemiş halde kalan plazmid DNA gözlemlenmiştir. Tüm ligandların Zn(II) kompleksleri DNA' yı tek zincirinden keserek jel üzerinde iki form halinde gözlemlenmiştir. ester grubuna sahip HL⁴ ligandının Cu(II) kompleksi plazmid pBR322' yi iki zincirinden de keserek tek form halinde jelde yürümüşür, bunun yanında plazmid DNA' nın supercoil formu ve nicked formuna bu komplekste rastlanmamıştır.



Şekil 4.6. Sentezlenen bileşiklerin 50 µm ve 2 Saat inkübasyonda DNA kesme jel elektroforez sonuçları



Şekil 4.7. Sentezlenen bileşiklerin 100 µm ve 2 Saat inkübasyonda DNA kesme jel elektroforez sonuçları

Çizelge 4.7. Jel elektroforezinde numaralandırılan bileşikler

Şekil 4.7.		Şekil 4.6.	
No:	Bileşik	No:	Bileşik
1	HL ₁	1	DNA
2	[Cu(L ¹) ₂]	2	HL ₁
3	[Ni(L ¹) ₂]	3	[Cu(L ¹) ₂]
4	[Zn(L ¹) ₂]	4	[Ni(L ¹) ₂]
5	HL ²	5	[Zn(L ¹) ₂]
6	[Cu(L ²) ₂]	6	HL ²
7	[Ni(L ²) ₂]	7	[Cu(L ²) ₂]
8	[Zn(L ²) ₂]	8	[Ni(L ²) ₂]
9	HL ³	9	[Zn(L ²) ₂]
10	[Cu(L ³) ₂]	10	HL ³
11	[Ni(L ³) ₂]	11	[Cu(L ³) ₂]
12	[Zn(L ³) ₂]	12	[Ni(L ³) ₂]
13	HL ⁴	13	[Zn(L ³) ₂]
14	[Cu(L ⁴) ₂]	14	HL ⁴
15	[Ni(L ⁴) ₂]	15	[Cu(L ⁴) ₂]
16	[Zn(L ⁴) ₂]	16	[Ni(L ⁴) ₂]
17	Hind III	17	[Zn(L ⁴) ₂]
18	DNA	18	DNA
19	Marker	19	-

4.8. DNA Bağlanma

Ligand ve komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.8.' de verilmiştir. Beklenildiği gibi ligandlar, DNA bağlanma aktivitesi göstermemiştir. Absorbans şiddetlerinin azalmasına rağmen, dalga boylarında kayma meydana gelmemiş, ayrıca absorbans şiddetlerindeki azalmanın, bağlanma aktivitesi gösteren komplekslere göre çok az olduğu görülmüştür. Komplekslerin bağlanma aktivitesi incelendiğinde tüm komplekslerin absorbanslarında hipokromizm yönünde değişim olduğu gözlemlenmiştir. Bu azalmanın özellikle Cu(II) komplekslerinde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Bunun yanında bakır komplekslerinin bağlanma sabiti 10^4 ten büyük çıkmıştır. Ayrıca [Cu(L¹)₂] kompleksinin hipokromizm göstermesinin yanında 3,5 nm' lik batokromik kayma gösterdiği görülmüştür. Diğer bakır kompleksleri ise absorbans şiddetlerinde hipokromizm yönünde değişim göstermiş fakat dalga boyunda hipsokromik yönde kayma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Ni(II) komplekslerinden HL¹ ligandı kompleksinin dalga boyundaki kaymanın diğer komplekslerin aksine mavi dalga boyuna doğru olduğu görülmüştür. [Ni(L¹)₂] kompleksinin dalga boyundaki bu değişim 1,5 nm olarak hesaplanmıştır. Diğer üç Ni(II) kompleksinde ise sırasıyla 1,5; 1,0 ve 1,5 nm

batokromik yönde kayma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Nikel komplekslerinin bağlanma sabitlerinin 10^4 - 10^5 arasında olduğu bulunmuştur. Zn komplekslerinin bağlanma aktiviteleri incelendiğinde bağlanma sabitlerinin çok yüksek olmadığı, 10^3 - 10^4 arasında değiştiği görülmüştür. Tüm çinko komplekslerinin absorpsiyon şiddeti azalırken, dalga boyundaki değişim HL¹ ve HL⁴ ligandları kompleksinde hipsokromik yönde, HL² ve HL³ ligandları kompleksinde ise batokromik yöndedir (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA bağlanma sonuçları

	$\Delta\lambda$ (nm)	H (%)	Kb(M ⁻¹)
HL ₁	-	2,01 ↓	-
[Cu(L ¹) ₂]	3,5 (batokromik)	11,98 ↓	0,5x10 ⁵
[Ni(L ¹) ₂]	1,5 (hipsokromik)	6,35 ↓	1,0x10 ⁵
[Zn(L ¹) ₂]	3,5 (hipsokromik)	4,37 ↓	0,7x10 ⁴
HL ²	-	5,13 ↓	-
[Cu(L ²) ₂]	1,0 (hipsokromik)	12,13 ↓	1,1 x10 ⁵
[Ni(L ²) ₂]	1,0 (batokromik)	9,90 ↓	7,2 x10 ⁴
[Zn(L ²) ₂]	0,5 (batokromik)	3,39 ↓	1,8 x10 ³
HL ³	-	1,84 ↓	-
[Cu(L ³) ₂]	2,0 (hipsokromik)	27,49 ↓	1,0 x10 ⁴
[Ni(L ³) ₂]	2,0 (batokromik)	10,07 ↓	5,8 x10 ⁴
[Zn(L ³) ₂]	1,0 (batokromik)	2,49 ↓	4,5 x10 ³
HL ⁴	-	3,24 ↓	-
[Cu(L ⁴) ₂]	1,5 (hipsokromik)	15,18 ↓	0,6 x10 ⁴
[Ni(L ⁴) ₂]	1,5 (batokromik)	15,30 ↓	3,2 x10 ⁵
[Zn(L ⁴) ₂]	1,5 (hipsokromik)	1,45 ↓	1,0x10 ⁴

4.9. Antioksidan Aktivite

Ligandlar ve komplekslerinin ABTS yöntemi ile aktiviteleri 100 μ M-12,50 μ M arasında ölçülmüş ve sonuçlar çizelgede verilmiştir (Çizelge 4.9.). Ligand ve komplekslerin derişimin arttırılmasıyla birlikte antioksidan aktivitesinin de arttığı gözlemlenmiştir. Ligandlar 12,5 μ M derişimde 12,56-17,30 % inhibisyon gösterirken, Cu(II) kompleksleri, 17,32-32,54 arasında, Ni(II) kompleksleri, 16,75-24,92 arasında, Zn(II) kompleksleri ise 14,36-25,81 arasında % inhibisyon göstermişlerdir. HL⁴ ligandı ve komplekslerin diğer ligand ve komplekslere göre daha yüksek aktivite gösterdiği, HL³ ligandı ve komplekslerinin ise daha düşük % inhibisyon değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. HL² ligandının % inhibisyon değerlerinin ise HL³ ligandının değerlerine yakın olduğu gözlemlenmiştir. 100 μ M konsantrasyonda en yüksek aktiviteyi [Zn(L²)₂] kompleksinin gösterdiği görülmüştür.

Çizelge 4.9. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları (% inh.)

	12,5 µM	25,0 µM	50,0 µM	100,0 µM
HL¹	12,56 ± 0,06	16,82 ± 1,55	19,00 ± 3,06	20,63 ± 2,77
[Cu(L¹)₂]	21,15 ± 0,97	28,42 ± 3,08	40,86 ± 3,45	41,88 ± 0,23
[Ni(L¹)₂]	18,74 ± 1,57	31,51 ± 4,65	33,85 ± 12,69	45,73 ± 15,18
[Zn(L¹)₂]	21,51 ± 3,16	26,07 ± 5,33	37,27 ± 11,17	44,83 ± 9,27
HL²	11,61 ± 1,28	16,58 ± 0,04	17,90 ± 0,39	18,72 ± 1,88
[Cu(L²)₂]	18,56 ± 1,40	23,09 ± 1,07	29,37 ± 5,41	34,69 ± 2,50
[Ni(L²)₂]	24,20 ± 0,70	31,58 ± 0,17	35,97 ± 0,89	51,43 ± 1,53
[Zn(L²)₂]	24,91 ± 0,39	34,14 ± 3,08	58,95 ± 2,37	76,66 ± 4,40
HL³	15,91 ± 1,94	17,91 ± 2,99	24,72 ± 3,84	53,77 ± 12,55
[Cu(L³)₂]	17,32 ± 0,80	19,16 ± 4,81	28,43 ± 1,36	53,77 ± 12,55
[Ni(L³)₂]	16,75 ± 8,64	18,74 ± 0,04	21,45 ± 0,00	27,69 ± 0,83
[Zn(L³)₂]	14,36 ± 0,08	17,51 ± 0,41	22,61 ± 1,38	26,65 ± 0,54
HL⁴	17,30 ± 1,24	21,53 ± 1,01	21,67 ± 1,43	32,06 ± 0,60
[Cu(L⁴)₂]	32,54 ± 0,91	32,60 ± 0,99	44,92 ± 0,66	64,36 ± 3,10
[Ni(L⁴)₂]	24,92 ± 1,01	28,89 ± 1,66	36,73 ± 1,89	52,38 ± 2,05
[Zn(L⁴)₂]	25,81 ± 0,70	28,34 ± 0,77	35,78 ± 0,14	59,97 ± 3,27

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Hidrazon grubu içeren yeni Schiff bazları ve bu ligandların Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) metal iyonları ile komplekslerinin sentezlenmesi amacıyla yapılan çalışmada 4 yeni Schiff bazı ve 12 metal kompleksi sentezlenmiştir. Ligandların yapılarının tayin edilmesinde kullanılan ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumlarından çıkan yapı sonuçları IR ve UV-vis. spektrumları ile desteklenmiş ve tahmini yapılar yukarıda verilmiştir. HL^1 ligandında ^1H -NMR ve IR spektrumlarında ortaya çıkan $-\text{OH}$ pikinin HL^2 , HL^3 ve HL^4 ligandlarının spektrumlarında gözlenememesi bütül, hegzil ve ester gruplarının $-\text{OH}$ ucundan reaksiyona girdiğini göstermektedir. Aynı zamanda IR spektrumunda çıkan yeni C-O-C gerilme ve titreşim piklerinin çıkması ve bu gruplarda bulunan alifatik ve fonksiyonel grupların IR, ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumlarında da görülmesi yine bu sonucu desteklemektedir. Elementel analiz sonuçları da olması muhtemel yapıyla uyumludur.

Sentezlenen ligandlar Cu(II) asetat, Ni(II) asetat ve Zn(II) asetat ile muamele edilerek kompleksleri elde edilmiştir. Yapılarının tayin edilmesi için alınan IR spektrumları sonucunda, ligandlarda 1634 ile 1647 cm^{-1} arasında çıkan karakteristik $\nu(\text{C}=\text{O})$ grubunun komplekslerde kaybolup yerine 1604 ile 1608 cm^{-1} arasında gözlemlenen yeni $\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}$ grubuna ait azin grubunun çıkması ligandların $\text{C}=\text{O}$ grubundan koordinasyona girdiğini göstermektedir (Güp ve Kirkan, 2005 ve 2006; Güp ve Giziroğlu, 2006). Bunun yanında serbest ligandlarda 1605 - 1609 cm^{-1} civarlarında gözlenen $\text{C}=\text{N}$ bağına ait bandın, komplekslerde 1580 cm^{-1} civarları gibi daha düşük alanda gözlemlenmesi bu grubun ikinci koordinasyon bölgesi olduğunu göstermektedir. Komplekslerin manyetik momentleri incelendiğinde Ni(II) komplekslerinin diamanyetik çıktığı görülmüştür. d^8 yapılı Ni metalinin manyetik momentinin diamanyetik çıkması komplekslerinin dört koordinasyonlu kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. Bakır ve çinko kompleksleri ise dört koordinasyonlu tetrahedral yapıya sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında komplekslerin TGA ve elementel sonuçları birlikte değerlendirildiğinde Cu(II) komplekslerinin yapısında 1 mol H_2O bulunduğu tespit edilmiş ve bu suyun termal

analiz eğrisinde yapıdan 120 °C civarlarında ayrıldığı görülmüştür. Bu da bu suyun koordinasyona girmediğini yapıda kristal suyu olarak bulunduğunu göstermektedir.

Tüm ligand ve komplekslerin DNA kesme, DNA bağlanma ve antioksidan aktiviteleri incelenmiş ve bunun sonucunda çıkan sayısal veriler yukarıda verilmiştir. Bu veriler doğrultusunda oksidatif DNA kesme aktivitesi incelendiğinde, ligand ve komplekslerin 50 µM derişimde, 2 saat inkübasyon koşullarında, aktivite göstermediği bulunmuştur. Fakat derişim 100 µM olarak değiştirildiğinde, bileşiklerin kesme aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak kompleks ve ligandların kesme aktivitelerinin derişim ile doğru orantılı olarak arttığı söylenebilir. Ligandların tüm komplekslere göre kesme aktivitesinin daha az olduğu bulunmuştur. Bunun yanında tüm Cu(II) komplekslerinin jel elektroforez sonuçlarında plazmid DNA' nın süpercoil formuna rastlanmamıştır. Ni(II) komplekslerinin genel olarak DNA' yı tek zincirinden spesifik olarak kestiği bulunmuştur. Bunun yanında DNA' nın süpercoil hali olan Form I de görülmüştür. Zn(II) komplekslerinden ise en aktif olan bileşiğin ester grubuna sahip kompleks olduğu en yüksek Form II yoğunluğuna sahip olduğu görülmüş ve plazmid pBR322' yi tek zincirinden kestiği bulunmuştur. Bunun yanında fraksiyonda yine Form I de gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda en iyi kesme aktivitesini Cu(II) komplekslerinin gösterdiği anlaşılmıştır. Komplekslerin DNA kesme aktiviteleri bağlı oldukları metallere göre sıralanırsa, bu sıralama Cu(II) > Zn(II) ≥ Ni(II) şeklindedir. Aktivitelerin ligandlara göre aktiflik sırası ise $HL^4 > HL^1 > HL^2 \geq HL^3$ şeklindedir.

Kesme aktiviteleriyle bağlantılı olarak bağlanma aktiviteleri incelendiğinde, ligandların bağlanma aktivitesi göstermediği görülmüştür. Komplekslerin bağlanma aktivitelerine bakıldığında beklenildiği gibi Cu(II) komplekslerinin daha aktif olduğu görülmüştür. HL^1 ligandının bakır kompleksinin bağlanma sabiti ve dalga boyundaki kayma yönüne bakıldığında interkalasyonla bağlanmış olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte HL^2 , HL^3 ve HL^4 ligandlarının Ni(II) komplekslerinin de bağlanma sabitleri ve dalga boyundaki değişim yönleri dikkate alındığında interkalasyonla CT-DNA' ya bağlanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu kompleksler arasında $[Ni(L^4)_2]$, $3,2 \times 10^5 M^{-1}$ gibi yüksek bağlanma sabitiyle en yüksek bağlanma aktivitesine sahip olan komplekstir. Zn(II) komplekslerine bakıldığında ise çok yüksek bağlanma

aktivitesi göstermemeleriyle birlikte HL^2 ve HL^3 kompleksleri ise en düşük bağlanma aktivitesine sahiptirler. HL^4 ligandının Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri, diğer ligandların nikel ve çinko kompleksleri ile karşılaştırıldığında en yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar göz önüne alınırsa, kesme aktivitesinde olduğu gibi, ester bağlı HL^4 ligandı en iyi bağlanma aktivitesi gösteren ligand olarak bulunmuştur. Komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri bağlı oldukları metallere göre sıralanırsa, bu sıralama $Cu(II) > Ni(II) > Zn(II)$ şeklindedir. Aktivitelerin ligandlara göre aktiflik sırası ise $HL^4 > HL^1 > HL^2 \geq HL^3$ şeklindedir.

Ligand ve komplekslerin ABTS antioksidan aktiviteleri incelendiğinde Tüm ligand ve komplekslerin aktivitelerinin konsantrasyonla doğru orantılı bir şekilde arttığı görülmüştür. komplekslerin ligandlara göre daha yüksek aktivite görülmüştür. Bunun yanında ligandların kendi arasında yapılan karşılaştırmada yapısında ester grubu içeren HL^4 ligandının minimum konsantrasyonda en yüksek % inhibisyon değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Buna rağmen alkil grubu içeren iki ligand içinden HL^2 'nin ise en düşük antioksidan aktivite gösteren ligand olduğu belirlenmiştir. Kompleksler arasında yapılan kıyaslamada en yüksek antioksidan aktiviteyi Cu(II) komplekslerinin gösterdiğini görülmektedir. Özellikle $[Cu(L^4)_2]$ ligandının düşük konsantrasyonlarda bile yüksek aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Kompleksler arasındaki aktivite sıralamasında ikinci sırada Zn(II) kompleksleri yer almaktadır. Bakır komplekslerinde olduğu gibi HL^4 ligandının çinko kompleksi, minimum konsantrasyonda diğer ligandların çinko komplekslerine göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Ni(II) kompleksleri içinden, diğer iki metal kompleksinde olduğu gibi en yüksek aktivitenin gözlemlendiği kompleksin HL^4 ligandı ile olan kompleks olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Addison, A.W, Palamiandavar, M., Driessen, W.L., Paap, F. ve Reedijk, J. (1988) Copper Complexes of Some Tetradentate Pyrazolyl Amines, *Inorg Chim Acta*, 142: 95-100.
- Addison, A.W., Rao, T.N., Reedijk, J. Vanrijn, J. ve Verschorr, G.C. (1984) Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) Perchlorate, *J Chem Soc-Dalt Trans*, 7: 1349-1356.
- Alexander, B., Julian, J., Martin, L., Keith, R. Ve Peter, W. (2002) *Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition*. Garland Science, New York and London, 1392s.
- Allan, J.R., Gardner, A.R., Mecloy, B. ve Smith W.E. (1992) Structural and Thermal Studies of the Chlorocomplexes of Cobalt, Nickel and Copper with 2,6-Diaminopyridine and an Assessment of Their Suitability as Antistatic Additives for Polyethylene, *Thermoch Acta*, 208: 125-131.
- Alvarez, M.G. ve Alzuet, G. (2008) Evaluation of Antiproliferative Activities and Apoptosis Induction Caused by Copper(II)–Benzothiazolesulfonamide Complexes in Jurkat Tlymphocytes and Caco-2 cells, *J Biol Inorg Chem*, 13: 1249-1265.
- Ancin, N., İde, S., Öztas, S.G. ve Tüzün, M. (2002) Synthesis, Structure and Spectroscopy of Bis(2-(2-mercaptophenyl)imino-4-pentanato)dinickel(II), *J Mol Spectros*, 606: 45-50.
- Aris, S.M., Gewitz, D.A., Ryan, J.J., Kratt, K.M. ve Farrel, N.P. (2007) Promotion of DNA Strand Breaks, İnterstrand Cross-links and Apoptotic Cell Death in A2780 Human Ovarian Cancer Cells by Transplatinum Planar Amine Complexes, *Biochem Pharmacol*, 73: 1749-57.
- Atoui, A. K., Mansouri, A., Boskou, G. ve Kefalas, P. (2005) Tea and Herbal Infusions: Their Antioksidant Activity and Phenolic Profile, *Food Chem*, 89: 27-36.

- Baguley, B.C. ve Le Bret, M. (1984) Quenching of DNA-Ethidium Fluorescence by Amsacrine and Other Antitumor Agents: a Possible Electron-Transfer Effect, *Biochemistry*, 23: 937-943.
- Barton, J.K., Danishefsky, A.T. ve Goldberg, J.M. (1984) Tris(phenanthroline)ruthenium(II): Stereoselectivity in Binding to DNA, *J Am Chem Soc*, 106: 2172-2176.
- Becker, E.M., Nissen, L.R. ve Skibsted, L.H. (2004) Antioxidant evaluation protocols: Food Quality or Health Effects, *Eur Food Res Technol*, 219: 561-571.
- Bennett, R.A.O., Swerdlow, P.S. ve Povirk, L.F. (1993) Spontaneous Cleavage of Bleomycin-induced Abasic Sites in Chromatin and Their Mutagenicity in Mammalian Shuttle Vectors, *Biochemistry*, 32: 3188-3195.
- Bernhardt, P.V., Chin, P., Sharpe, P.C., Wang, J.Y.C. ve Richardson, D.R. (2005) Novel Diaroylhydrazine Ligands as Iron Chelators: Coordination Chemistry and Biological Activity, *J Biol Inorg Chem*, 10: 761-777.
- Bıçak, N. (1980) *1,2-Asenaftendion 'un Primer Aminlerle Doğrudan ve Metal İyonları Varlığındaki Reaksiyonları*, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 98s.
- Bierbach, U., Qu, Y., Hambley, T. W., Peroutka, J., Nguyen, H.L., Doedee, M. Ve Famell, N. (1999) Synthesis, Structure, Biological Activity, and DNA Binding of Platinum(II) Complexes of the Type Trans- PtCl₂(NH₃)L (L = planar nitrogen base). Effect of L and cis/trans Isomerism on Sequence Specificity and Unwinding Properties Observed in locally Platinated DNA, *Inorg Chem*, 38: 3535-3542.
- Bilman, J.M. ve Tai, K.M. (1958) Reduction of Schiff Bases II. Benzhydrylamines and Structurally Related Compounds, *J Org Chem*, 23: 535-539.
- Bloemink, M.J. ve Reedijk, L. (1996) *Cisplatin and Derived Anticancer Drugs: Mechanism Andcurrent Atatus of DNA Binding*, *Metal Ions in Biological Systems*, 32: 641-658.
- Borah, S., Melvin, M.S., Lindquist, N. ve Manderville, R.A. (1998) Copper-Mediated Nuclease Activity of a Tambjamine Alkaloid, *J Am Chem Soc*, 120: 4557-4562.

- Burger, K. ve Ruff, F. (1965) Infrared and Ultra-Violet Spectrophotometric Study of the Dimethylglyoxime Complex of Transition Metals, *J Inorg Nucl Chem*, 27: 179-190.
- Breen, A. P. ve Murphy, J. A. (1995) Reactions of Oxyl Radicals With DNA, *Free Radical Biol Med*, 18: 1033-1077.
- Brookers, P. ve Lawley, P. D. (1961) Reaction of Mono- and Difunctional Alkylating Agents With Nucleic Acids, *Biochem J*, 80: 496-503.
- Calvert, A., Newell, H.D.R., Gumbrell, L.A., Oreilly, S., Burneli, M., Boxall F.E., Siddik, Z.H., Judson, I.R., Gore, M.E. ve Wiltshaw, E. (1989) Carboplatin Dosage: Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function, *J Clin-Oncol*, 7: 1748–1756.
- Chalikian, T., Völker, J., Plum, G. ve Breslauer, K. (1999) A More Unified Picture for the Thermodynamics of Nucleic Acid Duplex Melting: A Characterization by Calorimetric and Volumetric Techniques, *PNAS*, 96: 7853–7858.
- Clausen-Schaumann, H., Rief, M., Tolksdorf, C. ve Gaub, H. (2000) Mechanical Stability of Single DNA Molecules, *Biophys J*, 78: 1997–2007.
- Connors, T.A.; Cleare, M.J. ve Harrap, K.R. (1979) Structure–activity relationships of the anti-tumour platinum coordination complexes, *Cancer Treatment Rep*, 63: 1499–1502.
- Dandliker, P.J., Holmlin, R.E. ve Barton, J.K. (1997) Oxidative Thymine Dimer Repair in the DNA Helix, *Science*, 275: 1465–1468.
- Dede, B., Ozmen, I., Karipcin, F., (2009) Synthesis, characterization, catalase functions and DNA cleavage studies of new homo and heteronuclear Schiff base copper(II) complexes, *Polyhedron*, 28: 3967-3974.
- De Haseth, P. ve Helmann, J. (1995) Open Complex Formation by Escherichia Coli RNA Polymerase: The Mechanism of Polymerase-induced Strand Separation of Double Helical DNA, *Mol Microbiol*, 16: 817–24.

- De Hoog, P., Pachon, L.D., Gamez, P., Lutz, M., Spek, A.L. ve Reedijk, J. (2004) Solution-Stable Trinuclear Zinc(II) Cluster From 4-methyl-2-N-(2-pyridylmethylene)aminophenol (HPyrimol), *Dalton Trans*, 17: 2614-2615.
- Demirhan, F., Sarıkahya, F. ve Sarıkahya, Y. (1997) Reactions of Tin (IV) Tetrachloride with Some Transition Metal İon Schiff Base Complexes, *Synth React Inorg M*, 29: 1231-1241.
- Djebbar, S., Benali, O. ve Deloume, J.P. (2001) Synthesis, Characterization and Electrochemical Behaviour of Cobalt(II) and Cobalt(III):O₂⁻ Complexes, Respectively, with Linear and Tripodal Tetradentate Ligands Derived from Schiff Bases, *J Mol Struct*, 569: 121-128.
- Di Blasi, P., Bernareggi, A., Beggiolin, G., Piazzoni, L., Menta, E. ve Formento, M. (1998) Cyto-toxicity, Cellular Uptake and DNA Binding of the Novel Trinuclear Platinun Complex BBR3464 in Sensitive and Cisplatin Resistant Murine Leukemia Cells, *Anticancer Res*, 18: 3113–3117.
- Dos Santos, M.L.P., Faljoni-Alario, A., Mangrich, A.S. ve Ferreira, A.M.C. (1998) Antioxidant and Pro-oxidant Properties of Some di-Schiff Base Copper (II) Complexes, *J Inorg Biochem*, 71: 71-78.
- Drobnik, J. (1983) Antitumour Activity of Platinum Complexes; Cancer Chemother, *Pharmacol*, 10: 145–149.
- Eichhorn, G.L. ve Shin, Y. A. (1968) Interaction of Metal Ions with Polynucleotides and Related compounds. XII. The Relative Effect of Various Metal Ions on DNA Helicity, *J Am Chem Soc*, 90: 7323–7328.
- El Khadem, H.S., Shalaby, M.A. ve Coxonb, B. (2001) The Cations and Anions of Cyclobutanetetraone Poly(phenylhydrazones), *Carbohydr Res*, 334: 61-70.
- Erk, B. ve Baran, Y. (1990) Kinetics of Complexation of the Schiff Base (DMAPS) with Copper (II) and Silver (II) in Methanol, *Chim Acta Turc*, 18: 1-7.
- Frieden, E. ve Alles, J. (1958) Subtle Interactions of Cupric Ions with Nucleic Acid Components, *J Biol Chem*, 230: 797–804.

- Friedman, A.E., Chamborn, J.C., Sauvage, J.P., Turro, N.J. ve Barton, J.K. (1992) Novel Dipyridophenazine Complexes of Ruthenium(II): Exploring Luminescent Reporters of DNA, *J Am Chem Soc*, 114: 5919–5925.
- Frøystein, N.A. ve Sletten, E. (1991) The Binding of Manganese(II) and Zinc(II) to the Syntheticoligonucleotide [d(CGCGAATTCGCG)]₂, *Acta Chem Scand*, 45: 219–225.
- Frøystein, N.A. ve Sletten, E. (1994) Interaction of Mercury(II) with the DNA Dodecamer CGCGAATTCGCG.A¹H and ¹⁵N NMR study, *J Am Chem Soc*, 116: 3240–3250.
- Garcia-Raso, A., Fiol, J.J., Adrover, B., Moreno, V., Mata, I., Espinosa, E. ve Molins, E. (2003) Synthesis, Structure and Nuclease Properties of Several Ternary Copper(II) Peptide Complexes with 1,10-Phenanthroline, *J Inorg Biochem*, 95: 77-86.
- Ghosh, A. ve Bansal, M. (2003) A glossary of DNA Structures From A to Z, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 59: 620–626.
- Gregory, S. (2006) The DNA Sequence and Biological Annotation of Human Chromosome 1, *Nature*, 441: 315–321.
- Gonzalez-Alvarez, M., Alzuet, G., Borrás, J., Macías, B., del Olmo, M., Liu-Gonzalez, M. ve Sanz, F. (2002) Nuclease Activity of (Cu(sulfathiazolato)₂(benzimidazole)₂)₂MeOH. Synthesis, Properties and Crystal Structure, *J Inorg Biochem*, 89: 29-35.
- Güçlü, K., Sözgen, K., Tütem, E., Özyürek M. ve Apak, R. (2005) Spectrophotometric Determination of Ascorbic Acid Using Copper (II)-neocuproine Reagent in Beverages and Pharmaceuticals, *Talanta*, 65: 1226-1232.
- Gül, A. ve Bekaroğlu, Ö. (1982) The Synthesis and Complex Formation of 5,6-dihydrocyclopent(f,g) Acenaphthylene-1,2-Dione Dioxime, *Synth. React., Inorg Met-Org Chem*, 12: 889-897.
- Güp, R. ve Kırkan, B. (2005) Synthesis and Spectroscopic Studies of Copper(II) and Nickel(II) Complexes Containing Hydrazonic Ligands and Heterocyclic Coligand, *Spectrochim Acta Part A*, 62: 1188-1195.

- Güp, R. ve Kırkan, B. (2006) Synthesis and Spectroscopic Studies of Sixed-ligand and Polymeric Dinuclear Transition Metal Complexes with Bis-acylhydrazone Tetradentate Ligands and 1,10-phenanthroline, *Spectrochim Acta Part A*, 64: 809-815.
- Güp, R. ve Giziroglu, E. (2006) Metal Complexes and Solvent Extraction Properties of Isonitrosoacetophenone 2-aminobenzoylhydrazone, *Spectrochim Acta Part A*, 65: 719-726.
- Harrap, K.R. (1985) Preclinical Studies Identifying Carboplatin as a Viable Cisplatin Alternative, *Cancer Treat Rev*, 12: 21–33.
- Huang, D., Ou, B. ve Prior, R.L. (2005) The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays, Reviews, *J Agric Food Chem*, 53: 1841-1856.
- Isaksson, J., Acharya, S., Barman, J., Cheruku, P. ve Chattopadhyaya, J. (2004) Single-stranded Adenine-rich DNA and RNA Retain Structural Characteristics of Their Respective Double-stranded Conformations and Show Directional Differences in Stacking Pattern, *Biochemistry*, 43: 1599–6010.
- Jayaseelan, P., Prasad, S., Vedanayaki, S. ve Rajavel, R. (2011) Synthesis, Characterization, Anti-microbial, DNA Binding and Cleavage Studies of Schiff Base Metal Complexes. *Arabian Journal of Chemistry*, in press, doi:10.1016/j.arabjc.2011.07.029
- Ji, L.N., Zou, X.H. ve Liu, J.G. (2001) Shape- and Enantioselective Interaction of Ru(II)/Co(III) Polypyridyl Complexes with DNA, *Coord Chem Rev*, 216: 513–536.
- Kane, S.A. ve Hecht, M.S. (1994) Polynucleotide Recognition and Degradation by Bleomycin. Prog., *Nucleic Acid Res Mol Biol*, 49: 313-352.
- Karakaya, S., El, S.N. ve Tas, A.A. (2001) Antioxidant Activity of Some Foods Containing Phenolic Compounds, *Int J Food Sci Nut*, 52: 501-508.
- Koç, Z.E. (2006) *Tripodal Schiff Bazlı Ligandların Sentezi ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 192s.

- Kottke, T. ve Stalke, D. (1993) Crystal Handling at Low Temperatures, *J Appl Cryst*, 4: 615-619.
- Krugh, T. R. ve Reinhardt, C.G. (1975) Evidence for Sequence Preferences in the Intercalative Binding of Ethidium Bromide to Dinucleoside Monophosphates, *J Mol Biol*, 97: 133-162.
- Lamani, D.S., Reddy, K.R.V., Naik, H.S.V., Savyasachi, A. ve Naik, H.R. (2008) Synthesis and DNA Binding Studies of Novel Heterocyclic Substituted Quinoline Schiff Bases: A Potent Antimicrobial Agent, *Nucleos Nucleot Nucl*, 27: 1197-1210.
- Lawley, P. D. ve Brookes, P. (1963) Further Studies on the Alkylation of Nucleic Acids and Their Constituent Nucleotides, *Biochem J*, 89: 127-138.
- Lerman, L. S. (1961) Structural considerations in the interactions of deoxyribonucleic acid and acridines, *J Mol Biol*, 3: 18-30.
- Li, L.Z., Zhao, C., Xu, T., Ji, H.W., Yu, Y.H., Guo, G.Q. ve Chao, H. (2005) Synthesis, Crystal Structure and Nuclease Activity of a Schiff Base Copper(II) Complex, *J Inorg Biochem*, 99: 1076-1082.
- Liu, X.Q., Li, J., Li, H., Zheng, K.C., Chao, H. ve Ji, L.N. (2005) Synthesis, Characterization, DNA-Binding and Photocleavage of Complexes $[\text{Ru}(\text{phen})_2(6\text{-OH-dppz})]^{2+}$ and $[\text{Ru}(\text{phen})_2(6\text{-NO}_2\text{-dppz})]^{2+}$. *J Inorg Biochem*, 99: 2372-2380.
- Li, Y., Wang, B. ve Yang, Z. (2007) Infrared and DNA-Binding on Ultraviolet and Fluorescence Spectra of New Copper and Zinc Complexes with a Naringenin Schiff-Base Ligand, *Spectrochim Acta A*, 67: 395-401.
- Li, Q., Wang, X., Cai, L. (2009) Crystal structure, superoxide dismutase activity and electrochemical property of complex $[\text{Cu}(\text{dtne})]$ center dot $(\text{ClO}_4)(2)$ center dot $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, *Inorg Chem Comm*, 12: 145-147.
- Li, T.R., Yang, Z.Y. ve Wang, B.D. (2007) Synthesis, characterization and antioxidant activity of naringenin Schiff base and its Cu(II), Ni(II), Zn(II) complexes, *Chem Pharm Bull*, 55: 26-28.
- Maheswari, P.U., Barends, S., Ozalp, Y.S., De Hoog, P., Casellas, H. ve Teat, S.J.

- (2007) Unique Ligand-Based Oxidative DNA Cleavage by Zinc(II) Complexes of Hpyramol and Hpyrimol, *Chemistry-A Eurp J*, 13: 5213-5222.
- Mandal, S.S., Varshney, U. ve Bhattacharya, S. (1997) Role of the Central Metal Ion and Ligand Charge in the DNA Binding and Modification by Metallo salen Complexes, *Bioconjugate Chem*, 8: 798-812.
- Mandelkern, M., Elias, J., Eden, D. ve Crothers, D. (1981) The Dimensions of DNA in Solution, *J Mol Biol*, 152: 153-61.
- Mathew, S. ve Abraham, T.E. (2006) Studies on the Antioxidant Activities of Cinnamon (*Cinnamomum verum*) Bark Extracts, Through Various in Vitro Models, *Food Chem*, 94: 520-528.
- Mathew, S. ve Abraham, T.E. (2006) In Vitro Antioxidant Activity and Scavenging Effects of *Cinnamomum verum* Leaf Extracts Assayed by Different Methodologies, *Food Chem Toxicol*, 44: 198-206.
- Mazza, P., Zani, F., Orcesi, M., Pelizzi, C., Pelizzi, G. ve Predieri, G. (1992) Synthesis, Structure, Antimicrobial, and Genotoxic Activities of Organotin Compounds with 2,6-Diacetylpyridine Nicotinoyl- and Isonicotinoylhydrazones, *J Inorg Biochem*, 48: 251-270.
- Miller, N.J. ve Rice-Evans, C.A. (1997) The Relative Contributions of Ascorbic Acid and Phenolic Antioxidants to the Total Antioxidant Activity of Orange and Aple Fruit Juices and Blackcurrant Drink, *Food Chem*, 60: 331-337.
- Mokhles, M. (2001) Spectroscopic Characterization of Some Tetradentate Schiff Bases and their Complexes with Ni(II), Cu(II) and Zn(II), *J Chin Chem Soc*, 48: 153-158.
- Nath, M. ve Yadav, R. (1995) Synthesis, Spectral and Thermal Studies of Fe(III),Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of Schiff-Bases Derived from o-Aminobenzyl Alcohol, *Synt React Inorg Met-Org Chem*, 2: 1529-1547.
- Neidle, S. ve Abraham, Z. (1984) Structural and Sequence-Dependent Aspects of Drug Intercalation Into Nucleic Acid, *Crit Rev Biochem*, 17: 73-121.

- Neves, A., Terenzi, H. ve Horner, R. (2001) Hydrolytic DNA cleavage promoted by a dinuclear iron(III) complex, *Inorg Chem Comm*, 4: 388-391.
- Öztürk, N.S. (1998) *Değişik Piridin Aldehitler ile Çesitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 135s.
- Pabo, C. ve Sauer, R. (1984) Protein-DNA recognition, *Annu Rev Biochem*, 53: 293-321.
- Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., Rossas-Romero, A., Flerlage, N., Burillo, J. ve Codina, C. (2002) Comparison Between the Radical Scavenging Activity and Antioxidant Activity of Six Distilled and Nondistilled Mediterranean Herbs and Aromatic Plants, *J Agr Food Chem*, 50: 6882-6890.
- Pil, P. ve Lippard, S. (1997) Cisplatin and related drugs. In Encyclopedia of Cancer, Bertino, JR, Ed., Academic Press, San Diego, 410s.
- Pratt, E. F. ve Kamlet, M. (1961) Reactions Rates by Distillation. IX. The Condensation of Anilines with Benzaldehydes, *J Org Chem*, 26: 4029-4032.
- Pontiki, E. Hadjipavlou-Litna, D. ve Chaviara, A.T.J. (2008) Evaluation of Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of Copper (II) Schiff Mono-Base and Copper(II) Schiff Base Coordination Compounds of Dien with Heterocyclic Aldehydes and 2-amino-5-methyl-thiazole, *Enz Inhib Med Chem*, 23: 1011-1017.
- Pope, L.E. ve Sigman, D.S. (1984) Secondary Structure Specificity of the Nuclease Activity of the 1,10-Phenanthroline-Copper Complex, *PNAS*, 81: 3-7.
- Ponnuswamy, P. ve Gromiha, M. (1994) On the Conformational Stability of Oligonucleotide Duplexes and tRNA Molecules, *J Theor Biol*, 169: 419-432.
- Pyle, A.M., Rehmann, J.P., Meshayrer, R., Kumar, C.V., Turro, N.S. ve Barton, J.K. (1989) Mixed-ligand Complexes of Ruthenium(II): Factors Governing Binding to DNA, *J Am Chem Soc*, 111: 3051-3058.

- Raffo, A., Malfa, G.L., Fogliano, V., Maiani, G. ve Quaglia, G. (2006) Seasonal Variations in Antioxidant Components of Cherry Tomatoes (*Lycopersicon esculentum* cv. Naomi F1), *J Food Compos Anal*, 19: 11-19.
- Reddy, K.H. ve Reddy, P.S. (2000) Nuclease Activity of Mixed Ligand Complexes of Copper(II) with Heteroaromatic Derivatives and Picoline, *Transit Met Chem*, 25: 505-510.
- Reedijk, J. (1992) The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinumantitumour compounds, *Inorg Chim Acta*, 198: 873-881.
- Reedijk, J. (2008) Metal-ligand exchange kinetics in platinumium and ruthenium complexes, *Platinum Metals Rev*, 52: 2-11.
- Richardson, D.R. ve Ponka, P. (1998) Development of Iron Chelators to Treat Iron Overload Disease and Their use as Experimental Tools to Probe Intracellular Iron Metabolism, *Am J Hematol*, 58: 299-305.
- Rodriguez-Arguelles, M.C., Belicchi Ferrari, M., Gasparri Fava, G., Pelizzi, C., Tarasconi, P., Albertini, R., Dall'Aglio, P.P., Lunghi, P. ve Pinelli, S. (1995) 2,6-Diacetylpyridine Bis(thiosemicarbazones) Zinc complexes: Synthesis, Structure, and Biological Activity, *J Inorg Biochem*, 58: 157-175.
- Roginsky, V. ve Lissi, E.A. (2005) Review of Methods to Determine Chainbreaking Antioxidant Activity in food, *Food Chem*, 92: 235-254.
- Qin, D.D., Yang, Z. ve Qi, D. (2009) Synthesis, Fluorescence Study and Biological Evaluation of Three Zn(II) Complexes with Paeonol Schiff Base, *Spectrochim Acta A*, 74: 415-420.
- Sağlam, N., Çolak, A., Serbest, K., Karaböcek, S. ve Güner, S. (2004) DNA Hydrolysis by Homo- and Heteronuclear Cu(II)-Ni(II) Complexes of Two Diester-type Ligand, *Monatsh Chem*, 135: 1023-1031.
- Sangamesh, A.P., Naik, V.H., Kulkarni, A.D. ve Badami P.S. (2010) DNA cleavage, antimicrobial, spectroscopic and fluorescence studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with SNO donor coumarin Schiff bases, *Spectrochim Acta Part A*, 75: 347-354.

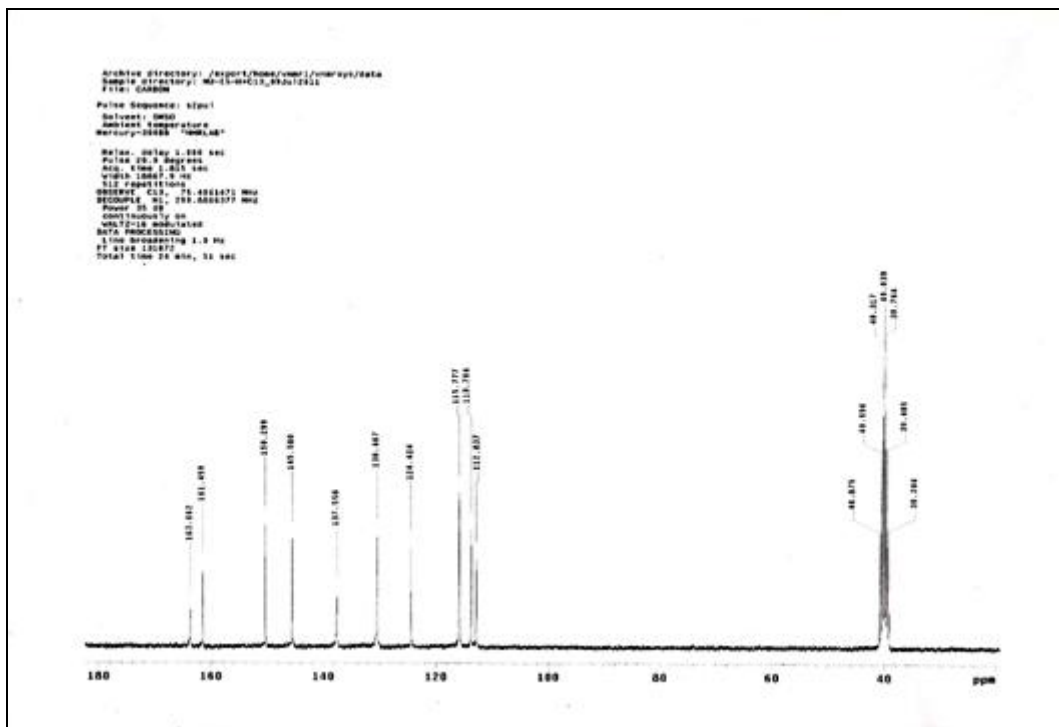
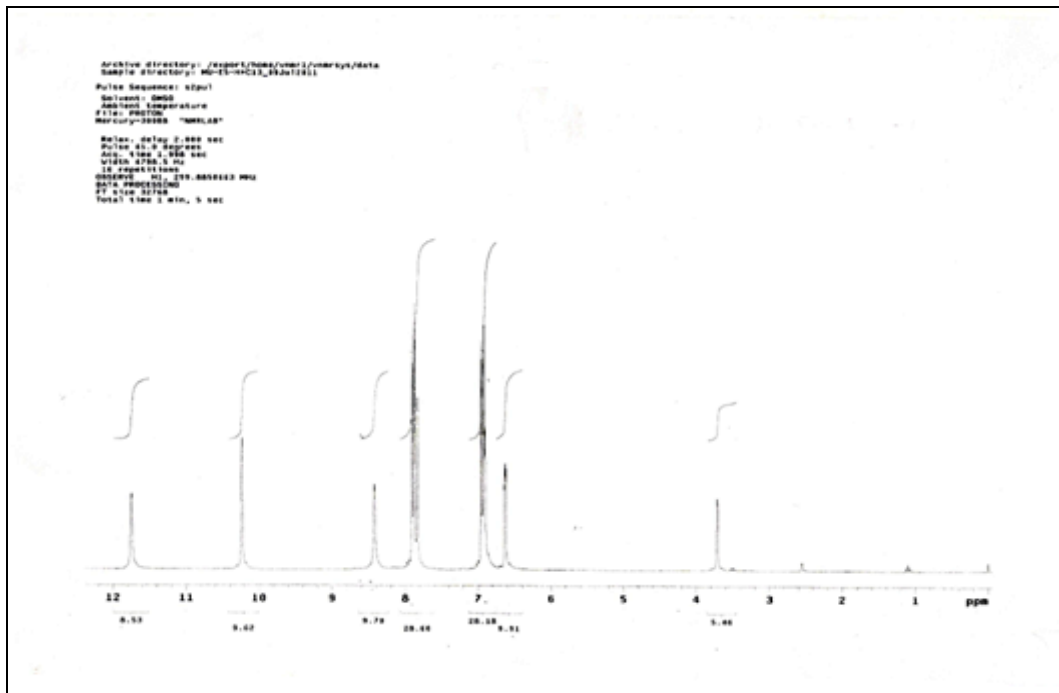
- Sastre, J., Pallardo, F. V. ve Vina, J. (2000) Mitochondrial Oxidative Stress Plays a Key Role in Aging and Apoptosis, *IUBMB Life*, 49: 427–435.
- Schiff, H. (1869) Untersuchungen Über Salicinderivative, *Amalen Der Chemie*, 150: 193-200.
- Scovill, J.P., Klayman, D.L. ve Franchino, C.F. (1982) 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones 4. Complexes with Transition-Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents, *J Med Chem*, 25: 1261-1264.
- Serin, S. (1980) *1,3-Difenil-2-tio-4,5-bis(hidroksiimino)-1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri, Geçis Metalleri ile Kompleks Formasyonları*, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon 125s.
- Sertsever, A. ve Gök, V. (2003) Doğal Antioksidanların Biyoyararlılığı, 3. *Gıda Mühendisliği Kongresi*, 2-4 Ekim, Ankara, 83-98.
- Sigman, D.S., Graham, D.R., D'Aurura, 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, *J Biol Chem*, 254: 12269-12272.
- Silverman, R. B. (1991) *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, London, 479s.
- Singh, D.P. ve Rana, V.B. (1986) Dinuclear Trivalent Chromium, Manganese, Iron and Cobalt Complexes Bridges by Aromatic Diamines, *Trans Met Chem*, 11: 23-26.
- Sitlani, A.S., Long, E.C., Pyle, A.M. ve Barton, J.K. (1992) DNA Photocleavage by Phenanthrenequinone Diimine Complexes of Rhodium(III): Shape-selective Recognition and Reaction, *J Am Chem Soc*, 114: 2303–2312.
- Skerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hras, A.R., Simonic, M. ve Knez, Z. (2005) Phenols, Proanthocyanidins, Flavones, and Flavonol in Some Plant Materials and Their Antioxidant Activities, *Food Chem*, 89: 191-198.
- Soholm, B. (1998) Clinical Improvement of Memory and Other Cognitive Functions by Ginkgo Biloba: Review of Relevant Literature, *Adv Ther*, 15: 54-65.

- Stevens, C. L., Blumberg, S.P. ve Munk, M. (1963) Reactions of α -bromo Ketones with Primary Amines, *J Org Chem*, 28: 331-336.
- Suh, D. Ve Chaires, J.B. (1995) Criteria for the Mode of Binding of DNA Binding Agents, *Bioorg & Med Chem*, 3: 723-728.
- Sugiyama, H., Fujiwara, T., Ura, A., Tashiro, T., Yamamoto, K., Kawanishi, S. ve Saito, I. (1994) Chemistry of Thermal Degradation of Abasic Sites in DNA. Mechanistic Investigation on Thermal DNA Strand Cleavage of Alkylated DNA, *Chem Res Toxicol*, 7: 673-683.
- Syamal, A. ve Singhal, O.P. (1981) Synthesis and Characterization of New Dioxouranium(VI) Complexes with Tridentate Sulfur Donor Ligands, *J Inorg Nucl Chem*, 43: 2821-2825.
- Trafder, M.T.H. ve Miah, M.A.L. (1986) Novel Peroxo Complexes of Zirconium Containing Organic-Ligands, *Inorg Chem*, 25: 2265-2268.
- Toor, R.K. ve Savage, G.P. (2005) Antioxidant Activity in Different Fractions of Tomatoes, *Food Research International*, 38: 487-494.
- Tullius, T. D., Dombroski, B. A., Churchill, M. E. A. ve Kam, L. (1987) Hydroxyl Radical Footprinting: A High-resolution Method for Mapping Protein-DNA Contacts, *Methods Enzymol*, 155: 537-558.
- Uyar, T. (1988) *Organik Tepkimeler*, Okan Yayıncılık, Ankara, 262s.
- Vinje, J., Parkinson, J.A., Sadler, P., Brown, T. ve Sletten, E. (2003) Sequence-selective metalation of double-helical oligodeoxyribonucleotides with PtII, MnII and ZnII ions, *Chem Eur J*, 9: 1620-1630.
- Von Sonntag, C., Hagen, U., Schon-Bopp, A. ve Schulte-Frohlinde, D. (1981) Radiation Induced Strand Breaks in DNA. Chemical and Enzymatic Analysis of end Groups and Mechanistic Aspects, *Adv Radiat Biol*, 9: 109-142.
- Wang, J., Yang, Z., Yi, Xu-Y. ve Dui-Wang, B. J. (2009) DNA-Binding Properties Studies and Spectra of a Novel Fluorescent Zn(II) Complex With a New Chromone Derivative, *Photochem and Photobiol A*, 201: 183-190.

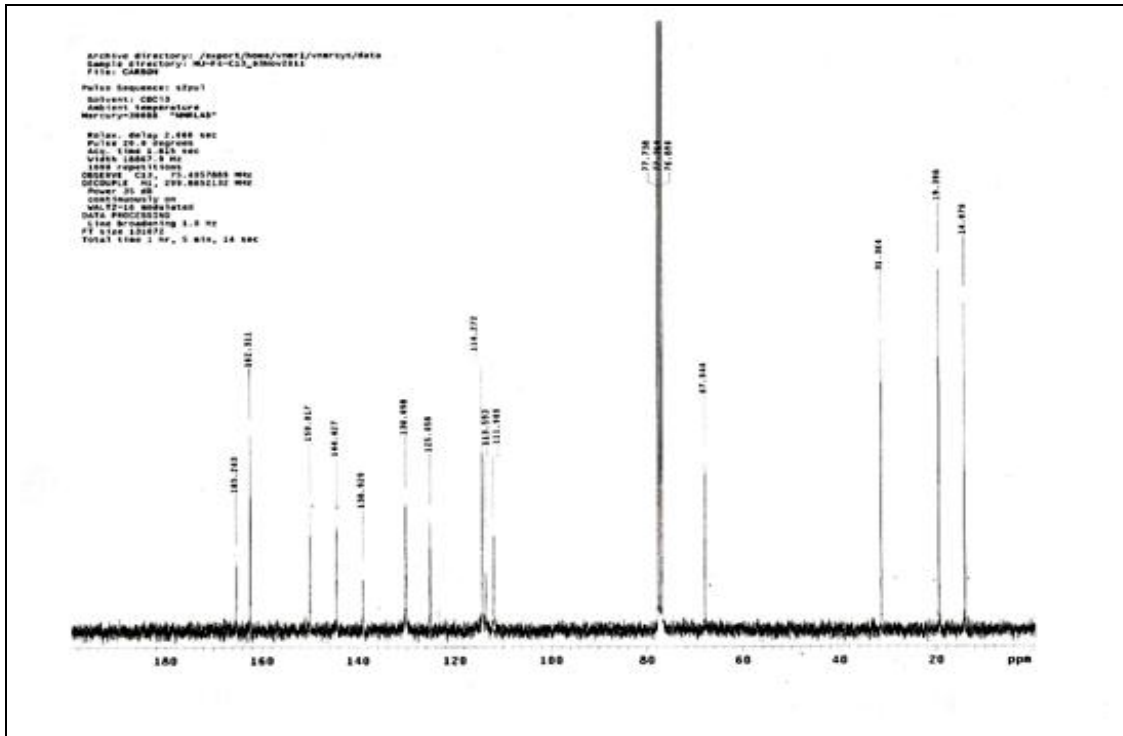
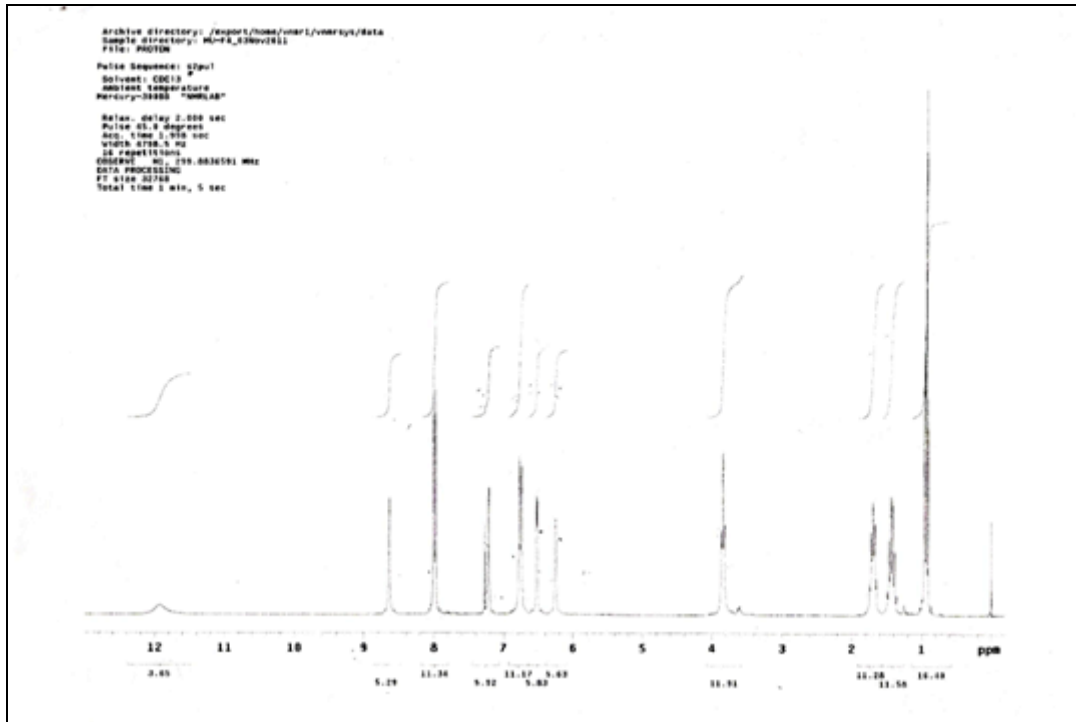
- Wang, J.T., Xia, Q., Zheng, X.H., Chen, H.Y., Mao, Z.W. ve Ji L.N. (2010) An Effective Approach to Artificial Nucleases Using Copper(II) Complexes Bearing Nucleobases, *Dalton Trans*, 39: 2128-2136.
- Wang, Q., Yang, Z., Qi, G. ve Qin, D. (2009) Crystal Structures, DNA-Binding Studies and Antioxidant Activities of the Ln(III) Complexes with 7-methoxychromone-3-carbaldehyde-isonicotinoyl hydrazone, *Biometals*, 22: 927-940.
- Watson, J. ve Crick, F. (1953) Molecular Structure of Nucleic Acids; A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, 171: 737-738.
- West, D.X. ve Pannell, L.K. (1989) Transition-Metal Ion Complexes of Thiosemicarbazones Derived from 2-Acetrypyridine N-Oxide 2. the N-4-Dimethyl Derivative, *Transition Met Chem*, 14: 457-462.
- Wettasinghe, M., Bolling, B., Plhak, L., Xýao, H. ve Parkin, K. (2002) Phase II enzyme- inducing and antioxidant activities of beetroot (*Beta vulgaris* L.) Extracts from phenotypes of different pigmentation, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 6704-6709.
- Wing, R., Drew, H., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K. ve Dickerson, R. (1980) Crystal structure analysis of a complete turn of B-DNA, *Nature*, 287: 755-758.
- Wolf, A., Shimmer, G.H. ve Meehan, T. (1987) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate Into Duplex Regions of Denatured DNA, *Biochem*, 26: 6392-6396.
- Yamane, T. ve Davidson, N. (1961) On the Complexing of Deoxyribonucleic Acid (DNA) Bymercuric Ion, *J Am Chem Soc*, 83: 2599-2607.
- Zady, M.F. ve Wong, J.L. (1980) Unusual Competition Between Nitrogen and Carbon Methylation of Nucleosides by Methyl Radical in Various Aqueous Media, *J Org Chem*, 45: 2373-2377.
- Zhi-Li, L., Zhao, C. ve Xu, T. (2005) Synthesis, Crystal Structure and Nuclease Activity of a Schiff Base Copper(II) Complex, *J Inorg Biochem*, 99: 1076-1082.

Ziakova, A. ve Brandsteterova, E. (2003) Validation of HPLC Determination of Phenolic Acids Present in some *Lamiaceae* Family Plants, *J Liq Chrom Rel Technol*, 26: 443-453.

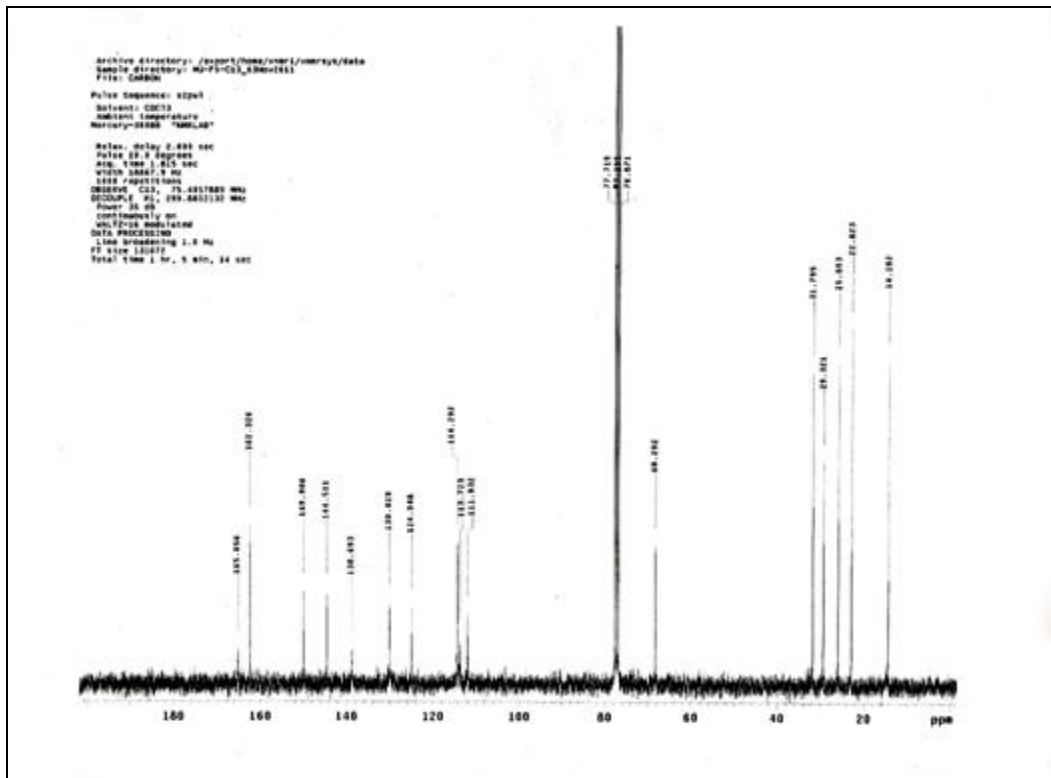
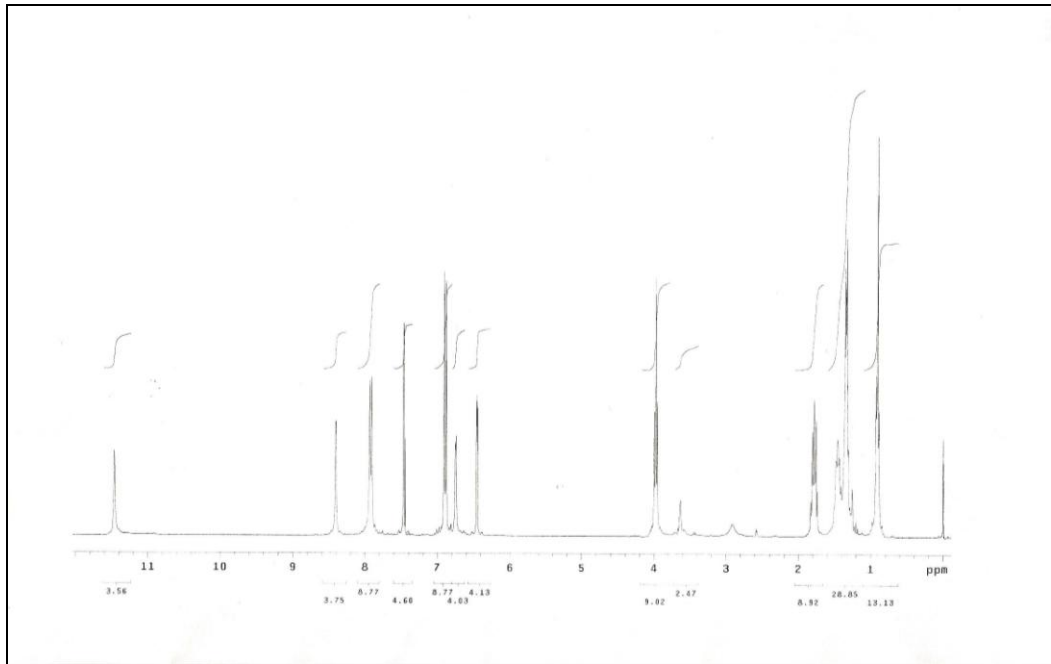
Ek A. HL¹ Ligandının ¹³C-NMR ve ¹H-NMR Spektrumu



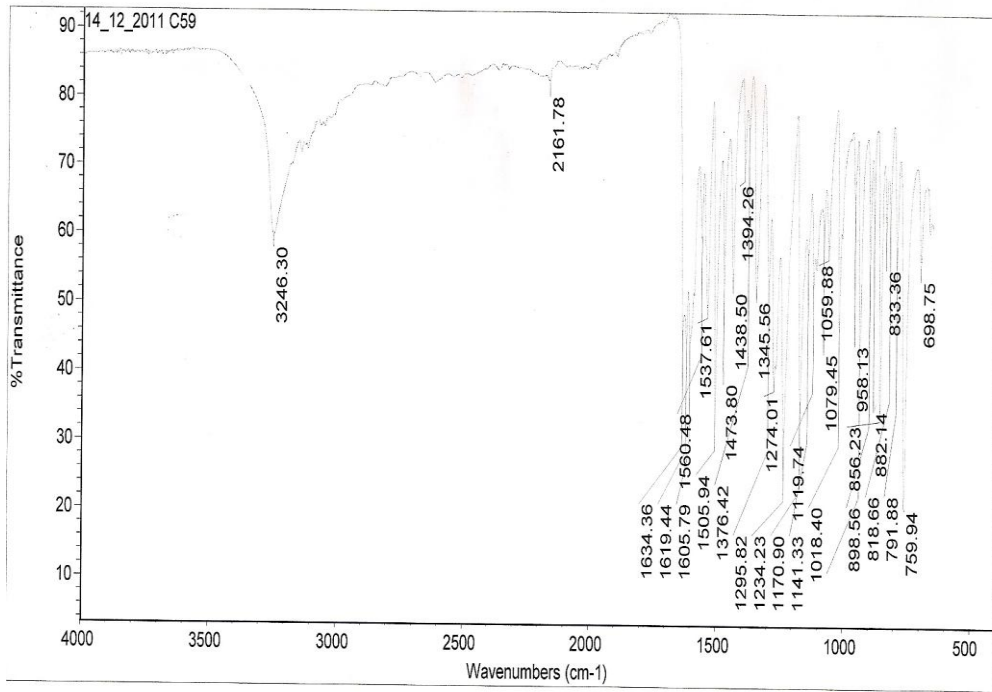
Ek B. HL² Ligandının ¹³C-NMR ve ¹H-NMR Spektrumu



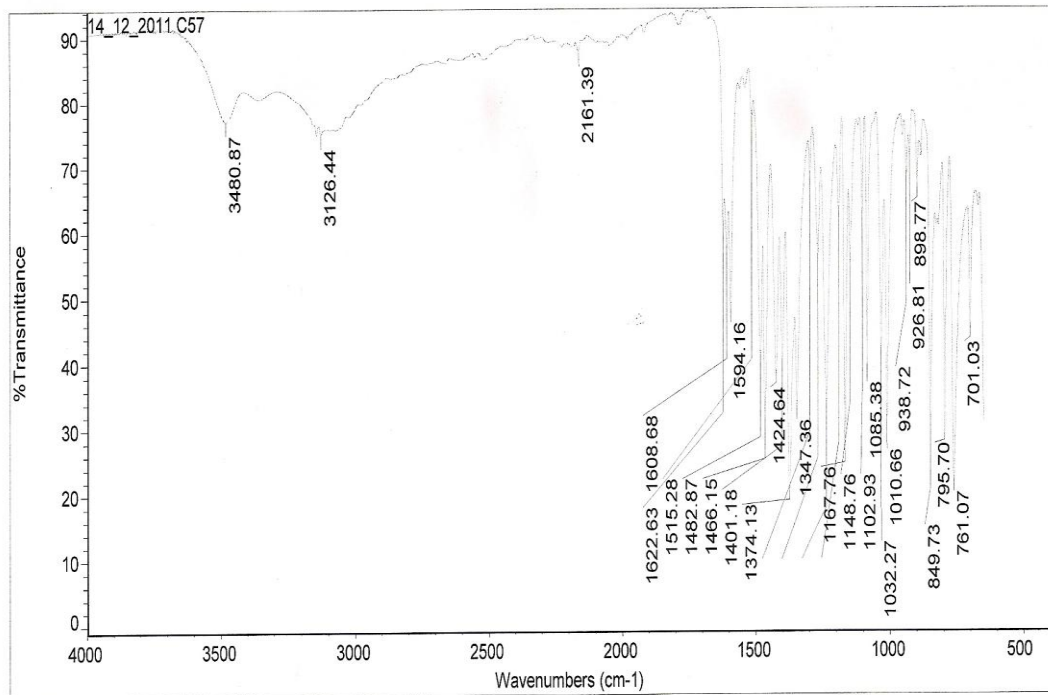
Ek C. HL³ Ligandının ¹³C-NMR ve ¹H-NMR Spektrumu



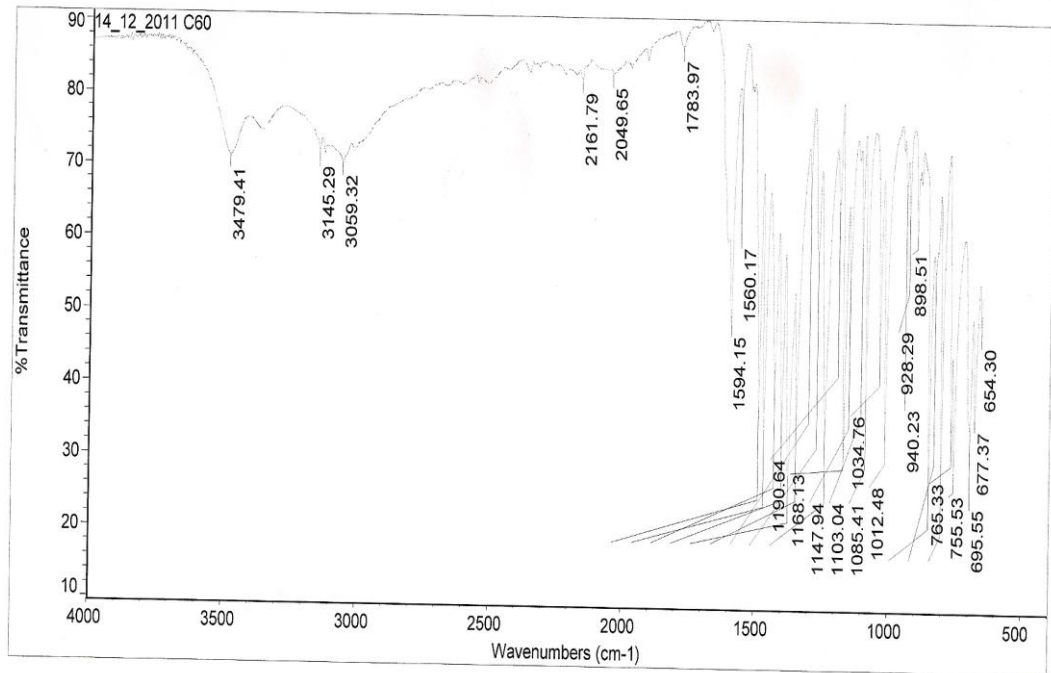
Ek E. HL¹ Ligandının IR Spektrumu



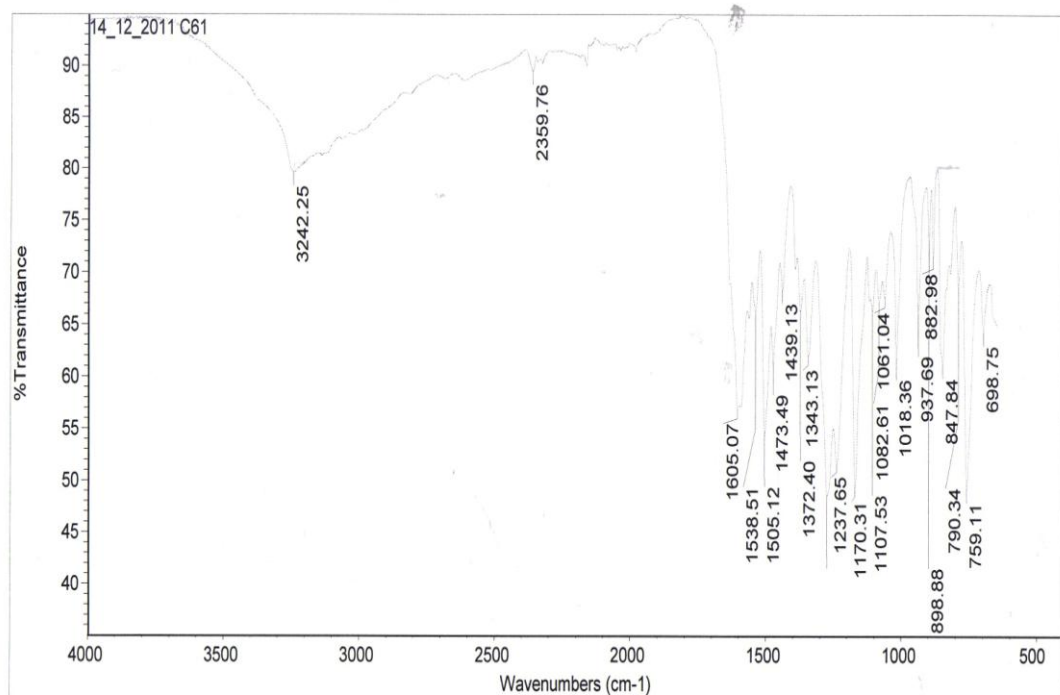
Ek F. [Cu(L¹)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



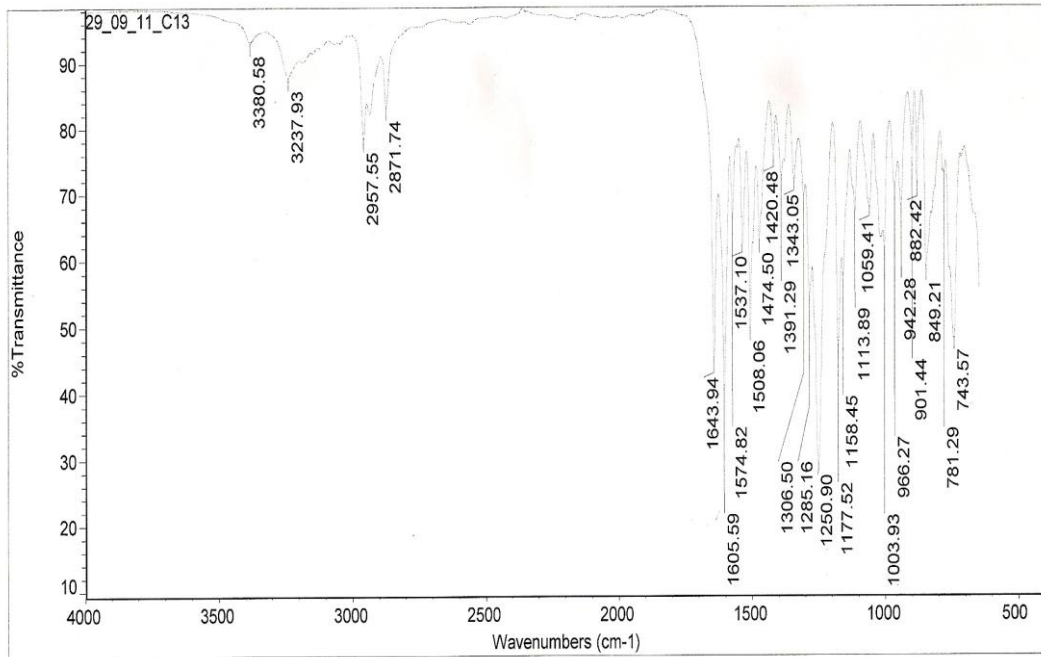
Ek G. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



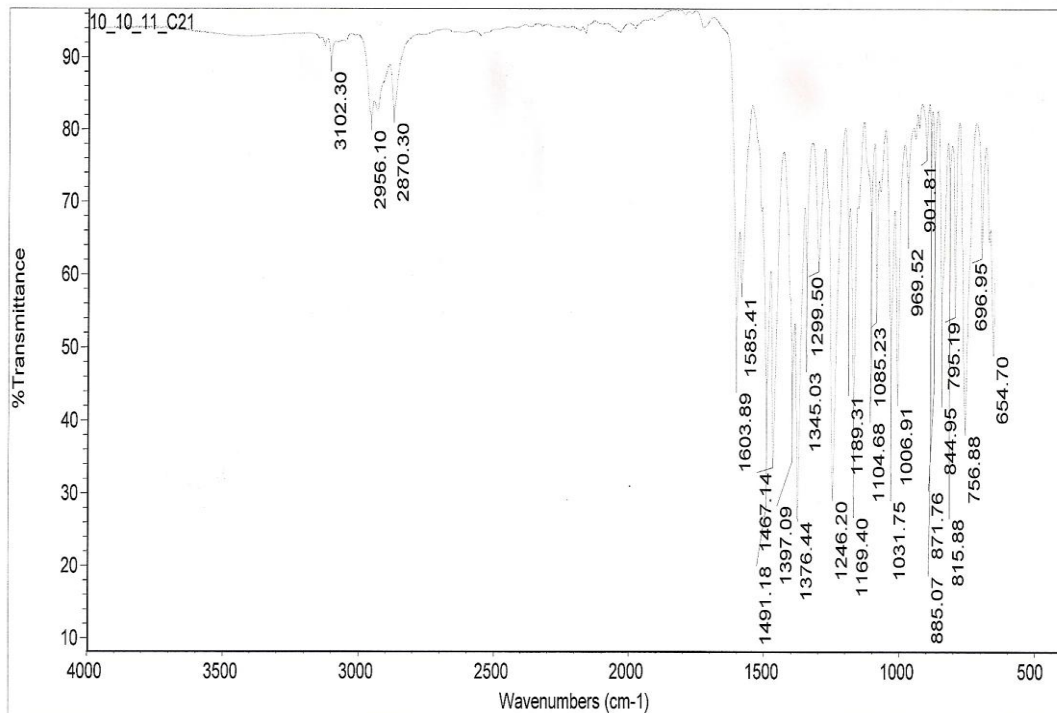
Ek H. $[\text{Zn}(\text{L}^1)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



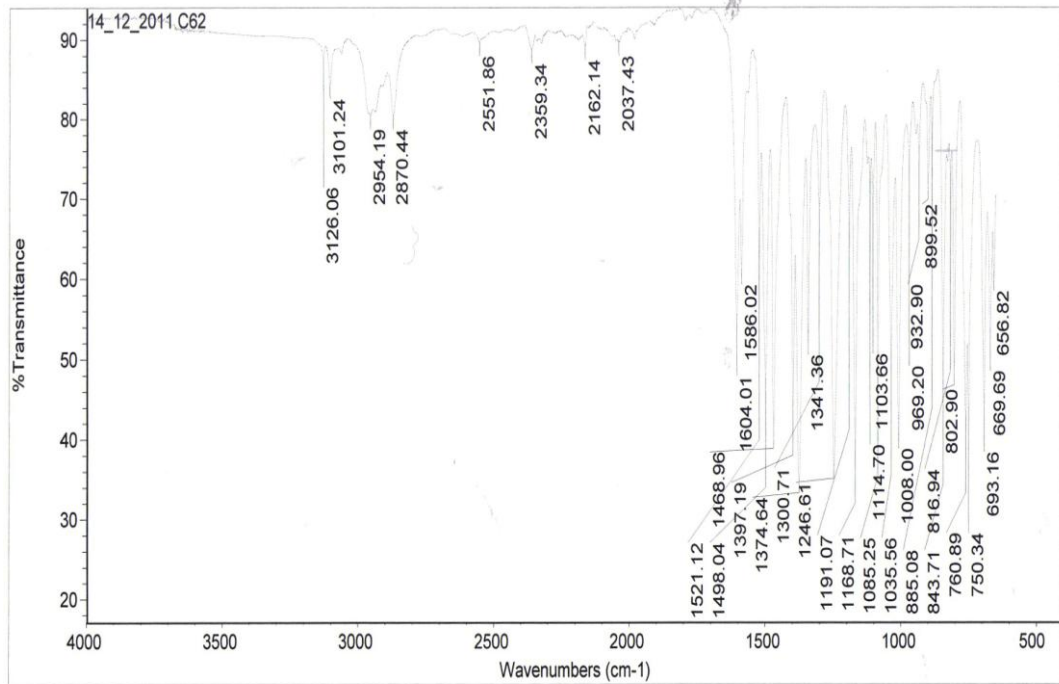
Ek I. HL² Ligandının IR Spektrumu



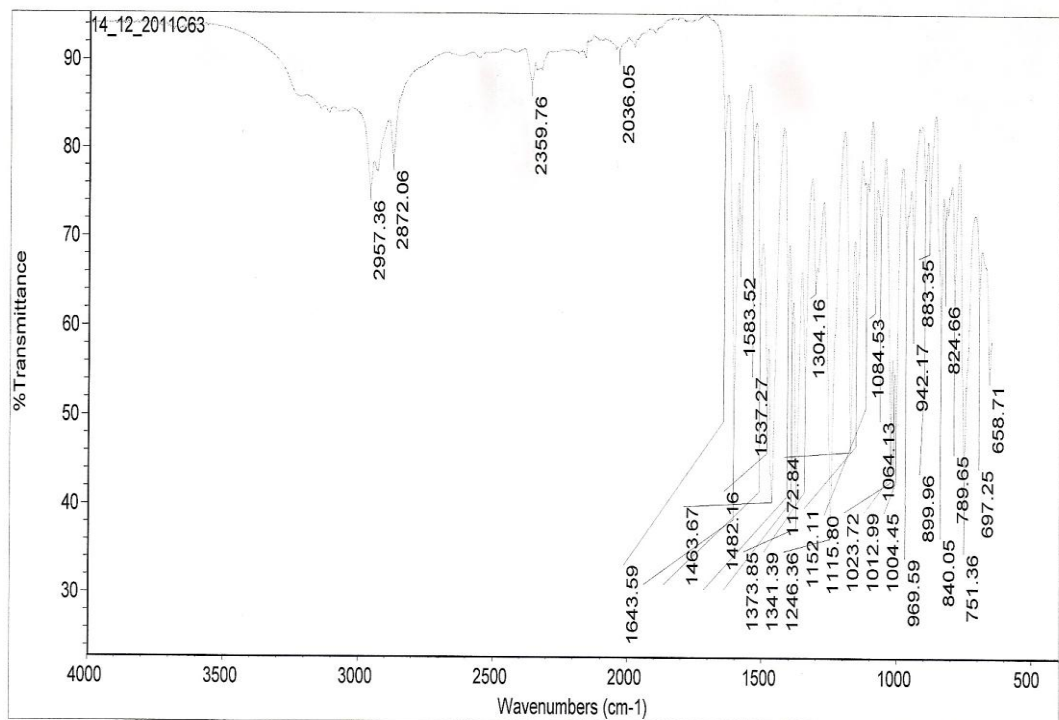
Ek J. [Cu(L²)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



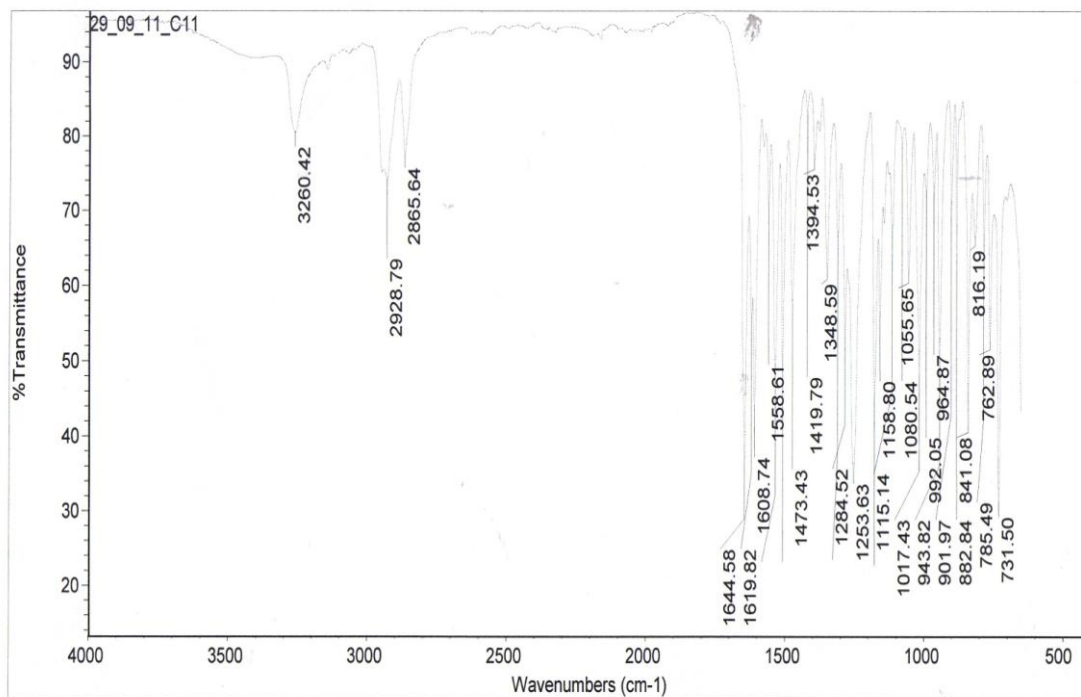
Ek K. [Ni(L²)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



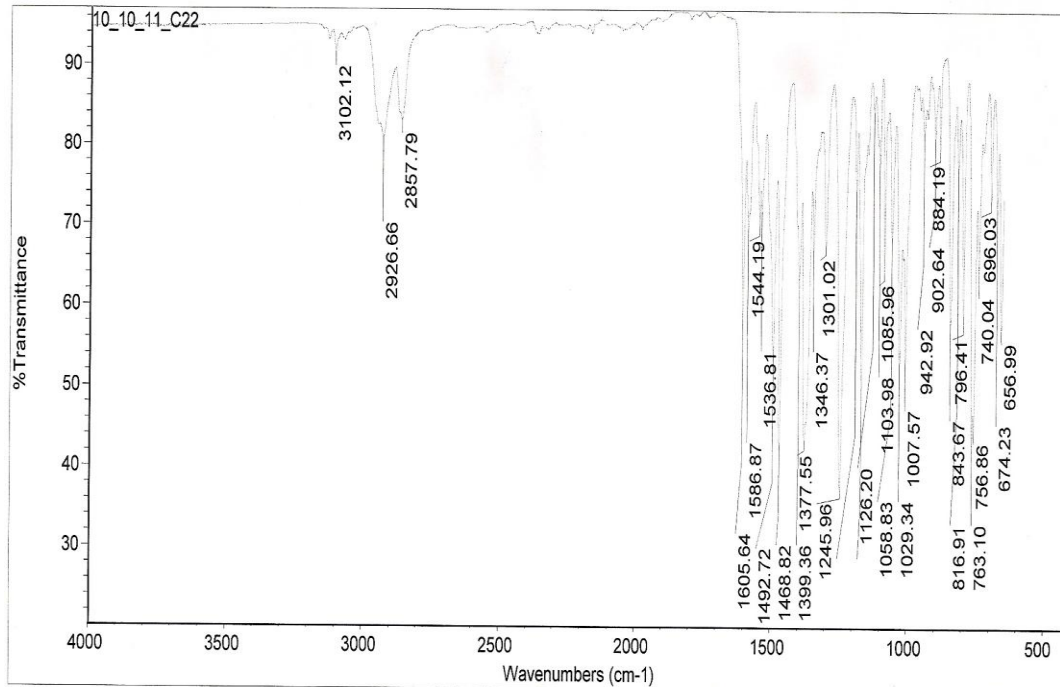
Ek L. [Zn(L²)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



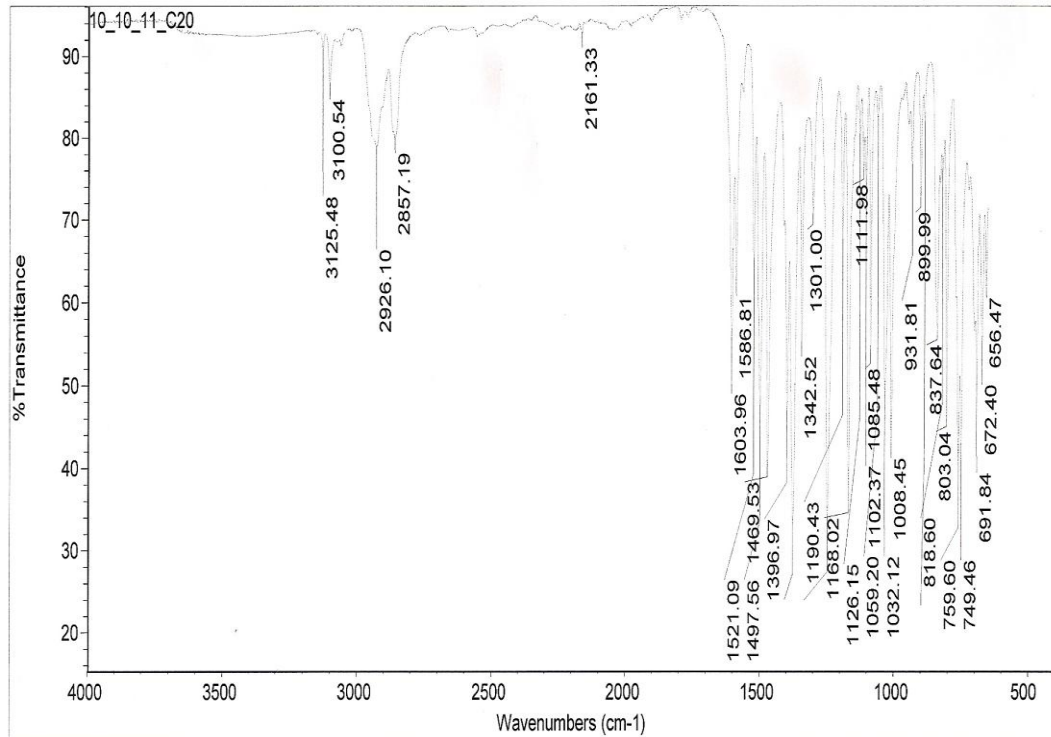
Ek M. HL³ Ligandının IR Spektrumu



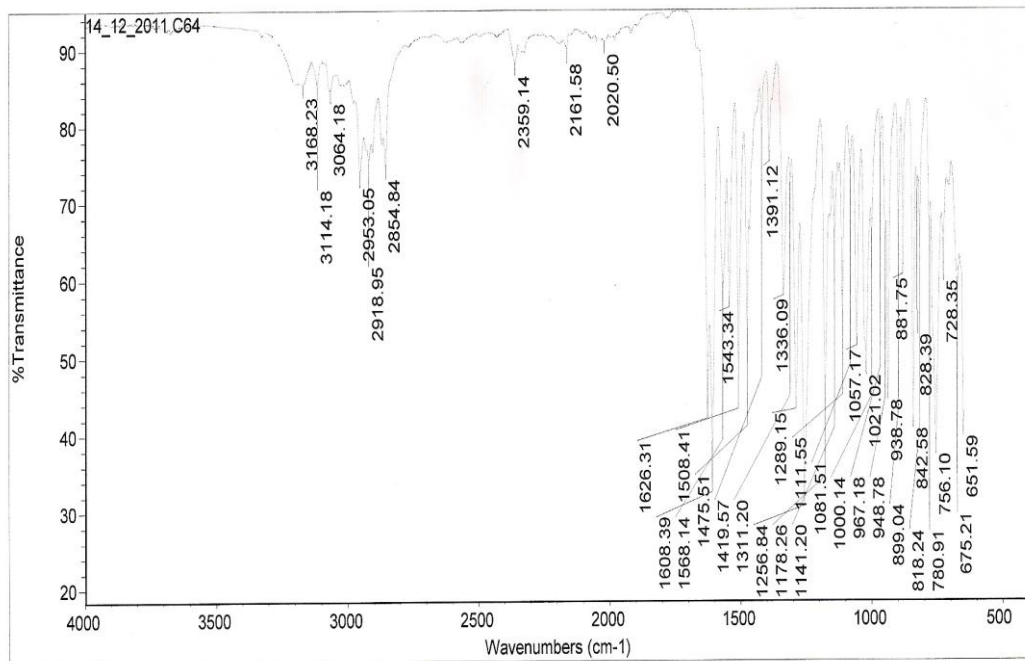
Ek N. [Cu(L³)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



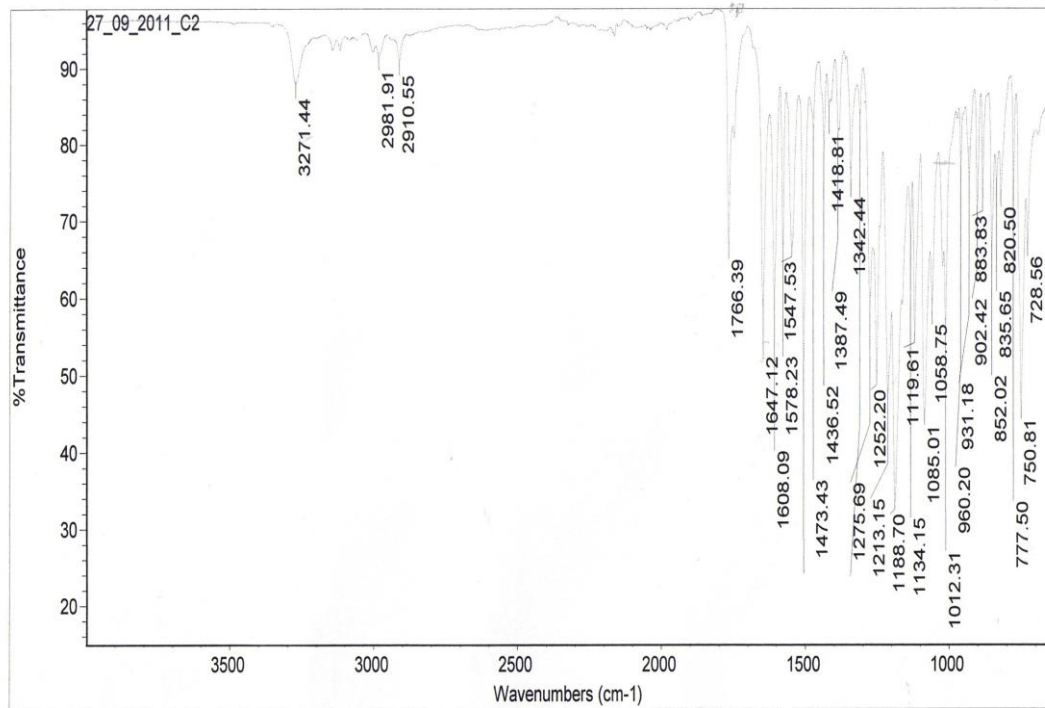
Ek O. $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



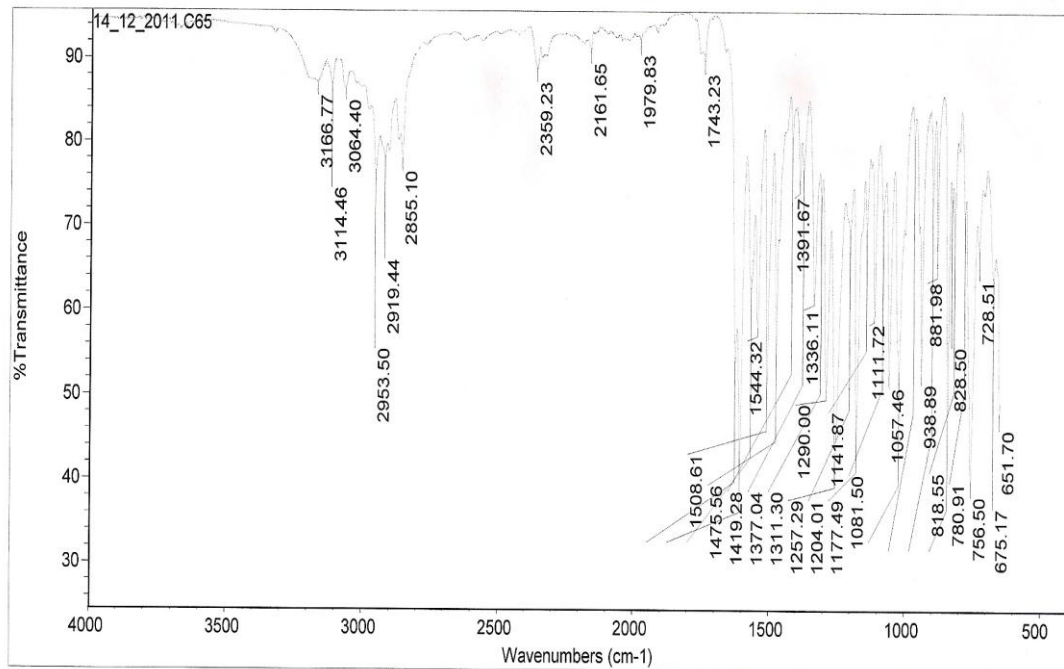
Ek P. $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



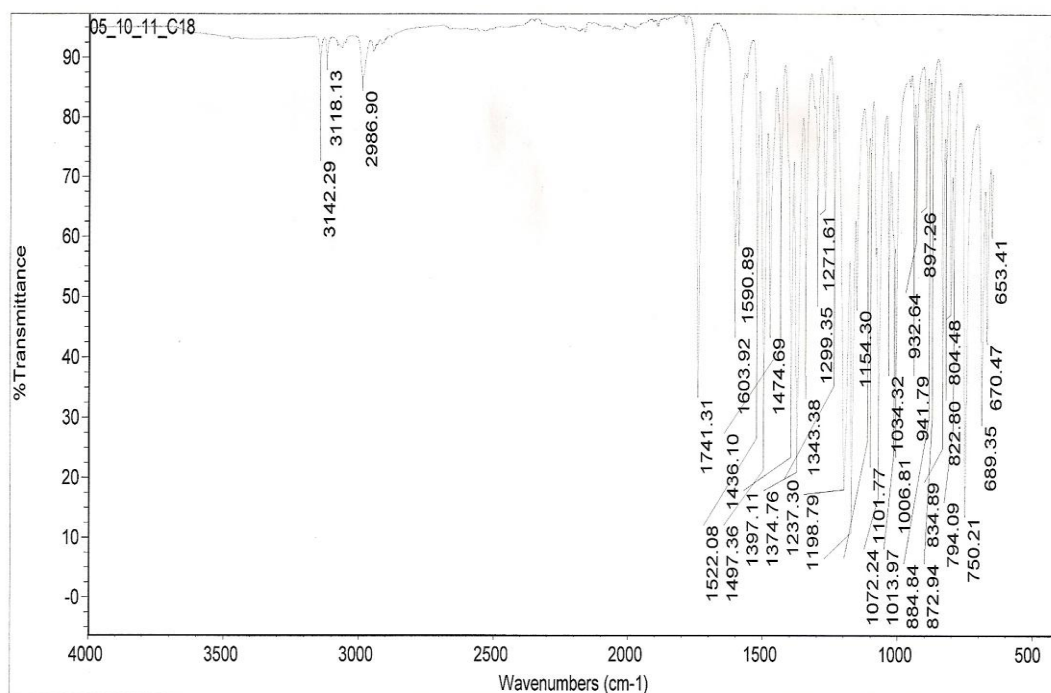
Ek R. HL⁴ Ligandının IR Spektrumu



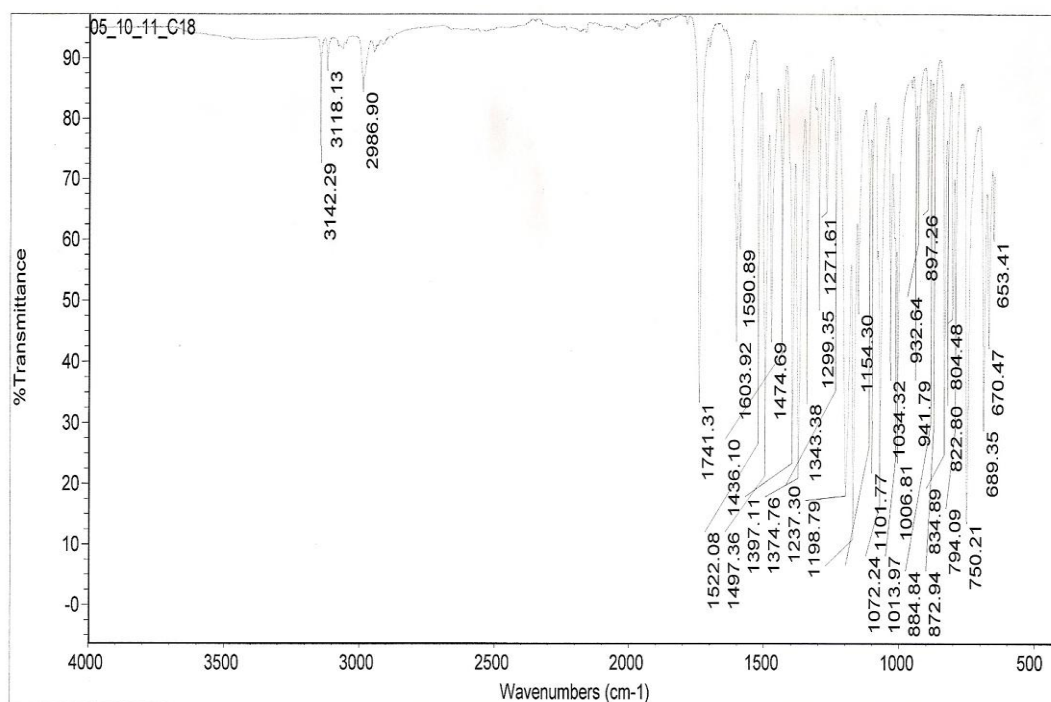
Ek S. [Cu(L⁴)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



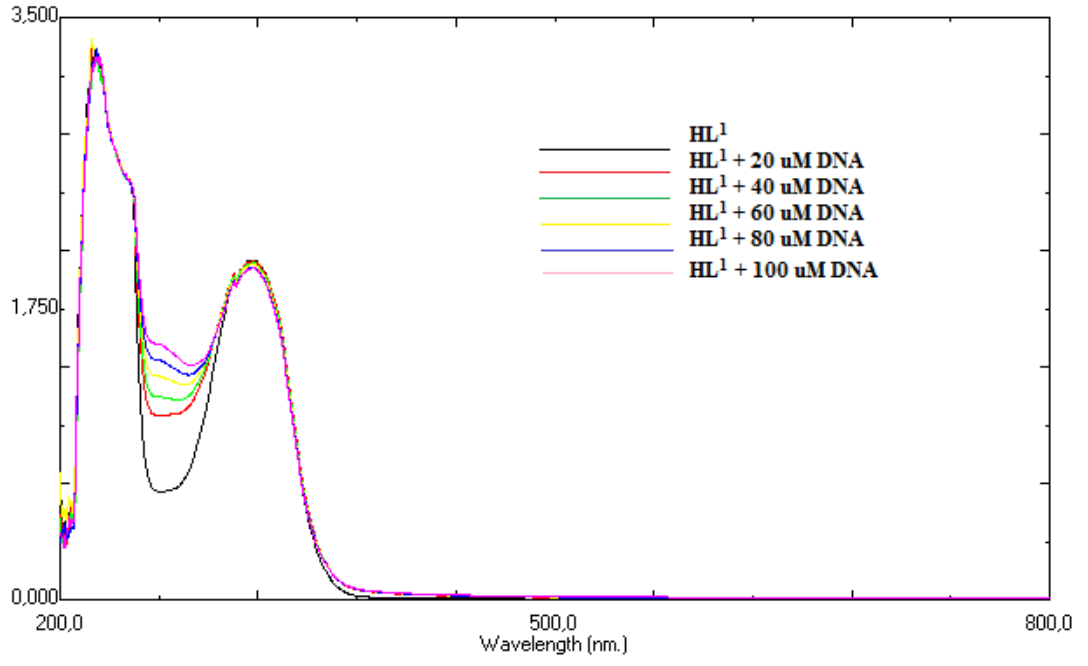
Ek T. $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



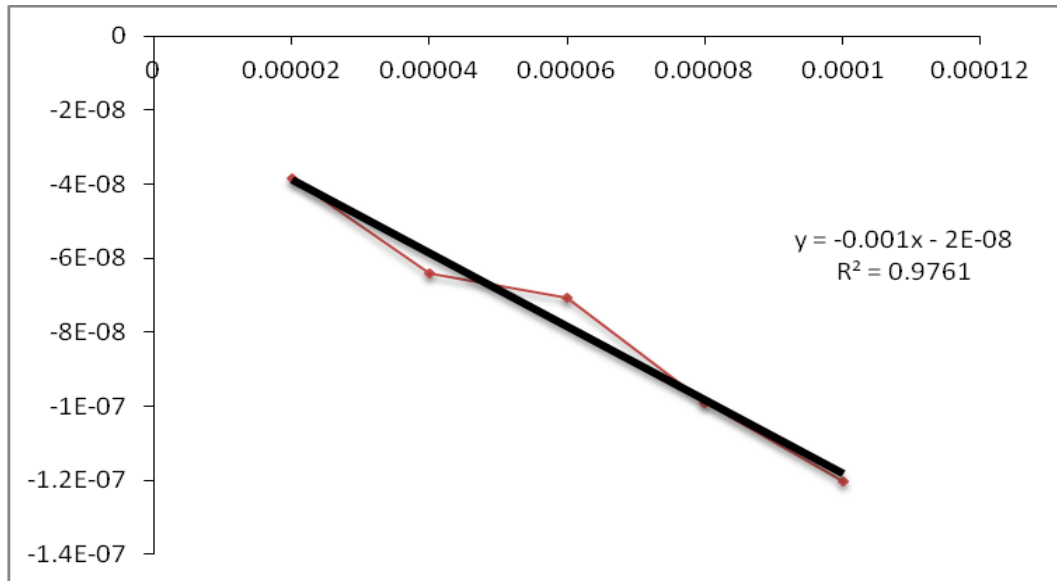
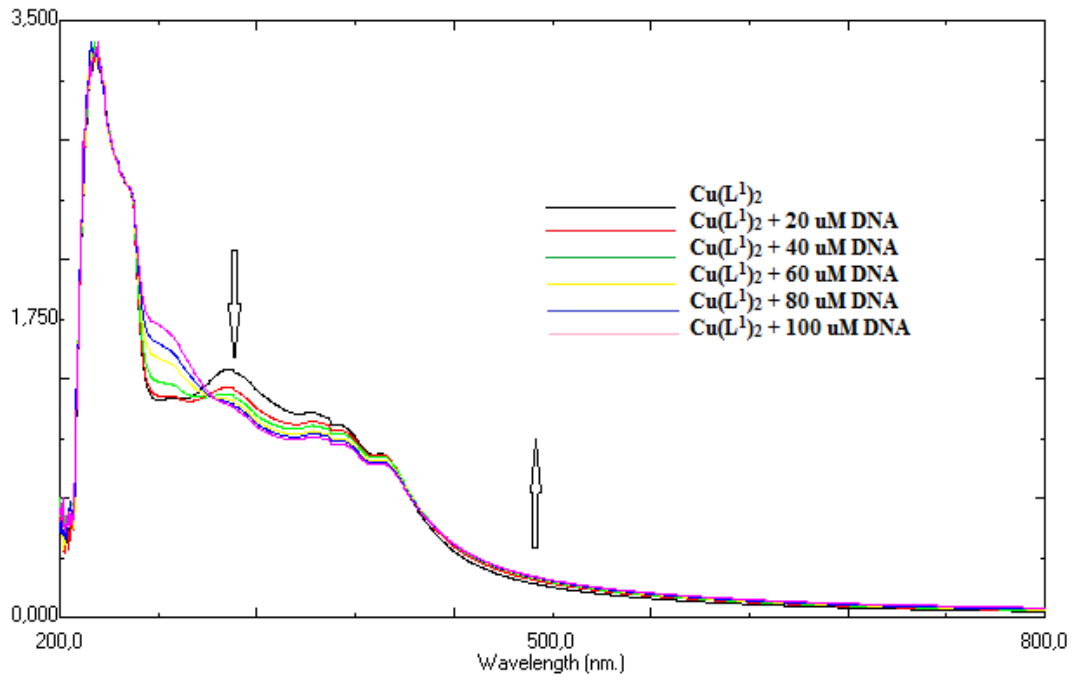
Ek U. $[\text{Zn}(\text{L}^4)_2]$ Kompleksinin IR Spektrumu



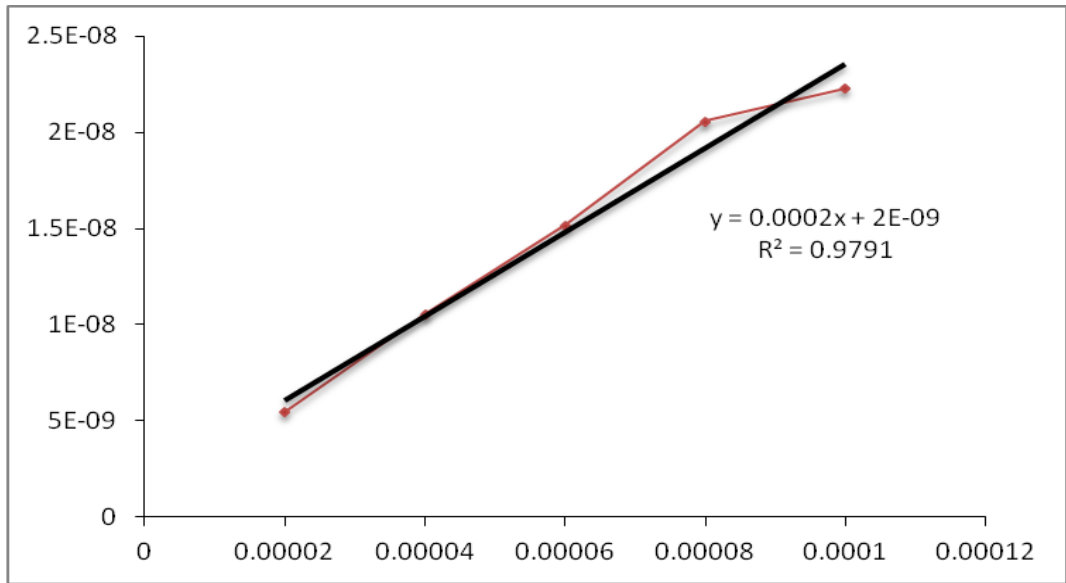
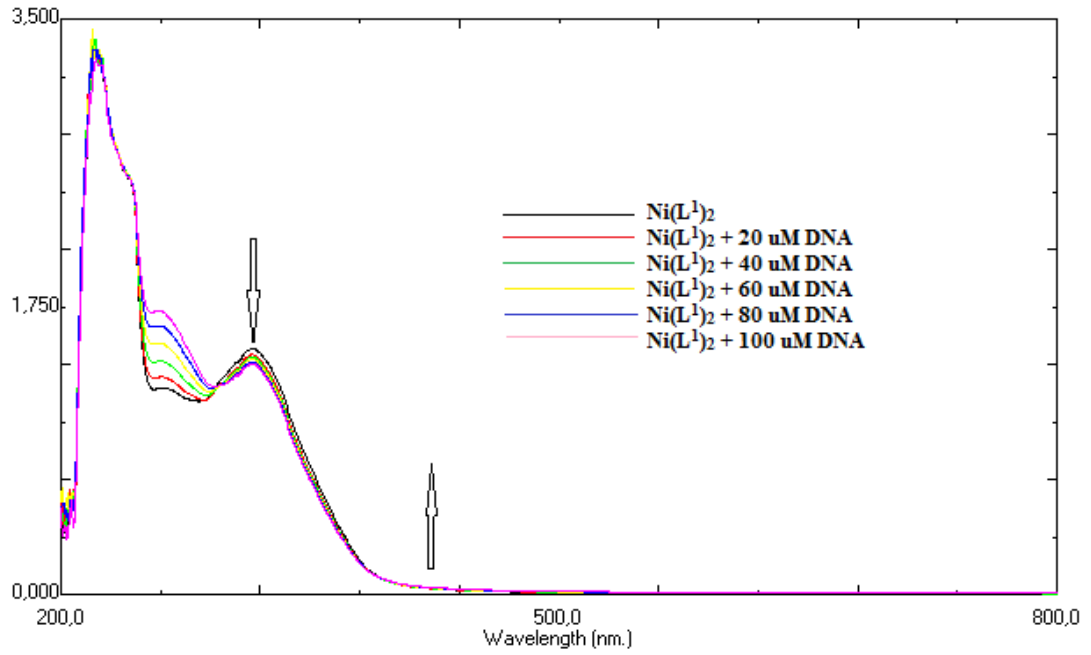
Ek V. HL¹ Ligandının Bağlanma Grafiği



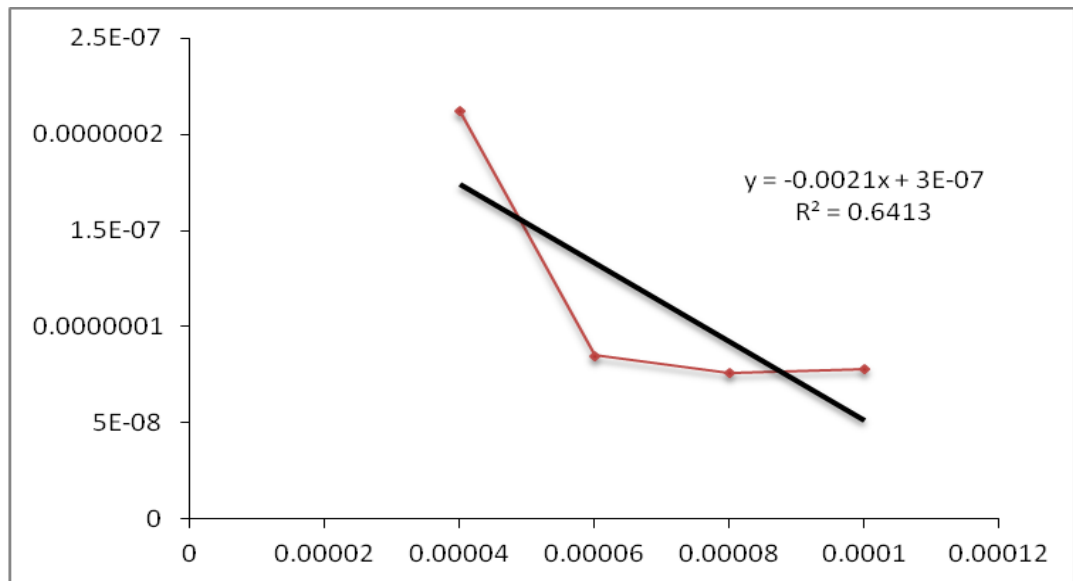
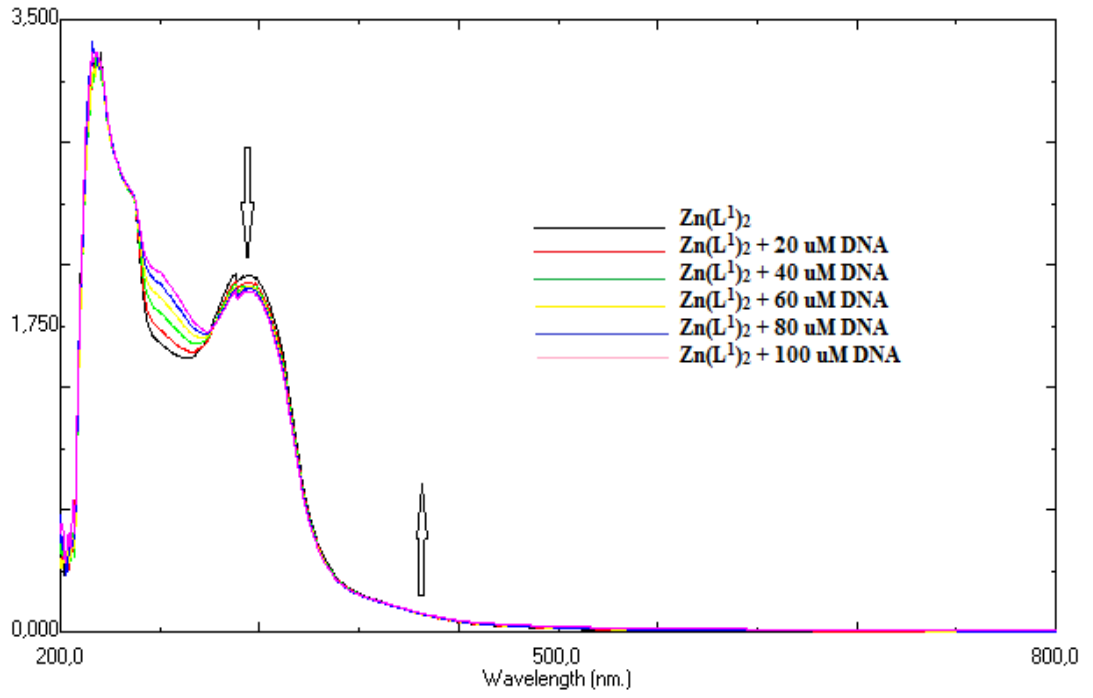
Ek Y. [Cu(L¹)₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği



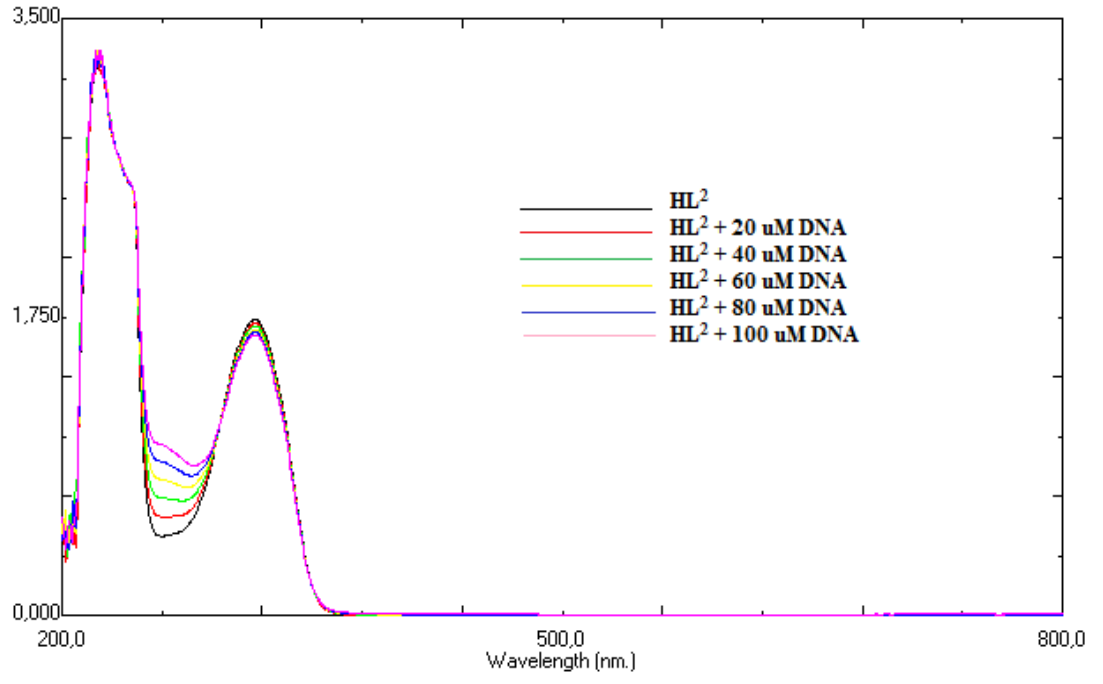
Ek Z. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



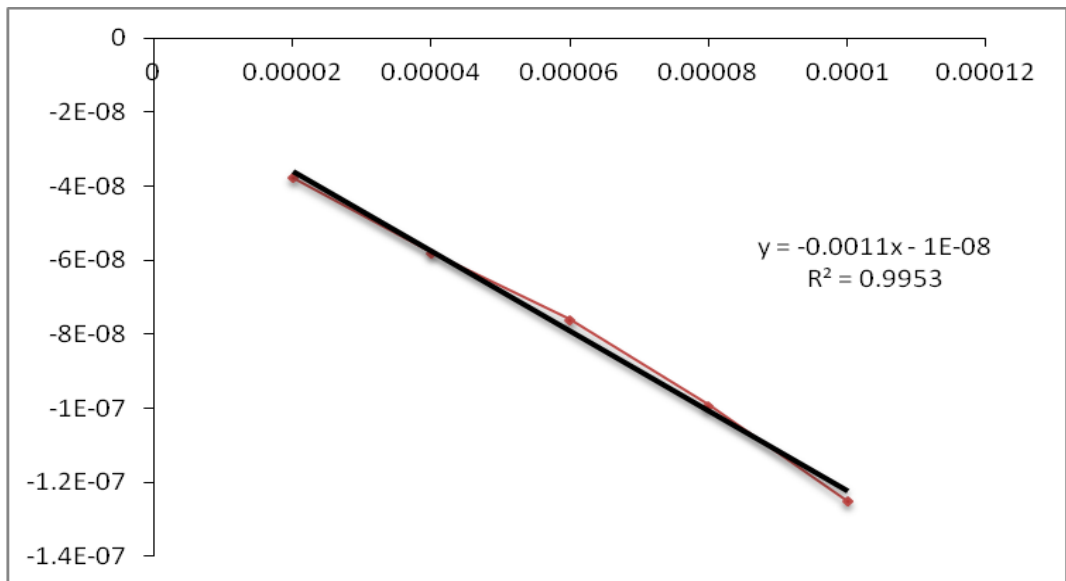
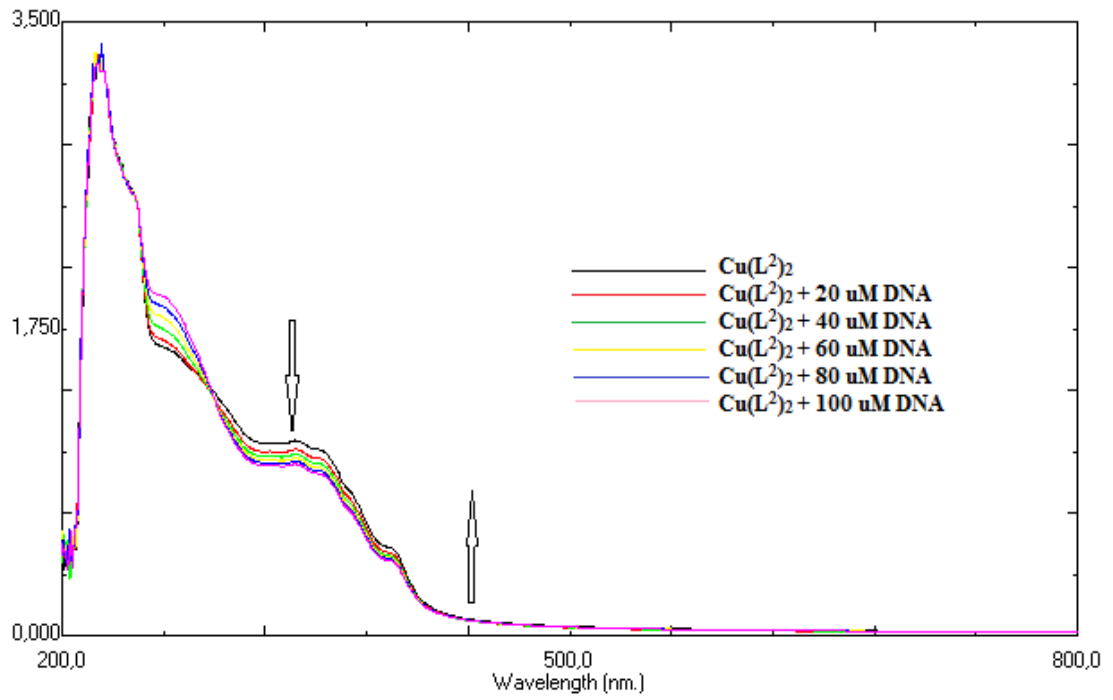
Ek AA. $[Zn(L^1)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



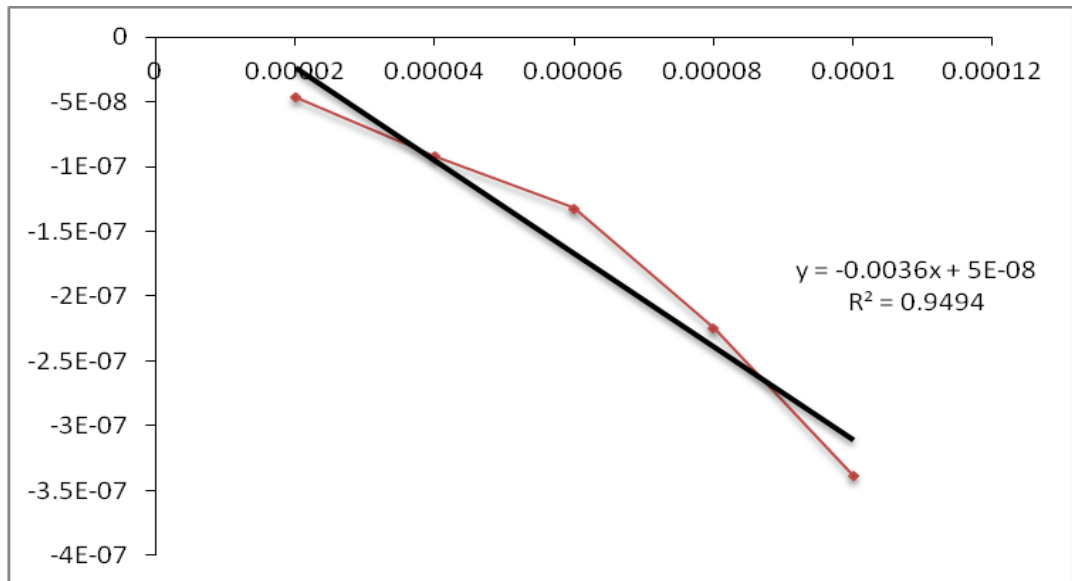
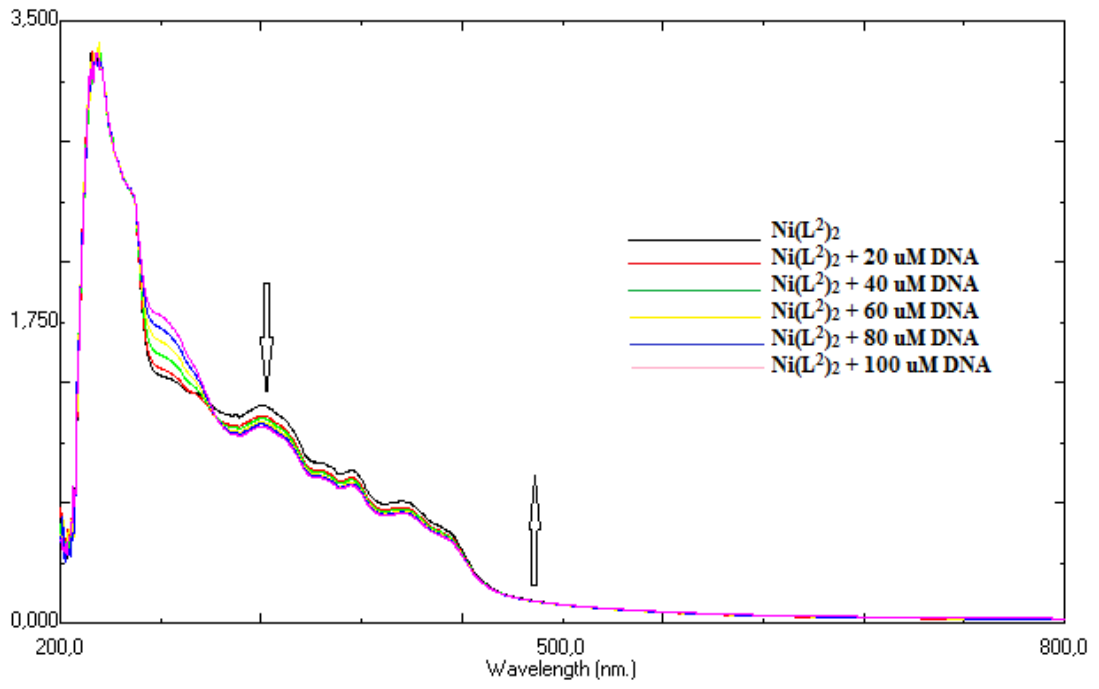
Ek AB. HL² Ligandının Bağlanma Grafiği



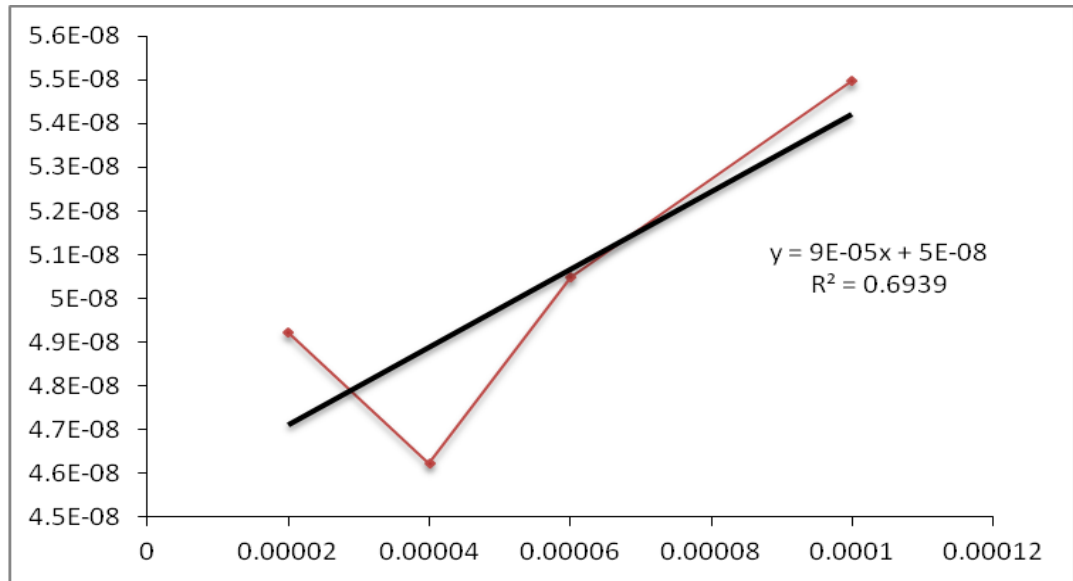
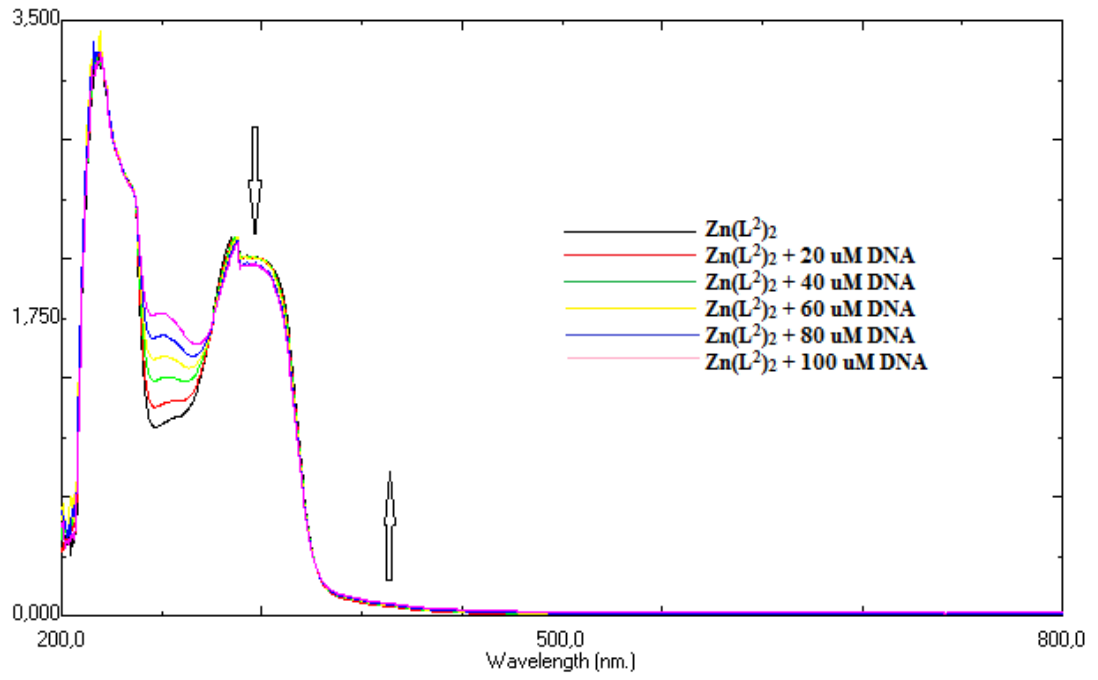
Ek AC. $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



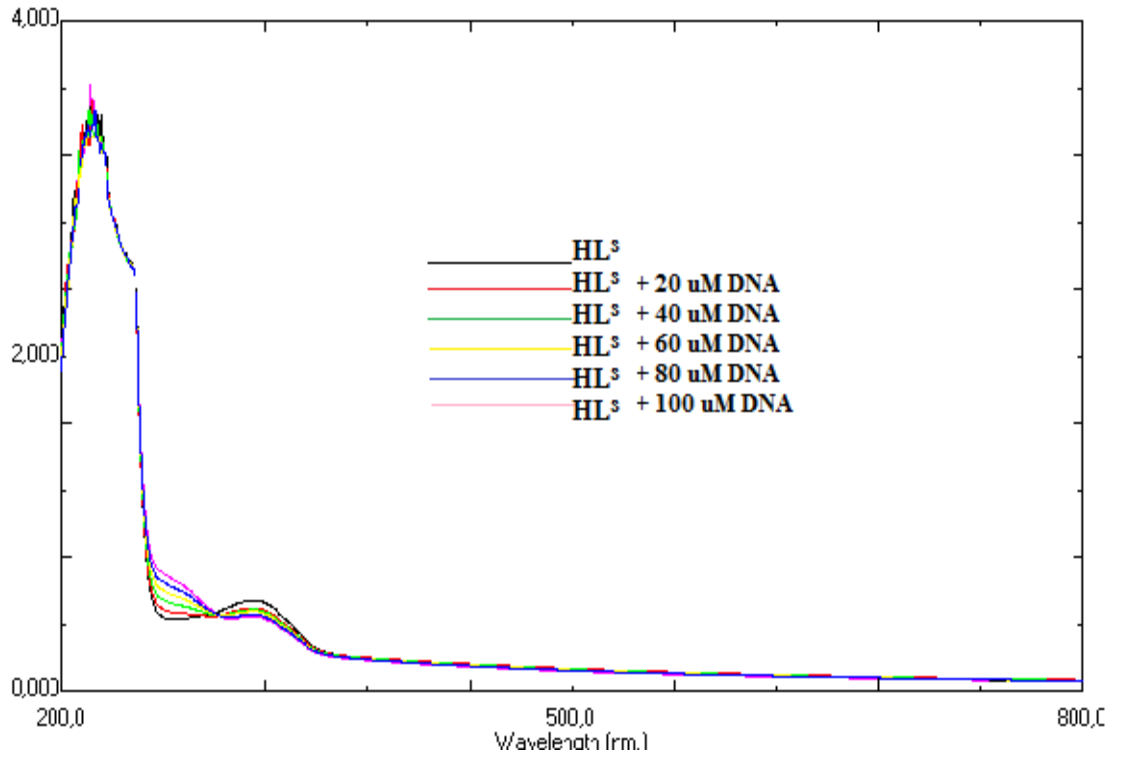
Ek AD. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



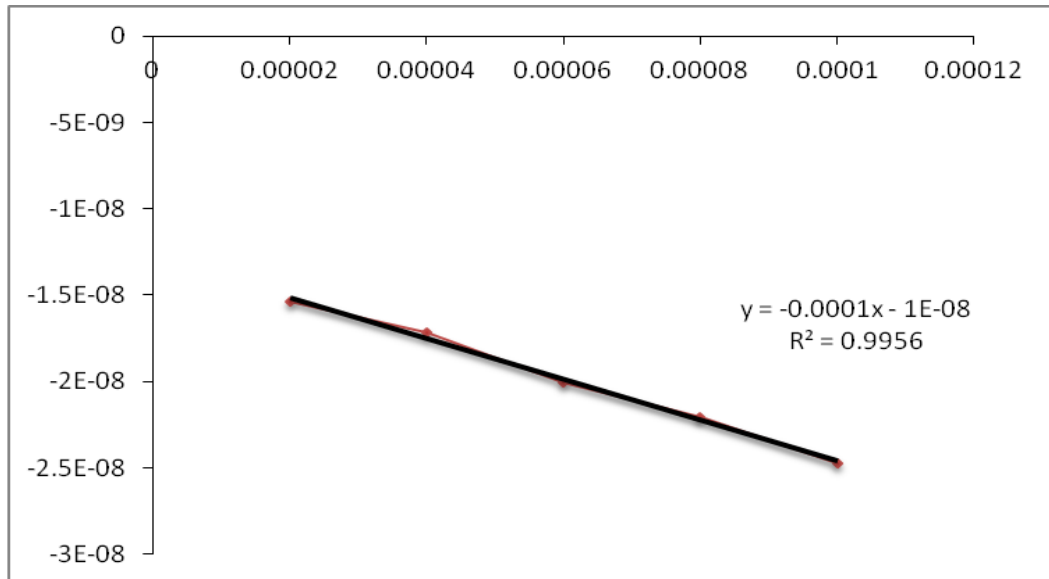
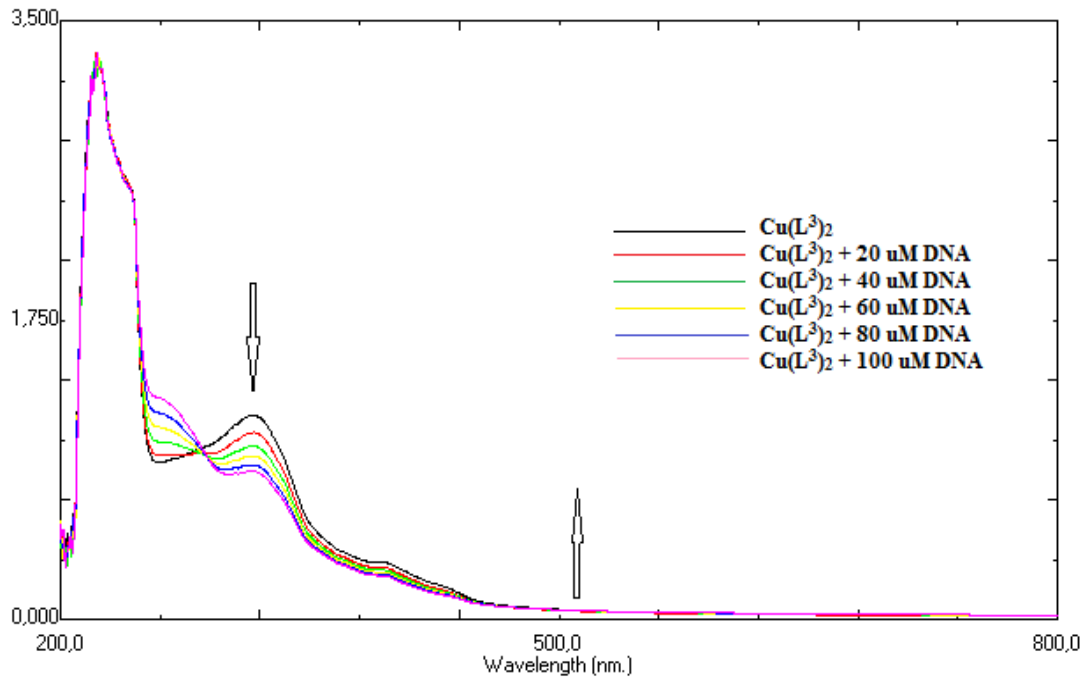
Ek AE. $[Zn(L^2)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



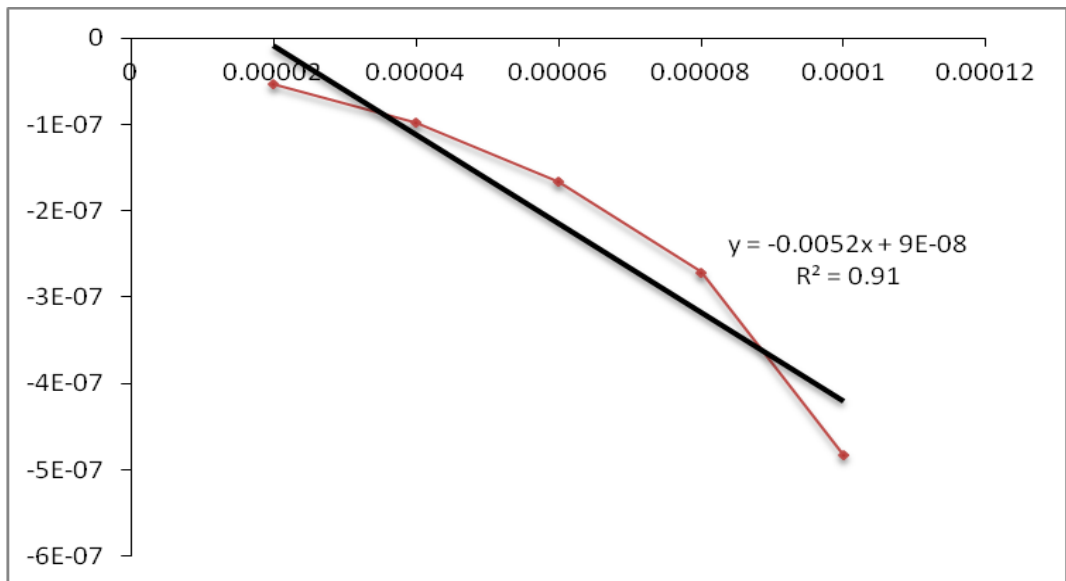
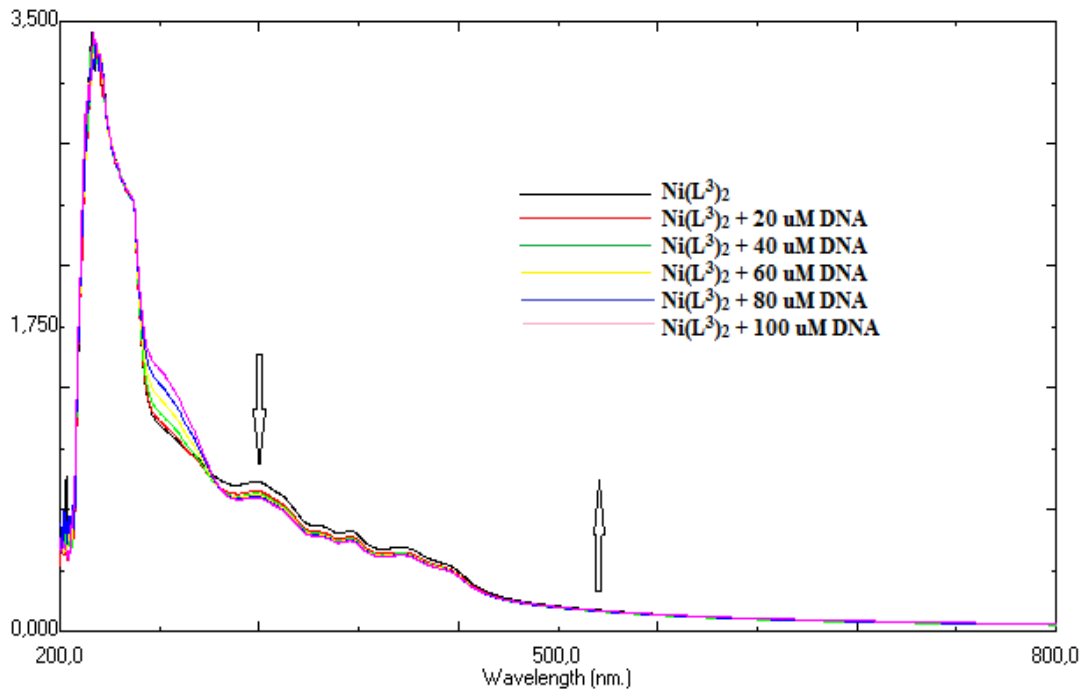
Ek AF. HL³ Ligandının Bağlanma Grafiği



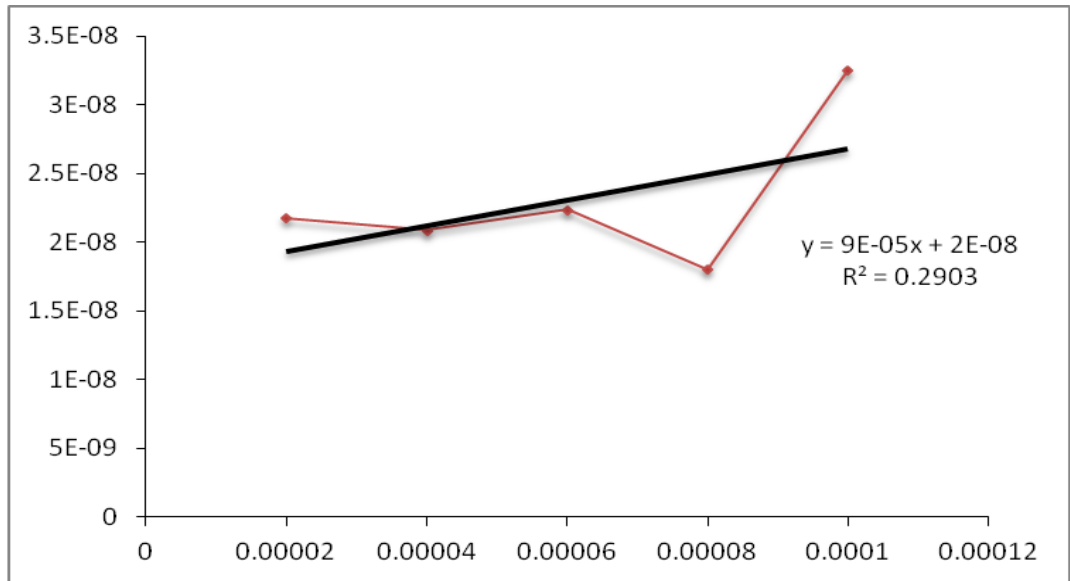
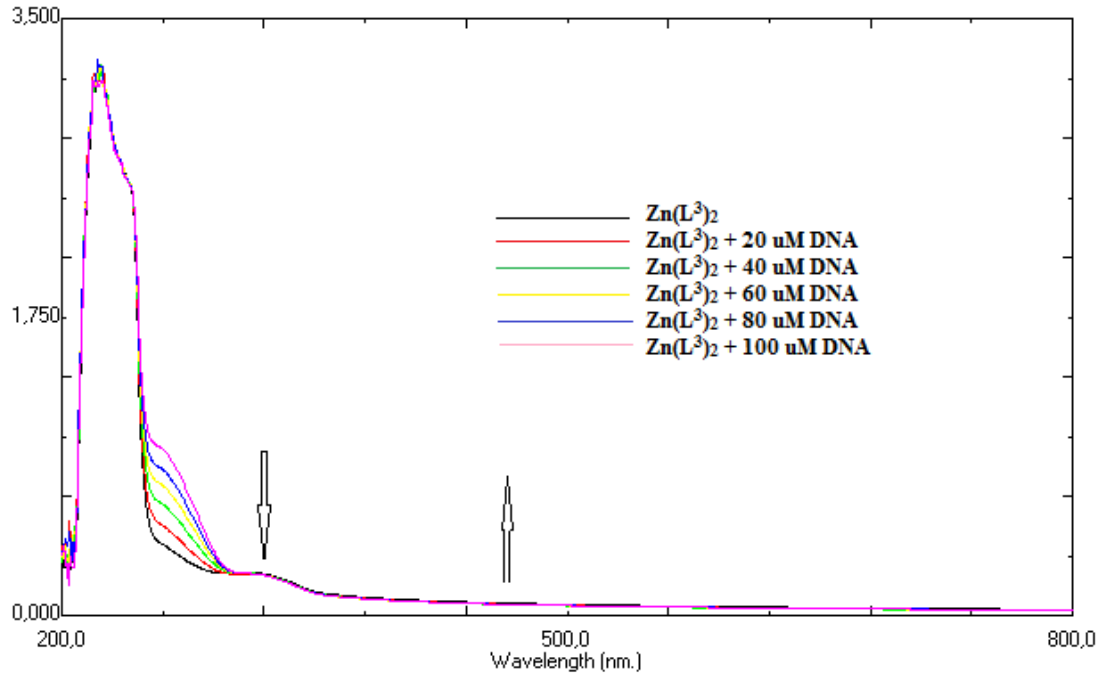
Ek AG. [Cu(L³)₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği



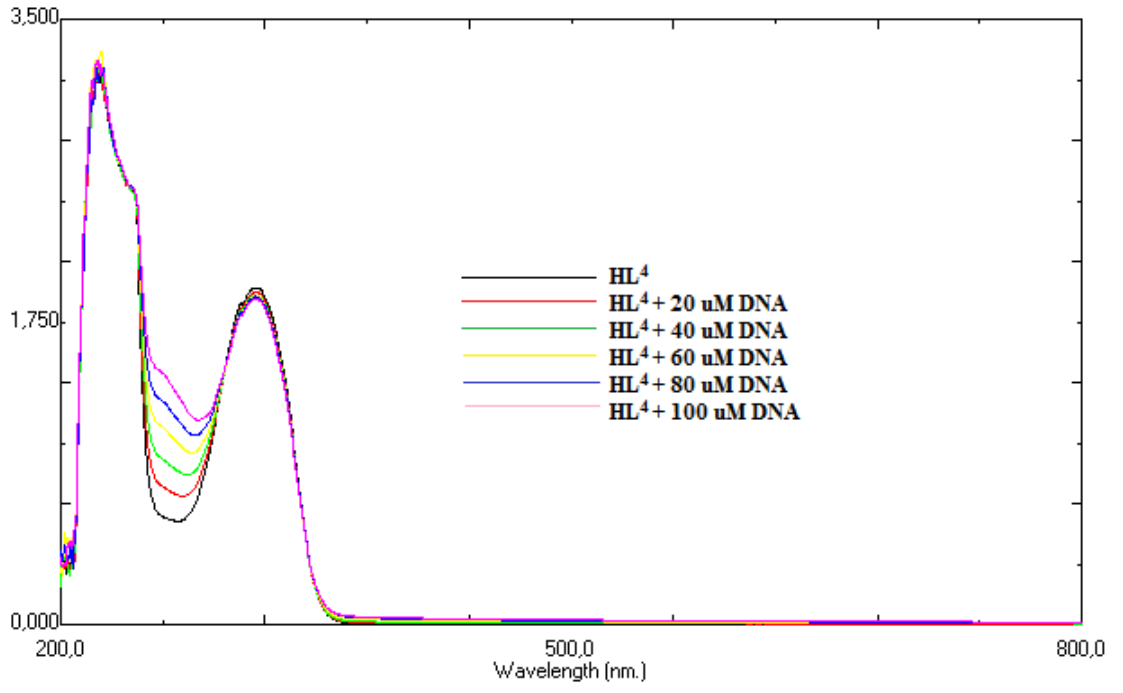
Ek AH. $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



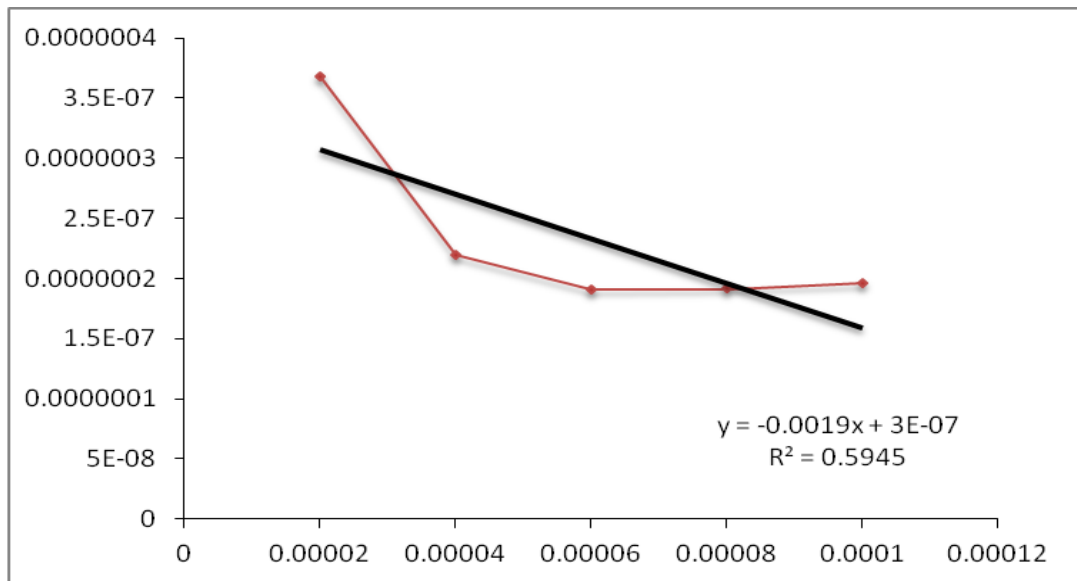
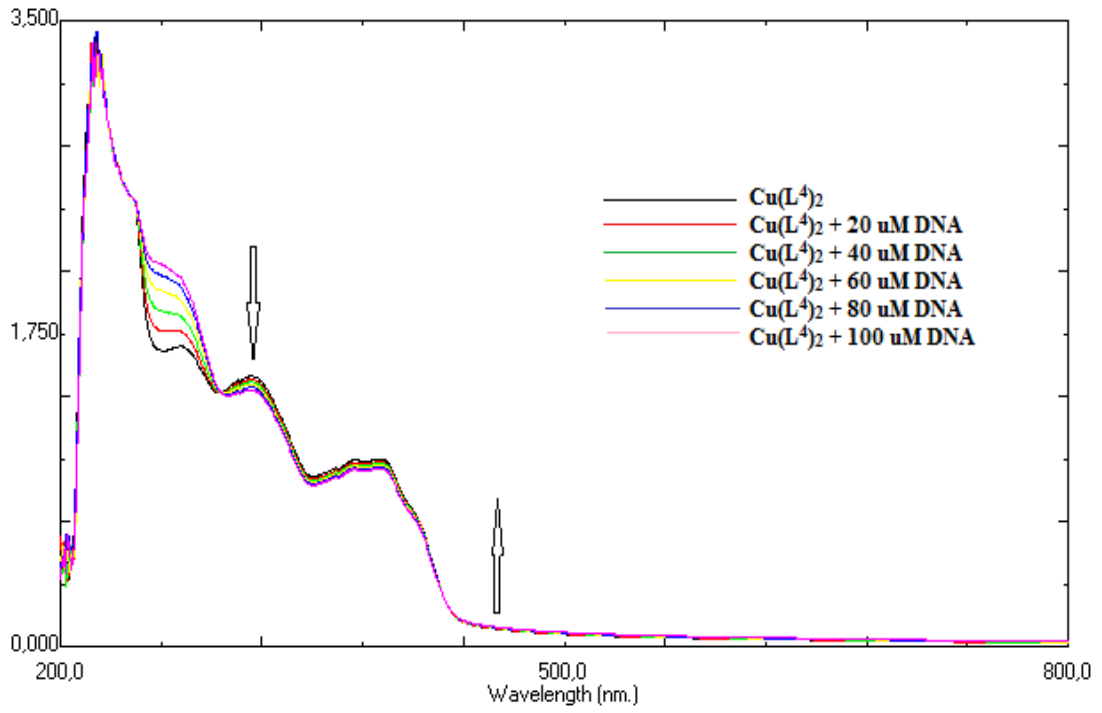
Ek AI. $[Zn(L^3)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



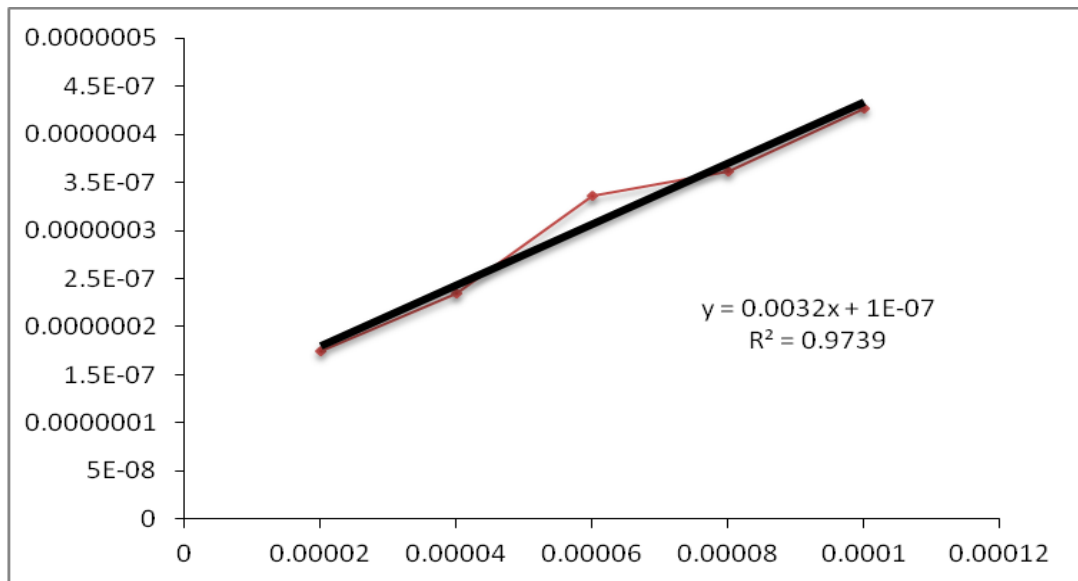
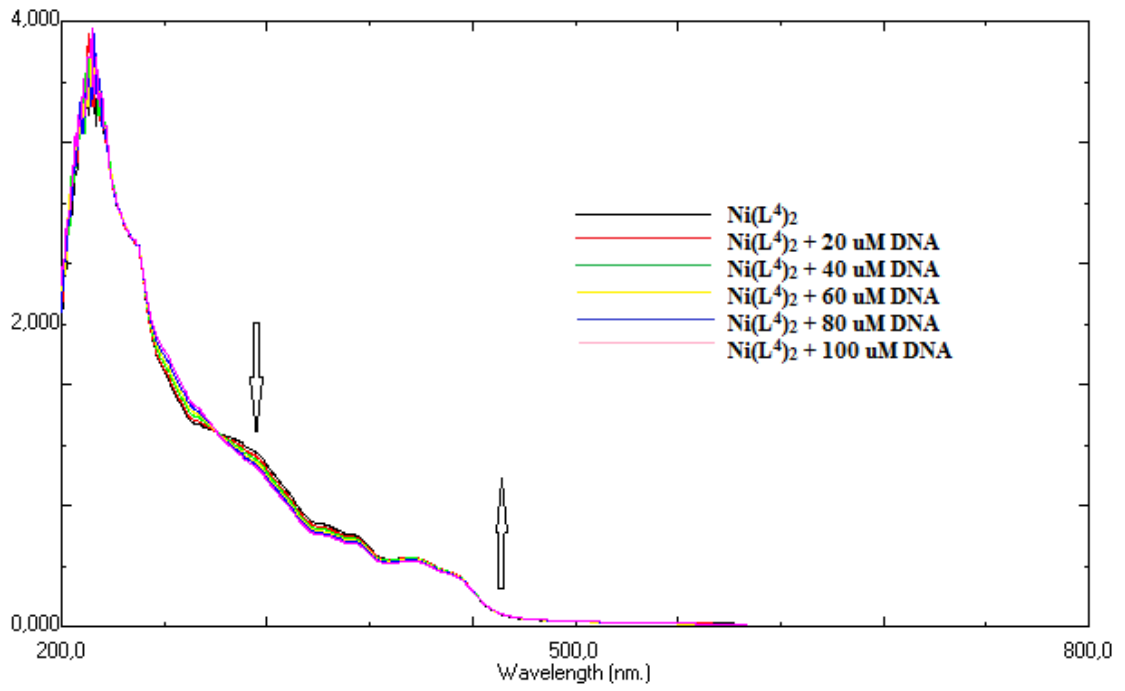
Ek AJ. HL⁴ Ligandının Bağlanma Grafiği



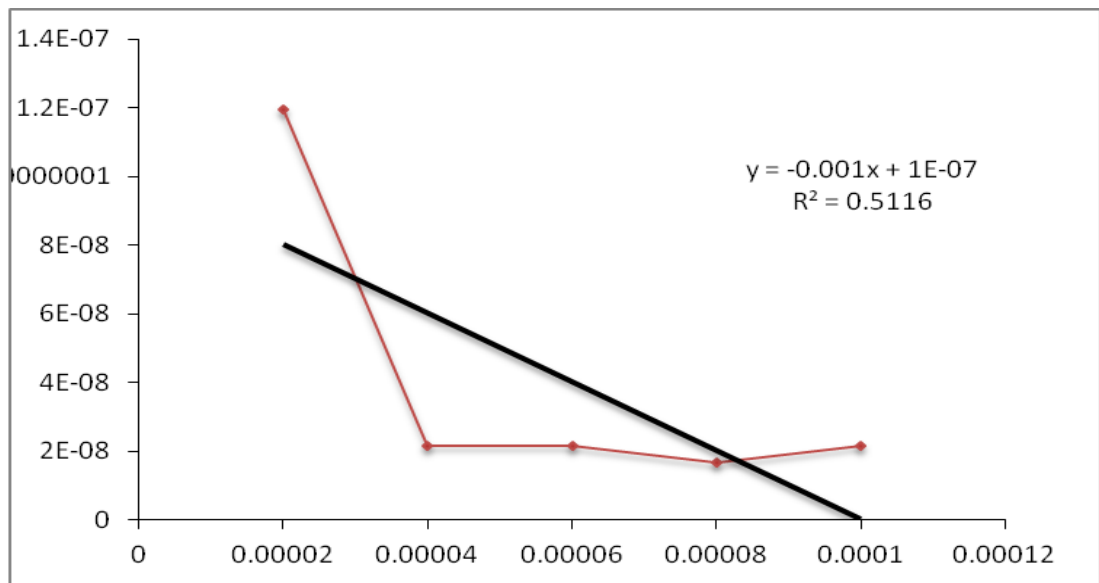
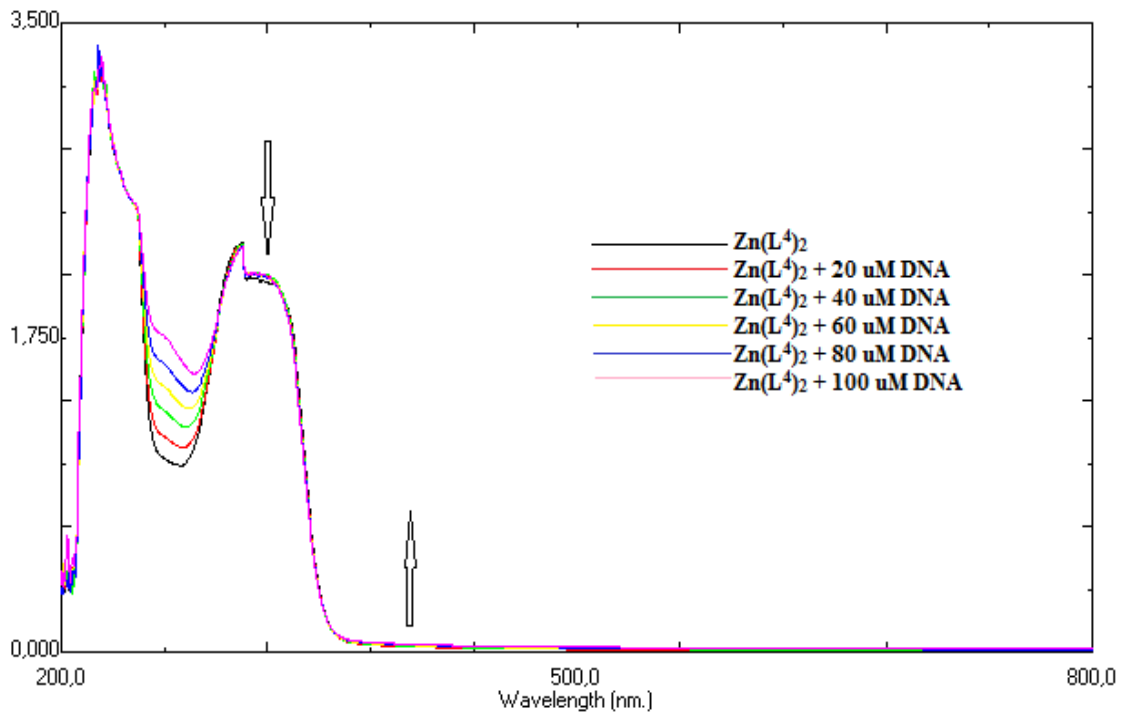
Ek AK. [Cu(L⁴)₂] Kompleksinin Bağlanma Grafiği



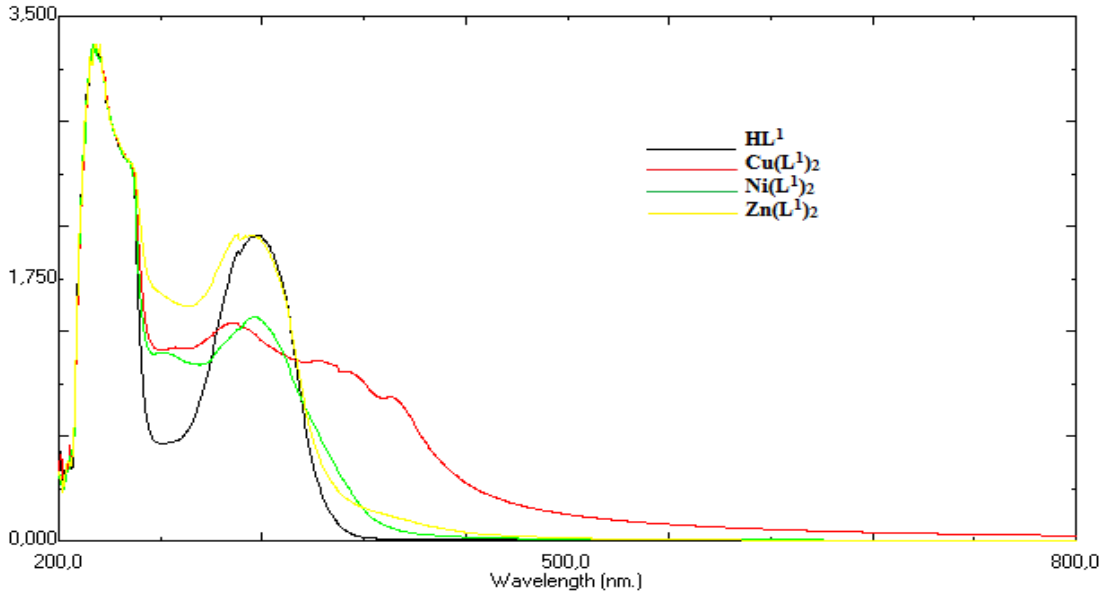
EI AL. $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



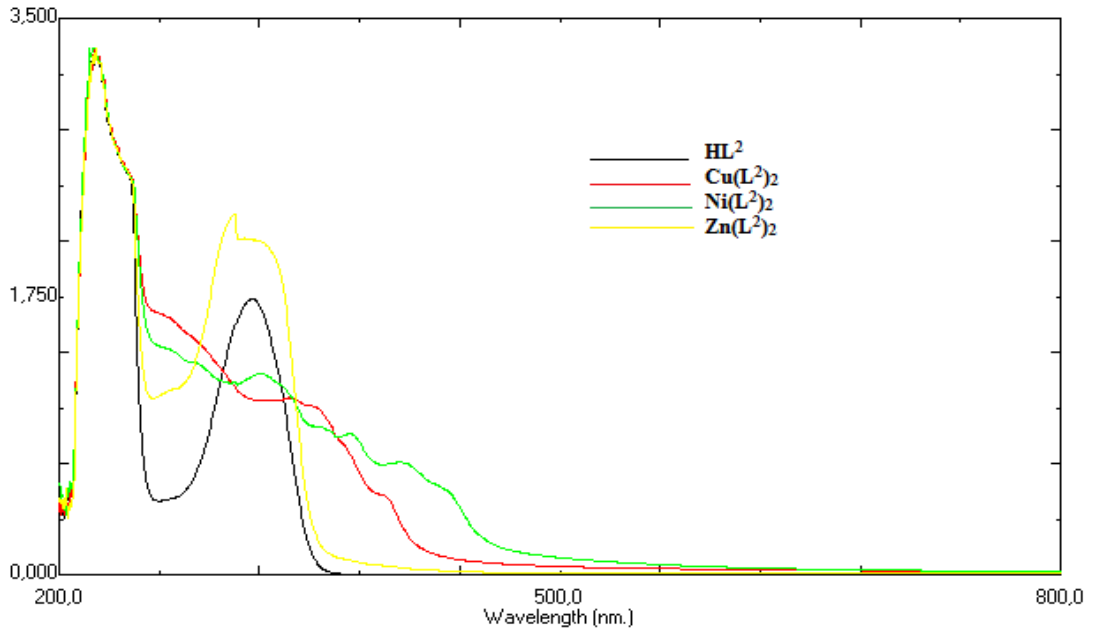
Ek AM. $[Zn(L^4)_2]$ Kompleksinin Bağlanma Grafiği



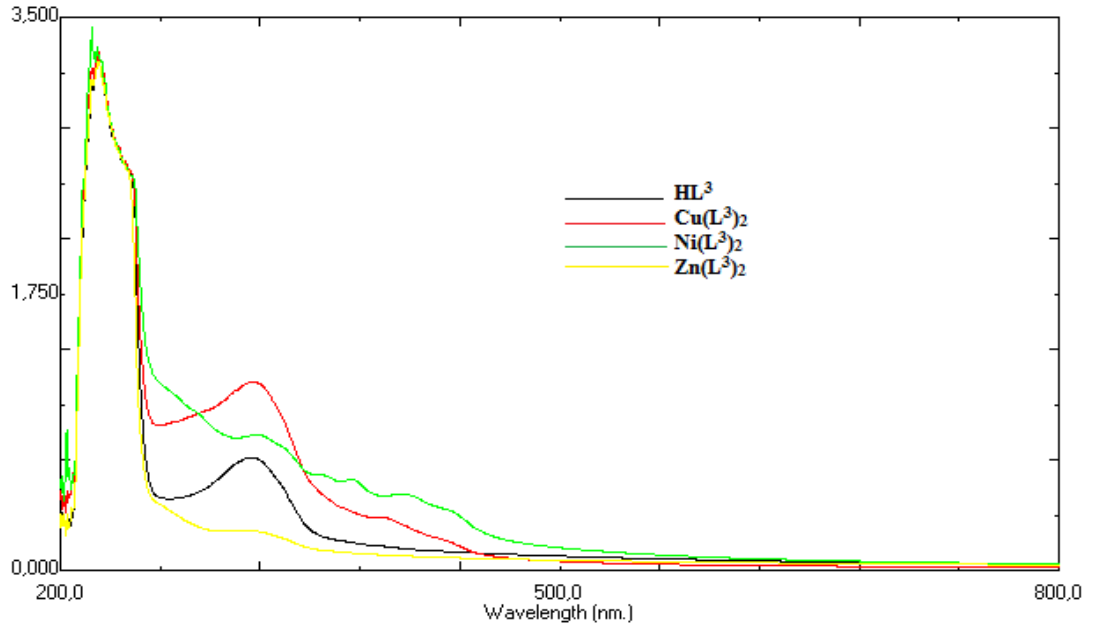
Ek AN. HL¹ Ligandı ve [Cu(L¹)₂], [Ni(L¹)₂], [Zn(L¹)₂] Komplekslerinin UV Spektrumları



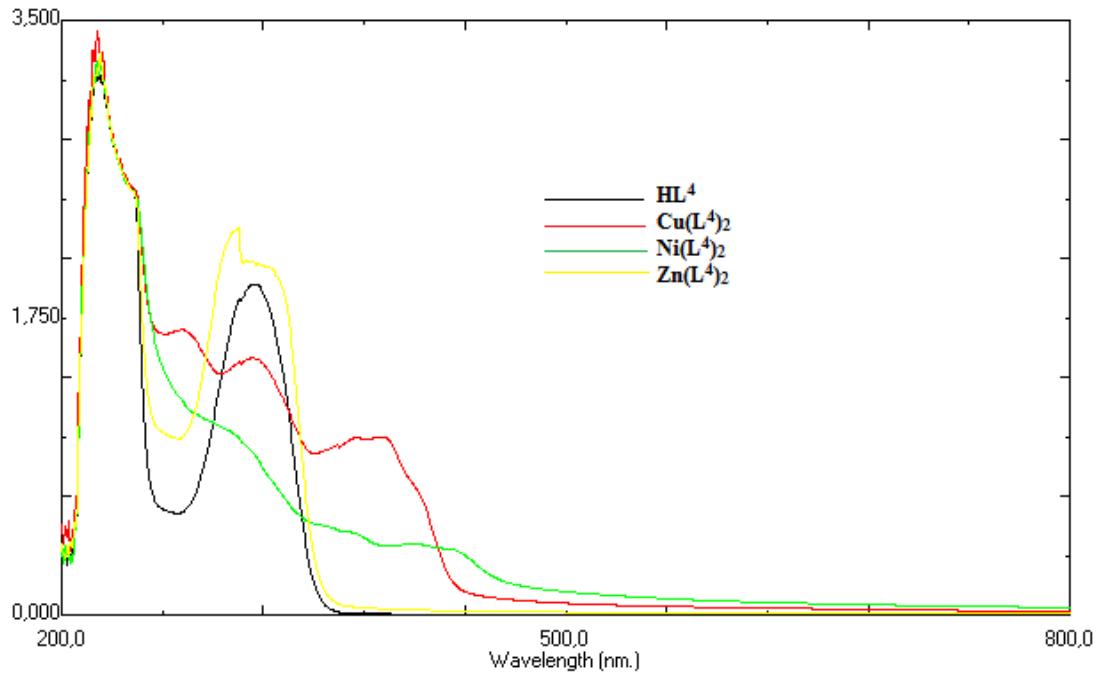
Ek AO. HL² Ligandı ve [Cu(L²)₂], [Ni(L²)₂], [Zn(L²)₂] Komplekslerinin UV Spektrumları



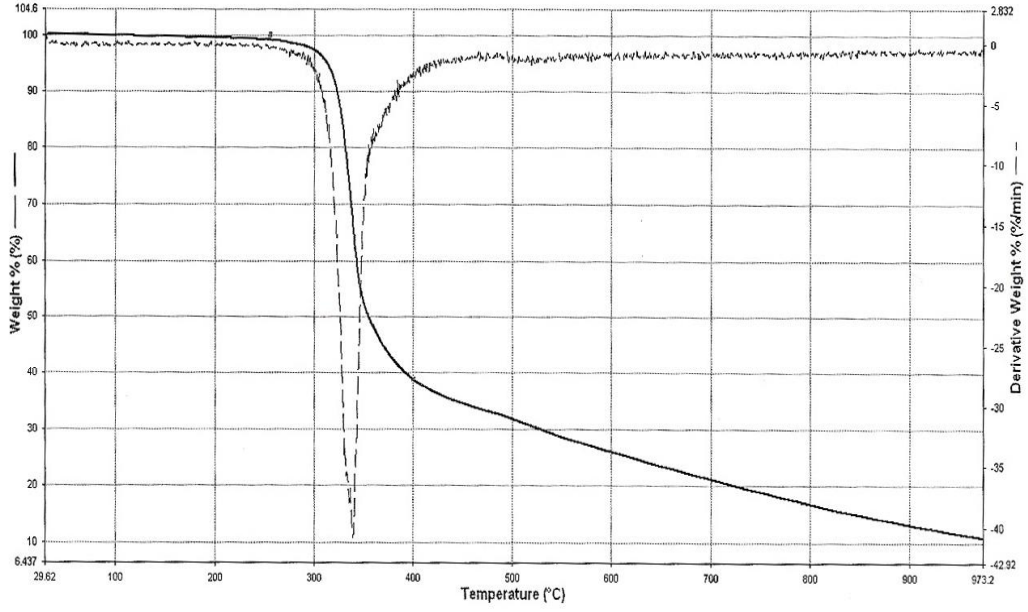
Ek AP. HL³ Ligandı ve [Cu(L³)₂], [Ni(L³)₂], [Zn(L³)₂] Komplekslerinin UV Spektrumları



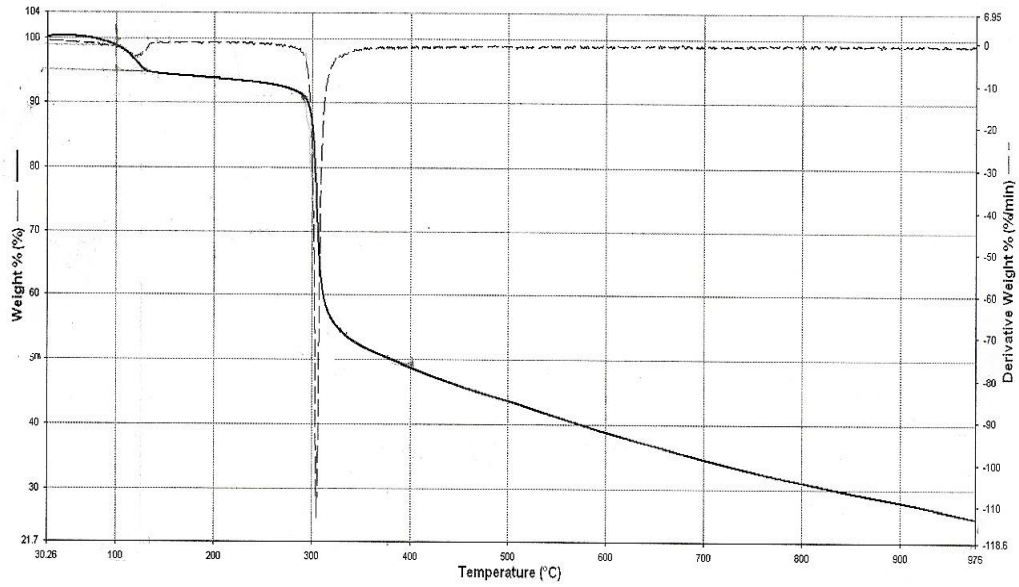
Ek AR. HL⁴ Ligandı ve [Cu(L⁴)₂], [Ni(L⁴)₂], [Zn(L⁴)₂] Komplekslerinin UV Spektrumları



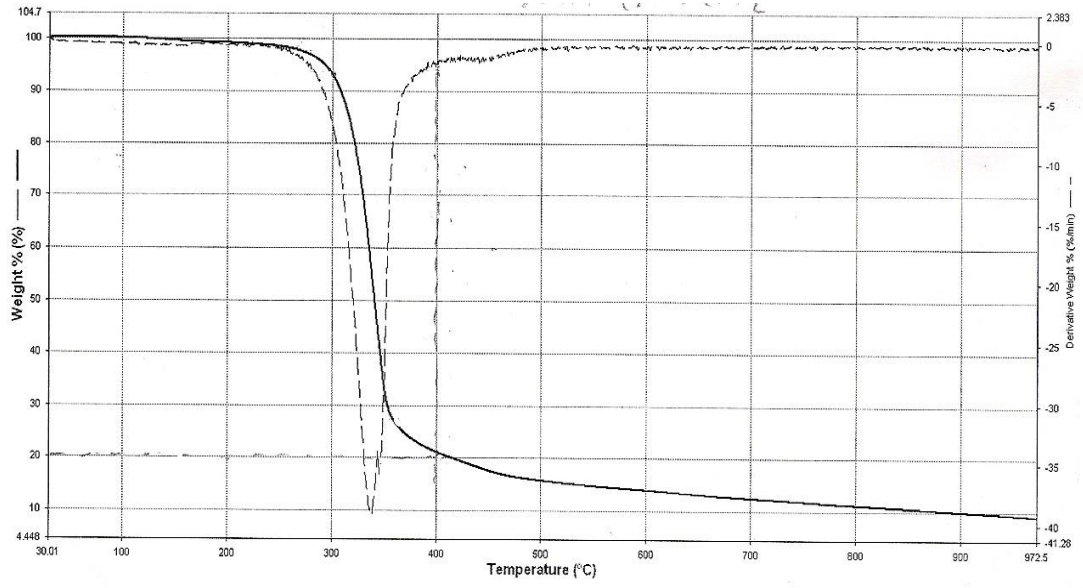
Ek AS. $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ Kompleksinin TGA Eğrisi



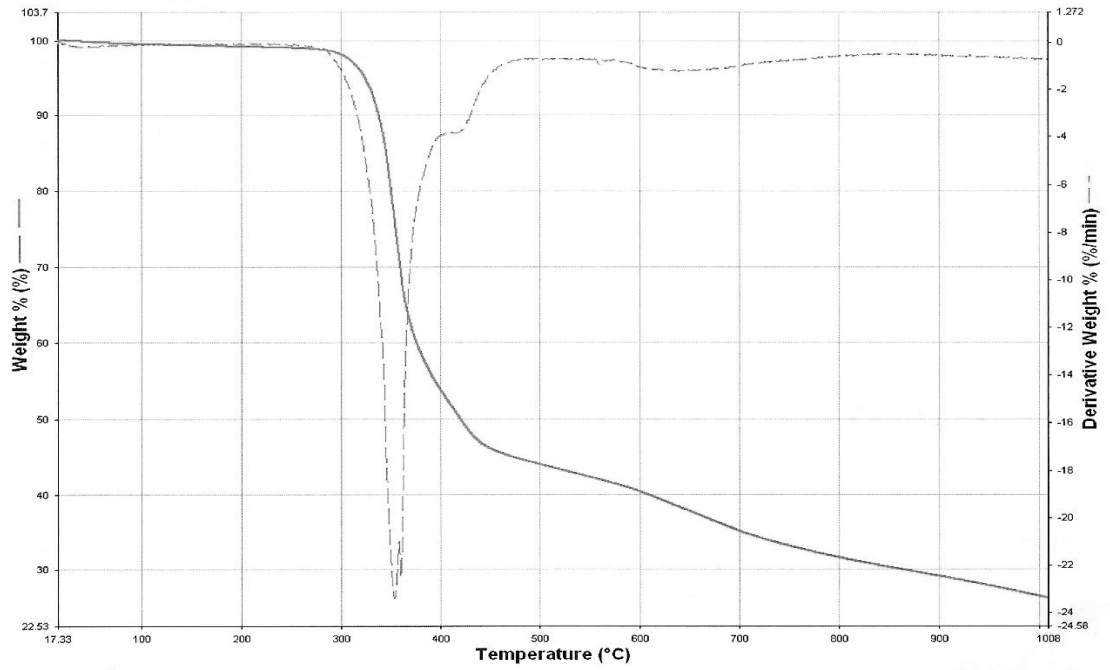
Ek AT. $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$ Kompleksinin TGA Eğrisi



Ek AU. $[Zn(L^3)_2]$ Kompleksinin TGA Eğrisi



Ek AV. $[Ni(L^4)_2]$ Kompleksinin TGA Eğrisi



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad Soyad : Cansu GÖKÇE
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi: 25.10.1987- Marmaris
Medeni Hali :Bekar
Telefon : 0 507 810 1745
E-posta :can_sugokce@hotmail.com

EĞİTİM

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

YABANCI DİL(LER)

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

BİLİMSEL FAALİYETLER

Kulaksizoglu, S., **Gokce, C.**, Gup, R. (2012). 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, J. Chil. Chem. Soc., 57/ N° 3

- Kulaksizoglu, S., **Gökçe, C.**, and Gup, R., (2012). Synthesis and characterization of bis(azine) ligands and metal complexes: DNA-interaction and extraction properties for metals and dichromate anions, Turk. J. Chem., in press.
- Özenli, M., **Gökçe, C.**, Kırkan, B., Güp, R., (2011). Yeni açilhidrazonların ve bakır(II) kompleksleri: Sentez, karakterizasyon, DNA kesme ve antioksidant aktivite, III. Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye.
- Kırkan, B., Demir, G., **Gökçe, C.**, Güp, R., (2011). 5-Formilbarbiturik Asitin Schiff Bazı Komplekslerin DNA Bağlanma ve Antioksidant Aktivitelerinin Belirlenmesi, III. Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, Türkiye.
- Yavuz, E., Cici, M., Demirak, A., **Gökçe, C.**,(2008). *Seasonal Sways Of The Water Quality In The Gulf Of Gökova*. 6th Aegean Analytical Chemistry Days, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye.
- Demirak, A., Yıldız, D., Yavuz, E., **Gökçe, C.**,(2008). Deniz Çayırıları (Posidonia oenica) Kullanılarak Cu^{2+} İyonlarının Biyosorpsiyonla Uzaklaştırılması. IV. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye
- Yavuz, E., Yılmaz, E., **Gökçe, C.**, Demirak, A., (2007). *Balık Çiftliklerindeki Sedimentlerde Fosfor Fraksiyonlarının Araştırılması*. XIV. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, Muğla Üniversitesi, Muğla, Türkiye,.
- Yılmaz, E., Yavuz, E., **Gökçe, C.**, Demirak, A., Cici, M.,(2007). *Gökova Plaj Sedimentindeki Fosfor Fraksiyonlarının Araştırılması*. XIV. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, Muğla Üniversitesi, Muğla, Türkiye.
- Yıldız, D., Tilkan E., **Gökçe C.**, Demirak A., (2007). *Deniz Çayırıları (Posidonia Oceanica) Kullanılarak Sulu Çözeltilerden 2,4-Diklorofenol' un Adsorpsiyonla Uzaklaştırılması*. XXI. Ulusal Kimya Kongresi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye