



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Bazı Aminoantipirin Türevlerinin Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve
Karakterizasyonu**

Zeynep PALAZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ**

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Haziran, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Zeynep PALAZ tarafından, **Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ** danışmanlığında hazırlanan "**Bazı Aminoantipirin Türevlerinin Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **10/06/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ	☒ Kabul
	İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Anorganik Kimya Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Bahri ÜLKÜSEVEN	☒ Kabul
	İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Anorganik Kimya Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ	☒ Kabul
	BAYIR İstanbul Teknik Üniversitesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı	☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Zeynep PALAZ

BÜTÇE DESTEKLERİ

Bazı Aminoantipirin Türevlerinin Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 37354

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca vermiş olduğu destek ve rehberlik için Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Bahri Ülküseven'e ve tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana akademik yolculuğumda rehberlik eden danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tülay Bal Demirci'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarına ait biyolojik aktivite testlerini gerçekleştiren Dr. Güneş Özen EROĞLU'na ve X-ışını kırınımı analizlerini yapan Sinop Üniversitesi'nden Prof. Dr. Onur ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında sağladıkları burs desteği için TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210-Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı'na Teşekkür ederim.

Araştırmalarımın her aşamasında bilgi ve manevi destekleriyle yanımda olan Arş. Gör. Elif AVCU ALTIPARMAK'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Aynı zamanda, Anorganik Kimya Anabilim Dalı'ndaki diğer değerli hocalarıma da verdikleri destek ve katkılar için teşekkür ederim.

Maddi ve manevi destekleriyle her daim yanımda olan, sabırları ve sevgileriyle beni saran aileme kalbimin derinliklerinden teşekkür ederim. Aynı zamanda, zorluklarda yanımda olan ve başarılarımı benimle birlikte kutlayan kıymetli arkadaşlarıma da minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Sevgi ve saygılarımla.

Haziran 2024

Zeynep Palaz

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiv
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xvii
ÖZET	xviii
ABSTRACT	xix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KONUNUN TANITIMI	1
1.2. KAPSAM VE AMAÇ	2
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	5
2.1. PİRAZOLON HALKASI	5
2.1.1. Antipirin	7
2.1.2. Pirazolon Halkası İçeren İlaç Etken Maddeler.....	8
2.2. 4-AMİNOANTİPİRİN.....	10
2.2.1. 4-Aminoantipirin Bileşiğinin Reaksiyonları	11
2.2.1.1. Alkilasyon Reaksiyonu.....	11
2.2.1.2. Açılme Reaksiyonu.....	12
2.2.1.3. Diazonyum Tuzlarının Katılma Reaksiyonu	13
2.2.1.4. Kondenzasyon Reaksiyonu	14
2.2.1.5. Nükleofilik Katılma Reaksiyonu	15
2.2.1.6. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu	17
2.2.1.7. Oksidasyon Reaksiyonu	19
2.2.1.8. Betti Reaksiyonu	21
2.2.2. Bazı 4-Aminoantipirin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri	21
2.3. 4-AMİNOANTİPİRİN SCHIFF BAZI BİLEŞİKLERİ VE METAL KOMPLEKSLERİ	28
2.3.1. 4-Aminoantipirin Schiff Bazları.....	28
2.3.2. 4-Aminoantipirin Schiff Bazı Türevlerinin Uygulama Alanları	30
2.3.3. 4-Aminoantipirin Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri Ve Özellikleri.....	33
2.3.3.1. Bidentat Kompleksler	33
2.3.3.2. Tridentat Kompleksler	35
2.3.3.3. Polidentat kompleksler	39
3. YÖNTEM	42

3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	42
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR	42
3.3. LİGAND SENTEZİ	42
3.3.1. (E)-4-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L ¹)	42
3.3.2. (E)-4-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L ²)	43
3.4. BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ	43
3.4.1. 4- <i>N</i> -((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K ¹) Sentezi	44
3.4.2. 4- <i>N</i> -((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K ²) Sentezi.....	44
3.4.3. 4- <i>N</i> -((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K ³) Sentezi.....	45
3.4.4. 4- <i>N</i> -((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K ⁴) Sentezi.....	45
3.4.5. 4- <i>N</i> -((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K ⁵) Sentezi.....	46
3.4.6. 4- <i>N</i> -((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K ⁶) Sentezi.....	46
3.5. SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLER.....	47
3.5.1. IR Spektrumları	47
3.5.2. UV-Görünür Alan Spektrumları.....	47
3.5.3. Kütle Spektrumları	47
3.5.4. ¹ H-NMR Spektrumları.....	47
3.5.5. X-Işını Kırınım Yöntemi.....	47
3.6. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI.....	47
3.6.1. Total Antioksidan Kapasite Belirlenmesi	47
3.6.2. Sitotoksitesite	48
4. BULGULAR	50
4.1. LİGANDLARIN DENEYSEL VERİLERİ	50
4.2. KOMPLEKSLERİN DENEYSEL VERİLERİ	51
4.3. IR VERİLERİ	53
4.4. ELEKTRONİK SPEKTRUM VERİLERİ.....	57
4.5. ¹ H-NMR VERİLERİ.....	61
4.6. KÜTLE SPEKTRUMU VERİLERİ.....	63
4.7. KRİSTALOGRAFİK ANALİZ VERİLERİ.....	68

4.8. BİYOLOJİK AKTİVİTE VERİLERİ.....	84
4.8.1. Total Antioksidan Kapasite Belirlenmesi	84
4.8.2. Sitotoksosite	86
5. TARTIŞMA.....	89
5.1. BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ	89
5.1.1. K ¹ Kompleksi	89
5.1.2. K ² Kompleksi	90
5.1.3. K ³ Kompleksi	92
5.1.4. K ⁴ Kompleksi	94
5.1.5. K ⁵ Kompleksi	95
5.1.6. K ⁶ Kompleksi	97
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR.....	101
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	108
ETİK KURUL İZİN YAZISI	109
KURUM İZNİ YAZILARI.....	110
ÖZGEÇMİŞ	111

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1: Pirazol Halkası (1), Pirazol-3-on Halkası (2), 4-Aminoantipirin (3), 4-Aminoantipirin Schiff Bazı Türevi (4).	2
Şekil 1.2: Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen 4-aminoantipirin temelli ligandlar.....	3
Şekil 2.1: Pirazolon türlerinin IUPAC sistemine göre adlandırılması.	5
Şekil 2.2: Pirazolin Halkası.	6
Şekil 2.3: Pirazol-3-on tautomerleri.	6
Şekil 2.4: Pirazol-3-on tautomerlerindeki reaktif merkezler.	7
Şekil 2.5: Antipirin molekülünün genel formülü.	7
Şekil 2.6: İlk pirazolon türevi olan antipirin bileşiğinin sentezi.....	8
Şekil 2.7: Pirazolon halkası içeren ilaç etken maddeleri.	9
Şekil 2.8: 4-Aminoantipirin molekülünün genel yapısı.....	11
Şekil 2.9: 4-Aminoantipirinin metillenme reaksiyonu.	12
Şekil 2.10: 4-Aminoantipirinin 4a-d numaralı bileşiklerle açılasyon reaksiyonu.	12
Şekil 2.11: 4-Aminoantipirinin aminopirazol-3-on ve β -kloropropiyonil klorür ile açılasyon reaksiyonu.....	13
Şekil 2.12: 4-Aminoantipirinin 2-hidroksi-5-(metoksikarbonil)benzoik asit türevleri ile açılasyon reaksiyonu.....	13
Şekil 2.13: 4-Aminoantipirin bileşiğine diazonyum tuzlarının katılma reaksiyonu.....	14
Şekil 2.14: 4-Aminoantipirin bileşiğinin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu.	14
Şekil 2.15: 4-Aminoantipirin bileşiğinin karboksilik asitlerle kondenzasyon reaksiyonu.	15
Şekil 2.16: 4-Aminoantipirin bileşiğinin 2-aminobenzoik asitle kondenzasyon reaksiyonu. ..	15
Şekil 2.17: 4-Aminoantipirinin alifatik ve aromatik izosiyanat türevleriyle katılma reaksiyonu.	16

Şekil 2.18: 4-Aminoantipirinin alkil veya aril izotiyosiyanat türevleriyle katılma reaksiyonu.	16
Şekil 2.19: 4-Aminoantipirinin 22a-d bileşikleriyle katılma reaksiyonu.	17
Şekil 2.20: 4-Aminonantipirinin 24a-o bileşikleriyle sübstitüsyon reaksiyonu.	17
Şekil 2.21: 4-Aminonantipirinin 3-(5-oksooksazol-4-ilidenmetil)-1H-kinolin-2-on bileşiğiyle sübstitüsyon reaksiyonu.....	18
Şekil 2.22: 4-Aminonantipirinin {bis[2-(2,6-diokso-morfolin-4-il)-etil]-amino}asetik asit bileşiğiyle sübstitüsyon reaksiyonu.	18
Şekil 2.23: 4-Aminonantipirinin dibütil fosforokloridat bileşiğiyle sübstitüsyon reaksiyonu.	19
Şekil 2.24: 4-Aminonantipirinin N-siyanoditiyokarbonimidik asit dimetil ester bileşiğiyle sübstitüsyon reaksiyonu.....	19
Şekil 2.25: 4-Aminoantipirin ve türevlerinin moleküler oksijen ve CuSO ₄ varlığında oksidasyonu.	20
Şekil 2.26: 4-Aminoantipirin bileşiğinin Cu ^{II} -(HNATS) ₂ katalizörlüğünde oksidasyonu.	20
Şekil 2.27: 4-Aminoantipirin bileşiğinin Betti reaksiyonu.....	21
Şekil 2.28: Anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-AAP türevleri.	21
Şekil 2.28(devam): Anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-AAP türevleri....	22
Şekil 2.29: Antikanser aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.	24
Şekil 2.30: Antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.	25
Şekil 2.31: 4-Aminoantipirin bazlı α -aminofosfonat bileşikleri.....	26
Şekil 2.32: Antiparazitik ve antibakteriyel aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.	27
Şekil 2.33: 4-aminoantipirin temelli bis-organosilan bileşiği.	28
Şekil 2.34: 4-Aminoantipirin Schiff bazı genel sentez şeması.	29
Şekil 2.35: Floresan prob (APSAL) bileşiğinin yapısı.	30
Şekil 2.36: Nanosensör (DPPDO) bileşiğinin yapısı.....	31
Şekil 2.37: Antipirin prob bileşiği ve triptofan ile önerilen algılama mekanizması.....	32
Şekil 2.38: V-AAP Schiff bazının yapısı.	32
Şekil 2.39: Fe ²⁺ ve Fe ³⁺ 'ün ve AsO ²⁻ 'nin V-AAP ile önerilen bağlanması.	33
Şekil 2.40: Sensör bileşiğin (HL) yapısı.....	33

Şekil 2.41: Platin komplekslerinin önerilen yapısı.....	34
Şekil 2.42: 2-butil-4-kloro-5-formilimidazol – aminoantipirin Schiff bazı ligandının (HL) yapısı.....	35
Şekil 2.43: Çalışmada sentezlenen komplekslerin önerilen yapısı.....	35
Şekil 2.44: 2-hidroksi-1-naftaldehit-aminoantipirin ligandı (HL) ve bakır(II) kompleksinin yapısı.....	36
Şekil 2.45: Asetat köprüsüyle bağlanmış iki koordinasyon monomeri.....	36
Şekil 2.46: Kinoksalin-2-karboksaldehit-aminoantipirinin ligandının (L) yapısı.....	37
Şekil 2.47: Hg(II) kompleksinin yapısı.....	37
Şekil 2.48: (1) ve (2) numaralı komplekslerin önerilen yapıları.....	38
Şekil 2.49: 5-klorosalisilaldehit-aminoantipirin ligandının (HL) yapısı.....	39
Şekil 2.50: [Cu ₂ (LO) ₂] ve [Ni ₂ L ₂ Cl ₂ (C ₂ H ₅ OH) ₂] komplekslerinin yapıları.....	39
Şekil 2.51: Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin önerilen yapıları.....	40
Şekil 2.52: Cu(II) ve V(IV) kompleksleri için önerilen yapı.....	40
Şekil 2.53: Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için önerilen yapılar.....	41
Şekil 3.1: (E)-4-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L ¹) ligandının sentez reaksiyonu.....	43
Şekil 3.2: (E)-4-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L ²) ligandının sentez reaksiyonu.....	43
Şekil 3.3: 4-N-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K ¹) kompleksinin sentez reaksiyonu.....	44
Şekil 3.4: 4-N-((3,5-bromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K ²) kompleksinin sentez reaksiyonu.....	44
Şekil 3.5: 4-N-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K ³) kompleksinin sentez reaksiyonu.....	45
Şekil 3.6: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K ⁴) kompleksinin sentez reaksiyonu.....	45
Şekil 3.7: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K ⁵) kompleksinin sentez reaksiyonu.....	46
Şekil 3.8: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato-κ ³ ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K ⁶) Kompleksinin sentez reaksiyonu.....	46

Şekil 4.1: Ligandların molekül yapıları.....	50
Şekil 4.2: Tez kapsamında sentezi yapılan komplekslerin moleküler yapısı.	51
Şekil 4.3: L ¹ Ligandının IR Spektrumu.....	53
Şekil 4.4: L ² Ligandına Ait IR Spektrumu.	53
Şekil 4.5: K ¹ Kompleksinin IR spektrumu.	54
Şekil 4.6: K ² Kompleksinin IR spektrumu.	55
Şekil 4.7: K ³ Kompleksinin IR spektrumu.	55
Şekil 4.8: K ⁴ Kompleksinin IR spektrumu.	56
Şekil 4.9: K ⁵ Kompleksinin IR spektrumu.	56
Şekil 4.10: K ⁶ Kompleksinin IR spektrumu.	57
Şekil 4.11: L ¹ ligandı ve K ¹ kompleksinin elektronik spektrumları.	58
Şekil 4.12: L ¹ ligandı ve K ² kompleksinin elektronik spektrumları.	59
Şekil 4.13: L ¹ ligandı ve K ³ kompleksinin elektronik spektrumları.	59
Şekil 4.14: L ² ligandı ve K ⁴ kompleksinin elektronik spektrumları.	59
Şekil 4.15: L ² ligandı ve K ⁵ kompleksinin elektronik spektrumları.	60
Şekil 4.16: L ² ligandı ve K ⁶ kompleksinin elektronik spektrumları.	60
Şekil 4.17: L ¹ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (Çözücü: d ₆ -DMSO).	62
Şekil 4.18: L ² Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (Çözücü:d ₆ -DMSO).	62
Şekil 4.19: K ¹ kompleksinin kütle spektrumu.	63
Şekil 4.20: K ² kompleksinin kütle spektrumu.	64
Şekil 4.21: K ³ kompleksinin kütle spektrumu.	65
Şekil 4.22: K ⁴ kompleksinin kütle spektrumu.	66
Şekil 4.23: K ⁵ kompleksinin kütle spektrumu.	67
Şekil 4.24: K ⁶ kompleksinin kütle spektrumu.	68
Şekil 4.25: K ¹ kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	69
Şekil 4.26: K ² kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	71
Şekil 4.27: K ² kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.	72

Şekil 4.28: K^3 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	74
Şekil 4.29: K^3 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.	74
Şekil 4.30: K^4 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	76
Şekil 4.31: K^4 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.	77
Şekil 4.32: K^5 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	79
Şekil 4.33: K^5 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.	79
Şekil 4.34: K^6 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.	81
Şekil 4.35: K^6 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.	82
Şekil 4.36: L^1 ligandı ve komplekslerinin TEAC Değerleri.	85
Şekil 4.37: L^2 ligandı ve komplekslerinin TEAC Değerleri.	85
Şekil 4.38: L^1 ligandının %canlılık verileri.	86
Şekil 4.39: K^1 kompleksinin %canlılık verileri.	86
Şekil 4.40: K^2 kompleksinin %canlılık verileri.	87
Şekil 4.41: K^3 kompleksinin %canlılık verileri.	87
Şekil 4.42: L^2 ligandının %canlılık verileri.	87
Şekil 4.43: K^4 kompleksinin %canlılık verileri.	88
Şekil 4.44: K^5 kompleksinin %canlılık verileri.	88
Şekil 4.45: K^6 kompleksinin %canlılık verileri.	88

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bakır(II) komplekslerin molekül yapısı....	4
Tablo 2.1: Pirazolon halkası içeren ilaç etken maddeleri ve endikasyonları.....	10
Tablo 2.2: 4-Aminoantipirin'in genel fiziksel özellikleri.....	11
Tablo 4.1: Ligandların fiziksel özellikleri.	50
Tablo 4.2: Ligandların elementel analiz verileri.	50
Tablo 4.3: Komplekslerin fiziksel özellikleri.	52
Tablo 4.4: Komplekslerin elementel analiz verileri.	52
Tablo 4.5: Ligandların infrared spektrum bandları.	53
Tablo 4.6: Komplekslerin infrared spektrum bandları.	54
Tablo 4.7: Ligandların elektronik spektrum verileri.	57
Tablo 4.8: Komplekslerin elektronik spektrum verileri.	58
Tablo 4.9: Ligandların ¹ H-NMR verileri (δ :ppm, DMSO-d ₆).....	61
Tablo 4.10: K ¹ Kompleksinin kütle spektrum verileri.	63
Tablo 4.11: K ² Kompleksinin kütle spektrum verileri.	64
Tablo 4.12: K ³ Kompleksinin kütle spektrum verileri.	65
Tablo 4.13: K ⁴ Kompleksinin kütle spektrum verileri.	66
Tablo 4.14: K ⁵ Kompleksinin kütle spektrum verileri.	67
Tablo 4.15: K ⁶ Kompleksinin kütle spektrum verileri.	68
Tablo 4.16: K ¹ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	70
Tablo 4.17: K ¹ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	70
Tablo 4.18: K ¹ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	71
Tablo 4.19: K ¹ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).	71

Tablo 4.20: K ¹ kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşim parametreleri (Å).....	71
Tablo 4.21: K ² Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	72
Tablo 4.22: K ² kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	73
Tablo 4.23: K ² kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	73
Tablo 4.24: K ² kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).	73
Tablo 4.25: K ² kompleksinin C-H $\cdots\pi$ etkileşim parametreleri (Å, °).	73
Tablo 4.26: K ³ kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	75
Tablo 4.27: K ³ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	75
Tablo 4.28: K ³ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	76
Tablo 4.29: K ³ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °)	76
Tablo 4.30: K ³ kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşim mesafeleri (Å).	76
Tablo 4.31: K ⁴ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	77
Tablo 4.32: K ⁴ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	78
Tablo 4.33: K ⁴ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	78
Tablo 4.34: K ⁴ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).	78
Tablo 4.35: K ⁴ kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşim mesafeleri (Å).	78
Tablo 4.36: K ⁵ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	80
Tablo 4.37: K ⁵ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	80
Tablo 4.38: K ⁵ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	81
Tablo 4.39: K ⁵ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).	81
Tablo 4.40: K ⁶ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.	82
Tablo 4.41: K ⁶ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).	83
Tablo 4.42: K ⁶ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).	83
Tablo 4.43: K ⁶ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).	83
Tablo 4.44: K ⁶ kompleksinin C-H $\cdots\pi$ ve $\pi \cdots \pi$ etkileşim parametreleri (Å, °).	83
Tablo 4.45: Ligandların Cuprac yöntemine göre karşılık gelen TEAC katsayıları.....	84
Tablo 4.46: Komplekslerin Cuprac yöntemine göre karşılık gelen TEAC katsayıları.....	84

Tablo 4.47: 1-50µM çalışma aralığında MDA-MB-231, HT29 ve HUVEC hücre hatlarında 72 saat uygulama sonucunda elde edilen IC-50 değerleri.	86
---	----



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
μM	: Mikromolar
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
ppm	: Parts per million

Kısaltmalar	Açıklama
4-AAP	: 4-Aminoantipirin
Abs	: Absorbans
TEAC	: Troloksa eşdeğer antioksidan kapasite
PBS	: Phosphate Buffered Saline
MeOH	: Metanol
CHCl_3	: Kloroform
L^1	: (E)-4-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on
L^2	: (E)-4-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on
K^1	: 4-N-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II)
K^2	: 4-N-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol
K^3	: 4-N-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II)
K^4	: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II)
K^5	: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol
K^6	: 4-N-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- $\kappa^3\text{ONO}'$ -kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II)
HUVEC	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
MDA-MB-231	: Metastatic Breast Cancer Cell Line
HT-29	: Colorectal Cancer Cell Line
IC50	: Half Maximal Inhibitory Concentration

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bazı Aminoantipirin Türevlerinin Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Zeynep PALAZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman : Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ

Bu tez çalışmasında, bir pirazolon türevi olan 4-aminoantipirin temelli Schiff baz ligandları elde edilmiş, bu ligandların piridin türevi olan yardımcı ligandlar varlığında özgün bakır(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen ligandların ve komplekslerin yapısal karakterizasyonları elementel analiz ve spektroskopik yöntemlerle (IR, UV-Vis, ESI-MS, ¹H-NMR) araştırıldı ve komplekslerin tek kristal yapısı X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatıldı. Sentezlenen komplekslerin biyolojik aktiviteleri, CUPRAC yöntemi ile antioksidan kapasitelerinin ve MTT testi ile MDA-MB-231 insan meme kanseri, HT-29 insan kolon kanseri ve HUVEC insan umbilikal ven endotel hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesiyle değerlendirilmiştir. Tüm komplekslerin kare piramidal geometride olduğu görülmüştür. MTT sonuçları, K¹, K⁴ ve K⁵ komplekslerinin MDA-MB-231 hücre hattına karşı, ve K⁴ kompleksinin de HT-29 hücre hattına karşı sitotoksik aktivite sergilediğini göstermiştir. HUVEC hücre hattında ise tüm bileşiklerin cisplatine oranla çok daha az toksik olduğu görülmüştür. 4-Aminoantipirinin ve bakır(II) komplekslerinin biyolojik önemi dikkate alındığında, bu çalışma bu sınıftan metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve potansiyel biyolojik özellikleri açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

Haziran 2024 , 130 sayfa.

Anahtar kelimeler: Schiff Bazları, Antipirin, Pirazolon, Bakır(II) Kompleksi, MTT, CUPRAC

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

**Synthesis and
Characterization of Copper(II) Complexes of Some Aminoantipyrine Derivatives**

Zeynep PALAZ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Inorganic Chemistry, Master's Degree Program with Thesis

Supervisor : Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ

In this thesis, Schiff base ligands based on 4-aminoantipyrine, a pyrazolone derivative, were obtained and novel copper(II) complexes of these ligands were synthesized in the presence of pyridine derivative secondary ligands. The characterizations of the synthesized ligands and complexes were investigated by elemental analysis and spectroscopic methods (IR, UV-Vis, ESI-MS, ¹H-NMR) and the single crystal structure of the complexes was elucidated by X-ray diffraction method. The biological activities of the obtained complexes were evaluated by examining their antioxidant capacity by CUPRAC method and their cytotoxic effects on MDA-MB-231 human breast cancer, HT-29 human colon cancer and HUVEC human umbilical vein endothelial cell lines by MTT assay. All complexes were found to have square pyramidal geometry. MTT results showed that K¹, K⁴ and K⁵ complexes exhibited cytotoxic activity against MDA-MB-231 cell line and K⁴ complex against HT-29 cell line. In HUVEC cell line, all compounds were found to be much less toxic than cisplatin. Considering the biological importance of 4-aminoantipyrine and its copper(II) complexes, this thesis will contribute to the literature in terms of synthesis, characterization and potential biological properties of this class of metal complexes.

June 2024, 130 pages.

Keywords: Schiff Bases, Antipyrine, Pyrazolone, Copper(II) Complexes, MTT, Cuprac

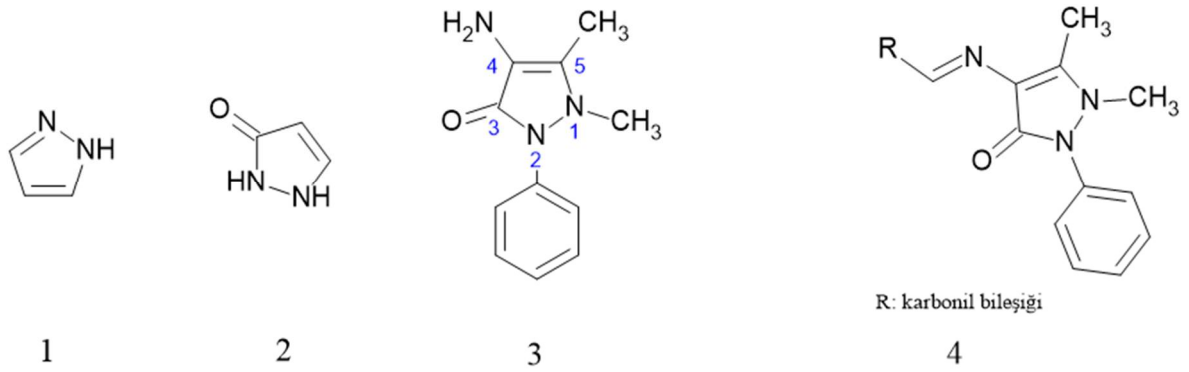
1. GİRİŞ

1.1. KONUNUN TANITIMI

Fenazon olarak bilinen antipirin, pirazol halkasını içeren bir pirazolon türevidir ve pirazolon kimyasının temellerini atmış olup, bu alandaki çalışmaların öncüsüdür. Bu bileşik, 19. yüzyılın sonlarında, fenilhidrazin ile etil asetoasetatın reaksiyonu sonucunda L. Knorr tarafından ilk kez sentezlenmiştir. Dolayısıyla, antipirin, pirazollerin zaten bilindiği bir dönemde, pirazolonların keşfedilmesine ve tanınmasına yol açan ilk pirazolon türevi olarak önemli bir yer tutmaktadır (Knorr, 1883; 1884a; 1884b).

Pirazol beşli halkası birbirine bağlı iki azot atomu içerirken, pirazolon yapısında halkaya ek olarak bir ketonik karbonil grubu ($C=O$) bulunur. Antipirin bileşiğinde ise, keton grubuna ilaveten yapısında 2 numaralı azota bağlı bir fenil halkası, 1 numaralı azot ve 5 numaralı karbon atomlarına bağlı birer metil grubu bulunmaktadır. 4-Aminoantipirin (4-AAP) bileşiğinde ise, antipirin halkasının 4 pozisyonunda ilaveten bir amino grubu bulunmaktadır (Şekil 1.1). Pirazolon halkası taşıyan bileşikler biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç endüstrisinde önemli bir sınıftır, türevleri özellikle antipiretik ve analjezik etkileriyle dikkat çekmektedir (Mustafa vd., 2022).

4-aminoantipirin yapısında bulunan karbonil oksijeni ya da amino azotu üzerinden tek dişli, veya iki dişli ligand olarak davranarak koordinasyon bileşiği oluşturabilir. (Ebosiye vd., 2021). Bu bileşiklerin amino grubunun çeşitli aldehit ve keton bileşikleriyle schiff bazlarına dönüştürülmesinden oluşan ligandlar, ilave donör atomlarının yapıya katılmasıyla geniş spektrumda yeni bileşiklerin oluşmasına yol açmakta ve koordinasyon kimyasında geniş bir yer bulmaktadır. Bu koordinasyon modları, ligandın metal iyonları ile etkileşimde bulunabileceği donör atom, donör atom sayısı ve dolayısıyla oluşabilecek metal-ligand kompleksinin geometrisini, bunlara bağlı olarak stabilitesini ve uygulama alanlarını etkilemektedir.



Şekil 1.1: Pirazol Halkası (1), Pirazol-3-on Halkası (2), 4-Aminoantipirin (3), 4-Aminoantipirin Schiff Bazı Türevi (4).

Tez çalışmasında, 4-AAP temelli ligandlar ve piridin türevi yardımcı ligandlar ile birlikte ONO modunda yeni bakır(II) komplekslerinin sentezi, yapısal karakterizasyonu, özelliklerinin detaylı bir şekilde incelenmesi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi üzerine odaklanılmıştır.

1.2. KAPSAM VE AMAÇ

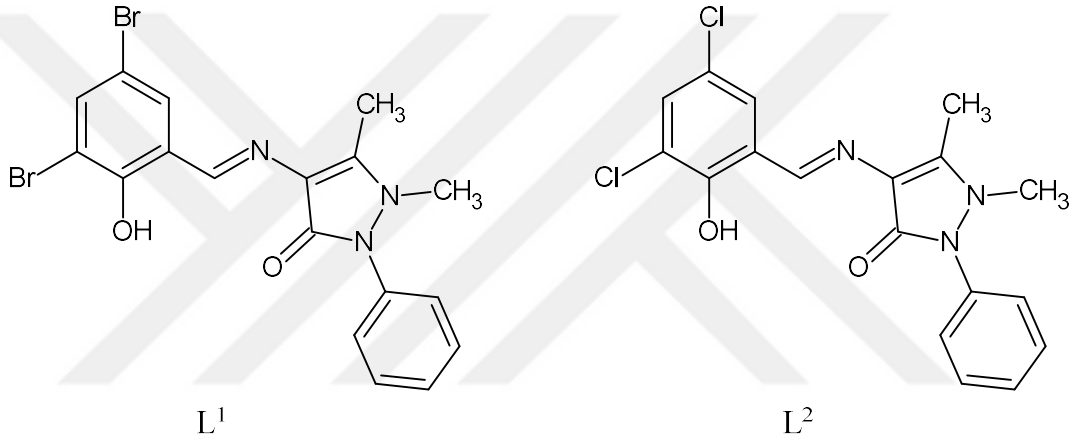
Beş üyeli halkasında azot-azot bağı ve ketonik karbonil grubu bulunduran pirazolon, tıbbi kimyadaki yaygın varlığı nedeniyle önemli heterosiklik bileşiklerden biri olarak kabul edilmektedir (Mustafa vd.,2022). Pirazolonların antimikrobiyal, antiviral, antitümör, antihistaminik, antidepresan, anti-enflamatuar, antioksidan, antikonvülsan, antidiyabetik, nöroprotektif, sitotoksik aktiviteler olmak üzere sayısız biyolojik özellikleri bulunur (Mohamed vd.,2020; Ibrahim vd., 2022).

Bir pirazol-3-on türevi olan 4-aminoantipirin, yapısındaki O ve N donör atomları vasıtasıyla geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri oluşturabildiği gibi aldehit/keton bileşikleriyle Schiff bazı ligandları meydana getirebilir. 4-AAP'den sentezlenen Schiff bazı türevleri ve geçiş metal kompleksleri literatürde çeşitli özellikleri bakımından yer almaktadır. Bu kompleksler özellikle biyolojik aktiviteleriyle dikkat çekmektedir (Sakthivel vd., 2020).

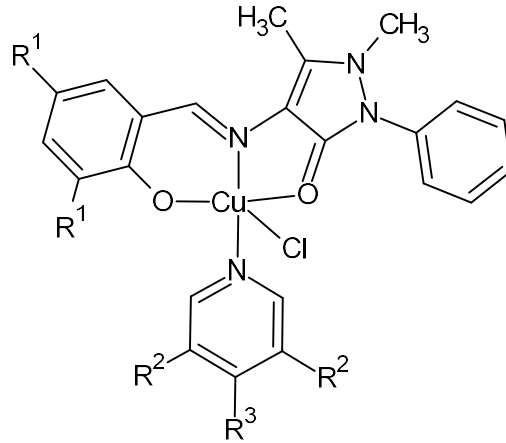
Tez çalışmasının kapsamında, 4-aminoantipirin ve süstitüe salisilaldehitler (3,5-diklorosalisilaldehit, 3,5-dibromosalisilaldehit) kullanılarak Schiff bazı ligandlarının elde edilmesi planlandı. Biyolojik aktivitesinden dolayı ikincil ligand olarak piridin (Khan, 2021) türevleri (piridin, 3,5-dimetilpiridin, 4-metilpiridin) ve bakır(II) klorür tuzu seçilerek, yeni 4-aminoantipirinin karışık-ligand bakır(II) komplekslerinin sentezi gerçekleştirildi. Oluşan

bileşiklerin yapıları Elementel Analiz, Infrared Spektroskopisi, UV-görünür Alan Spektroskopisi, ^1H -NMR spektroskopisi, ESI-MS kütle spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınımı analizleriyle aydınlatıldı. Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri MTT testi ile sitotoksik özellikleri ve CUPRAC yöntemiyle de antioksidan özellikleri incelenmek suretiyle araştırıldı.

Amaçlar doğrultusunda 4-aminoantipirin ile 3,5-dibromosalisilaldehit ve 3,5-diklorosalisilaldehit kullanılarak sırasıyla L^1 ve L^2 ligandları (şekil 1.2) elde edildi; 3,5-dimetilpiridin, piridin ve 4-metilpiridin yardımcı ligandları kullanılarak 6 özgün bakır(II) kompleks bileşiği (tablo 1.1) sentezlendi.



Şekil 1.2: Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen 4-aminoantipirin temelli ligandlar.

Tablo 1.1: Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bakır(II) komplekslerin molekül yapısı.

Kompleksler	R ¹	R ²	R ³
K ¹	Br	CH ₃	H
K ²	Br	H	H
K ³	Br	H	CH ₃
K ⁴	Cl	CH ₃	H
K ⁵	Cl	H	H
K ⁶	Cl	H	CH ₃

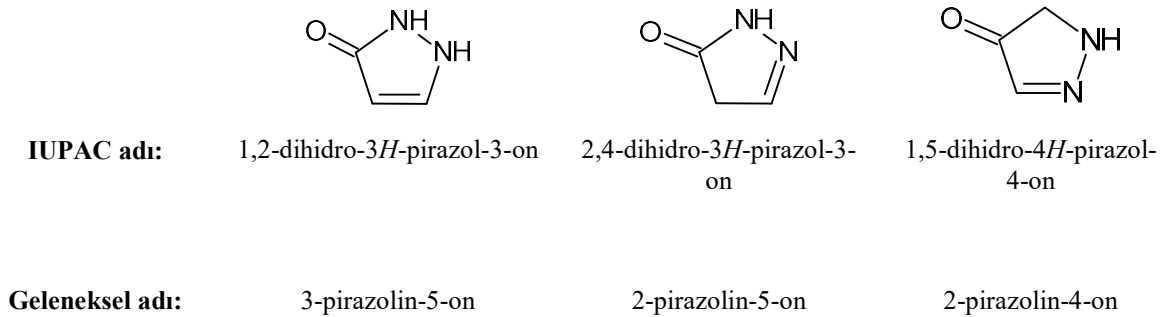
Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerini incelemek için total antioksidan kapasitesi ve farklı hücre hatlarına karşı sitotoksisite ölçüldü. Total antioksidan kapasitesi belirlenmesi için CUPRAC yöntemi kullanıldı. Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri ise MTT yöntemi kullanılarak MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde incelenmiştir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. PİRAZOLON HALKASI

Pirazolon türevleri pek çok ilaç etken maddesi olup, farmasötik kimya alanında önemli bir yere sahiptir. L. Knorr tarafından ilk kez sentezlenen antipirin bileşiği, ilk pirazolon türevi bileşik olmasıyla bu alandaki çalışmaların başlamasına sebep olmuştur. 4-Aminoantipirin bileşiği ise antipirinin dördüncü pozisyonuna bir amino grubu eklenmesiyle türetilmiş bir bileşiktir, yani bir pirazolon halkası taşımaktadır, bu bağlamda pirazolon halkasının özelliklerini ve etkilerini bilmek önemlidir.

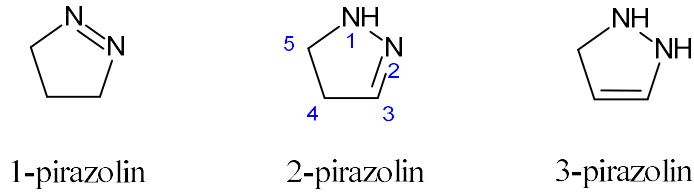
Pirazolon, yapısında iki azot ve bir ketonik karbonil grup bulunduran beş üyeli halkadır. Pirazolonlar biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç endüstrisinde önemli bir sınıftır, türevleri antipiretik ve analjezik etkileriyle dikkat çekmektedir. Pirazolonlar temel olarak üç sınıfa ayrılmaktadır (şekil 2.1) (Mustafa vd., 2022). Tez kapsamında incelenen 4-aminoantipirin, 1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-on halka yapısını içermektedir.



Şekil 2.1: Pirazolon türlerinin IUPAC sistemine göre adlandırılması.

Pirazolon yapısını, bir pirazolin halkasına (şekil 2.2) keton grubunun eklenmiş versiyonu olarak değerlendirebiliriz. Bu bağlamda, literatürde pirazolon türlerinin “3-pirazolin-5-on”, “2-pirazolin-5-on” ve “2-pirazolin-4-on” gibi ifadelerle adlandırıldığına rastlamak mümkündür. Ancak, bu tür adlandırmalar IUPAC (Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği) kuralları çerçevesinde standart bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. IUPAC adlandırma sisteminde, pirazolin veya pirazolon türevlerinin isimlendirilmesi esnasında,

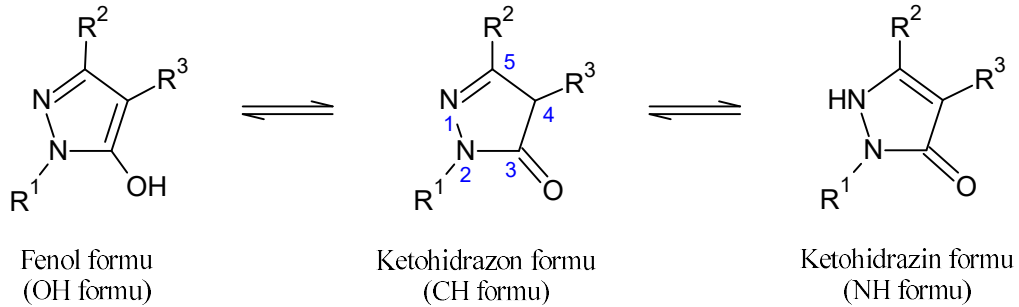
halkanın özgün yapısına ve üzerinde bulunan fonksiyonel grupların yerleşimine göre özel kurallar uygulanır. Özellikle, tüm pirazolonlar, IUPAC tavsiyelerine göre pirazol-5-on olarak değil, pirazol-3-on olarak adlandırılır. IUPAC isimlendirmesi, halkayı saat yönünde numaralandırırken, çoğu organik kimyacının saat yönünün tersine numaralandırmaya alışık olması, bu alandaki farklı adlandırma alışkanlıklarını ortaya koyar (Varvounis vd., 2007).



Şekil 2.2: Pirazolin Halkası.

Pirazolonlar, taşıdıkları karbonil (C=O) grubu nedeniyle keto-enol tautomerizmi meydana getirir ve tautomer davranışı, biyolojik sistemler üzerindeki etkileri, kimyasal tepkime yetenekleri ve moleküler tanıma kapasiteleri nedeniyle zor ve önemli bir çalışma alanı olarak kabul edilir (Varvounis vd., 2007).

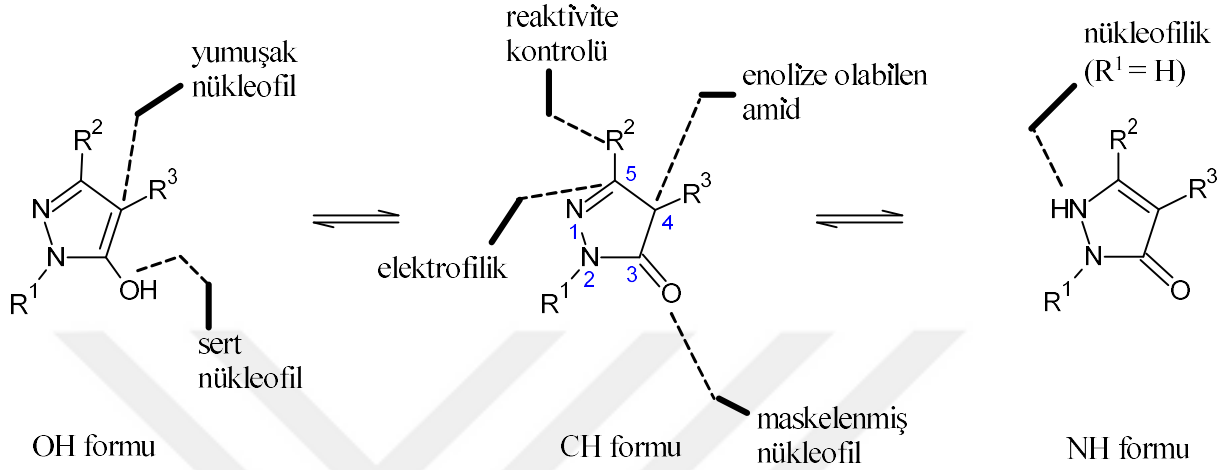
Son yıllarda yeni özelliklere sahip pirazolon türevlerinin sentezi için pirazol-3-on türevleri kullanılmıştır. Pirazol-3-on, türevlendirilmek üzere birçok reaktif merkezi barındırmaktadır. Bu bileşiğin görülen üç tautomer yapısı bulunur (şekil 2.3). UV, IR, NMR spektroskopisi ve pKa değerlerinin ölçümü yoluyla sulu çözeltilerde %90 (NH) ile %10 (OH) formunun dengede olduğu gösterilmiştir. Karbontetraklorür gibi polar olmayan çözücülerde ise (CH)'ın baskın olduğu görülmüştür. Bilim insanları tarafından hangi tautomer yapısının kararlı olduğu konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Pirazolonların üç tautomer formu içinde kararlılık sıralaması CH > NH > OH şeklindedir (Metwally vd.,2012).



Şekil 2.3: Pirazol-3-on tautomerleri.

Tetrasübstitüe karbon pirazolonlar (R^3 = alkil, aril) veya pirazol (R^3 = H) türevlerinin asimetrik sentezinde ana strateji, CH formunun C-4'ten çeşitli alıcılara nükleofilik eklenmesini

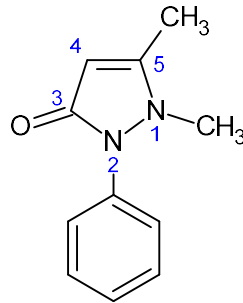
içerir. Ayrıca C-4 ve C-3 OH işlevselliği aracılığıyla başka bir elektrofil ile takiben bir reaksiyona (siklizasyon) girebilir. CH formundaki C=N çift bağı, hidrür gibi küçük nükleofillerin eklenmesi için bir alıcı görevi görmektedir. N2-süstitüe olmamış NH formu ($R^1 = H$), aza-Michael katılma reaksiyonları için uygun substratlardır (Chauhan vd., 2015).



Şekil 2.4: Pirazol-3-on tautomerlerindeki reaktif merkezler.

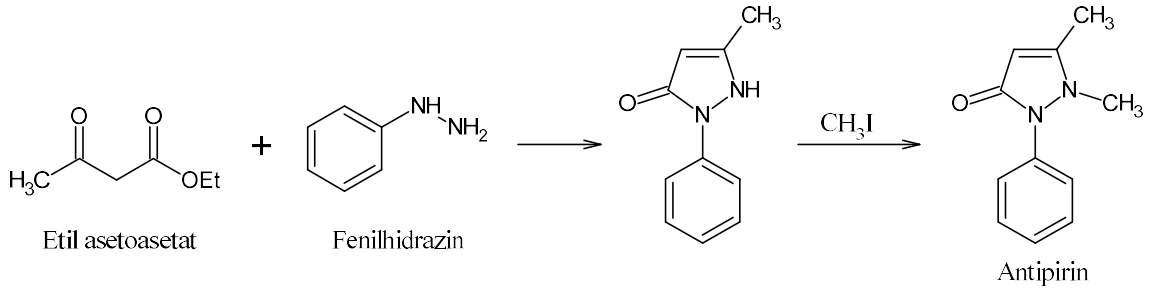
2.1.1. Antipirin

Fenazon olarak da bilinen Antipirin (şekil 2.5), IUPAC adı 1,2-Dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on'dur.



Şekil 2.5: Antipirin molekülünün genel formülü.

İlk pirazol türevi olan antipirin L. Knorr tarafından fenilhidrazin ve etil asetoasetatın siklizasyona tabi tutulması ve ardından iyodometan ile muamele edilmesi sonucu sentezlenmiştir ve pirazolon olarak adlandırmıştır. Genel olarak pirazolon halka sisteminin oluşumu, arilhidrazinlerin asetoasetik esterler veya asetoasetamidler ile reaksiyonuna dayanmaktadır (şekil 2.6) (Knorr, 1883; 1884a; 1884b).



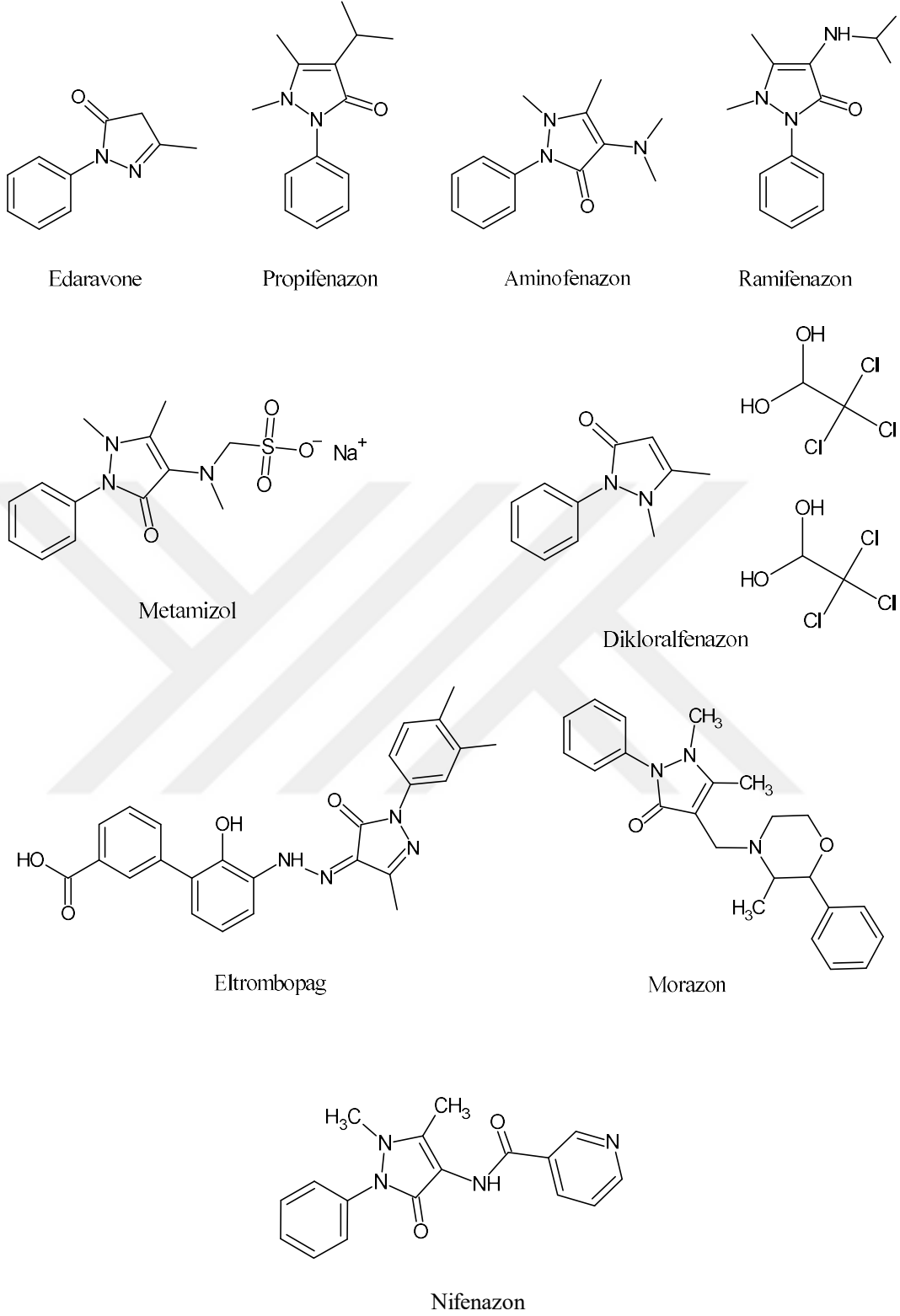
Şekil 2.6: İlk pirazolon türevi olan antipirin bileşiğinin sentezi.

Antipirin ilk sentetik analjezik ilaçtır ve aspirinin sentezine kadar yaygın olarak kullanılmıştır (Adithya Krishnan vd., 2022).

Antipirin renksiz kristal veya toz formda bulunan, benzen, etanol, su, kloroform gibi yaygın bulunan çözücülerde çözünebilen, kokusuz bir maddedir. Literatürde antipiretik ve analjezik olarak kullanılmış olsa da, günümüzde kullanımı bazı yan etkilerinden dolayı kısıtlanmıştır. Antipirin bileşiği, taşıdığı pirazolon halkası, sergilediği biyolojik aktivite ve tez kapsamında incelenen 4-aminoantipirin bileşiğinin sentezinde başlangıç maddelerinden biri olmasından dolayı önemlidir.

2.1.2. Pirazolon Halkası İçeren İlaç Etken Maddeler

Pirazolon türevi bileşikler, potansiyel antipiretik, analjezik, antikanser ve anti-inflamatuar özelliklere sahip oldukları için önemli farmasötik bileşiklerdir. Edaravone, Propifenazon, Aminofenazon (aminopirin), Ramifenazon, Metamizol (dipiron), Dikloralfenazon, Eltrombopag, Morazon ve Nifenazon (şekil 2.7), gibi birçok pirazolon halkasından türevlendirilen bileşik geliştirilmiştir ve bu bileşikler dünya çapında anti-inflamatuar ve analjezik ilaçlar olarak bir dönem kullanılmış veya hala kullanılmaya devam etmektedir (Zhao vd., 2020; Adithya Krishnan vd., 2022).



Şekil 2.7: Pirazolon halkası içeren ilaç etken maddeleri.

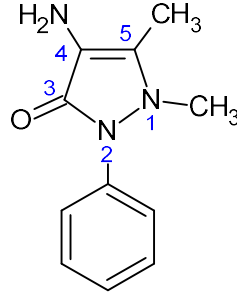
Tablo 2.1: Pirazolon halkası içeren ilaç etken maddeleri ve endikasyonları.

Etken Madde	Endikasyon
Antipirin	Analjezik, Antipiretik
Edaravone	Antioksidan olarak serebral iskemide, romatizmada, kardiyovasküler bozuklukta
Propifenazon	Analjezik ve Antienflamatuar olarak romatizma ve kardiyovasküler bozuklukta
Aminofenazon	Analjezik ve Antienflamatuar
Ramifenazon	Antienflamatuar
Metamizol	Analjezik, Antipiretik, Antienflamatuar
Dikloralfenazon	Analjezik olarak gerilim ve vasküler baş ağrılarının giderilmesinde
Eltrombopag	İdiyopatik kronik immün trombositopenili yetişkinlerde düşük kan trombosit sayısının tedavisinde
Morazon	Antienflamatuar
Nifenazon	Romatizmal durumlar için analjezik

Pirazolon türevleri, prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalize eden siklooksijenaz izoenzimlerinin, trombosit tromboksan sentezinin ve prostanoid sentezinin güçlü inhibitörleridir. Yani Prostaglandinlerin sentezinde kritik bir rol oynayan siklooksijenaz (COX) izoenzimlerini etkili bir şekilde inhibe etmektedir. Prostaglandinler, vücutta çeşitli fizyolojik ve patolojik işlevlere sahip lipid bileşikleridir ve bunların sentezi, siklooksijenaz enzimleri tarafından katalize edilen bir süreçtir. Ayrıca, pirazolon türevleri trombositlerde tromboksanın ve diğer hücrelerde prostanoidlerin sentezini de inhibe eder. Tromboksanlar kan pıhtılaşması ve damar daralmasında rol alırken, prostanoidler geniş bir yelpazede biyolojik etkilere sahiptir. Dolayısıyla, pirazolon türevlerinin anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik etkileri, prostaglandin ve tromboksan gibi önemli bileşiklerin üretiminin azaltılması yoluyla gerçekleşir. Bu mekanizma, pirazolon türevlerinin iltihaplanma, ağrı ve ateşi kontrol altına almak için nasıl çalıştığını temelinden açıklamaktadır (Chandrasekharan vd., 2002; Remes vd., 2012; Abou-Zied vd., 2023).

2.2. 4-AMİNOANTİPİRİN

4-aminoantipirin (Ampiron) (şekil 2.8), IUPAC adı 4-amino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on olan, molekül içerisinde ketonik bir karbonil grubu, 4 pozisyonunda bir amino grubu, 2 numaralı azota bağlı bir fenil halkası, 1 numaralı azot ve 5 numaralı karbona bağlı birer metil grubu bulunduran, pirazolon halka yapısına sahip olan heterosiklik organik bir bileşiktir (Chen vd., 2022; Siva vd., 2022).



Şekil 2.8: 4-Aminoantipirin molekülünün genel yapısı.

Tablo 2.2: 4-Aminoantipirin'in genel fiziksel özellikleri.

Görünüm	Sarı renkli, kokusuz katı.	Erime noktası	105-110 °C
Moleküler formül	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	Kaynama noktası	309.0±45.0 °C
Moleküler ağırlık	203.24	pH	7.1
Yoğunluk	1.2±0.1 g/cm ³ .		

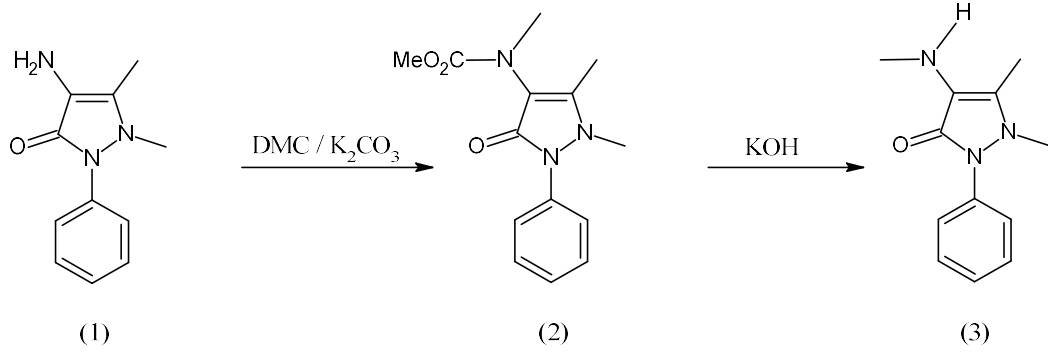
4-Aminoantipirin yapısında bulunan O ve N donör atomları vasıtasıyla geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri oluşturabilir. Bu ligand karbonil oksijeni aracılığıyla tek dişli olarak, amino azotu aracılığıyla tek dişli olarak veya bu donörlerin her ikisini de kullanarak iki dişli olarak koordinasyon bileşiği oluşturabilir (Ebosie vd., 2021). 4-Aminoantipirin molekülündeki amino grubunun azotu, protonasyon ve koordinasyon bölgesi olarak hareket edebilir (Siva vd., 2022). Reaktif amino grubu, özellikle Schiff bazlarını oluşturmak için aldehit ve ketonlar ile reaksiyona sokulmuş veya açıl/alkil halojenürlerle yoğunlaştırılarak türevleri geliştirilmiştir (Adithya Krishnan vd., 2022). 4-Aminoantipirin molekülündeki ketonik karbonil grubu bazik karakteri nedeniyle potansiyel bir donör olarak davranır (Raman vd., 2009). Ketonik karbonil grubu çeşitli amin bileşikleriyle reaksiyon vermektedir (Adithya Krishnan vd., 2022).

2.2.1. 4-Aminoantipirin Bileşiğinin Reaksiyonları

4-Aminoantipirin bileşiği, taşıdığı reaktif amino grubuyla alkilasyon, açılasyon, katılma, kondenzasyon, süstitüsyon ve oksidasyon gibi çeşitli reaksiyonlar vererek çok sayıda türevleri sentezlenebilmektedir.

2.2.1.1. Alkilasyon Reaksiyonu

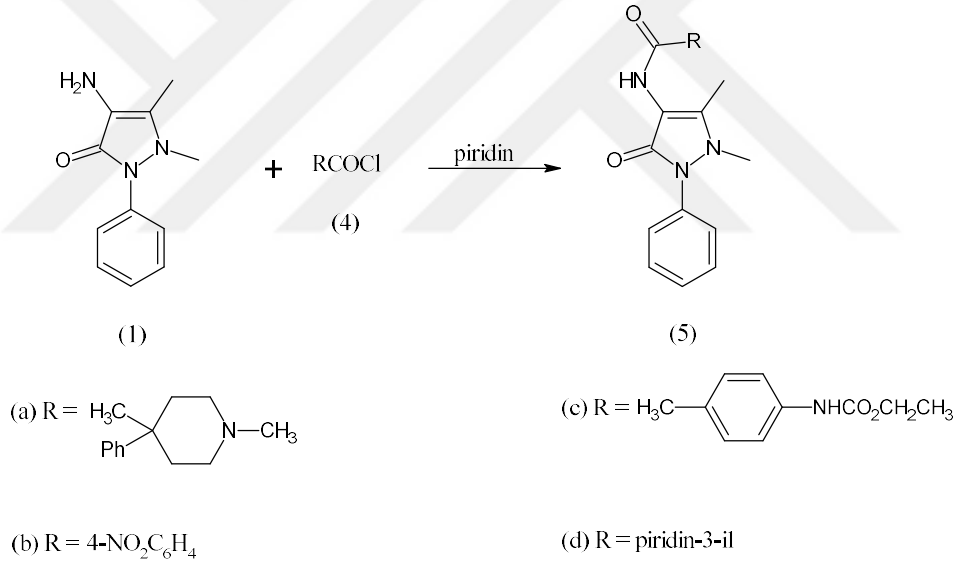
4-Aminoantipirin (1) bileşiğinin, dimetil karbonat (DMC) ve potasyum karbonat ile muamele edilerek ester (2)'in elde edilmesi ve daha sonra 4-metilaminopirazol-3-on (3) bileşiğine hidrolize edilmesiyle iki adımda gerçekleşir (şekil 2.9) (Varvounis vd., 2007).



Şekil 2.9: 4-Aminoantipirinin metillenme reaksiyonu.

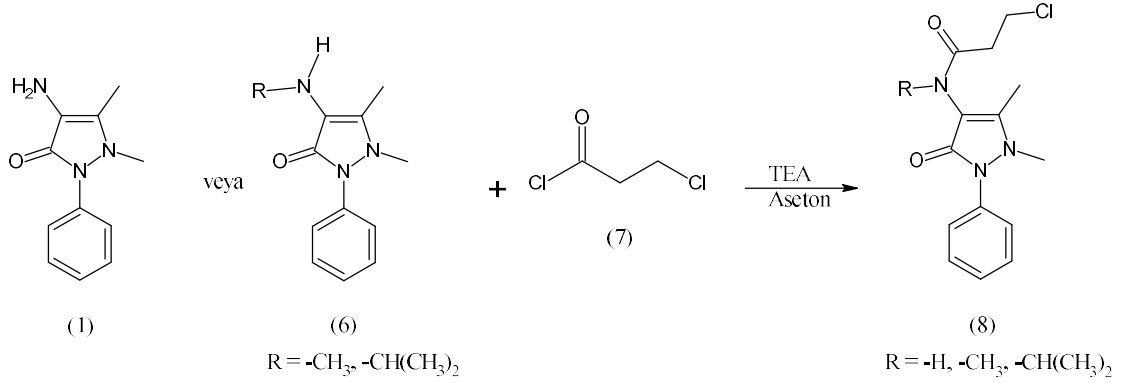
2.2.1.2. Açılme Reaksiyonu

4-aminoantipirin (1) bileşiğinin kloro(1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)metanon (4a), 4-nitrobenzoil klorür (4b), etil 4-(klorokarbonil)fenilkarbamat (4c), veya kloro(piridin-3-il)metanon (4d) bileşikleriyle piridin içinde reaksiyonu sonucu N-(3-oksopirazol-4-il)-4-amidler (5a-d) bileşikleriyle meydana gelir (Şekil 2.10) (Varvounis vd., 2007; Dick vd., 1971).



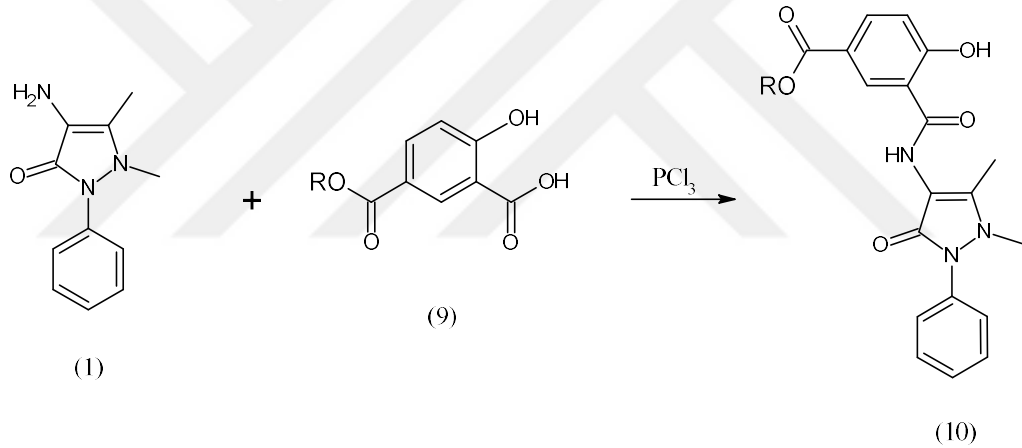
Şekil 2.10: 4-Aminoantipirinin 4a-d numaralı bileşiklerle açılme reaksiyonu.

4-aminoantipirin (1) veya N-süstitüe aminopirazol-3-on (6)'un trietilamin (TEA) ve aseton içerisinde β -kloropropionil klorür (7) ile reaksiyonu sonucu N-(3-oksopirazol-4-il)propenamid (8) bileşikleriyle meydana gelmektedir (Şekil 2.11) (Varvounis vd., 2007).



Şekil 2.11: 4-Aminoantipirinin aminopirazol-3-on ve β -kloropropiyonil klorür ile açılasyon reaksiyonu.

2-hidroksi-5-(metoksikarbonil)benzoik asit (9a-c) türevlerinin fosfor triklorür ortamında 4-aminoantipirin (1) bileşiği ile gerçekleştirilen reaksiyonu, metil 3-[(3-oksopirazol-4-il)amino]karbonil}-4-hidroksibenzoat (10a-c) türevlerinin oluşumunu mümkün kılmıştır (şekil 2.12) (Orzalesi vd.,1967).

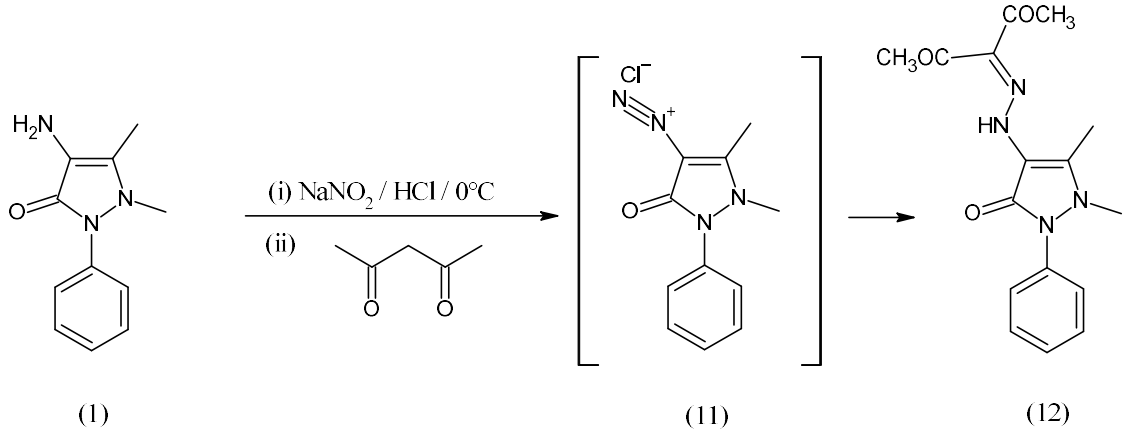


(a) $R = -CH_3$, (b) $R = -CH_2CH_3$, (c) $R = -CH_3(CH_2)_2$

Şekil 2.12: 4-Aminoantipirinin 2-hidroksi-5-(metoksikarbonil)benzoik asit türevleri ile açılasyon reaksiyonu.

2.2.1.3. Diazonyum Tuzlarının Katılma Reaksiyonu

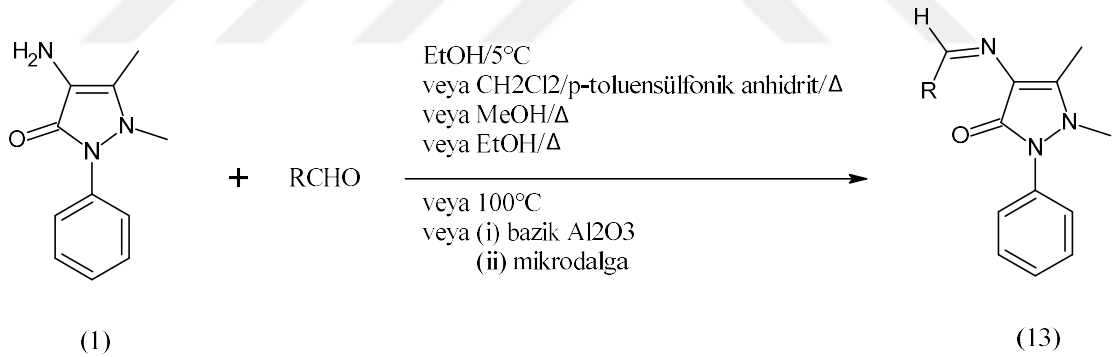
4-Aminoantipirin (1) bileşiğinin diazotizasyonunu takiben, pentan-2,4-dion ile yapılan katılma sonucunda, diazonyum tuzu (11) üzerinden, 3-[(3-oksopirazol-4-il)hidrazono]pentan-2,4-dion (12) türevi bileşiğin elde edildiği bildirilmiştir (şekil 2.13) (Ravindran, 2004).



Şekil 2.13: 4-Aminoantipirin bileşiğine diazonyum tuzlarının katılma reaksiyonu.

2.2.1.4. Kondenzasyon Reaksiyonu

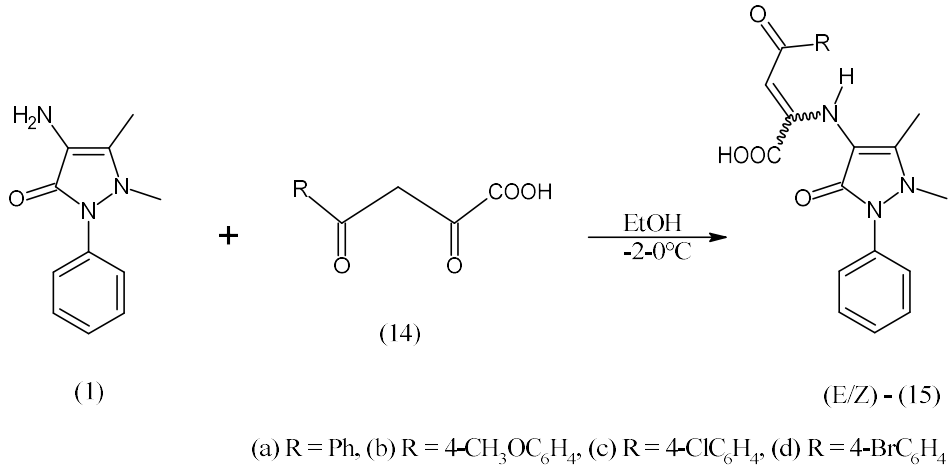
4-aminoantipirin (1) bileşiğinin aril / heteroaril aldehitler veya siklik ketonlarla kondenzasyonu bu bileşik grubunun en sık tanımlanan reaksiyonlarından. Şekil 2.14’de bahsedilen reaksiyonlar, reaksiyon koşulları ve elde edilen ürünler (13) yer almaktadır (Binder vd., 1979; Radhakrishnan ve Indrasenan, 1990; Agarwal vd., 1992; Agarwal vd., 1995; Eynde ve Fromont, 1997; Khunt vd., 2001; Montalvo-González ve Ariza-Castolo, 2003; Varvounis vd., 2007).



$\text{R} = \text{tien-2-il, Ph, 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, 3\text{-HOC}_6\text{H}_4, 4\text{-HOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 5\text{-Br-2-HOC}_6\text{H}_3, 3,5\text{-diBr-2-HOC}_6\text{H}_2, 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, \text{furan-2-il, piridin-2-il, piridin-4-il, pirol-2-il, indol-3-il, 2-Cl-7-metoksikinolin-3-il.}$

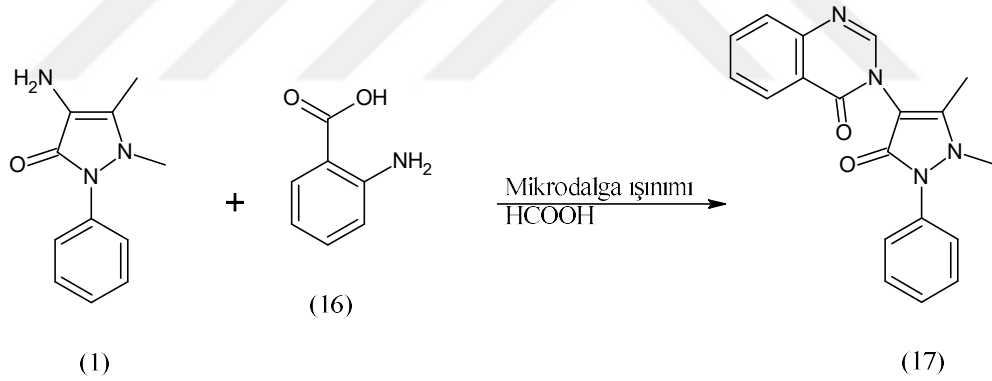
Şekil 2.14: 4-Aminoantipirin bileşiğinin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu.

4-aminoantipirin (1) bileşiğinin 4-aril-2,4-dioksobütirik asit (14a-d) türevleri ile etil alkol içinde $-2-0^\circ\text{C}$ sıcaklıktaki kondenzasyonu sonucunda 15a-d türevlerinin (E/Z) karışımı bileşikler meydana gelmektedir (şekil 2.15) (Rubtsov ve Zalesov, 2003).



Şekil 2.15: 4-Aminoantipirin bileşiğinin karboksilik asitlerle kondenzasyon reaksiyonu.

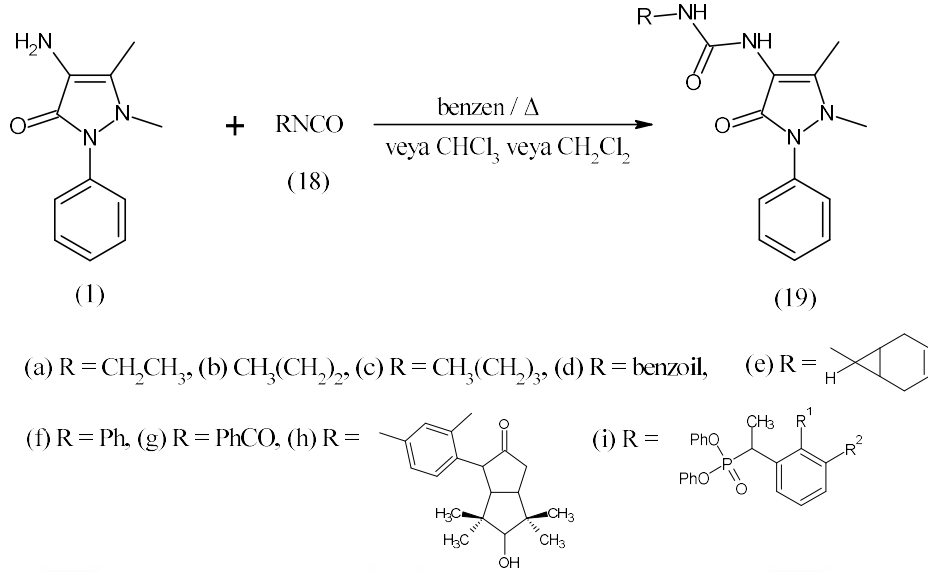
4-aminoantipirin (1) bileşiği ile 2-aminobenzoik asit (16), formik asit varlığında, 1 saat süreyle 190°C'de mikrodalga ışınlı altında Niementowski reaksiyonuna girmesiyle, 3-(3-oksopirazol-4-il)-3H-kinazolin-4-on (17) bileşiği meydana gelmektedir (şekil 2.16) (Kidwai vd., 2003).



Şekil 2.16: 4-Aminoantipirin bileşiğinin 2-aminobenzoik asitle kondenzasyon reaksiyonu.

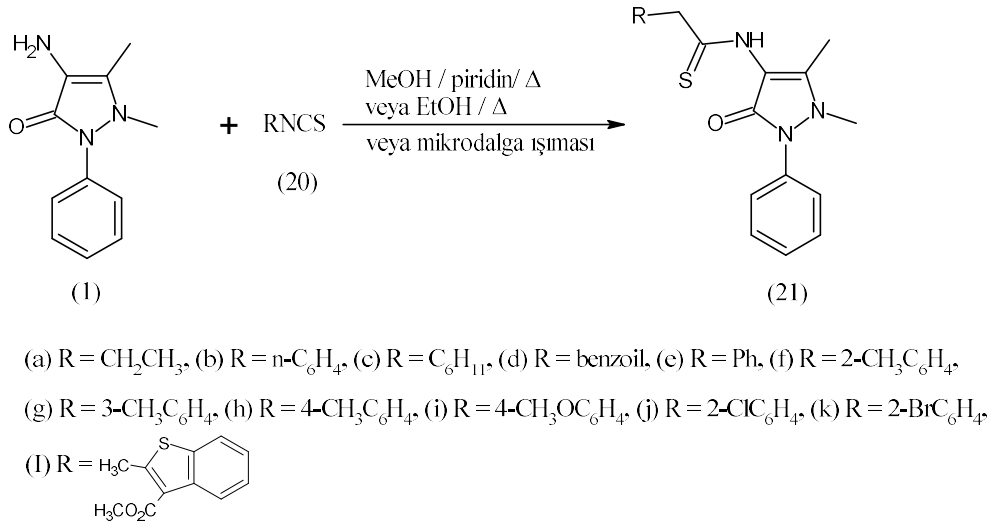
2.2.1.5. Nükleofilik Katılma Reaksiyonu

4-aminoantipirin (1) bileşiğinin, hem alifatik hem aromatik izosiyanat (18a-i) türevleri ile benzen içinde ısıtılmasıyla ya da kloroform veya diklorometan içinde oda sıcaklığında karıştırılmasıyla pirazol-3-on üre (19a-i) türevi bileşikler elde edilmektedir (şekil 2.17) (Soliman, 1981; Fedotova vd., 1996; Li veHuang, 2001; Varvounis vd., 2007).



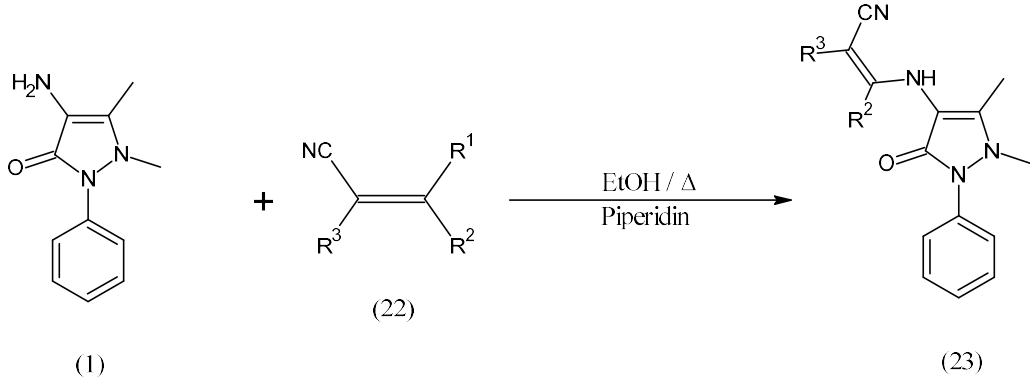
Şekil 2.17: 4-Aminoantipirinin alifatik ve aromatik izosiyanat türevleriyle katılma reaksiyonu.

4-aminoantipirin (1) bileşiğinin alkil veya aril izotiyosiyanat (20a-l) türevleri ile piridin içeren metil alkolde kaynatma, etil alkolde kaynatma veya 50°C'de mikrodalga ışımasına tabii tutulması gibi farklı reaksiyon şartlarında (3-oksopirazol-4-il)tiyoüre (21a-l) türevi bileşikler elde edilmektedir (şekil 2.18) (Farghaly vd., 1980; Li vd., 2001; Chumakova vd., 2003; El-Sawaf vd., 2003; Kidwai vd., 2003).



Şekil 2.18: 4-Aminoantipirinin alkil veya aril izotiyosiyanat türevleriyle katılma reaksiyonu.

4-Aminoantipirin (1) bileşiği ile 2-siyano-3,3-izometilsülfaniltiyoakrilamid (22a), [bis(metiltiyo)metiliden]malonitril (22b), bis(metiltiyo)metilensiyanoasetamid (22c) ve etoksi-metilenmalononitril (22d) bileşiklerinin piperidin ve etanol içeren çözeltideki reaksiyonu sonucu karşılık gelen pirazol-3-on (23a-d) türevleri meydana gelmektedir (şekil 2.19) (Elgemeie vd., 2002).

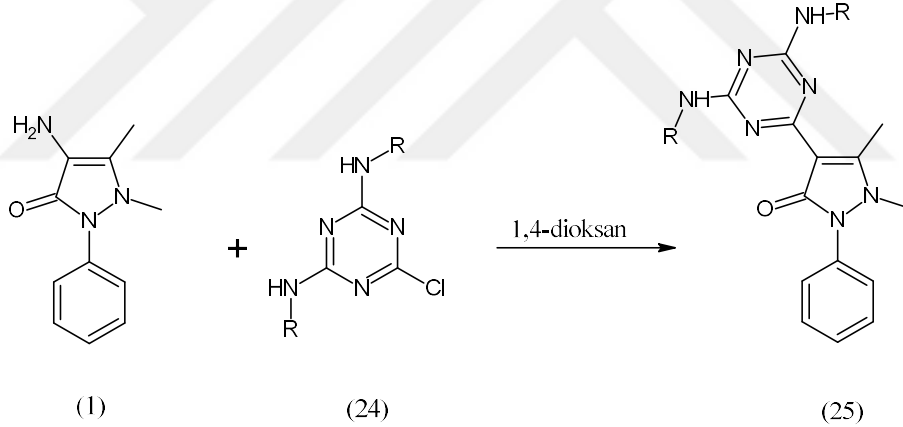


- (a) $R^1 = R^2 = \text{SCH}_3$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$, (b) $R^1 = R^2 = \text{SCH}_3$, $R^3 = \text{CN}$,
 (c) $R^1 = R^2 = \text{SCH}_3$, $R^3 = \text{CONH}_2$, (d) $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CN}$

Şekil 2.19: 4-Aminoantipirinin 22a-d bileşikleriyle katılma reaksiyonu.

2.2.1.6. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

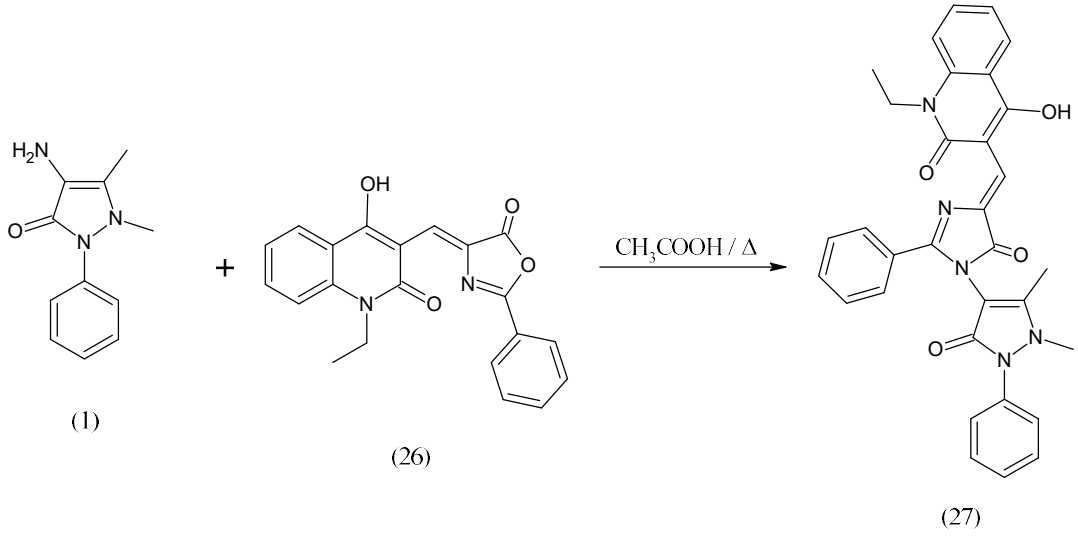
4-Aminoantipirin (1) bileşiğinin 2-kloro-4,6-diarilamino-1,3,5-triazin (24a-o) türevleriyle 1,4-dioksan içinde ısıtılmasıyla 25a-o türevleri meydana gelmektedir (şekil 2.20) (Varvounis vd., 2007).



- (a) $R = \text{Ph}$, (b) $R = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (c) $R = 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (d) $R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (e) $R = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$,
 (f) $R = 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, (g) $R = 4\text{-CH}_3\text{OCH}$, (h) $R = 4\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4$, (i) $R = 4\text{-AcC}_6\text{H}_4$,
 (j) $R = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (k) $R = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (l) $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (m) $R = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, (n) $R = 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$,
 (o) $R = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, (p) $R = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

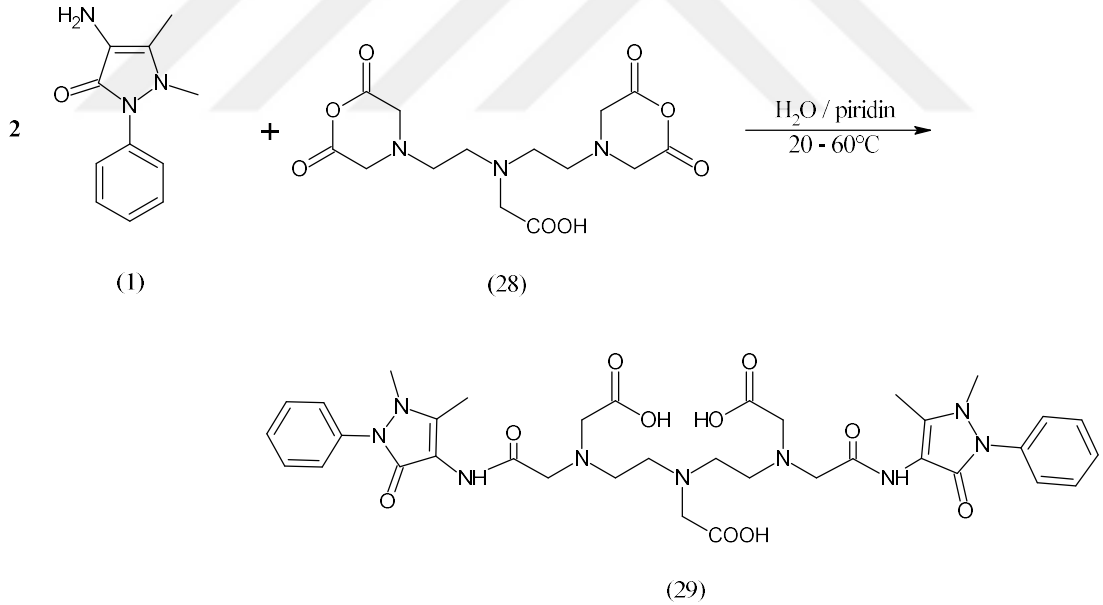
Şekil 2.20: 4-Aminonantipirinin 24a-o bileşikleriyle sübstitüsyon reaksiyonu.

4-Aminoantipirin (1) ve 3-(5-oksooksazol-4-ilidenmetil)-1H-kinolin-2-on (26) bileşiğinin buzlu asetik asit içinde ısıtılmasıyla şekil(2.21)'de görülen pirazol-3-on (27) türevi bileşik meydana gelmektedir (şekil 2.21) (El-Taweel vd., 2001).



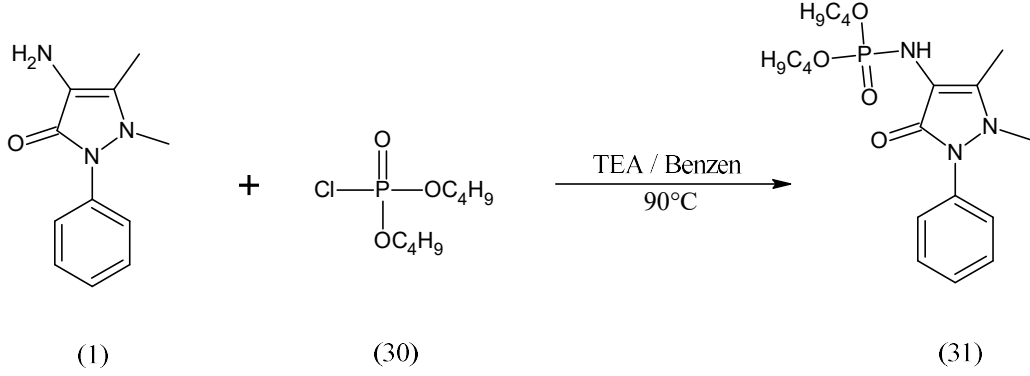
Şekil 2.21: 4-Aminonantipirinin 3-(5-oksooksazol-4-ilidenmetil)-1H-kinolin-2-on bileşiğiyle süstitüsyon reaksiyonu.

İki mol 4-aminoantipirin (1) bileşiği ile {bis[2-(2,6-diokso-morfolin-4-il)-etil]-amino}asetik asit (28) bileşiğinin sulu piridin içinde reaksiyona girmesi sonucu bispirazol-3-one-4-amid (29) türevi bileşiği meydana gelmektedir (şekil 2.22) (An Tang vd., 2003).



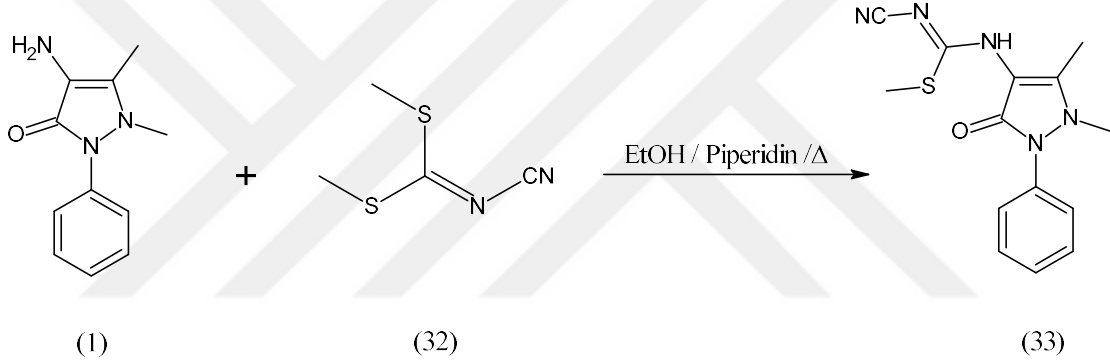
Şekil 2.22: 4-Aminonantipirinin {bis[2-(2,6-diokso-morfolin-4-il)-etil]-amino}asetik asit bileşiğiyle süstitüsyon reaksiyonu.

4-Aminoantipirin (1) bileşiğinin, dibütül fosforokloridat (30) bileşiği ile 90°C sıcaklıkta trietilamin (TEA) içeren benzende reaksiyona girmesiyle, şekil (2.23)'de yer alan pirazol-3-on (31) türevi bileşik meydana gelmektedir. (şekil 2.23) (Přihoda vd.,1986).



Şekil 2.23: 4-Aminopirazin'in dibütül fosforokloridat bileşiğiyle süstitüsyon reaksiyonu.

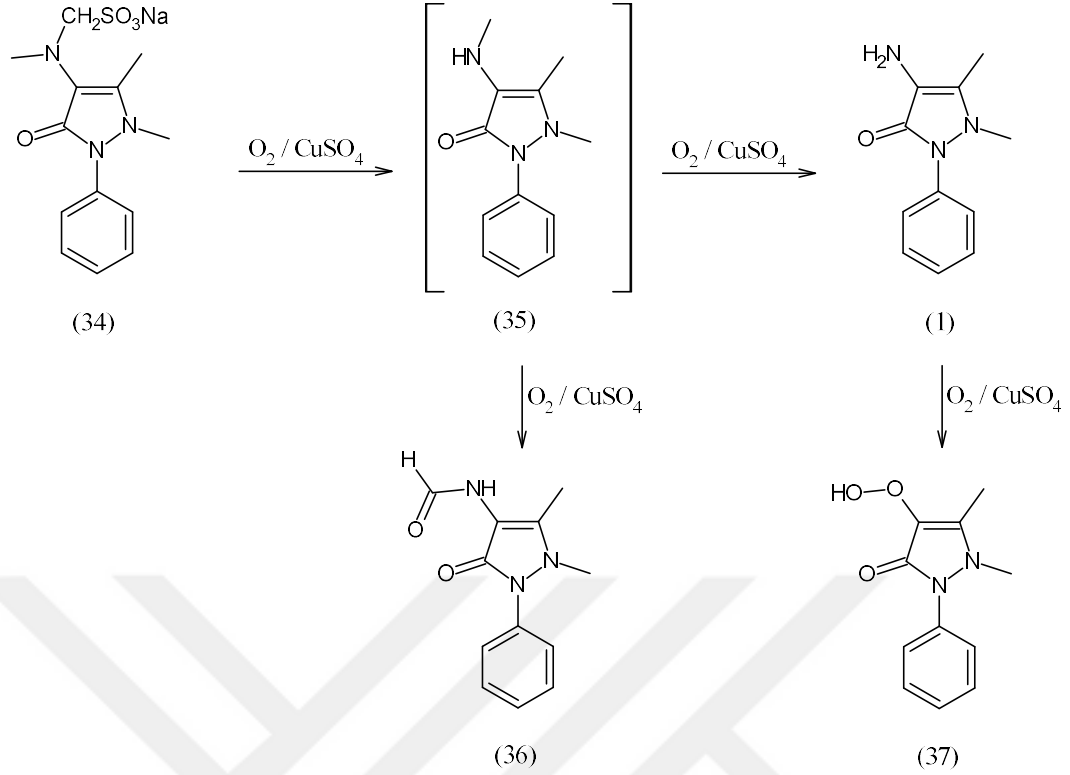
4-Aminopirazin (1) bileşiğinin, N-siyanoditiyokarbonimidik asit dimetil ester (32) ile piperidin içeren etil alkol içinde ısıtılmasıyla ilgili pirazol-3-on (33) türevi bileşik meydana gelmektedir (şekil 2.24) (Alqaradawi ve Elgemeie, 2004).



Şekil 2.24: 4-Aminopirazin'in N-siyanoditiyokarbonimidik asit dimetil ester bileşiğiyle süstitüsyon reaksiyonu.

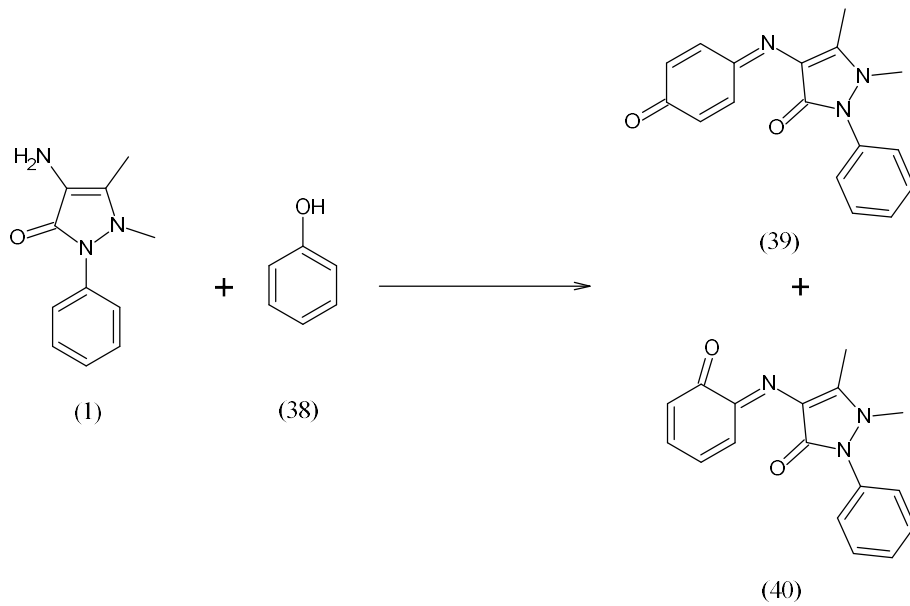
2.2.1.7. Oksidasyon Reaksiyonu

[(3-okspirazolil)(metil)amino]metansülfonat (34) türevi bileşiğin moleküler oksijen ile bakır sülfat katalizörlüğünde pH=5 ve 30°C'de oksidasyonuyla şekil 2.25'de görülen pirazol-3-on (35, 1, 36, 37) türevi bileşikler meydana gelmektedir (Yoshioka vd., 1979).



Şekil 2.25: 4-Aminoantipirin ve türevlerinin moleküler oksijen ve $CuSO_4$ varlığında oksidasyonu.

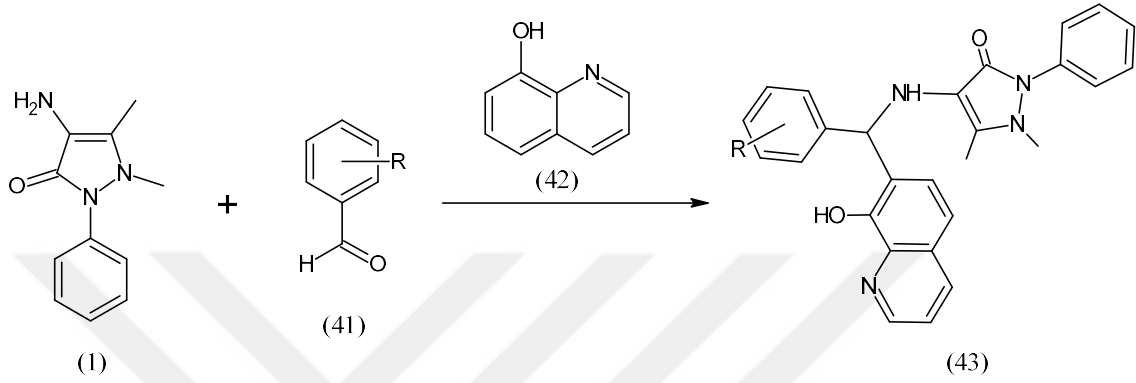
pH değeri 6,4 olan sulu ortamda, 2-hidroksi-1-naftaldehit-2-aminotiyazol $[Cu^{II}-(HNATS)_2]$ bakır kompleksi katalizörlüğünde hidrojen peroksit kullanılarak gerçekleştirilen bir reaksiyon ile 4-aminoantipirin (1) bileşiği, fenol (38) ile birleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda, 4-(4-oksosikloheksa-2,5-dienilidenamino)-pirazol-3-on (39) ve 4-(6-oksosikloheksa-2,4-dienilidenamino)pirazol-3-on (40) bileşikler meydana gelmektedir (şekil 2.26) (Tang, 2002).



Şekil 2.26: 4-Aminoantipirin bileşiğinin $Cu^{II}-(HNATS)_2$ katalizörlüğünde oksidasyonu.

2.2.1.8. Betti Reaksiyonu

Betti reaksiyonu, heterosiklik bileşikler ve karmaşık organik moleküllerin (43) elde edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu süreç tipik olarak bir aromatik aldehit (41), bir amin (4-aminoantipirin (1)) ve bir fenolün (42) bir araya getirilmesiyle gerçekleştirilir (şekil 2.27) (Cimarelli vd.,2011).

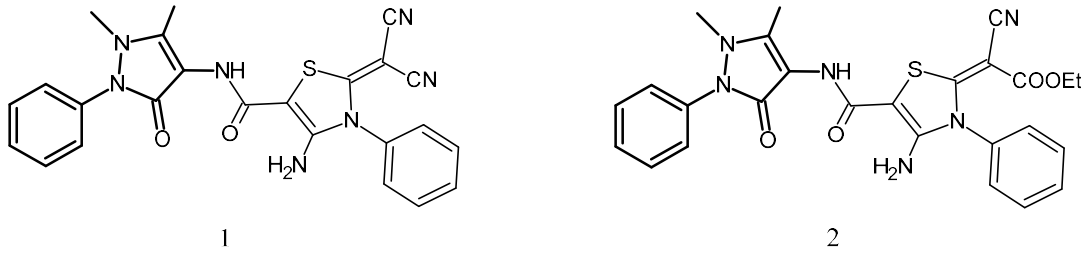


R: 3-NO₂ (a), 2-NO₂ (b), 4-OMe (c), 4-NMe₂ (d), 4-OH (e), 2-OH (f), 4-Cl (g), 2-Cl (h)

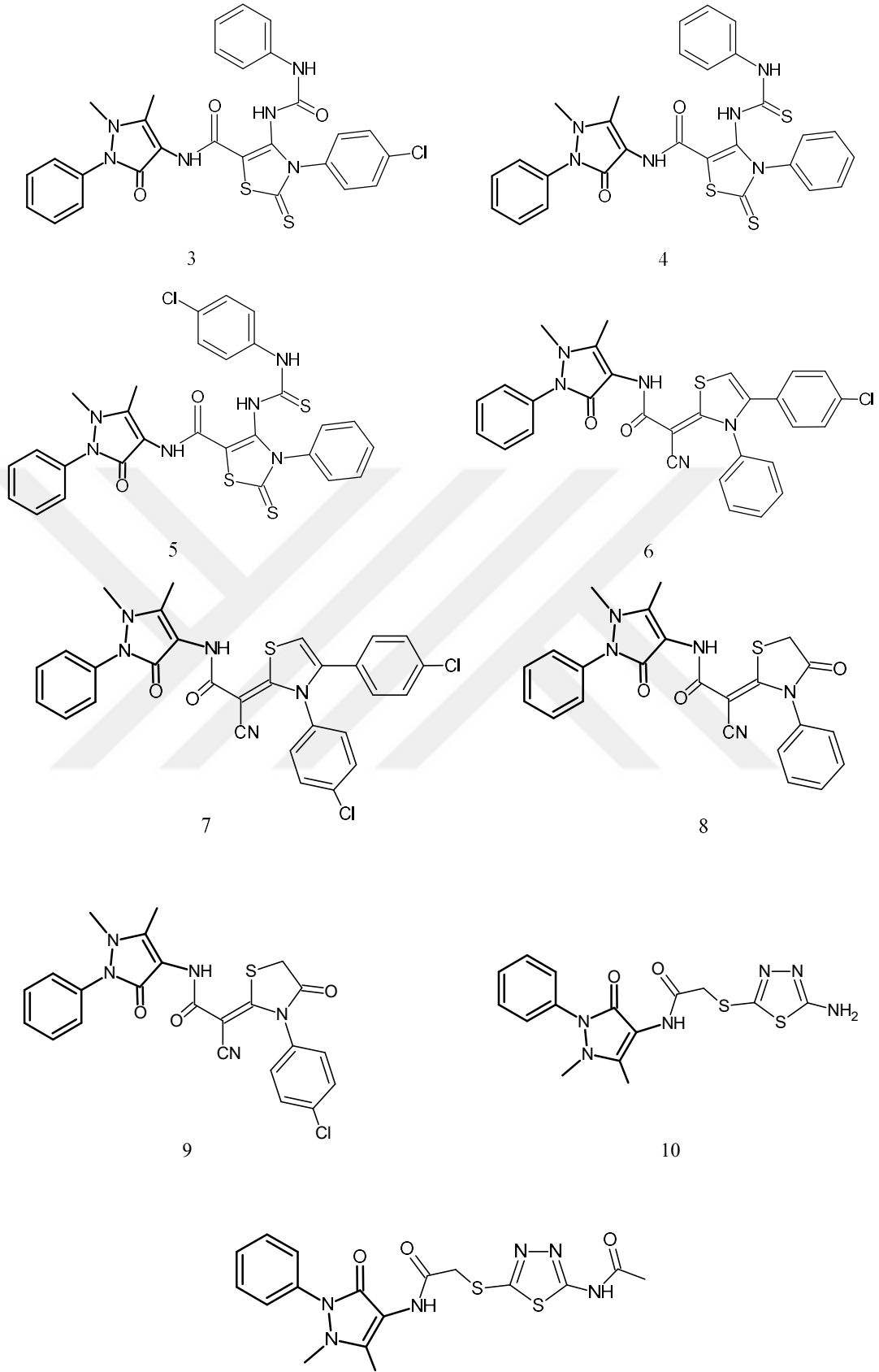
Şekil 2.27: 4-Aminoantipirin bileşiğinin Betti reaksiyonu.

2.2.2. Bazı 4-Aminoantipirin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri

Rostom ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezde, anti-inflamatuar aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla, referans standart olarak diklofenak sodyum kullanılarak çeşitli testlerden geçirilmiştir. Araştırmada ayrıca, bu bileşiklerin ülserojenik etkileri, akut toksisite değerleri (LD50), analjezik ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (şekil 2.28).



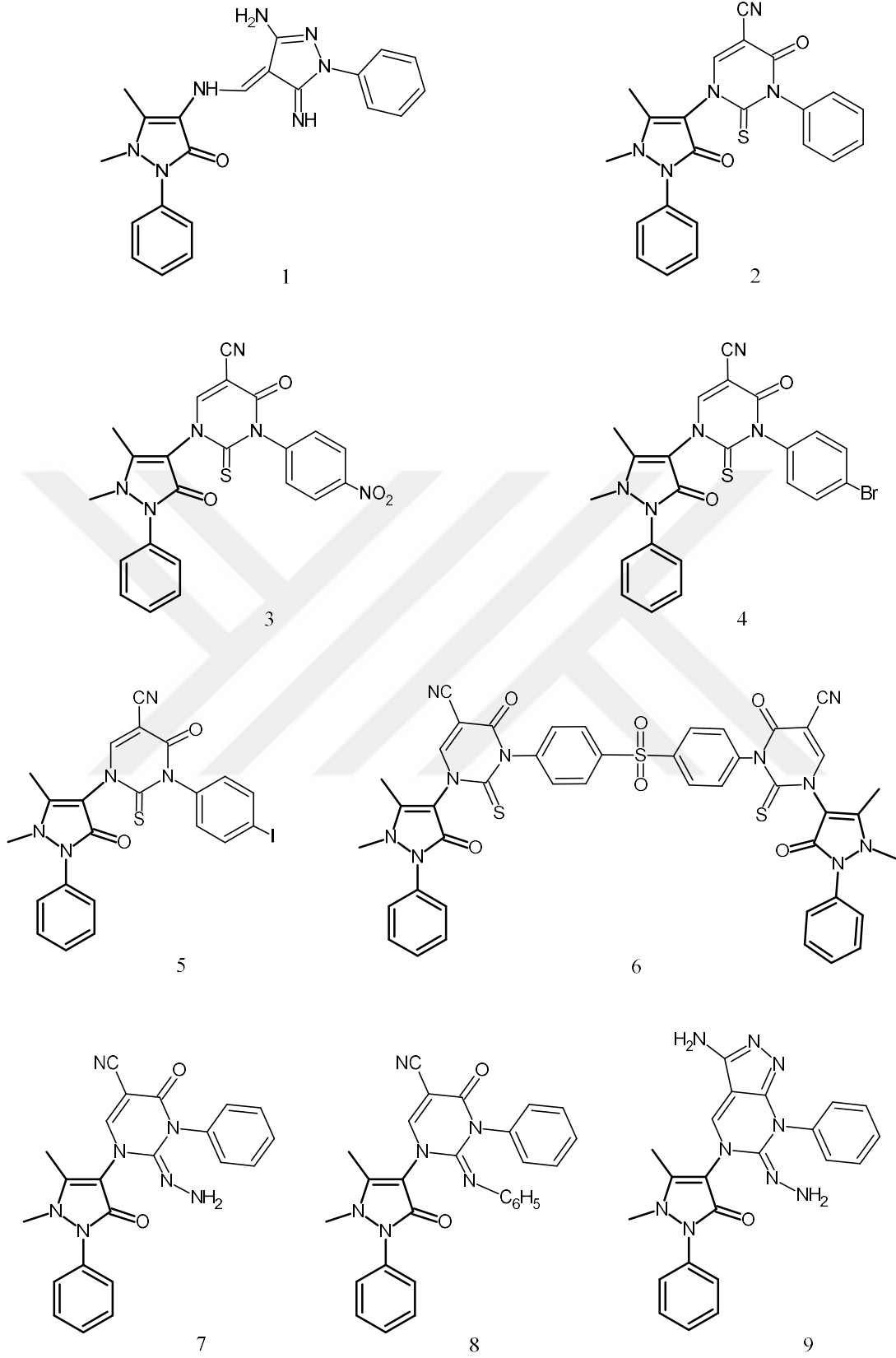
Şekil 2.28: Anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-AAP türevleri.



Şekil 2.28 (devam): Anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-AAP türevleri.

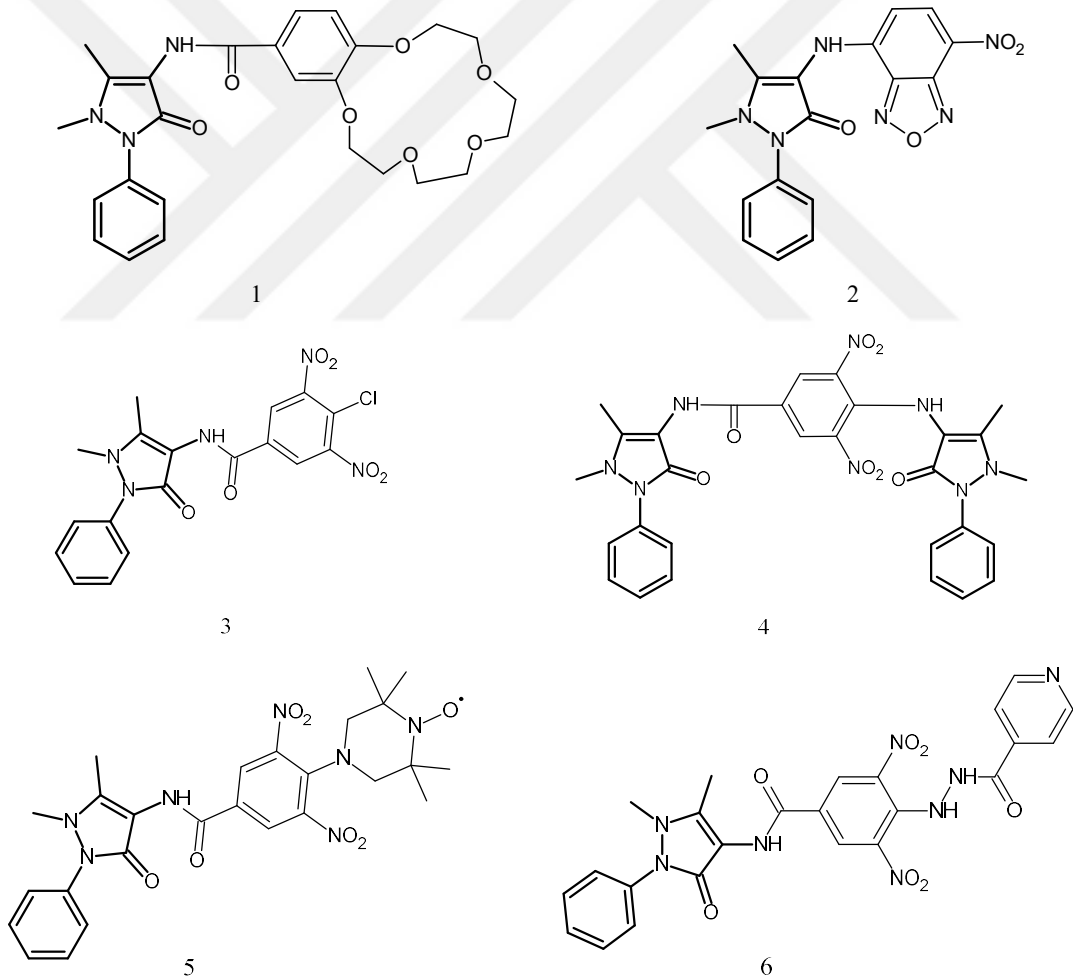
Çalışmada incelenen bileşiklerden 1, 3, 4, 6, 10 ve 11 numaraları, akut inflamasyon modellerinde, diklofenak sodyum ile kıyaslanabilir düzeyde etkili anti-inflamatuar özellikler sergiledikleri gözlemlenmiştir. Özellikle, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10 ve 11 numaralı bileşikler, ilk iki saat içinde diklofenak sodyuma eşdeğer veya ondan daha üstün analjezik etkiler ortaya koymuşlardır. Araştırma kapsamında, tüm bileşiklerin deney hayvanları tarafından yüksek oranda tolere edildiği ($LD_{50} > 3.0$ g/kg) belirlenmiştir. Mikrobiyal aktivite açısından, 2, 4, 5 ve 9 numaralı bileşikler, geniş etki spektrumu göstererek, çalışmada tanımlanan en güçlü antimikrobiyal etkiye sahip bileşikler olarak öne çıkmışlardır. Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri de, özellikle 4 numaralı bileşik, hem anti-inflamatuar hem de analjezik özelliklerinin yanı sıra güçlü bir antibakteriyel aktivite sergileyerek biyolojik açıdan çalışmadaki en etkili bileşik olarak tanımlanmıştır (Rostom vd., 2009).

Ghorab ve arkadaşları gerçekleştirdikleri sentezde, antikanser etkinliklerini incelemişlerdir. 4-aminoantipirin, en tanınmış antipirin türevlerinden biri olarak, oksidatif stresle mücadelede ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesinde kullanılmaktadır. Bu bileşik, biyolojik olarak aktif pirazolon türevlerinin sentezinde kilit bir ara ürün olarak işlev görmüştür. Araştırma kapsamında, 4-aminoantipirinden türetilen yeni heterosiklik bileşik serisi, MCF7 hücre hattına karşı antikanser ajanlar olarak incelemişlerdir. İlgili çalışmada 1, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 olarak numaralandırılan bileşikler (şekil 2.29), referans ilaç doksorubisine kıyasla MCF7 hücre hattına karşı daha yüksek bir antikanser aktivite sergilemiştir. 2 ve 3 numaralı bileşiklerin aktivitesi, pozitif kontrol olarak kabul edilen doksorubisinininkine yakın seviyede bulunmuştur. Araştırmada değerlendirilen diğer bileşiklerin ise orta, düşük veya hiç antikanser aktivite göstermediği tespit edilmiştir (Ghorab vd., 2014).



Şekil 2.29: Antikanser aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.

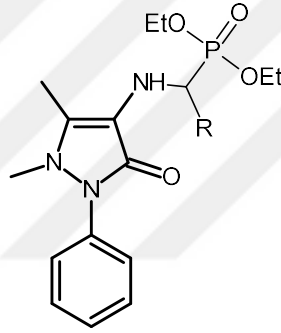
Remes ve arkadaşları sentezledikleri bileşiklerin (şekil 2.30) antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini detaylı bir şekilde incelemişlerdir. Çalışmaları, 4-aminoantipirinin en yüksek antioksidan değerine sahip olduğunu, ardından bileşik 4 ve 6'nın geldiğini göstermiştir; öte yandan, bileşik 1 ve 5'in oldukça zayıf antioksidan aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Araştırma ekibi, antimikrobiyal özelliklerini de gram pozitif ve negatif bakteri türlerine karşı değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, test edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur; bu aktivitelerin tüm durumlarda 4-aminoantipirinden daha üstün olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin, yapılarına bağlı olarak farklı antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteler sergilediği gözlemlenmiştir. Özellikle, iki kat antipirin parçası içeren bileşik 4, hem iyi bir antioksidan ve antimikrobiyal aktivite sergilemiş hem de düşük toksisiteye sahip olduğu belirtilmiştir (Remes vd., 2012).



Şekil 2.30: Antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.

Shaikha ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma, Alzheimer hastalığı üzerine yoğunlaşmaktadır. Alzheimer hastalığı, ilerleyici bellek, bilişsel ve davranışsal bozukluklarla

karakterize edilen, yaşa bağlı karmaşık bir nörodejeneratif durumu ifade eder. Bu hastalığın tedavisinde, asetil (AChE) ve bütiril (BuChE) kolinesterazları hedef alınır. Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi FDA onaylı kolinesteraz inhibitörleri, Alzheimer hastalarında asetilkolin seviyelerini artırarak bilişsel yetenekleri geçici olarak iyileştirmektedir (Marucci vd., 2021). Klinik uygulamada kullanılan bu ilaçların çoğu, asetilkolinin koline hidrolizinin inhibisyonu mekanizmasına dayanır. Araştırmacılar, α -aminofosfonatların, çeşitli biyolojik aktivite sergileyebildikleri bilinmesi nedeniyle yoğun bir ilgi odağı olduğunu belirtmişlerdir. Bu bağlamda, Shaikha ve arkadaşları 4-aminoantipirin bazlı α -aminofosfonatları sentezlemiş (şekil 2.31) ve bu bileşiklerin in vitro anti-Alzheimer aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçları, j bileşiğinin AChE ve BuChE enzimlerine karşı en yüksek inhibisyonu göstererek, ikili AChE/BuChE inhibitörü olarak davrandığını ortaya koymuştur (Shaikh vd., 2023).

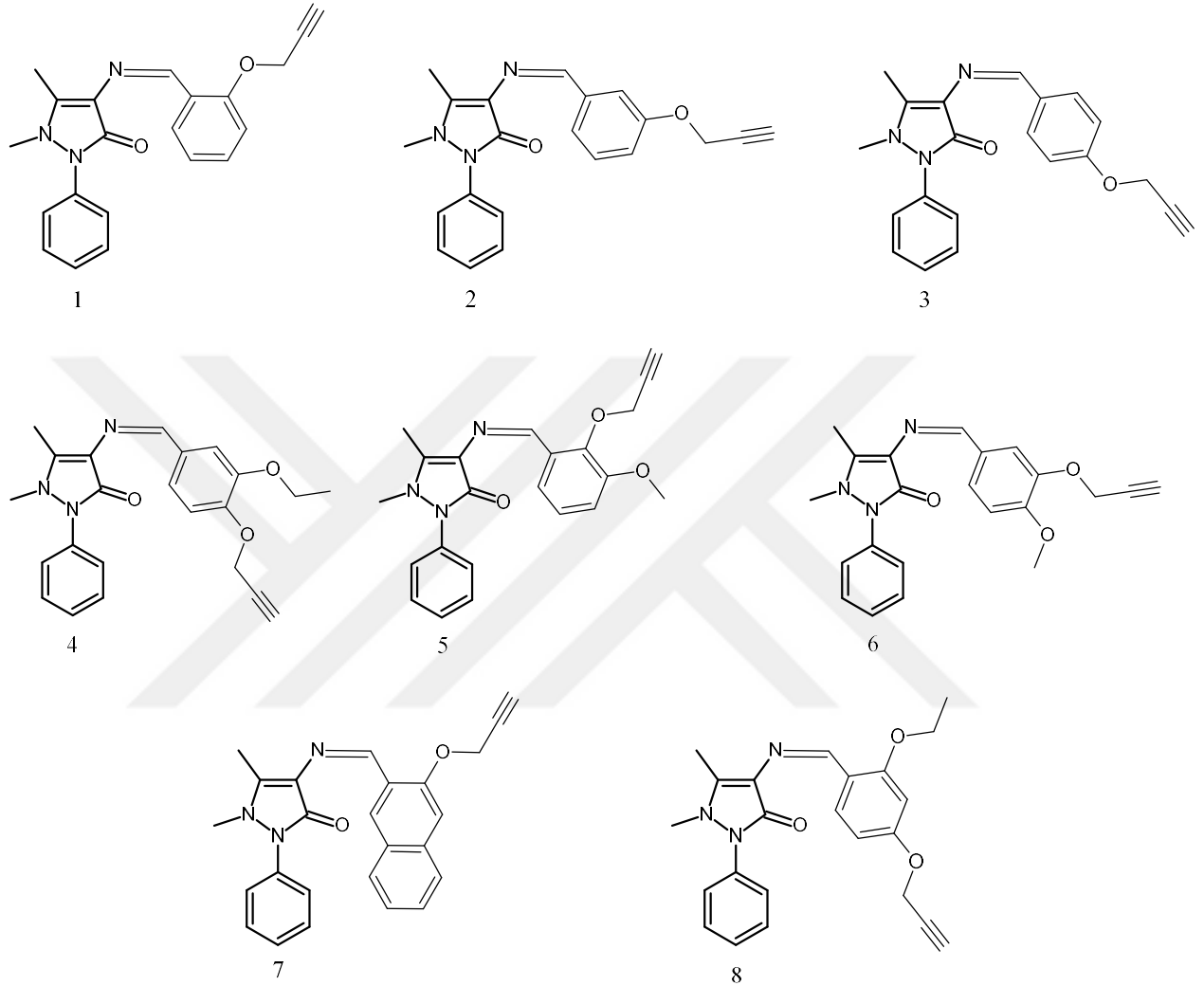


R:	a: Fenil	f: 3,4-Dimetoksifenil	k: 3-Florofenil
	b: 4-Klorofenil	g: 2,5-Dimetoksifenil	l: 4-Florofenil
	c: p-Tollil	h: 3,4,5-Trimetoksifenil	m: 4-(Dimetilamino)fenil
	d: 2-Metoksifenil	i: 3-Nitrofenil	n: Furan-2-il
	e: 4-Metoksifenil	j: 3-Hidroksifenil	o: Tiyofen-2-il

Şekil 2.31: 4-Aminoantipirin bazlı α -aminofosfonat bileşikleri.

Singh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 4-aminoantipirin ve asetilen iskeletinin birleşiminden oluşan yeni bileşikler sentezlemişler (1-8) ve bu bileşiklerin hem antiparazitik hem de antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir (şekil 2.32). Antiparazitif özellikleri, *Entamoeba Histolytica* ve *Giardia Lamblia* parazitlerine karşı, standart antiparazitik ilaç Metronidazole referans alınarak değerlendirmişlerdir. *E. Histolytica*'ya karşı 6 ve 7 bileşiklerinin; *G. Lamblia*'ya karşı b ve g bileşiklerinin aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bileşik 3'ün, *S. aureus*'a karşı en güçlü aktiviteyi gösterdiği ifade edilmiştir. Bileşik 8, *E. coli* suşuna karşı en yüksek aktiviteyi sergilerken, aynı zamanda *Bacillus subtilis* ve *Vibrio cholerae*'ye karşı da etkili olduğu, bileşik 5'in *Bacillus subtilis* ve *Vibrio cholerae*'ye karşı

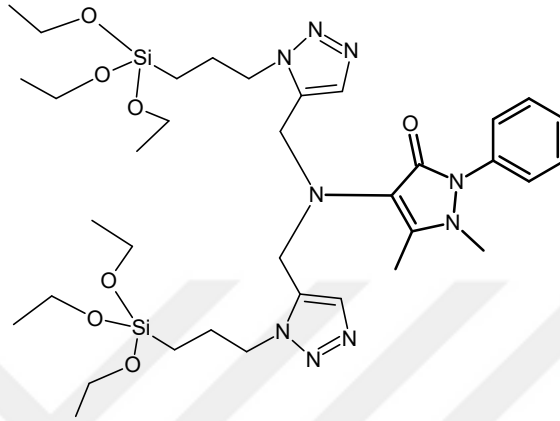
kayda değer bir aktivite gösterdiği görülmektedir. Antipirin türevlerinin, bakteriyel suşlara karşı aktivitelerine kıyasla parazitik suşlara karşı kısıtlı aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Singh vd., 2020).



Şekil 2.32: Antiparazitik ve antibakteriyel aktivite gösteren 4-aminoantipirin türevleri.

İnsan vücudunda demir fazlalığının biyomoleküllere zarar verebilecek çeşitli reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda, Fe^{3+} iyonlarının tespiti, çeşitli bilim alanlarında bir ilgi odağı haline gelmiştir. Kolorimetrik kemosensörlerin tasarımı ve geliştirilmesi, yüksek hassasiyetlerinin, gerçek zamanlı ölçüm imkanlarının, eideetik tanıma yeteneklerinin ve düşük maliyetlerinin olması sebebiyle bu alandaki çalışmalara daha fazla ilgi çekilmesine neden olmuştur. Singh ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma kapsamında, Fe^{3+} iyonlarının kolorimetrik tespiti amacıyla 4-aminoantipirinden Bis-silan sentezlenmiştir (şekil 2.33). Fe^{3+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , NH_4^+ , Cr^{3+} , Ba^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{3+} , Hg^{2+} ,

Ce^{3+} , Pb^{2+} , La^{3+} ve Sn^{2+} gibi çeşitli katyonlar, sentezlenen maddeye karşı tepkileri incelemek üzere test edilmiştir. Test edilen diğer metal iyonlarının aksine, yalnızca Fe^{3+} iyonları, belirgin bir renk ve spektral değişiklik göstermiştir. Bu bulgu, sentezlenen kemosensörün, Fe^{3+} iyonlarını, ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından önerilen değerlerden çok daha düşük bir tespit limiti ile seçici bir şekilde tespit edebildiğini göstermektedir (Singh vd., 2022).



Şekil 2.33: 4-aminoantipirin temelli bis-organosilan bileşiği.

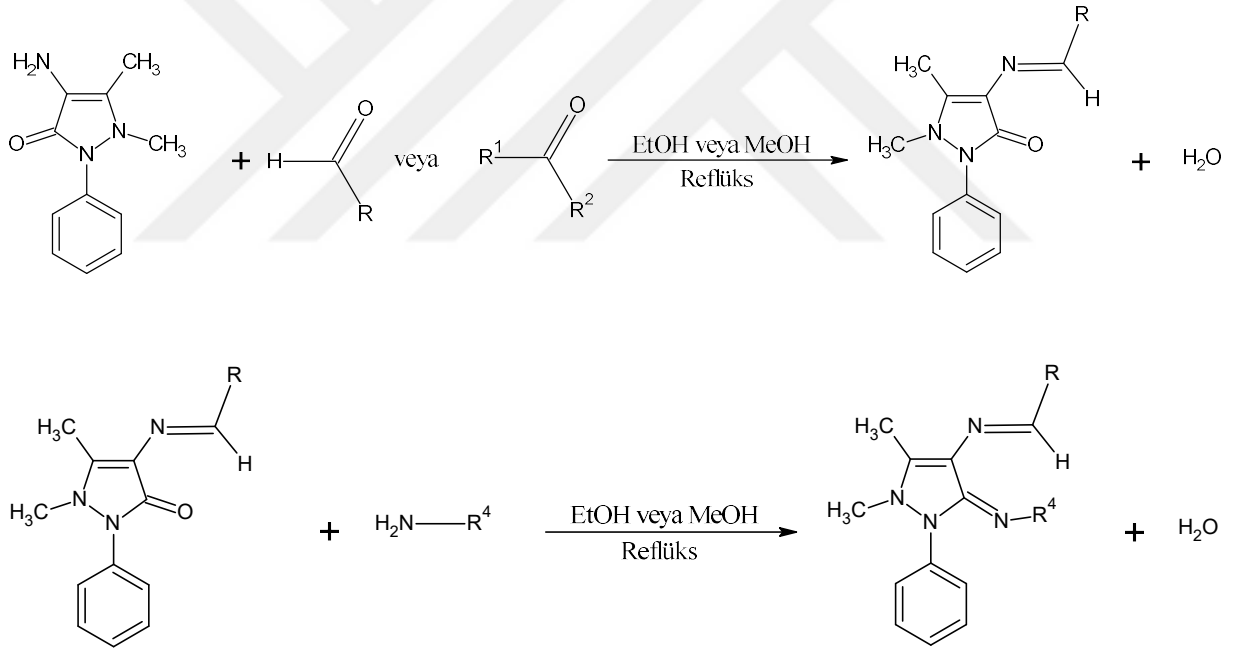
2.3. 4-AMİNOANTİPİRİN SCHIFF BAZI BİLEŞİKLERİ VE METAL KOMPLEKSLERİ

2.3.1. 4-Aminoantipirin Schiff Bazları

Alman kimyager Hugo Schiff (Schiff, 1864) tarafından keşfedilmiş olup, yüksek kimyasal reaktiviteye sahip yapılar olarak bilinirler. Azometinler veya daha yaygın adıyla Schiff bazları, $R_3R_2C=NR_1$ genel formülü ile ifade edilen iminler sınıfına aittir (Iacopetta vd., 2021). Bu bileşiklerin fiziksel özellikleri ve reaktiviteleri, yüzyılı aşkın bir süredir bilim insanları tarafından detaylı bir şekilde incelenmektedir ve bu incelemeler günümüzde de devam etmektedir. Schiff bazlarının sentezi, esasen bir aldehitin veya ketonun bir primer amin ile reaksiyon göstermesi ve bu süreçte bir su molekülünün eliminasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyon, aldehit veya ketonun karbonil grubu ile aminin amino grubu arasında bir çift bağ oluşumunu içerir, sonucunda Schiff bazı olarak adlandırılan imin türevleri elde edilir (Qin vd., 2013). Schiff bazları endüstriyel amaçlar için yaygın olarak kullanılırlar ve aynı zamanda geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptirler. Schiff bazları antibakteriyel, antifungal, antiviral, antimalaryal, antelmintik, üreaz inhibitörü, antikanser, antidiyabetik, anti-enflamatuar ve antioksidan gibi çeşitli özellikleri sergileyerek geniş bir uygulama yelpazesine sahiptirler (Al Zoubi vd., 2016; Sykula, 2018; Omidı ve Kakanejadifard, 2020; Shekhar vd., 2022).

Koordinasyon kimyasında, Schiff bazları ligand olarak p, d ve f blok metal iyonları ile etkileşime girer ve bu bilim dalının hem teorik hem de pratik yönlerine önemli katkılar sunar (Fabbrizzi, 2020). Schiff bazları metal iyonlarıyla şelat oluşturabilir ve molekülde bulunan donör atomlarının sayısına bağlı olarak monodentat, bidentat, tridentat veya polidentat ligandlar olarak hareket edebilirler (Uddin vd., 2022).

Yapısında serbest amin ve siklik keton gibi işlevsel gruplar bulunmasından dolayı 4-aminoantipirin, Schiff bazı oluşumu için çekici bir substrat haline gelmektedir. 4-Aminoantipirin sahip olduğu ketonik oksijen donörü ve birincil amin grubunun azot donörü aracılığıyla da koordine olabilen iki dişli nötr bir ligand olarak hareket edebilir. Literatürde, 4-Aminoantipirinin uygun aldehit / keton ve amin çeşitleriyle kondenzasyonu sonucunda çok yönlü koordinasyon davranışına sahip Schiff bazı ligandları elde edildiği görülmektedir (şekil 2.34) (Adithya Krishnan vd. 2022).



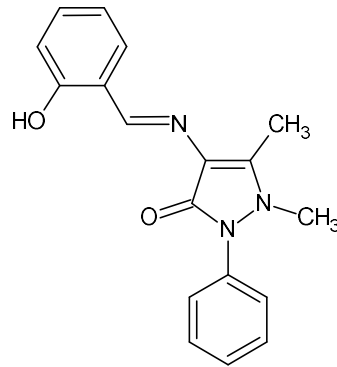
Şekil 2.34: 4-Aminoantipirin Schiff bazı genel sentez şeması.

4-Aminoantipirinden elde edilen Schiff bazı ligandları geçiş metalleriyle kompleks bileşikler meydana getirir, bu komplekslerde yaygın olarak tetrahedral ve oktahedral geometriler görülmekle beraber kare düzlemsel veya kare piramidal geometriler de görülmektedir. 4-aminoantipirin molekülünün çeşitli biyolojik özellikleri nedeniyle, Schiff bazı türevlerinin yanı sıra ilgili metal kompleksleri de biyolojik uygulamalar için araştırılmıştır. Metal komplekslerinin 4-aminoantipirin türevlerine göre daha üstün antimikrobiyal aktiviteler sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, şelasyon etkisi ve metal iyonları ile organik ligandların

işlevlerinin birleşimi sayesinde ortaya çıktığına dair görüşler bulunmaktadır (Adithya Krishnan vd. 2022). Diğer taraftan, ligandın biyolojik aktivitesinin genellikle kompleks oluşumu sonrasında arttığı yönünde görüşler mevcuttur. Ancak, metal ve organik ligand arasındaki sinerjik etkileşimlerin bu artışta rol oynadığına dair somut kanıtların eksik olduğu ifade edilir (Iakovidis vd., 2011).

2.3.2. 4-Aminoantipirin Schiff Bazı Türevlerinin Uygulama Alanları

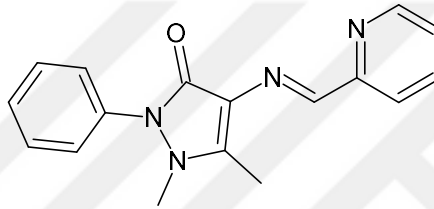
Lohar ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, salisilaldehit ve 4-aminoantipirin'in kondenzasyonu sonucu hücre içi arsenatı mikromolar düzeyde tespit edebilme kapasitesine sahip yeni bir floresan prob (APSAL) (şekil 2.35) geliştirilmiştir. Geliştirilen bu floresan prob, F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NCO^- , NO_2^- , NO_3^- , N_3^- , HPO_4^{2-} , SCN^- , CN^- , SO_4^{2-} , ClO_4^- ve CH_3COO^- gibi yaygın anyonlara kıyasla $H_2AsO_4^-$ için yüksek seçiciliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Kirlenmiş canlı hücrelerde hücre içi $H_2AsO_4^-$ tespiti için başarılı bir şekilde kullanılmış olan APSAL, canlı hücrelere kolayca nüfuz edebilme ve APSAL'a maruz kalan hücrelerin önemli bir süre canlı kalmaya devam etme yeteneği göstermiştir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Birliği tarafından Arsenik'in (As) sırasıyla Grup A ve Kategori 1 insan kanserojeni olarak sınıflandırılması, arseniğin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin ciddiyetini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, APSAL gibi araçların geliştirilmesi, kirlenmiş yeraltı suları gibi inorganik arseniğe maruziyetin ana kaynaklarına karşı mücadelede kritik bir öneme sahiptir (Lohar vd., 2013).



Şekil 2.35: Floresan prob (APSAL) bileşiğinin yapısı.

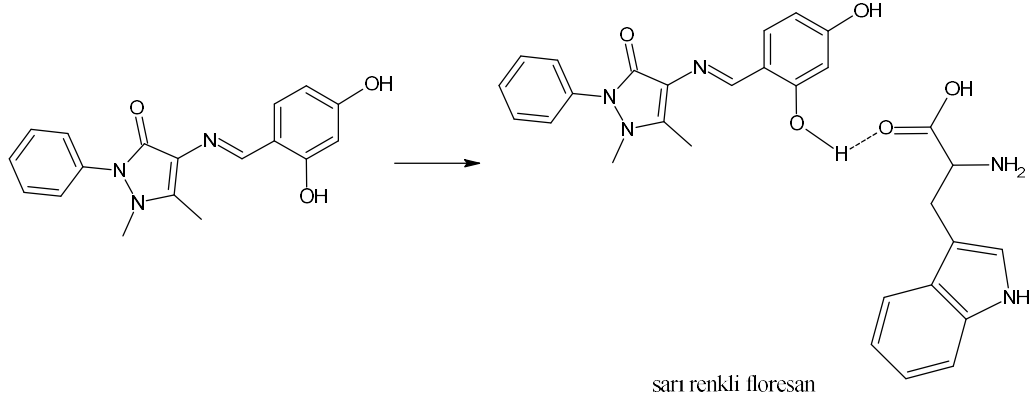
Kamel ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 2-piridinkarbaldehit ve 4-aminoantipirin reaktiflerinden elde edilen Schiff bazı bileşiği, (E)-2,3-dimetil-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilenamino)-1,2-dihidropirazol-5-on (DPPDO) (şekil 3.36), aminopropil köprüsü kullanılarak Mezogözenekli-TiO₂-NH₂ hibrit nanomateryalinin yüzeyine kovalent bağlarla aşılanmış ve bu yöntemle yeni bir nanosensör geliştirilmiştir. Elde ettikleri nanosensör,

absorpsiyon ve emisyon spektroskopisi teknikleri kullanılarak Mn^{2+} , Ag^+ , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} ve Al^{3+} gibi farklı metal iyonlarının kolorimetrik ve optik algılanmasını başarıyla gerçekleştirmiştir. Su ortamında bu metal iyonlarına maruz bırakıldığında, nanosensörün özellikle Fe^{3+} iyonlarına yüksek oranda bağlanma kapasitesi gösterdiği, floresan yoğunluğunu %87'ye kadar azaltarak sarı renge döndüğünü gözlemlemişlerdir. Ayrıca, 0,2 M hidroklorik asit eklenmesiyle nanosensör- Fe^{3+} kompleksinin etkisinin tersine çevrilebilir olduğu ve nanosensörün orijinal absorpsiyon ve emisyon spektrumlarının geri kazanıldığı belirtmişlerdir, bu da şelasyon sürecinin ters çevrilebilir olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bu bulguların, geliştirilen nanosensörün Fe^{3+} iyonlarının tespiti için etkili bir floresan kemosensör olarak kullanım potansiyeline işaret ettiğini belirtmişlerdir (Kamel vd., 2024).



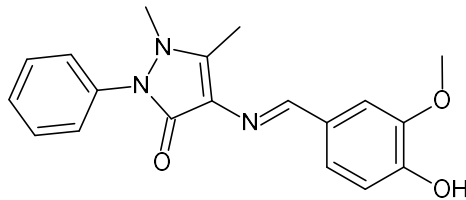
Şekil 2.36: Nanosensör (DPPDO) bileşiğinin yapısı.

Sathya ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, triptofanın tespiti amacıyla antipirin temelli bir organik molekül sentezlenmiştir. Bu molekül, 2,4-dihidroksibenzaldehit ve 4-aminoantipirin reaktiflerinin birleştirilmesiyle üretilmiştir (şekil 2.37). DMSO içerisinde çözündürüldüğünde, antipirin probunun hafif sarı bir renk sergilediğini gözlemlemişlerdir; ancak triptofan eklenmesiyle bu renk, gözle görülür bir şekilde parlak sarıya dönüşmüştür. Araştırmada, triptofanın yanı sıra alanin, asparajin, askorbik asit, kreatin, kreatinin, sistein, dopamin, glutamin, histidin, lösin, fenilalanin, prolin ve üre gibi çeşitli biyomolekülleri de sentezlenen antipirin probu ile incelemişlerdir. Bu moleküller arasında sadece triptofanın varlığında, antipirin probu UV ışığı altında renksizden parlak maviye dönüşen floresan bir tepki sergilemiştir, diğer biyomoleküllerle ise herhangi bir renk değişikliği gözlemlenmemiştir. Çalışmada elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, antipirin probunun triptofanı belirlemede yüksek derecede hassas ve seçici olduğunu, aynı zamanda düşük tespit limitleri ve kuvvetli bağlanma sabitleri ile bu özelliğini kanıtladığını belirtmektedirler (Sathya vd., 2023).

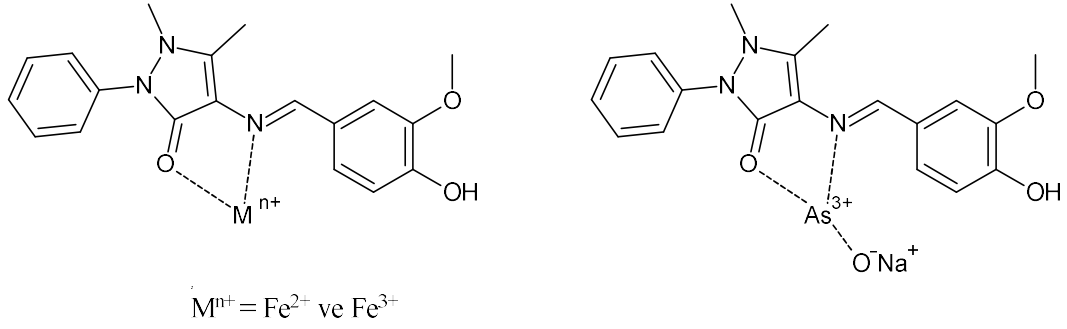


Şekil 2.37: Antipirin prob bileşiği ve triptofan ile önerilen algılama mekanizması.

Junaid ve Batool'un yaptığı çalışmada, 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit ve 4-aminoantipirinin kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenen V-AAP (şekil 2.38) Schiff bazının, çeşitli metal iyonları karşısındaki kimyasal ve optik algılama kapasitesi incelenmiştir. Çalışmada, V-AAP'in Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ , Hg^{2+} , Pb^{2+} ve AsO_4^{3-} gibi bir dizi metal iyonuna karşı algılama yeteneği, bu iyonların varlığında renk değişiklikleri üzerinden değerlendirilmiştir. Fe^{2+} iyonları için renksizden kahverengimsi sarıya, Fe^{3+} için soluk sarıya ve AsO_4^{3-} için yeşilimsi sarıya renk değişikliği gözlemlenmiş, diğer metal iyonlarına ise önemli bir hassasiyet sergilenmemiştir. V-AAP ile ilgili iyonların önerilen bağlanma biçimi şekil 2.39'da gösterilmektedir. Sonuçlar, V-AAP'in Fe^{2+} , Fe^{3+} ve AsO_4^{3-} iyonlarına karşı yüksek seçicilik ve duyarlılık gösterdiğini belirtmektedir. Ayrıca, UV/Vis spektrum analizleri, Fe^{2+} , Fe^{3+} ve AsO_4^{3-} iyonları için sırasıyla 340 nm'den 476 nm, 422 nm ve 413 nm'ye kırmızıya kayma göstererek bu bulguları desteklemiştir. Junaid ve arkadaşları, söz konusu probun (V-AAP) belirtilen iyonlara karşı sergilediği düşük tespit sınırlarının, bu iyonlar için var olan diğer Schiff bazı sensörlerine kıyasla gösterdiği üstün algılama performansını açıkça ortaya koyduğunu belirtmişlerdir (Junaid ve Batool, 2023).

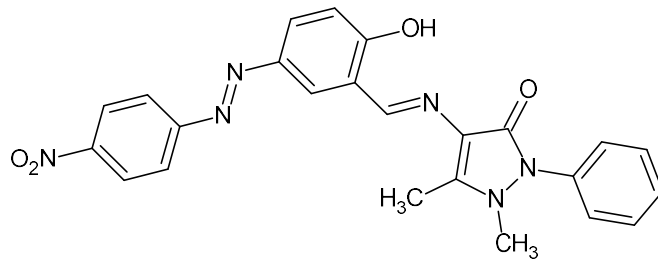


Şekil 2.38: V-AAP Schiff bazının yapısı.



Şekil 2.39: Fe^{2+} ve Fe^{3+} 'ün ve AsO_2^{3-} 'nin V-AAP ile önerilen bağlanması.

Chakraborty ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, diazotize edilmiş salisilaldehit ile 4-aminoantipirinin kondenzasyonu neticesinde sentezlenen ligandın (HL) (şekil 2.40) sensör olarak potansiyel özelliklerini incelemişlerdir. Sensör, asetonitrilde çözülmüş haldeyken F^- , Br^- , I^- 'un tetrabutylamonyum tuzları ve CN^- , CH_3COO^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , NO_3^- 'ın sodyum tuzlarının sulu çözeltilerine eklenerek test edilmiş. Kolorimetrik yanıt, özellikle CN^- , F^- ve CH_3COO^- varlığında belirgin olmuş, bu durumlarda çözeltinin rengi sarıdan CN^- için kıvı kırmızıya, F^- ve CH_3COO^- için ise açık kırmızıya dönüşmüştür. Diğer anyonlar bu tür belirgin renk değışiklikleri göstermemişlerdir. Bu anyonlar için tespit edilen limitler yaklaşık 10^{-10} M olarak raporlanmış, bu değerler Dünya Sağlık Örgütü'nün içme suyunda CN^- ve F^- için önerdiği maksimum limitlerin çok altında olduğu belirtilmiştir. Bileşğin ayrıca geniş bir pH aralığında ve farklı çözücü polaritelerinde kararlı olduğu belirtilmiştir. Buna binaen, Chakraborty ve arkadaşları, geliştirdikleri sensör molekülünün anyon algılama alanında yeni ve umut verici bir özellik sergilediğini ortaya koymuşlardır (Chakraborty vd., 2019).



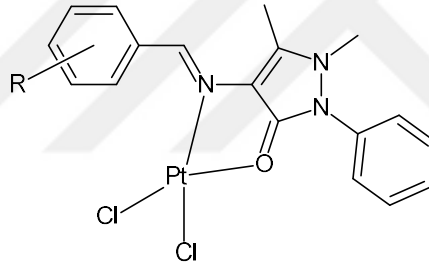
Şekil 2.40: Sensör bileşğin (HL) yapısı.

2.3.3. 4-Aminoantipirin Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri Ve Özellikleri

2.3.3.1. Bidentat Kompleksler

Shiju ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 4-aminoantipirin temel alınarak N,N'-dimetilaminobenzaldehit (L_1), 4-izopropilbenzaldehyt (L_2), 4-bromobenzaldehit (L_3), 3-nitrobenzaldehyt (L_4) ve 4-nitrobenzaldehyt (L_5) gibi çeşitli süstitüe aldehitlerle reaksiyona sokulmuş ve sonuç olarak beş farklı Schiff bazı ligandı sentezlenmiştir. Bu ligandlar

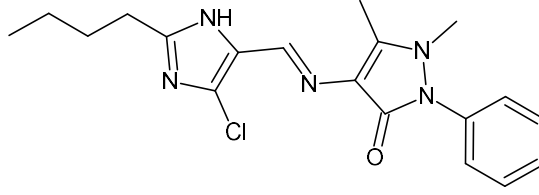
kullanılarak oluşturulan Platin kompleksleri (şekil 2.41), elementel analiz, kütle spektrometresi, ^1H NMR, IR spektroskopisi, elektronik spektrumlar, molar iletkenlik ve toz XRD yöntemleri ile ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir. Elde edilen spektral veriler, söz konusu Schiff bazı ligandlarının, imin azotu ve karbonil oksijen atomları üzerinden bidentat donörler olarak koordinasyon sağladığını ortaya koymuştur. Araştırma sonuçları, sentezlenen komplekslerin geometrik yapılarının kare düzlemsel olduğunu göstermiştir. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen antimikrobiyal etkinlik çalışmaları, bu komplekslerin, özellikle $[\text{Pt}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ kompleksinin, *E. coli* ve *B. subtilis* gibi gram negatif bakterilere karşı, ligandlarına göre daha yüksek aktivite sergilediğini belirlemiştir. Ayrıca, antikanser aktivite değerlendirmeleri, $[\text{Pt}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$ kompleksinin, HeLa, HCT116 ve A431 kanser hücre hatları üzerinde, hem serbest ligandlara hem de diğer komplekslere kıyasla daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, söz konusu Platin komplekslerinin, hem antimikrobiyal hem de antikanser etkinlik açısından potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Shiju vd., 2015).



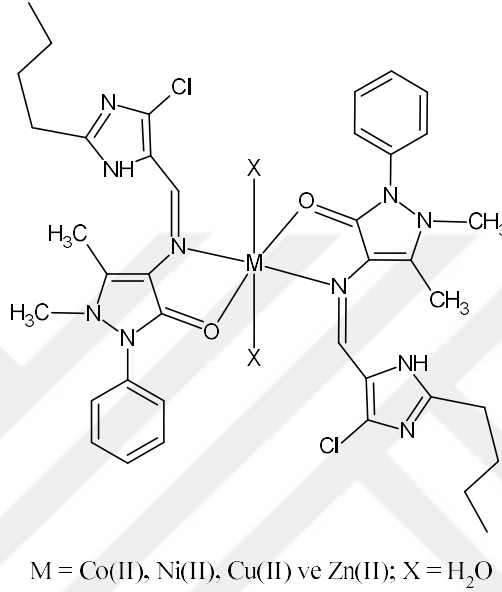
R: L_1 p- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, L_2 p- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, L_3 p-Br, L_4 m- NO_2 , L_5 p- NO_2

Şekil 2.41: Platin komplekslerinin önerilen yapısı.

Ramesh ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, 4-aminoantipirin ve 2-butyl-4-kloro-5-formilimidazol arasında gerçekleştirilen reaksiyon ile sentezlenen ligandın (HL) (şekil 4.42) $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ ve $\text{Co}(\text{II})$ tuzlarından oluşan katyonik kompleksleri sentezlenmiştir (şekil 2.43). Yapılar IR, ^1H -NMR, Kütle analizi, elektronik spektral analiz, ESR ve TGA gibi çeşitli analitik yöntemler ile incelenmiştir. Ligand, 4-aminoantipirin halkasındaki oksijen atomu ve imin grubundaki azot atomu üzerinden metal ile koordinasyon sağlayarak bidentat bir ligand olarak işlev görmektedir. Çalışmada, ligand ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçları, hem ligandın hem de $\text{Zn}(\text{II})$ kompleksinin, streptomisin ile karşılaştırılabilir bir seviyede umut verici antibakteriyel etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Ramesh vd., 2021).



Şekil 2.42: 2-butil-4-kloro-5-formilimidazol – aminoantipirin Schiff bazı ligandının (HL) yapısı.

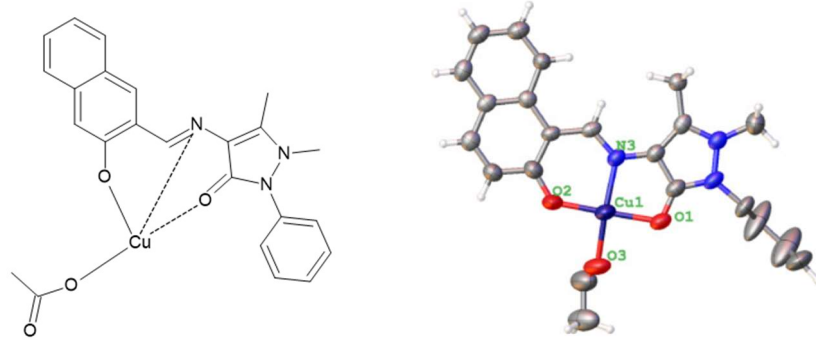


Şekil 2.43: Çalışmada sentezlenen komplekslerin önerilen yapısı.

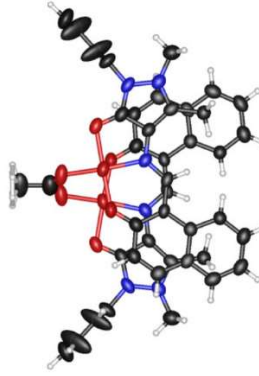
2.3.3.2. Tridentat Kompleksler

İkram ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada araştırmacılar, 4-aminoantipirin ve 2-hidroksi-1-naftaldehit'in reaksiyonu sonucunda elde edilen ligand (HL) ile bakır(II) asetat tuzunun kompleks sentezini başarıyla gerçekleştirmişlerdir. (şekil 2.44) Elde edilen bakır(II) kompleksinin yapısını aydınlatmak amacıyla IR spektroskopisi, elementel analiz ve X-ışını kristalografisi gibi yöntemler kullanılmıştır. Araştırma bulgularına göre, aminoantipirin türevi ligand, ONO donörü olarak işlev görmüş ve metal aynı zamanda bir asetat iyonu ile koordine olmuştur. Ayrıca, tek kristal X-ışını yapısal analizi, iki koordinasyon monomeri arasında bir köprü asetat grubunun varlığını göstermiştir (şekil 2.45). Asetat gruplarına bağlı olarak bozulmuş kare düzlemsel geometri meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu ligand ve bakır(II) kompleksinin antiproliferatif etkinlikleri, insan glioblastoma hücre hatları LN229 ve A172 üzerinde test edilmiştir. Araştırma sonuçları, kompleksin A172 hücre hattına karşı liganda kıyasla gösterdiği antiproliferatif aktivite ile dikkat çekmiştir. Buna karşın kompleks, LN229 hücre hattına karşı A172 hücre hattına kıyasla daha düşük antiproliferatif etkinlik sergilediği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, mevcut antikanser ilacı metilprofil

triptamin (MPT) ile karşılaştırılmıştır. Ikram ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışma, söz konusu ligand ve bakır kompleksinin antiproliferatif aktivitelerine ilişkin önemli bulgular sunmaktadır (Ikram vd., 2023).

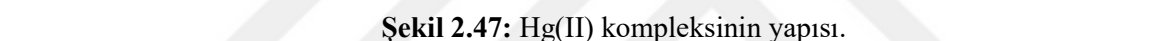


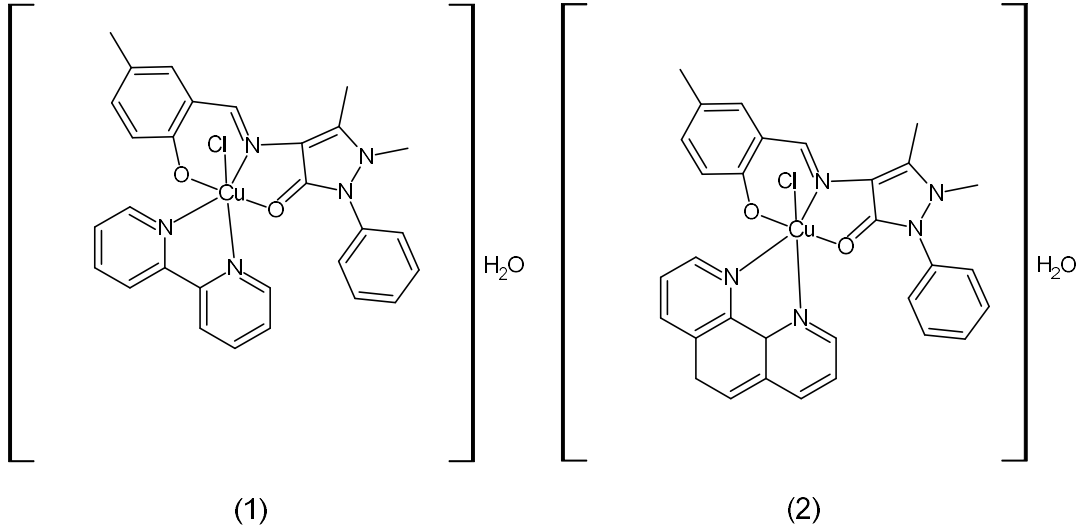
Şekil 2.44: 2-hidroksi-1-naftaldehit-aminoantipirin ligandı (HL) ve bakır(II) kompleksinin yapısı.



Şekil 2.45: Asetat köprüsüyle bağlanmış iki koordinasyon monomeri.

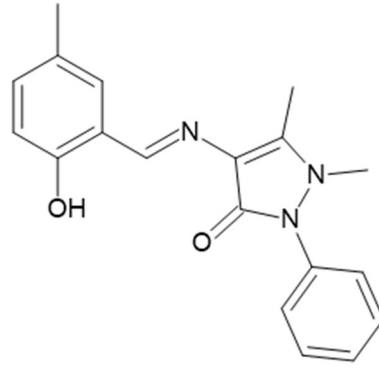
Alyaninezhad ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışma kapsamında, kinoksalin-2-karboksaldehit ve 4-aminoantipirinin kondenzasyon reaksiyonuyla bir ligand (L) (şekil 2.46) sentezlenmiştir. Araştırmacılar, bu ligandı kullanarak Hg(II) iyodür ile $[Hg(L)I_2]$ kompleksini başarıyla sentezlemişlerdir. Kompleksin yapısı (şekil 2.47), ^{13}C ve 1H NMR ve IR gibi spektroskopik yöntemlerle ve X-ışını kırınım analizi ile netleştirilmiştir. Araştırma bulgularına göre, ligand merkezi metale tridentat formda ve 1:1 oranında ONN dönör atomları aracılığıyla koordine olmuştur. Elde edilen kompleksin kare-piramidal geometriye sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin antikanser etkinliğini değerlendirmek amacıyla MTT hücre canlılığı deneyi kullanarak MCF-7 ve HT-29 kanser hücre hatları üzerinde testler gerçekleştirilmiştir. Bu testler sonucunda, Hg(II) kompleksinin, 48 saatlik süre zarfında, liganda kıyasla daha yüksek antikanser aktivitesi olduğu belirtilmiştir (Alyaninezhad vd., 2023).



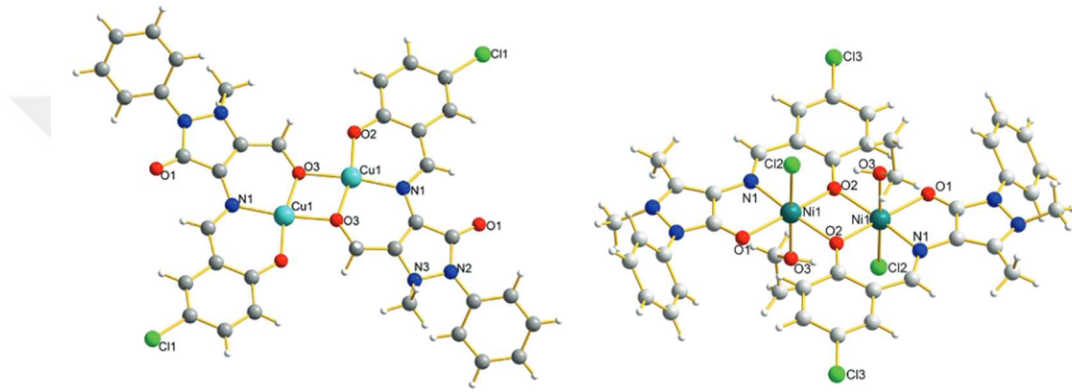


Şekil 2.48: (1) ve (2) numaralı komplekslerin önerilen yapıları.

Hu ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, 4-Aminoantipirin ve 5-klorosalisilaldehit'in reaksiyonu sonucunda bir Schiff bazı ligandı, 5-klorosalisilaldehit-4-aminoantipirin (HL) (şekil 2.49), elde edilmiştir. Araştırma kapsamında, bu ligand kullanılarak iki dinükleer kompleks, $[\text{Cu}_2(\text{LO})_2]$ ve $[\text{Ni}_2\text{L}_2\text{Cl}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ (şekil 2.50), sentezlenmiştir. Söz konusu yapılar, IR spektroskopisi, termogravimetrik analiz ve toz X-ışını kırınımı teknikleri ile karakterize edilmiştir. Analizler, ligandının Ni(II) metaline ONO donör atomları aracılığıyla bağlandığını, Cu(II) kompleksinde ise, reaksiyon koşullarına bağlı olarak 4-aminoantipirinin metil grubunun hidroksimetile oksitlendiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, ligandın (HL) hidroksimetil, azometin ve hidroksil grupları aracılığıyla metal ile bağlandığını göstermiştir. Çalışmada, söz konusu iki kompleksin antiproliferatif etkileri, A549, H1975, MDA-MB-231 ve CNE-2Z gibi insan tümör hücre hatları üzerinde MTT deneyi kullanılarak değerlendirilmiştir. HL ligandının tümör hücre hatları üzerinde herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir. Araştırma sonuçları, Cu(II) kompleksinin, özellikle MDA-MB-231 ve CNE-2Z hücre hatları üzerinde, Ni(II) kompleksine kıyasla daha üstün antikanser aktivite sergilediğini göstermiştir. Cu(II) kompleksinin antikanser aktivitesinin sisplatin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Cu(II) kompleksi insan normal hücre hatları olan MCF-10A ve NP69-SV40T üzerinde toksik etki göstermemiştir. Deneyler, bakır kompleksinin hücre döngüsünü ve hücre apoptozunu etkileyerek tümör hücre proliferasyonunu inhibe edebildiğini de ortaya koymuştur (Hu vd., 2022).



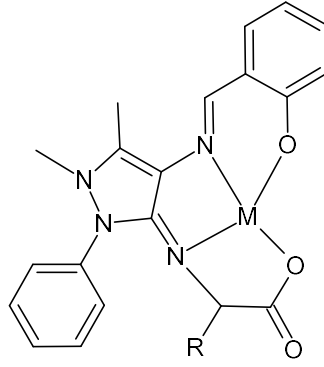
Şekil 2.49: 5-klorosalisilaldehit-aminoantipirin ligandının (HL) yapısı.



Şekil 2.50: $[Cu_2(LO)_2]$ ve $[Ni_2L_2Cl_2(C_2H_5OH)_2]$ komplekslerinin yapıları.

2.3.3.3. Polidentat kompleksler

Raman ve arkadaşları, mevcut literatürde var olan 4-aminoantipirin ile 2-hidroksibenzaldehydin kondenzasyonundan meydana gelen Schiff bazı ligandını temel alarak, alanin ve valin aminoasitleri varlığında karbonil oksijeni vasıtasıyla iki Schiff bazı türevi sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligandların Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir (şekil 2.51). Elde edilen ligand ve komplekslerin yapı karakterizasyonu için elementel analiz, molar iletkenlik ölçümleri, kütle spektroskopisi, IR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi, EPR spektroskopisi ve 1H -NMR yöntemlerini kullanmışlardır. Analiz sonuçları ışığında, aminoasitlerden türetilen bu Schiff bazı ligandlarının, ONNO donör grupları aracılığıyla tetradentat ligandlar olarak ilgili geçiş metalleriyle kompleks oluşturduğu ve kare-düzlemsel geometriye yol açtıkları belirtilmiştir. Çalışma kapsamında araştırmacılar, sentezlenen komplekslerin buzağı timus DNA'sına bağlanma davranışları absorpsiyon spektrumları, viskozite ölçümleri ve döngüsel voltametri ile incelemiş olup, DNA bağlanma sabitlerinin, komplekslerin DNA ile minör oluk bağlanma modu aracılığıyla etkileşime girdiğini gösterdiğini belirtmişlerdir (Raman vd., 2012).

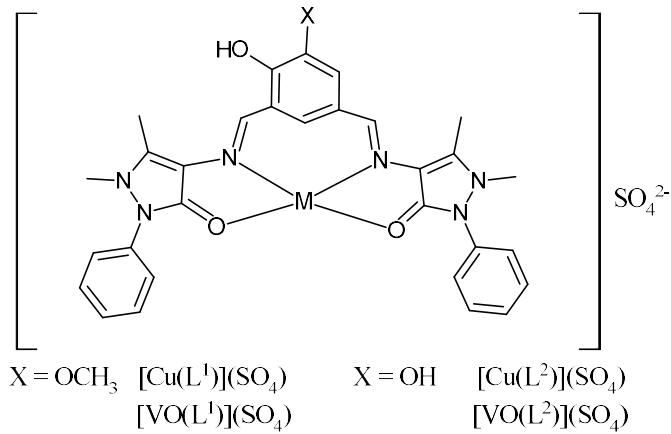


R: CH₃, (CH₃)₂

M: Cu(II), Ni(II) ve Zn(II)

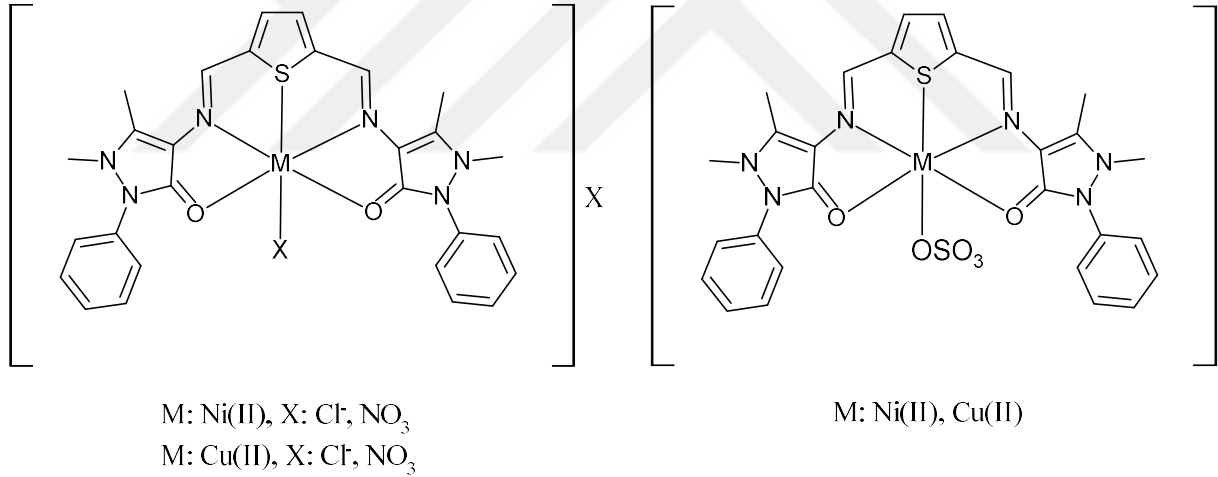
Şekil 2.51: Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin önerilen yapıları.

Rosu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4-aminoantipirinin, 4-hidroksi-5-metoksi-izoftalaldehit (L¹) ve 4,5-dihidroksi-izoftalaldehit(L²) ile Schiff bazı ligandlarını sentezleyerek Cu(II) ve V(IV) ile komplekslerini elde etmişlerdir (şekil 2.52). Elde ettikleri bileşiklerin karakterizasyonunda ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Visible spektroskopisi, IR spektroskopisi, EPR spektroskopisi, molar elektrik iletkenliği ve elementel analiz yöntemlerini kullanmışlardır. Analiz sonuçları ligandların metallere, ONNO donör atomları vasıtasıyla tetradentat olarak koordine olduğunu göstermiştir. Komplekslerin, HL-60 proliferasyonu üzerindeki etkilerini ve antibakteriyel aktivitelerini incelenmişlerdir. Bakır komplekslerinin hücre proliferasyonuna ancak 10 µM konsantrasyonda önemli bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Komplekslerde anyonik grupların varlığının, antimikrobiyal aktivite üzerinde incelenen tüm bakteri türlerine karşı etkilerinin gözle görülür bir şekilde artmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (Rosu vd., 2010)



Şekil 2.52: Cu(II) ve V(IV) kompleksleri için önerilen yapı.

Tyagi ve arkadaşları, 4-aminoantipirin ile 2,5-tiyofenedikarboksaldehitin kondenzasyonu ile sentezledikleri ligandın (L) Ni(II) ve Cu(II) metallerinin klorür, nitrat ve sülfat tuzlarıyla komplekslerini sentezlemişlerdir (şekil 2.53). Elde ettikleri bileşiklerin yapılarını $^1\text{H-NMR}$, IR spektroskopisi, kütle analizi, UV-Vis spektroskopisi ve EPR spektroskopisi ile aydınlatmışlardır. Analiz sonuçları, ligandın Ni(II) ve Cu(II) metal iyonlarına NOSNO donör atomlarıyla koordine olduğunu göstermiştir. Nikel(II) komplekslerinin oktahedral geometriye, bakır(II) komplekslerinin ise tetragonal geometriye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, ligand ve metal komplekslerini anti-fungal aktivite açısından taramıştır. Anti-fungal etkinliği, seri seyreltme yöntemi kullanarak minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ile değerlendirmişlerdir. Anti-fungal aktiviteyi araştırmak için *Phoma sorghina*, *Aspergillus niger* ve *Fusarium oxysporum* mikroorganizmaları kullanmışlardır. Taranan tüm örnekler arasında $[\text{Cu(L)SO}_4]$ kompleksinin oldukça düşük bir konsantrasyonda önemli bir anti-fungal aktiviteye sahip olduğu ve geniş spektrumlu bir anti-fungal bileşik olarak kabul edilebileceği yorumunda bulunmuşlardır (Tyagi vd., 2017).



Şekil 2.53: Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için önerilen yapılar.

3. YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Tez kapsamında 4-aminoantipirin, 3,5-dibromosalisilaldehit, 3,5-diklorosalisilaldehit, 3,5-lutidin (3,5-dimetilpiridin), 4-pikolin (4-metilpiridin), piridin, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ metanol, etanol ve kloroform kullanılmıştır. Bu kimyasallar TCI, Sigma Aldrich, Fluka, La che ma, Isolab ve Merck firmalarına ait ürünlerdir.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

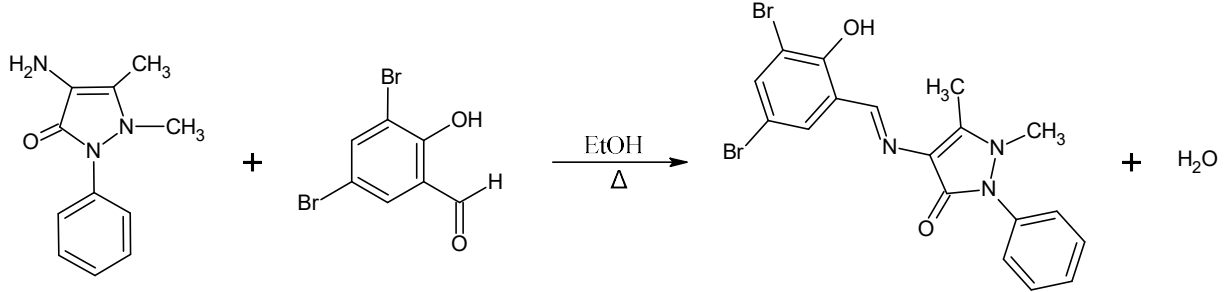
Çalışmada faydalanılan ve İÜC Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü'nde var olan cihazlar; Infrared Spektrofotometresi (Agilent Tech. Cary 630 FTIR), UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi (UV-2600 Shimadzu UV-Vis Spec.), Erime Noktası Cihazı (Büchi Melting Point B-540), Terazı (Radwag AS 220 /C/2), Camag UV Kabin, Mikrobiyolojik Güvenlik Kabini (Nüve MN 120 Class-II), CO_2 İnkübatör (Binder CBS170-230V), Elisa Reader Mikroplaka Okuyucu (Biotek 400TS). ^1H -NMR spektrumu alınmasında Varian UNITY INOVA 500 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi, kütle spektrumlarının alınmasında ise Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS kütle spektroskopisi kullanılmış, analizler İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Proje Teknoloji Ofisi Merkez Laboratuvarı (MERLAB)'nda yapılmıştır. ^1H -NMR spektrumunun alınmasında ayrıca Bruker Avance III HD 600 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi ve elementel analiz için LECO CHNS-932 cihazı kullanılarak İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi (İBTAM)'nde ilgili analizler yapılmıştır. X-ışını analizleri, Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜBİTAM)'nde, Bruker / D8 Quest cihazında yapılmıştır.

3.3. LİGAND SENTEZİ

3.3.1. (E)-4-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L^1)

4-Aminoantipirin bileşiği ve 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit bir balona alınarak etanol içerisinde geri soğutucu altında 2 saat 120°C 'de reaksiyona girmeleri sağlandı. Balon

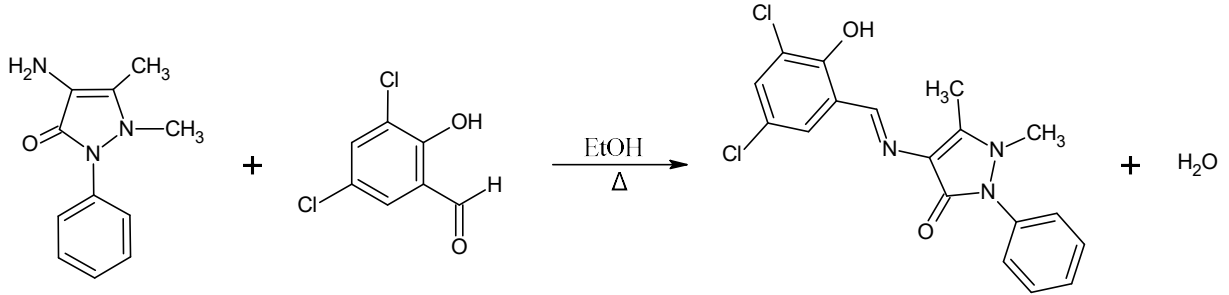
oda sıcaklığında soğumaya bırakıldığında zamanla açık sarı renkli ürünün çöktüğü gözlemlendi. Elde edilen ürün süzüldü, kurutuldu. Tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Erime noktası ile saflığı kontrol edildi.



Şekil 3.1: (E)-4-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L^1) ligandının sentez reaksiyonu.

3.3.2. (E)-4-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L^2)

4-Aminoantipirin bileşiği ve 3,5-dikloro-2-hidroksibenzaldehyt bir balona alınarak etanol içerisinde geri soğutucu altında 2 saat 120°C’de reaksiyona girmeleri sağlandı. Balon oda sıcaklığında soğumaya bırakıldığında zamanla açık sarı renkli ürünün çöktüğü gözlemlendi. Elde edilen ürün süzüldü, kurutuldu. Tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Erime noktası ile saflığı kontrol edildi.



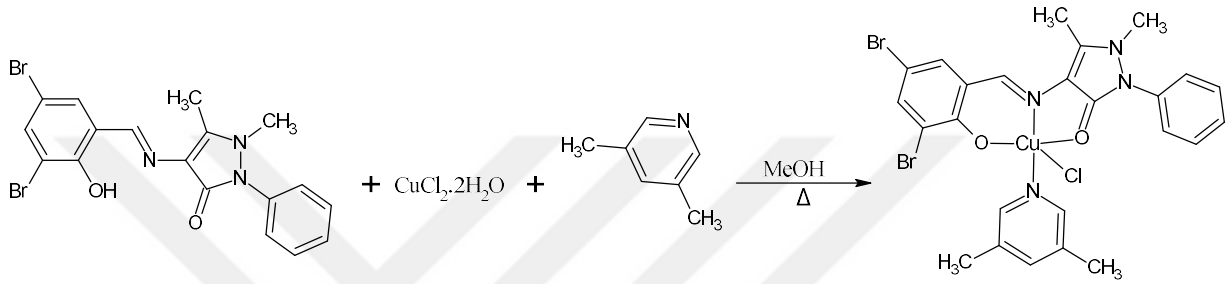
Şekil 3.2: (E)-4-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (L^2) ligandının sentez reaksiyonu.

3.4. BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ

Tez çalışması kapsamında 4-aminoantipirin türevleri olan L^1 ve L^2 ligandları ile ikincil ligand olarak piridin, 3,5-dimetilpiridin ve 4-metilpiridin içeren 6 adet Cu(II) kompleksleri sentezlendi. Kompleks oluşumları ince kağıt kromatografisi ile izlendi, reaksiyon süreci uygun sıcaklık ve pH koşullarına optimize edildi. Komplekslere ait sentez prosedürü aşağıda verilmiştir.

3.4.1. 4-*N*-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K¹) Sentezi

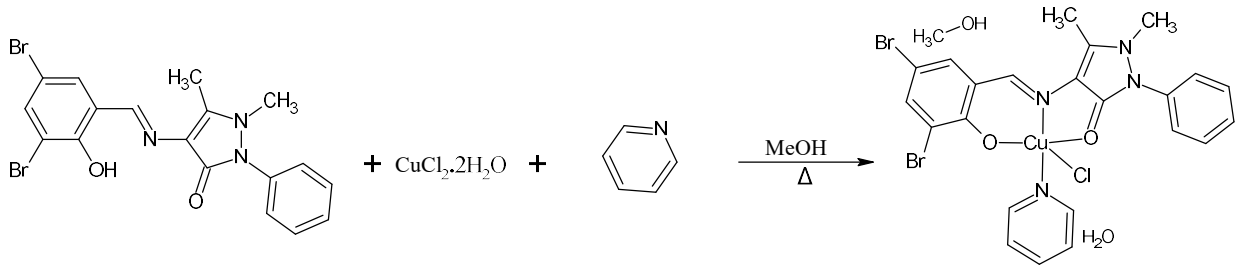
L¹ ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L¹ ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L¹'e eşdeğer mol oranında 3,5-dimetilpiridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 4 gün içinde kahverengi kristaller elde edildi.



Şekil 3.3: 4-*N*-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K¹) kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.4.2. 4-*N*-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K²) Sentezi

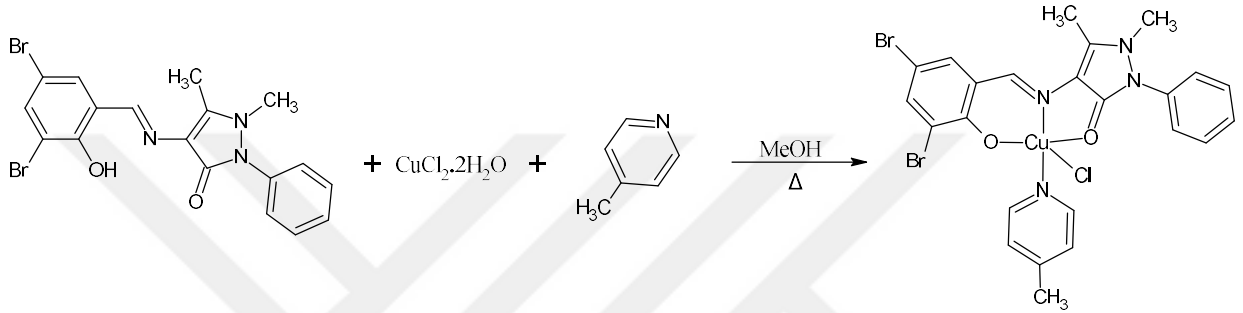
L¹ ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L¹ ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L¹'e eşdeğer mol oranında piridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti etanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 10 gün içinde koyu yeşil renkli kristaller elde edildi.



Şekil3.4: 4-*N*-((3,5-bromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K²) kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.4.3. 4-*N*-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3ONO' -kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K^3) Sentezi

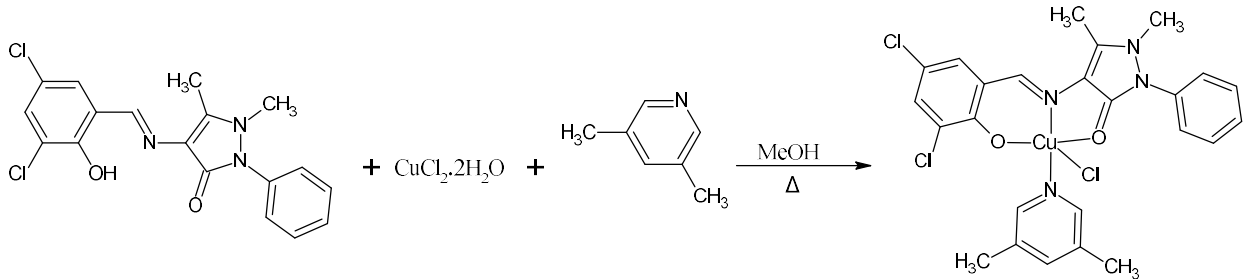
L^1 ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L^1 ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L^1 'e eşdeğer mol oranında 4-metilpiridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 8 gün içinde koyu yeşil renkte kristaller elde edildi.



Şekil 3.5: 4-*N*-((3,5-dibromo-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3ONO' -kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K^3) kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.4.4. 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3ONO' -kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K^4) Sentezi

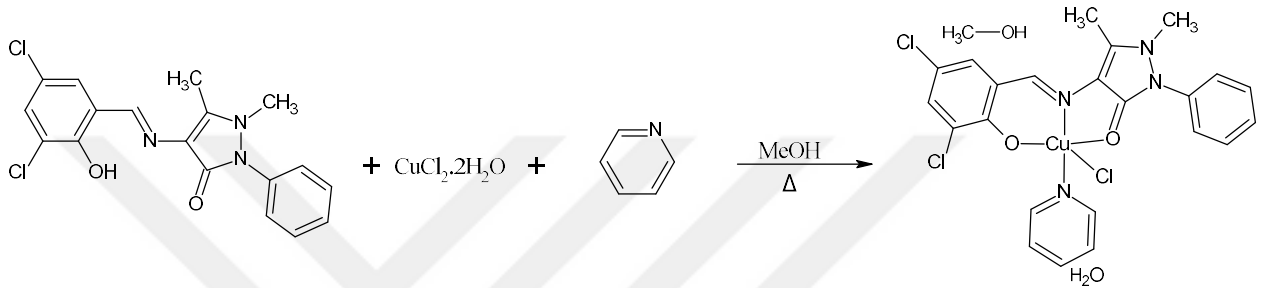
L^2 ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L^2 ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L^2 'ye eşdeğer mol oranında 3,5-dimetilpiridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 4 gün içinde kahverengi kristaller elde edildi.



Şekil 3.6: 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3ONO' -kloro-(3,5-dimetilpiridin)-bakır(II) (K^4) kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.4.5. 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K^5) Sentezi

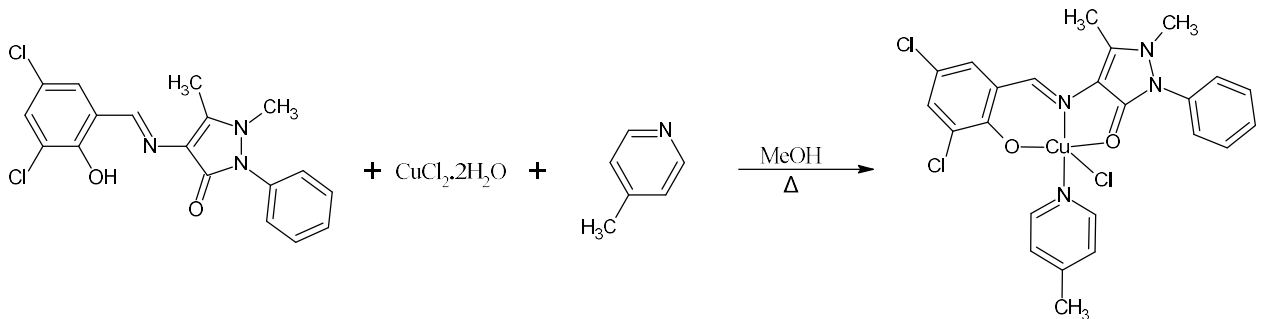
L^2 ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L^2 ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L^2 'ye eşdeğer mol oranında piridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti etanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 13 gün içinde koyu yeşil renkli kristaller elde edildi.



Şekil 3.7: 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(piridin)-bakır(II) monohidrat monometanol (K^5) kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.4.6. 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K^6) Sentezi

L^2 ligandı bir beherde metanol içerisinde çözünene kadar sıcakta karıştırıldı. Ortama L^2 ligandı ile 1:1 mol oranında Cu(II) klorür tuzu ilave edildi ve renk değişimi gözlemlenene kadar karıştırmaya devam edildi. Ardından L^2 'ye eşdeğer mol oranında 4-metilpiridin ilave edildi. Renk değişimiyle birlikte oluşan koyu yeşil çözelti süzülerek beklemeye alındı. Çözeltiden elde edilen amorf çökelti metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı, 7 gün içinde koyu yeşil renkli kristaller elde edildi.



Şekil 3.8: 4-*N*-((3,5-dikloro-salisiliden)aminoantipirinato- κ^3 ONO'-kloro-(4-metilpiridin)-bakır(II) (K^6) Kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.5. SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLER

3.5.1. IR Spektrumları

Tez çalışması kapsamında sentezlenen ligand ve kompleksler katı formda elde edildi. IR spektrumları alındı, 4000-600 cm^{-1} bölgesindeki kırmızı ötesi spektrumları incelendi. Ligantlar için azometin ($\text{C}=\text{N}$) ve karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gruplarına ait bandlar belirlendi. Komplekslerin sentezi sonrası $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{O}$ gruplarına ait bantlardaki değişimler incelendi; ayrıca komplekslerde bulunan ikinci ligantlara ait bantlardaki değişim ve bu ligantlara ait piklerin varlığı incelendi.

3.5.2. UV-Görünür Alan Spektrumları

Ligand ve komplekslerin kloroformda 10^{-5}M çözeltileri hazırlanarak absorbensları ölçüldü. Elde edilen λ_{max} değerleri için molar absorpsiyon katsayıları (ϵ) hesaplandı.

3.5.3. Kütle Spektrumları

K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , K^5 ve K^6 komplekslerine ait kütle spektrumları metanolde alındı.

3.5.4. ^1H -NMR Spektrumları

İki adet liganda ait ^1H -NMR spektrumları oda sıcaklığında $\text{DMSO}-d_6$ içinde alındı.

3.5.5. X-Işını Kırınım Yöntemi

Her bir kompleks için, uygun solventlerde ve oda sıcaklığında elde edilen tek kristal numuneleri, yapısal detayların belirlenmesi amacıyla Bruker / D8 Quest difraktometre cihazıyla analiz edilmiştir.

3.6. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi için 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür (MTT) testi ve antioksidan kapasitelerinin değerlendirilmesi için Bakır(II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite (CUPRAC) yöntemine başvurulmuştur.

3.6.1. Total Antioksidan Kapasite Belirlenmesi

CUPRAC, bir spektrofotometrik yöntemdir ve temelinde bir kimyasal reaksiyon yatar. Bu yöntemde, antioksidan bileşiklerin etkisiyle, Cu(II)-Nc kompleksi renkli Cu(I)-Nc kelatına indirgenir. Bu indirgeme süreci, özellikle 450 nm dalga boyunda, kelatın ışığı maksimum düzeyde emdiği bir noktada incelenir. Absorbans değerleri, bu dalga boyunda ölçülür. Ölçüm

sonuçları, kelatın ne kadar Cu(II)-Nc'den Cu(I)-Nc'ye indirgendiğini gösterir ve bu da antioksidan bileşiklerin varlığının bir kanıtı olarak kabul edilir. Bir cam tüpe, öncelikle bakır(II) klorür (1.0×10^{-2} M), neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin, 7.5×10^{-3} M) ve 1M konsantrasyonda amonyum asetat tamponu olmak üzere her birinden 1 mL eklenir. Ardından, belirli miktarlarda (x mL) örnek çözeltisi ve (1.1-x) mL distile su ilavesiyle hacim 4.1 mL'ye tamamlanır ve çözeltiler iyice karıştırılır. Hazırlanan çözeltiler, tüplerin ağzı kapalı şekilde, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle bekletilir. Bekleme süresinin sonunda, örnek içermeyen bir referans çözelti kullanılarak, 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri gerçekleştirilir. (Apak vd., 2004). Bileşiklerin toplam antioksidan kapasiteleri, standart referans bileşik Troloks'a (TEAC) karşı belirlenmiştir.

3.6.2. Sitotoksiste

MTT testi, hücre canlılığını belirleme yöntemlerinden biridir ve temelde mitokondriyal enzimatik aktivitenin ölçümüne dayanır. Bu yöntem, hücre kültürlerinde formazon boyalarının oluşumu veya MTT'nin azalması sonucu ortaya çıkan renk değişikliklerinin kolorimetrik olarak ölçülmesini içerir. Hücrelerin canlılık durumu, bu renk değişiklikleri aracılığıyla tespit edilir. MTT testi sayesinde, bir hücre kültürüne uygulanan herhangi bir terapötik ajanın hücreler üzerindeki sitotoksik veya proliferatif etkileri de değerlendirilebilir. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri MDA-MB-231 insan meme kanseri, HT-29 insan kolon kanseri ve sağlıklı hücre olarak HUVEC insan umbilikal ven endotel hücre hatları üzerinde incelenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

MTT testinde, tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler, ana stok olarak DMSO kullanılarak 5 mg/mL konsantrasyonda hazırlandı. Bu bileşiklerin hücreler üzerine uygulanacak olan 1, 5, 10, 25 ve 50 μ M konsantrasyonları, hücre kültür ortamlarında $10 \times$ konsantrasyonda hazırlandı. Kullanılan hücrelerin, tripan mavisi ile mikroskopta Neubauer Lamı ile sayımları yapıldıktan sonra, 96 kuyucuklu plaklara 10^5 hücre/mL olacak şekilde 90 μ l ekildi. Ardından, hazırlanan bileşik çözeltileri kuyucuklarda bulunan hücrelere 10 μ l ilave edildi. Kontrol kuyucuklarına negatif kontrol olarak %0,01 oranında DMSO uygulandı. Pozitif kontrol olarak standart kemoterapi ilaçlarından olan Cisplatin (Koçak Farma) kullanılarak sentezlenen bileşiklerin uygulandığı konsantrasyonlarda hücrelerde test edildi. Hücreler 72 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sürecinin sonunda, hücrelerin üzerine 10'ar μ l hacminde PBS içerisinde 5 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanan MTT reaktifinden eklenerek 3,5 saat

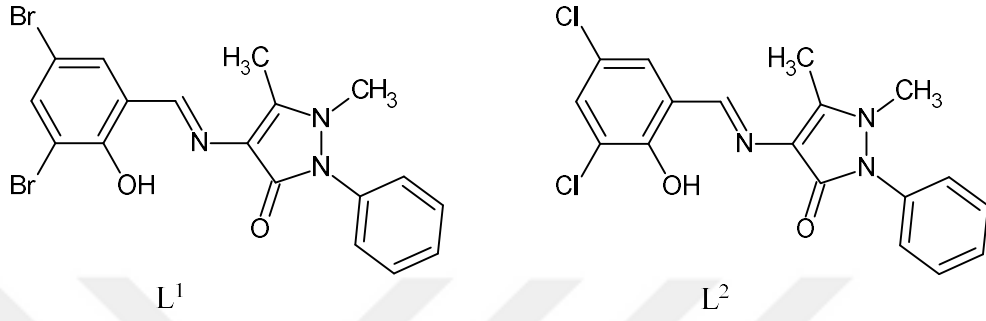
inkübasyon yapıldı. Sürecin sonunda oluşan formazan kristalleri, kuyucuk başına 100 µl DMSO ile çözündürüldü. Örneklerdeki absorbans değerleri referans dalga boyu 630 nm olmak üzere 570 nm’de ölçüldü ve % canlılık değerleri kontrole oranlanarak hesaplandı. Elde edilen hücre canlılık verilerine ait absorbans değerleri kullanılarak, Graphpad Prism yazılımı ile canlılığı %50 oranında inhibe eden konsantrasyon olarak tanımlanan IC₅₀ değerleri hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizi, Student's t testi kullanılarak yapıldı. (Mosmann, 1983).



4. BULGULAR

4.1. LİGANDLARIN DENEYSEL VERİLERİ

Tez çalışmasında şekil 4.1’de yer alan ligandlar sentezlenmiştir.



Şekil 4.1: Ligandların molekül yapıları.

Tablo 4.1: Ligandların fiziksel özellikleri.

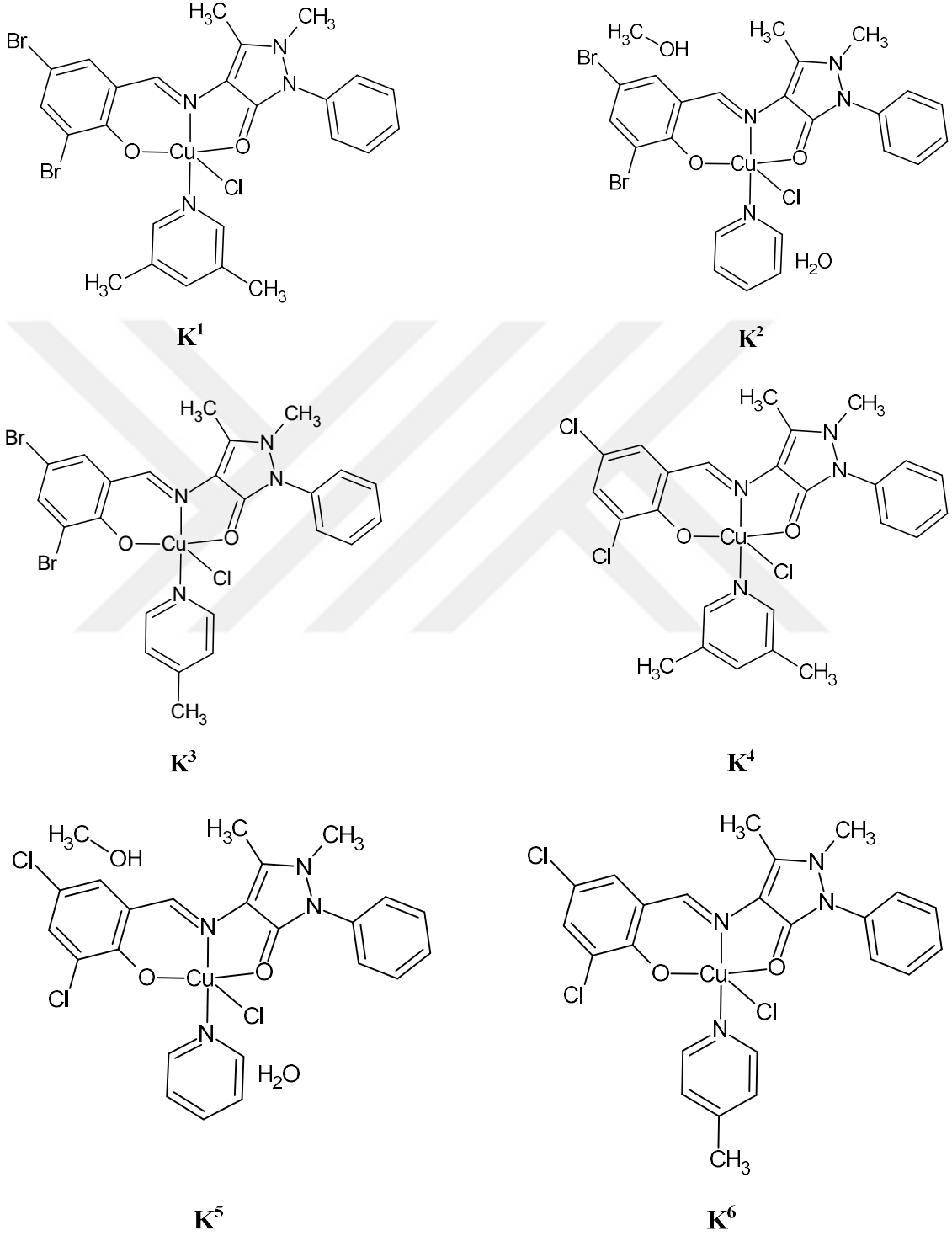
Bileşik	Renk	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
L^1	Sarı	465,13	223 - 224	92
L^2	Sarı	376,23	228 - 229	92

Tablo 4.2: Ligandların elementel analiz verileri.

Bileşik	%C	%H	%N
	%Deneyisel (%Hesaplanan)	%Deneyisel (%Hesaplanan)	%Deneyisel (%Hesaplanan)
L^1	%46,36 (%46,48)	%3,28 (%3,25)	%9,12 (%9,03)
L^2	%57,32 (%57,46)	%4,15 (%4,02)	%11,28 (%11,17)

4.2. KOMPLEKSLERİN DENEYSEL VERİLERİ

Tez çalışmasında şekil 4.2’de yer alan kompleksler sentezlenmiştir.



Şekil 4.2: Tez kapsamında sentezi yapılan komplekslerin moleküler yapısı.

Tablo 4.3: Komplekslerin fiziksel özellikleri.

Bileşik	Renk	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
K ¹	Açık Kahverengi	670,28	234°C	%63
K ²	Koyu yeşil	692,29	287°C	%49
K ³	Koyu yeşil	656,26	227°C	%49
K ⁴	Açık Kahverengi	581,36	235°C	%64
K ⁵	Koyu yeşil	603,37	279°C	%47
K ⁶	Koyu yeşil	567,34	205°C	%49

Tablo 4.4: Komplekslerin elementel analiz verileri.

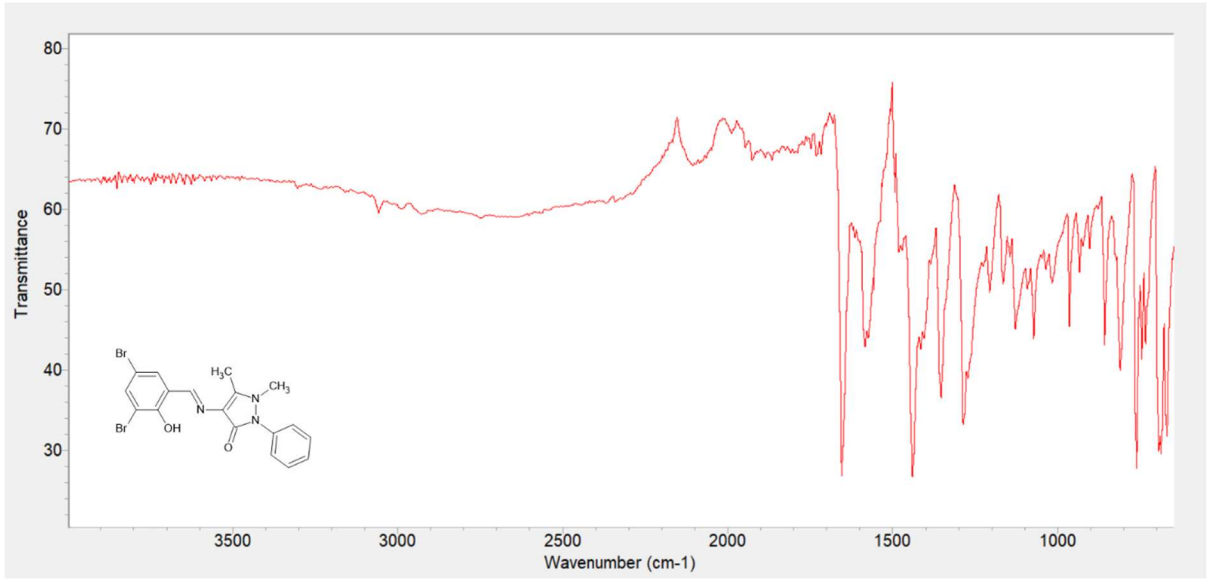
Bileşik	%C %Deneyssel (%Hesaplanan)	%H %Deneyssel (%Hesaplanan)	%N %Deneyssel (%Hesaplanan)
K ¹	%44,69 (%44,80)	%3,58 (%3,46)	%8,22 (%8,36)
K ²	%41,71 (%41,64)	%3,70 (%3,64)	%8,13 (%8,09)
K ³	%43,87 (%43,92)	%3,18 (%3,23)	%8,47 (%8,54)
K ⁴	%51,73 (%51,65)	%3,91 (%3,99)	%9,58 (%9,64)
K ⁵	%47,98 (%47,77)	%4,54 (%4,18)	%9,05 (%9,29)
K ⁶	%50,74 (%50,81)	%3,66 (%3,73)	%9,96 (%9,88)

4.3. IR VERİLERİ

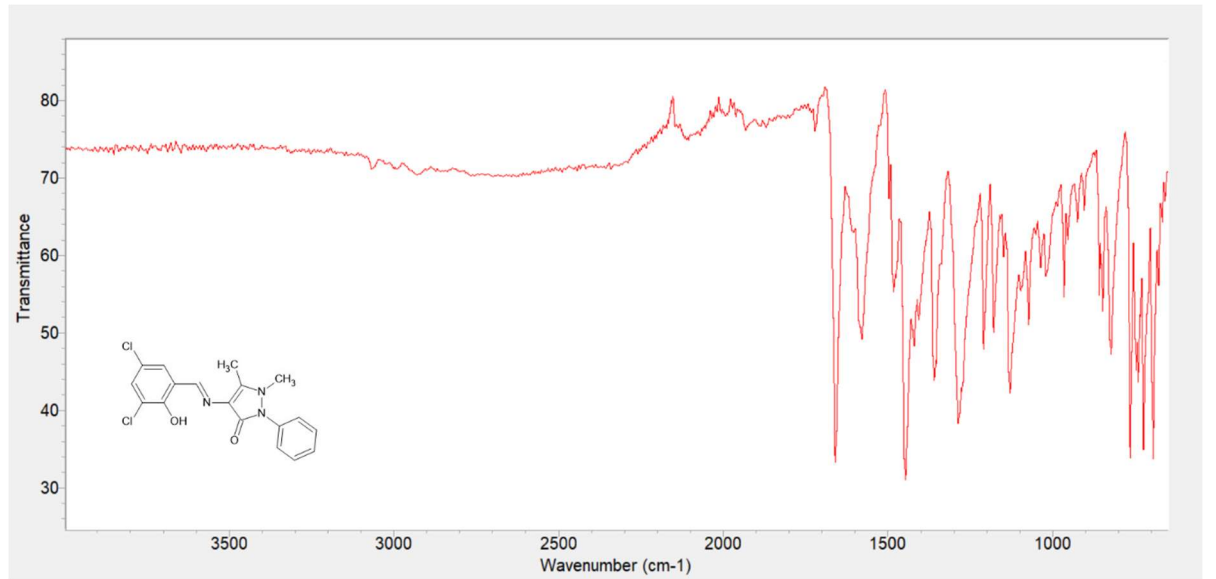
Bu bölümde, ilgili bileşiklerin IR spektrumları ve onların karakteristik bandlarına dair bilgiler sunulmaktadır.

Tablo 4.5: Ligandların infrared spektrum bandları.

Bileşik	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{N-CH}_3)$
L¹	1656	1587	1560	1275	3063	1406
L²	1661	1590	1560	1276	3070	1410



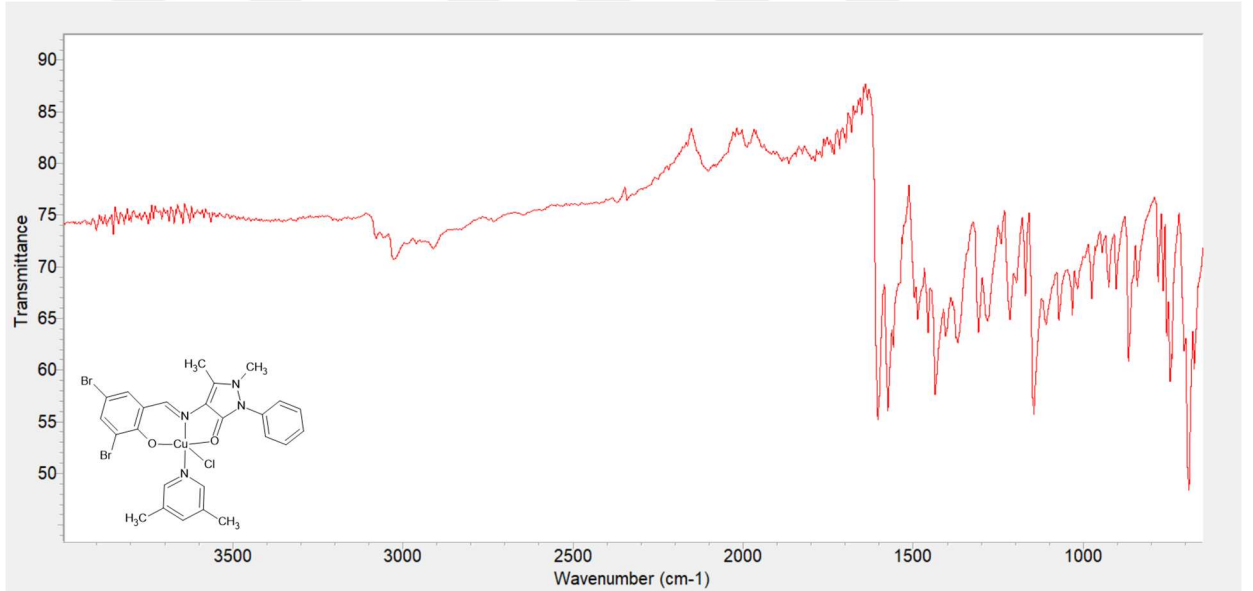
Şekil 4.3: L¹ Ligandının IR Spektrumu.

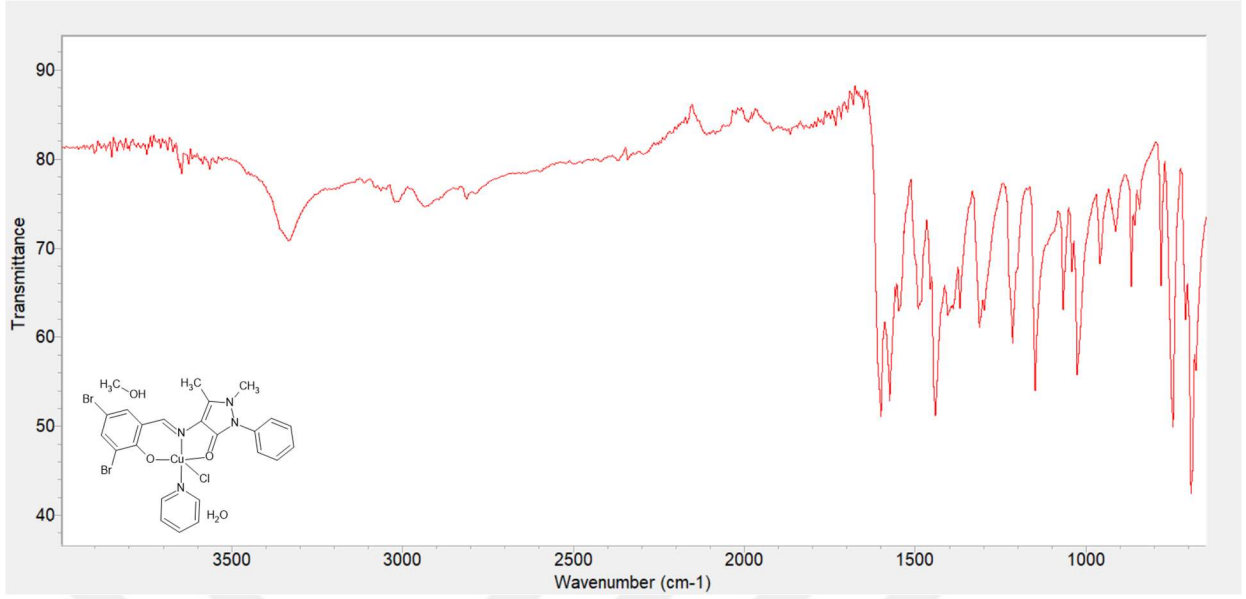


Şekil 4.4: L² Ligandına Ait IR Spektrumu.

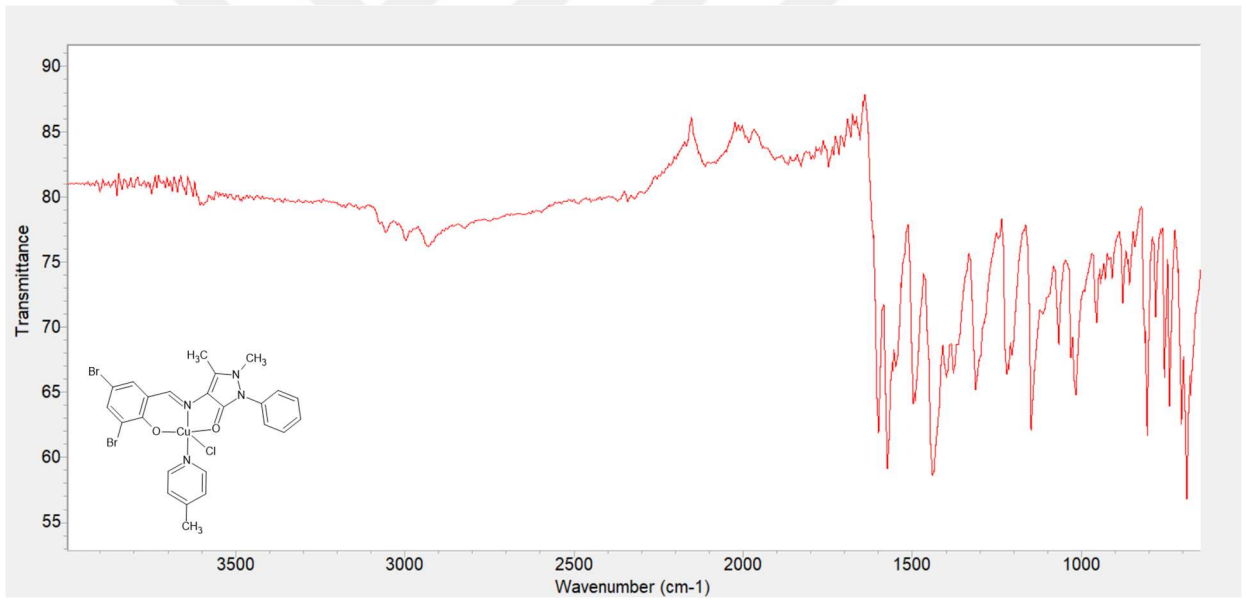
Tablo 4.6: Komplekslerin infrared spektrum bandları.

Bileşik	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{N-CH}_3)$
K¹	1606	1577	1560	1284	3080, 3027, 2912	1406
K²	1605	1578	1560	1301	3063, 3019, 2937, 2814	1405
K³	1604	1576	1560	1303	3059, 3002, 2936	1405
K⁴	1607	1581	1560	1282	3085, 3027, 2917	1412
K⁵	1605	1584	1570	1302	3024, 2942, 2819	1412
K⁶	1603	1579	1560	1303	3069, 3014, 2943	1411

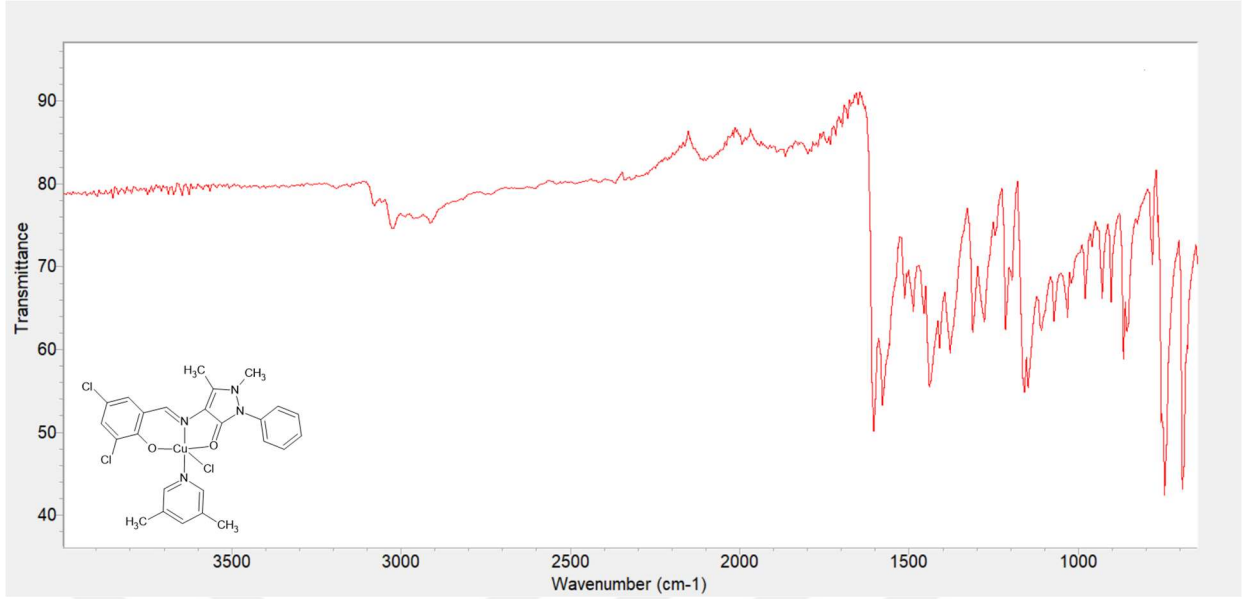
**Şekil 4.5:** K¹ Kompleksinin IR spektrumu.



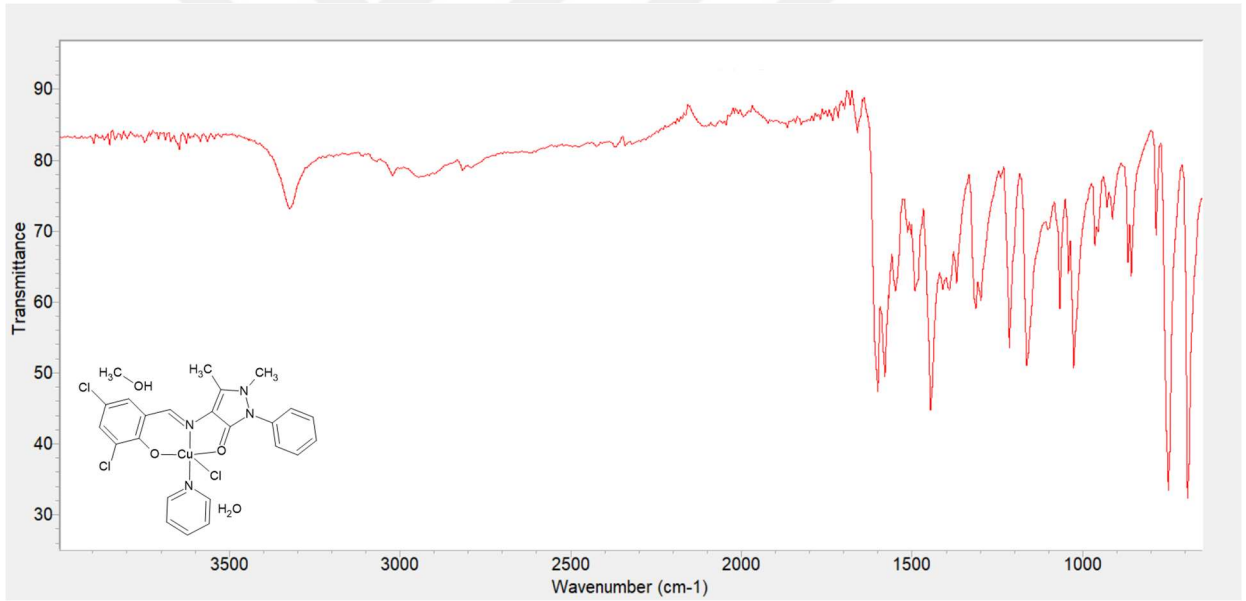
Şekil 4.6: K² Kompleksinin IR spektrumu.



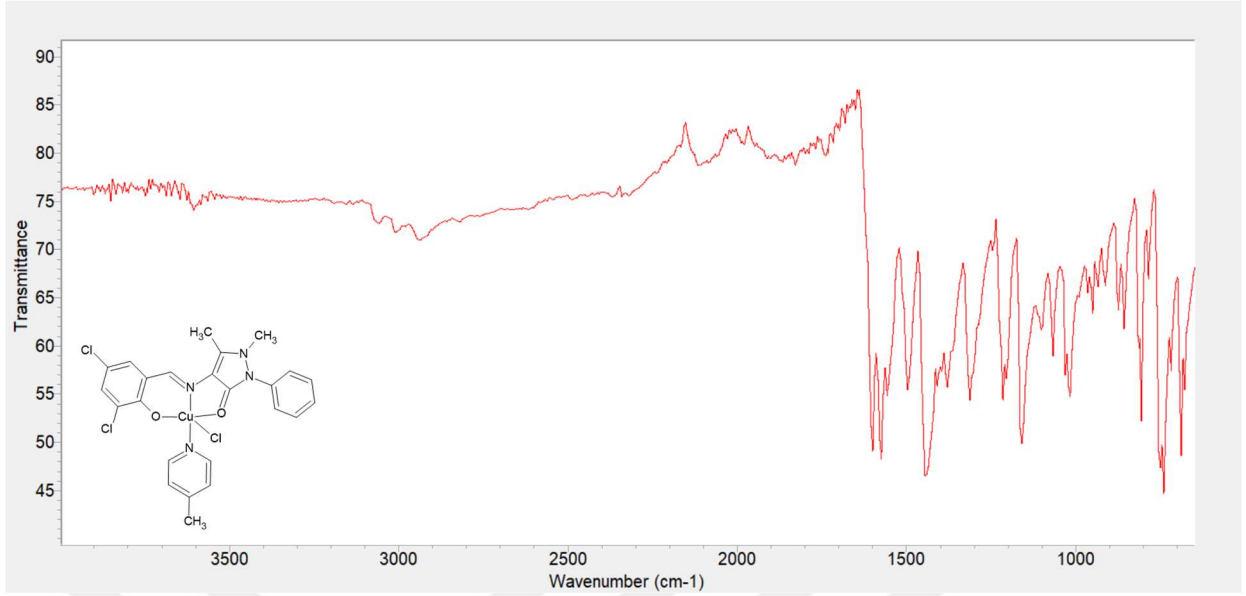
Şekil 4.7: K³ Kompleksinin IR spektrumu.



Şekil 4.8: K⁴ Kompleksinin IR spektrumu.



Şekil 4.9: K⁵ Kompleksinin IR spektrumu.



Şekil 4.10: K⁶ Kompleksinin IR spektrumu.

4.4. ELEKTRONİK SPEKTRUM VERİLERİ

Ligandlar ve kompleksler için CHCl₃ içinde 10⁻⁵ M konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmış ve bunların UV-Vis spektrumları 0-1 absorbans aralığında kaydedilmiştir.

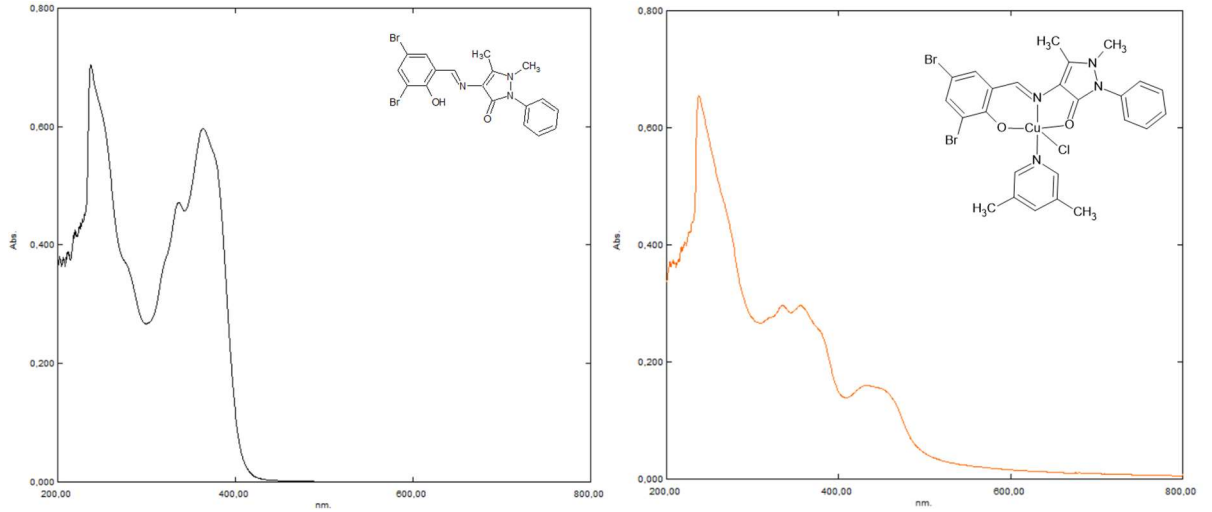
Tablo 4.7: Ligandların elektronik spektrum verileri.

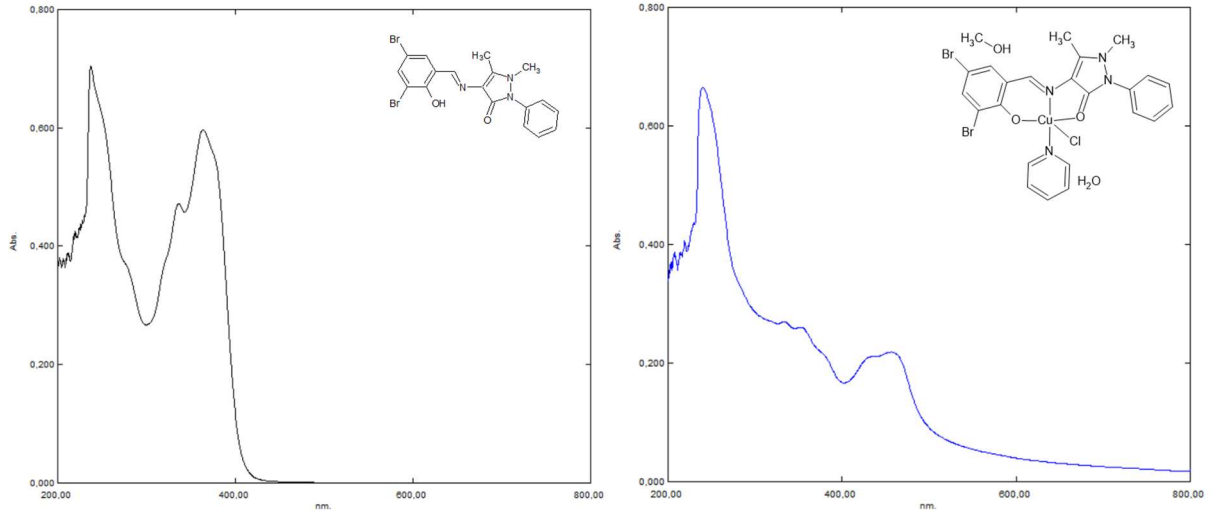
L¹	λ	237	336	363,5
	ϵ	70500	47200	59600
L²	λ	237,50	335	362,5
	ϵ	68600	47900	60800

Tablo 4.8: Komplekslerin elektronik spektrum verileri.

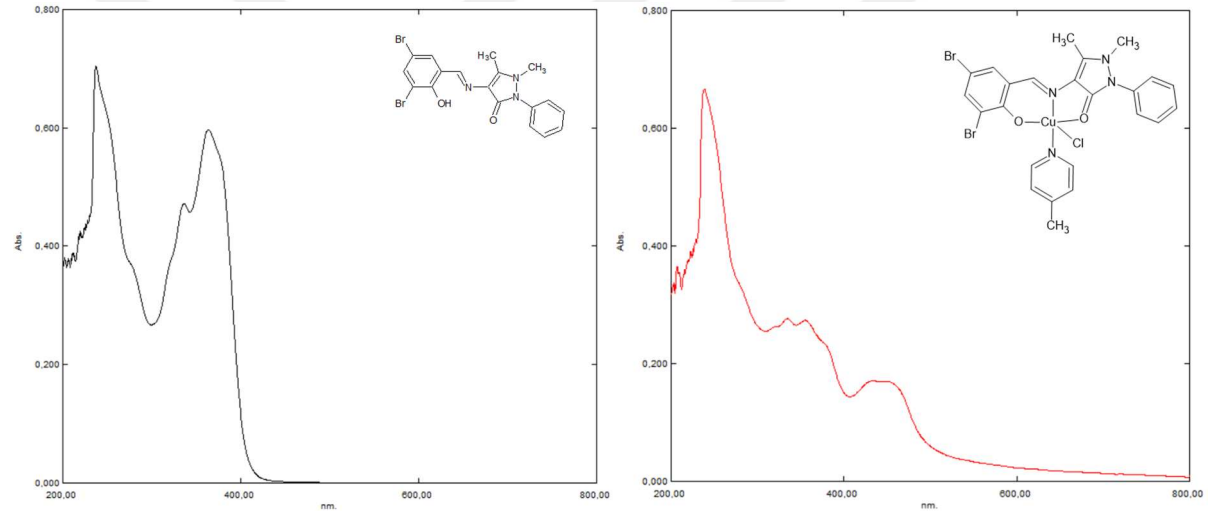
K¹	λ	237,5	334,50	355,50	432,50
	ϵ	65400	29600	29600	16000
K²	λ	239,50	333,50	353	434
	ϵ	66500	27000	26000	21100
K³	λ	238,50	334,50	355	434,50
	ϵ	66600	27700	27400	17100
K⁴	λ	237,5	333,50	355	431
	ϵ	63100	28700	28400	16500
K⁵	λ	237,50	334	355,50	431,50
	ϵ	59400	26800	26800	17400
K⁶	λ	239	333,50	357,50	429,00
	ϵ	62400	28700	29200	15100

(λ = nm, ϵ = L.mol⁻¹.cm⁻¹)

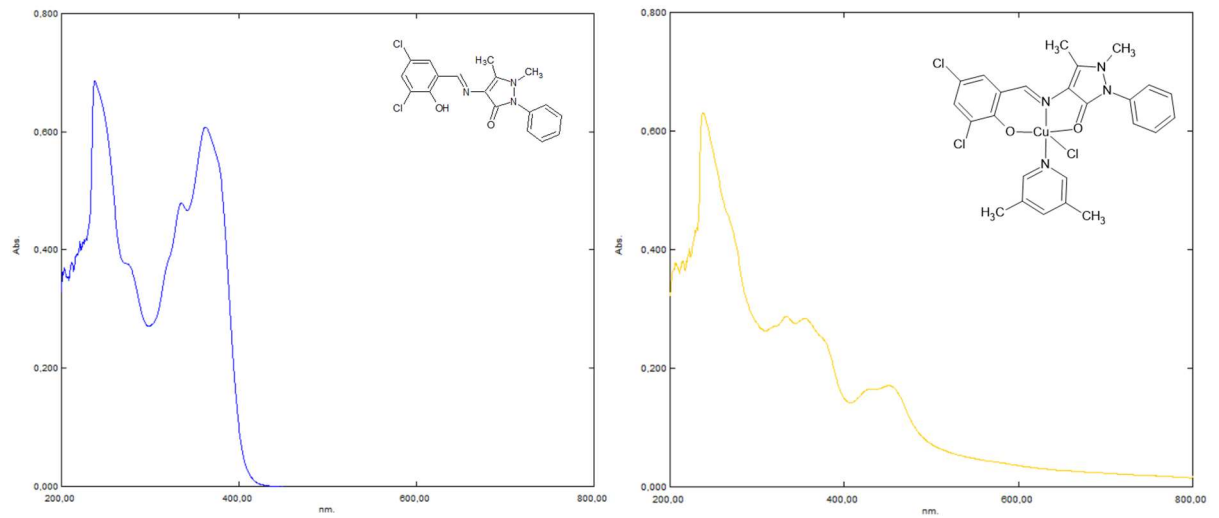
**Şekil 4.11:** L¹ ligandı ve K¹ kompleksinin elektronik spektrumları.



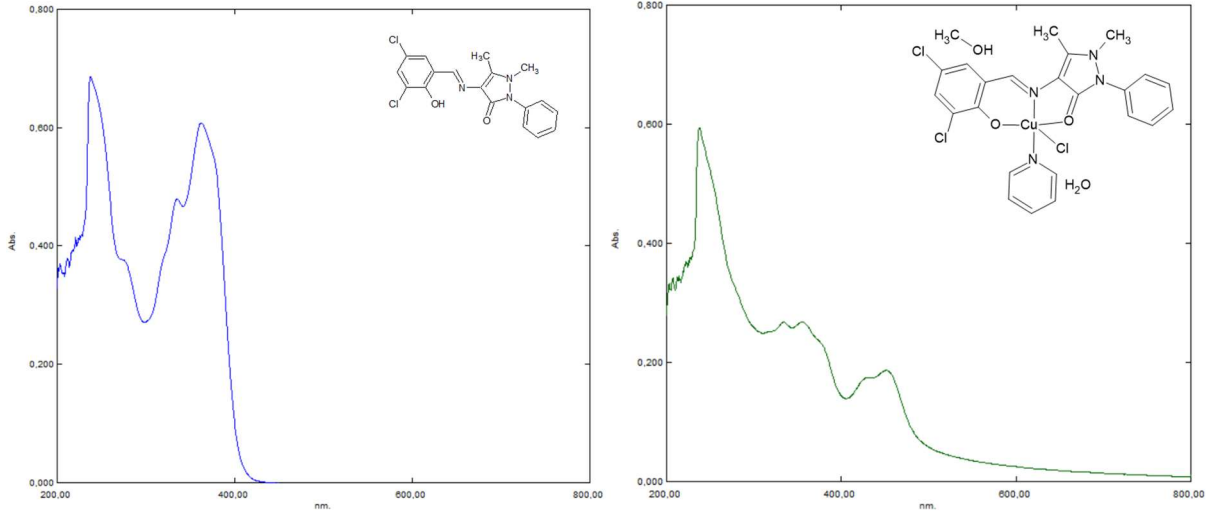
Şekil 4.12: L^1 ligandı ve K^2 kompleksinin elektronik spektrumları.



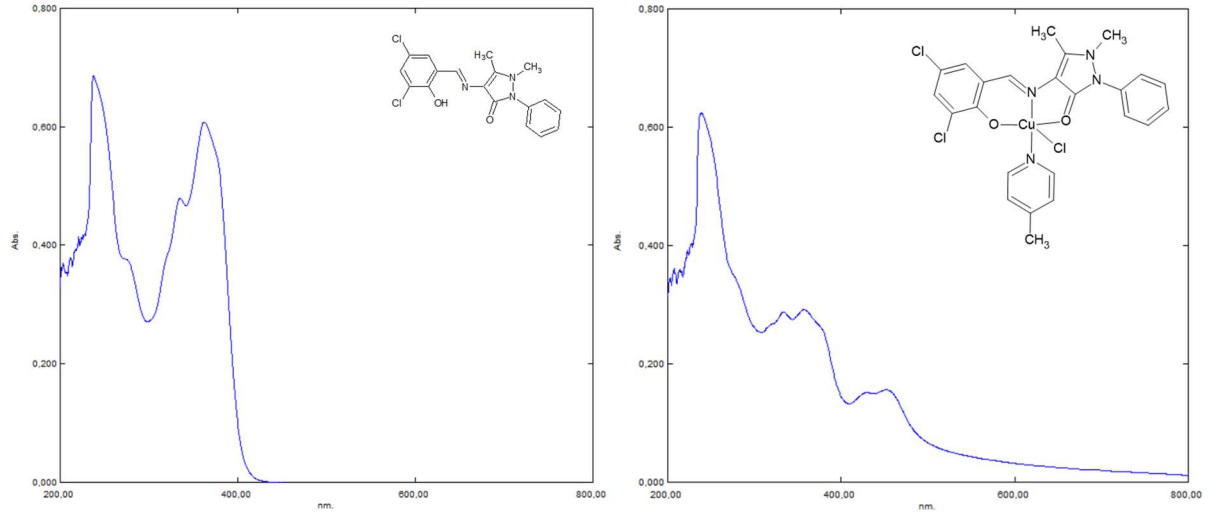
Şekil 4.13: L^1 ligandı ve K^3 kompleksinin elektronik spektrumları.



Şekil 4.14: L^2 ligandı ve K^4 kompleksinin elektronik spektrumları.



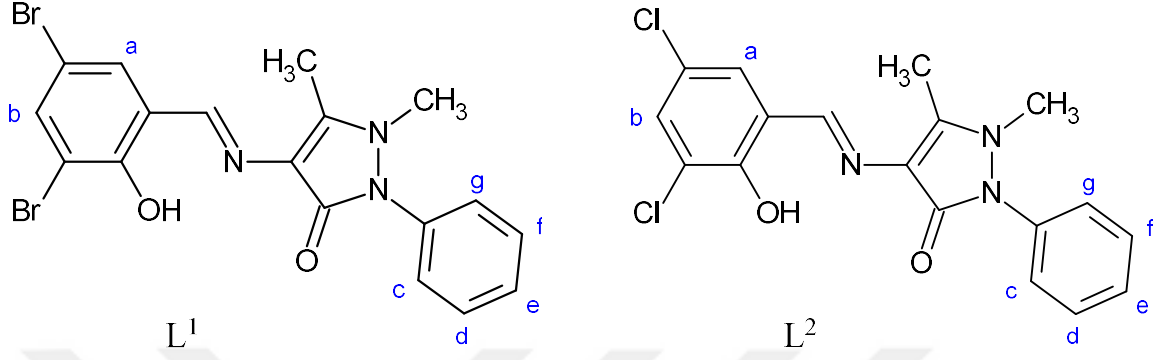
Şekil 4.15: L^2 ligandı ve K^5 kompleksinin elektronik spektrumları.



Şekil 4.16: L^2 ligandı ve K^6 kompleksinin elektronik spektrumları.

4.5. ¹H-NMR VERİLERİ

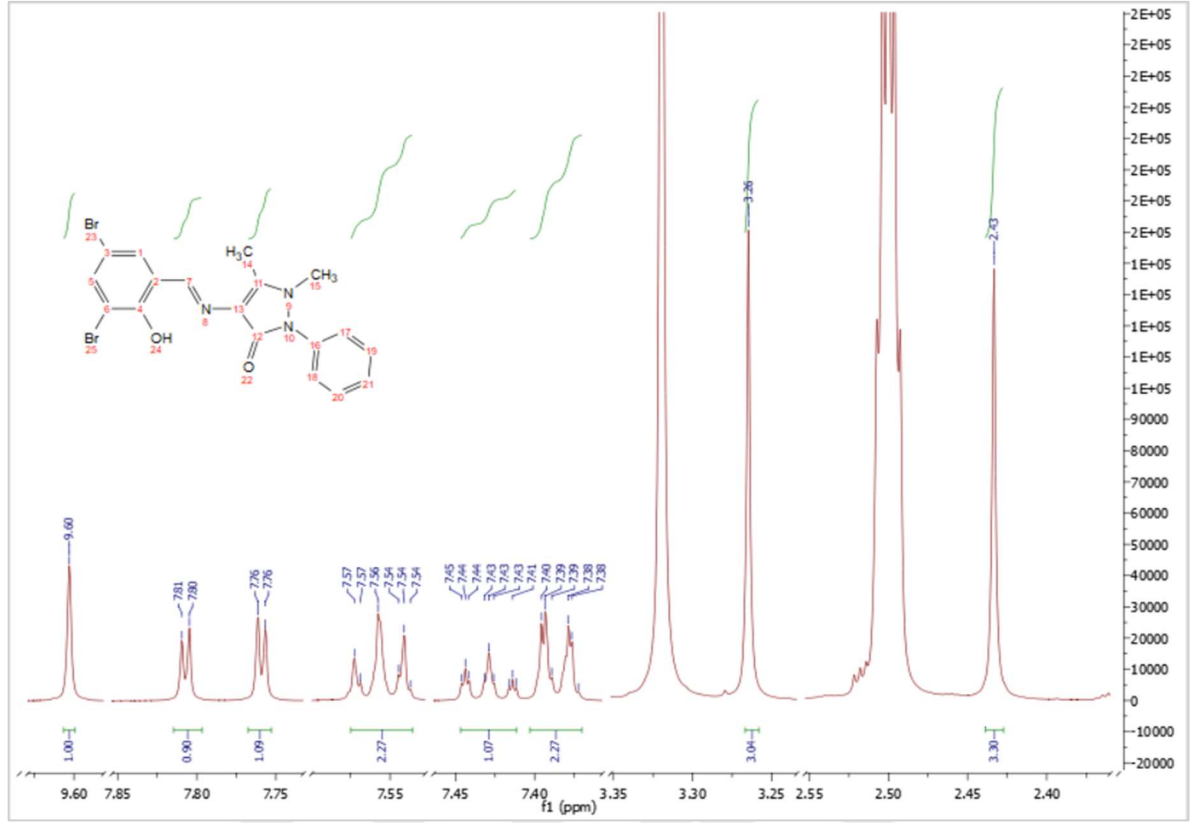
Ligantlara ait ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içerisinde alındı. ¹H-NMR spektrumları bu bölümde yer almaktadır.



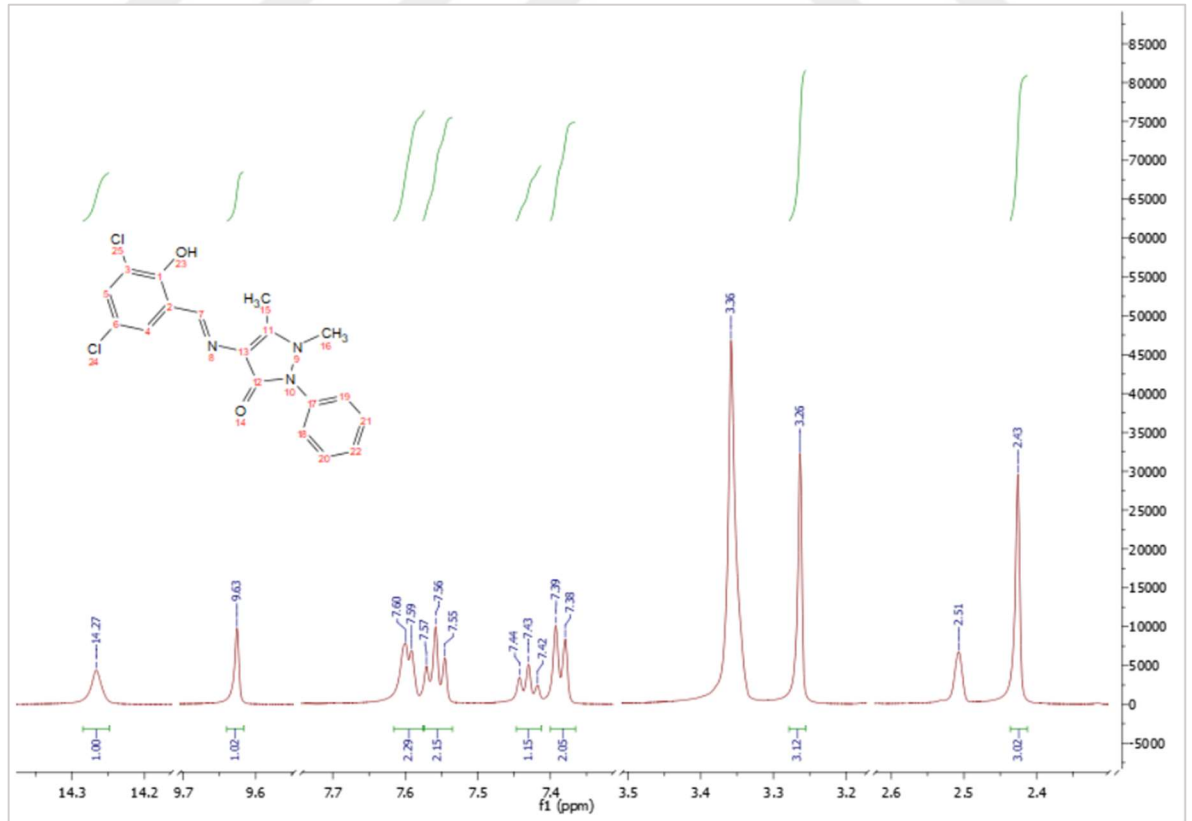
Tablo 4.9: Ligandların ¹H-NMR verileri (δ :ppm, DMSO-d₆).

Bileşik	δ (-OH)	δ (CH=N)	δ (Aromatik Bölge)	δ (N-CH ₃)	δ (C-CH ₃)
L ¹	-	9.60, s (1H)	7.80 d, 1H, <i>a</i> 7.76, d, (1H) <i>b</i> 7.56, t, (2H) <i>d,f</i> 7.43, t, (1H) <i>e</i> 7.38-7.40, m, (2H) <i>c,g</i>	3.26, s, (3H)	2.43, s, (3H)
L ²	14.27, s, (1H)	9.63, s (1H)	7.60, d, (2H), <i>a,b</i> 7.56, t, (2H), <i>d,f</i> 7.43, t (1H), <i>e</i> 7.39, d, (2H), <i>c,g</i>	3.26, s, (3H)	2.43, s, (3H)

(s: singlet, d: dublet, t: triplet, m: multiplet)



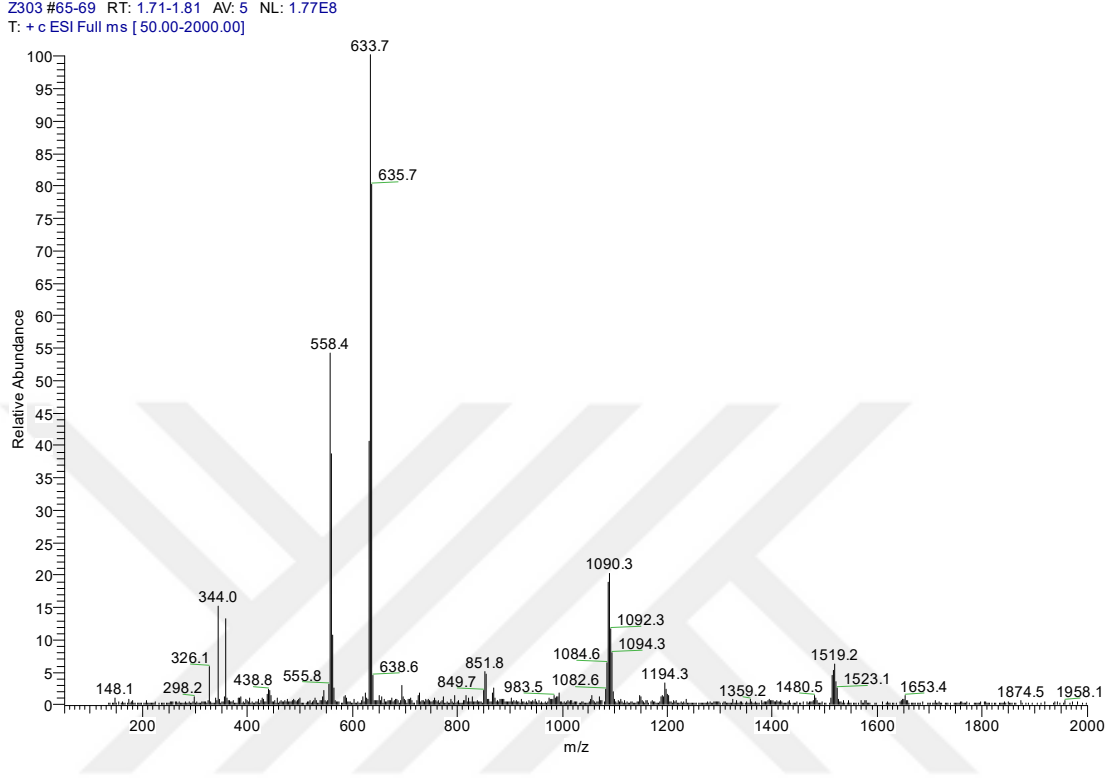
Şekil 4.17: L¹ Ligandının ¹H-NMR spektrumu (Çözücü: d₆-DMSO).



Şekil 4.18: L² Ligandının ¹H-NMR spektrumu (Çözücü: d₆-DMSO).

4.6. KÜTLE SPEKTRUMU VERİLERİ

K¹, K², K³, K⁴, K⁵ ve K⁶ bileşiklerinin kütle spektrumları metanol içinde alındı.

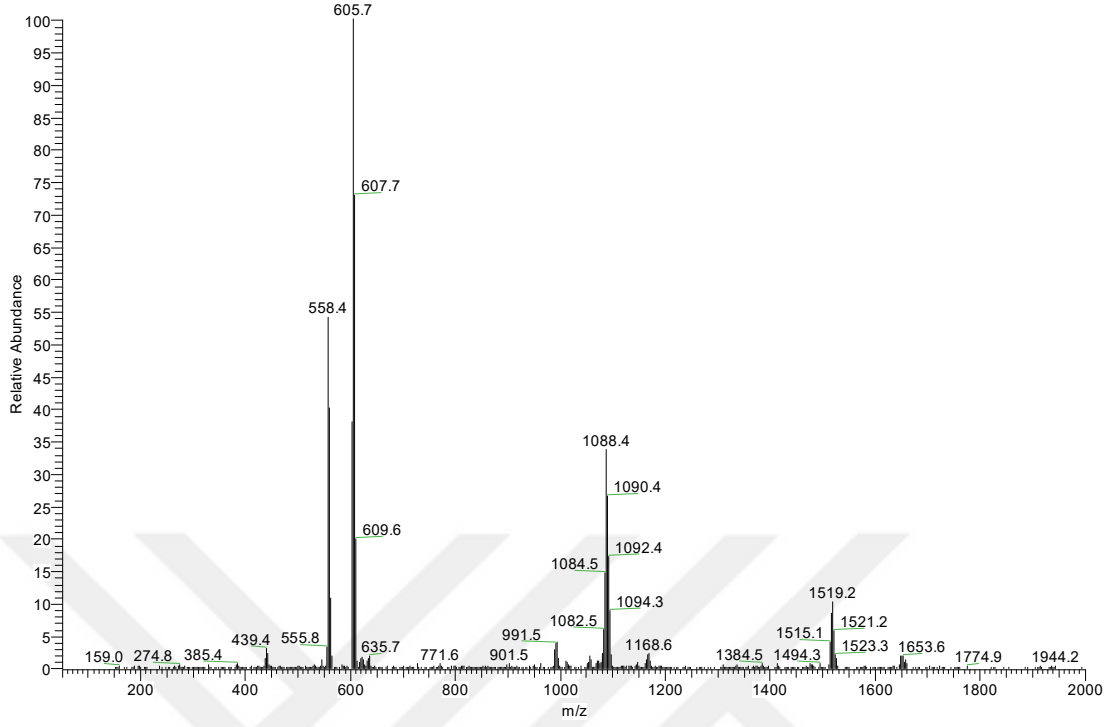


Şekil 4.19: K¹ kompleksinin kütle spektrumu.

Tablo 4.10: K¹ Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
344.0	26506600.0	15.02	634.7	49995086.4	28.32
358.0	23150968.0	13.12	635.7	141490755.2	80.16
556.4	40346377.6	22.86	636.7	35474753.6	20.10
558.4	95431414.4	54.07	637.6	34451422.4	19.52
559.5	26867996.8	15.22	1086.3	25073520.4	14.21
560.4	68155697.6	38.61	1088.5	33183008.0	18.80
562.5	18661611.6	10.57	1089.4	14647377.0	8.30
631.7	71351296.0	40.42	1090.3	35599337.6	20.17
632.7	24470227.2	13.86	1091.4	16327112.8	9.25
633.7	176506790.4	100.00	1092.3	20305677.2	11.50

Z318(Tk2) #42-46 RT: 1.10-1.19 AV: 5 NL: 4.50E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]

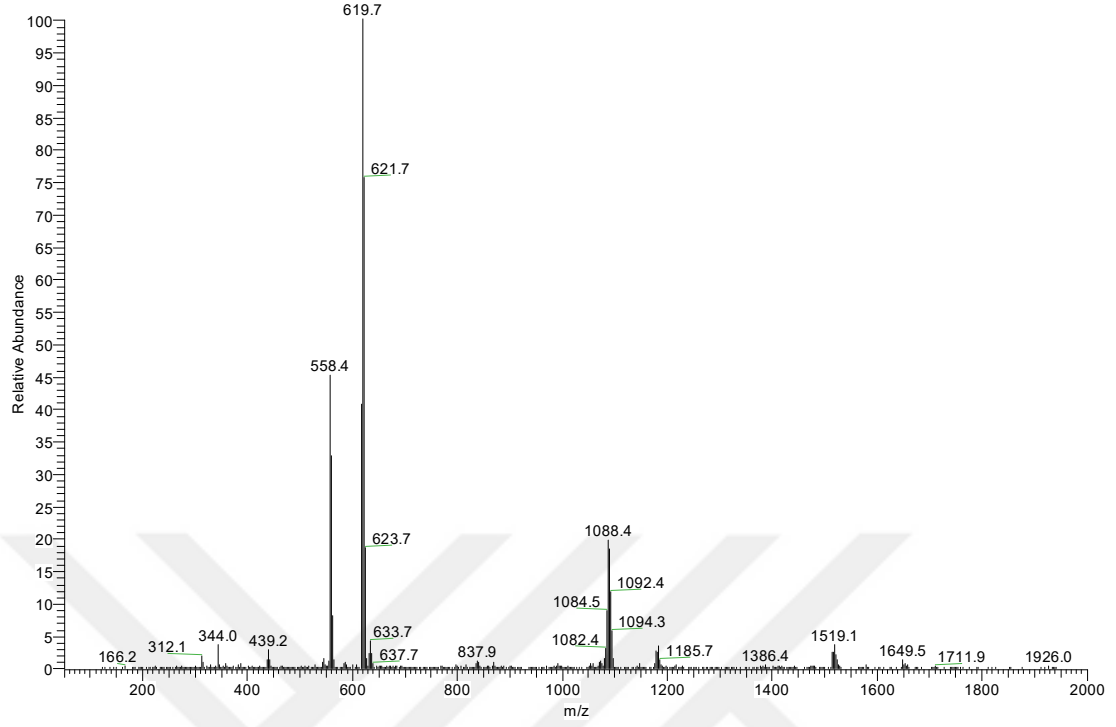


Şekil 4.20: K² kompleksinin kütle spektrumu.

Tablo 4.11: K² Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
556.4	108353884.8	24.10	608.7	74778097.6	16.63
558.4	243497292.8	54.15	609.6	89341760.0	19.87
559.6	79167022.4	17.61	1084.5	66111720.0	14.70
560.4	180405830.4	40.12	1086.4	126956556.8	28.23
562.4	48031003.2	10.68	1087.5	51481004.8	11.45
603.7	170284147.2	37.87	1088.4	151877152.0	33.78
604.7	49858268.8	11.09	1089.5	58948523.2	13.11
605.7	449670374.4	100.00	1090.4	118996956.8	26.46
606.7	116650728.0	25.94	1091.4	66665777.6	14.83
607.7	327548288.0	72.84	1092.4	76904128.0	17.10

Z329 #32-36 RT: 0.84-0.94 AV: 5 NL: 4.34E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]

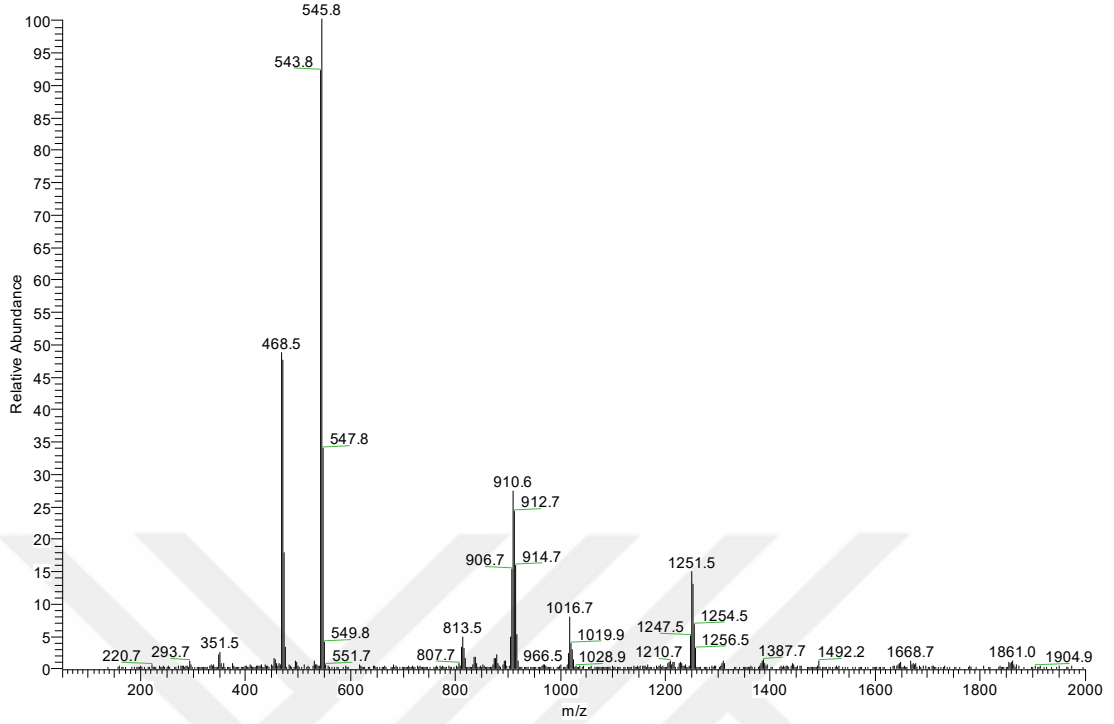


Şekil 4.21: K³ kompleksinin kütle spektrumu.

Tablo 4.12: K³ Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
556.4	81064656.0	18.68	620.7	116139376.0	26.76
557.5	33642876.8	7.75	621.7	328048217.6	75.60
558.4	195981312.0	45.16	622.7	90012484.8	20.74
559.6	53362104.0	12.30	623.7	80483939.2	18.55
560.4	142227011.2	32.78	1084.5	37951058.4	8.75
561.4	32257526.8	7.43	1086.4	57637606.4	13.28
562.4	34589096.0	7.97	1088.4	85376873.6	19.67
617.7	176393907.2	40.65	1089.5	39279188.8	9.05
618.8	49254277.6	11.35	1090.4	79733795.2	18.37
619.7	433946316.8	100.00	1092.4	51379982.4	11.84

Z316 #30-33 RT: 0.77-0.84 AV: 4 NL: 4.33E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]

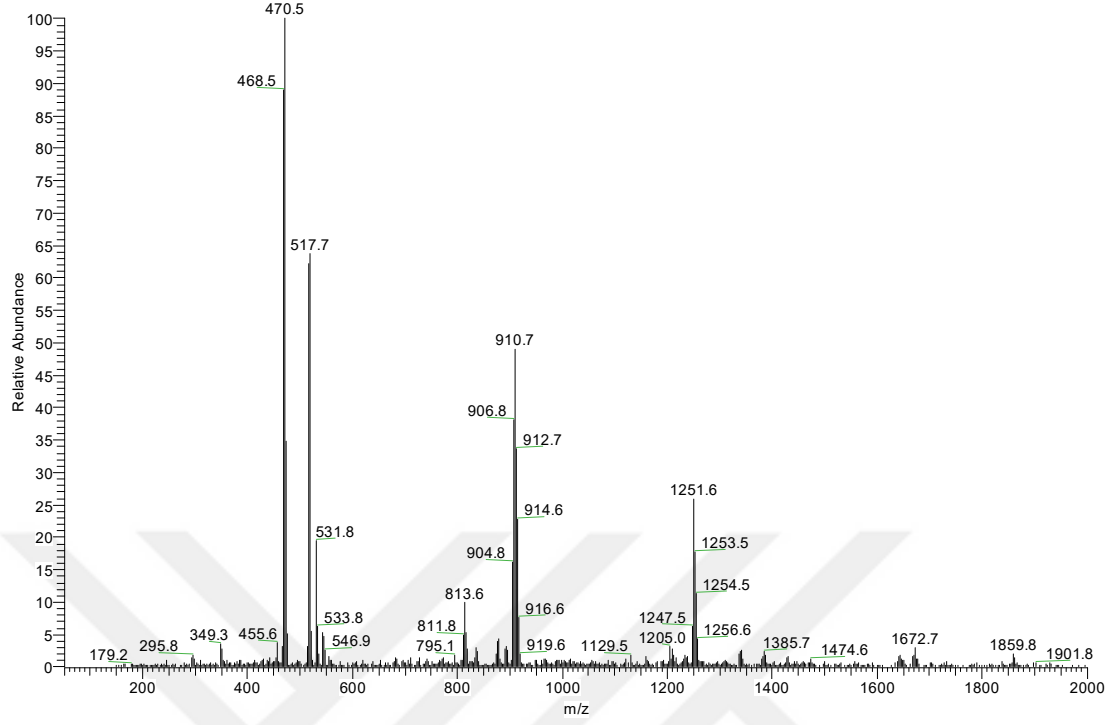


Şekil 4.22: K⁴ kompleksinin kütle spektrumu.

Tablo 4.13: K⁴ Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
468.5	210876912.0	48.70	906.7	66069122.0	15.26
469.8	68412596.0	15.80	908.7	100447008.0	23.20
470.5	205895872.0	47.55	910.6	118004160.0	27.25
471.5	51125908.0	11.81	911.8	57427154.0	13.26
472.5	76712872.0	17.72	912.7	104923616.0	24.23
543.8	399022960.0	92.15	914.7	68584360.0	15.84
544.8	110090836.0	25.42	1249.5	53080066.0	12.26
545.8	433034768.0	100.00	1251.5	64124650.0	14.81
546.8	118537288.0	27.37	1252.5	48701810.0	11.25
547.8	146888004.0	33.92	1253.6	55587762.0	12.84

Z317(2) #48-52 RT: 1.24-1.34 AV: 5 NL: 2.00E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]

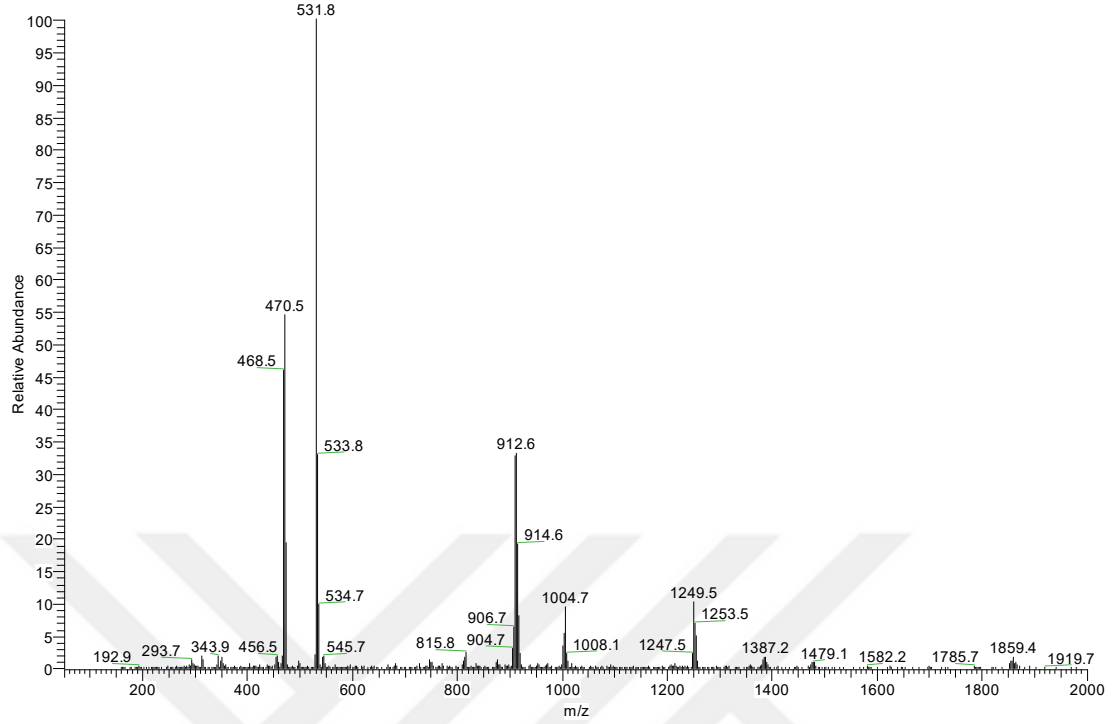


Şekil 4.23: K⁵ kompleksinin kütle spektrumu.

Tablo 4.14: K⁵ Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
468.5	177924928.0	88.88	908.7	94083404.8	47.00
469.5	41545177.6	20.75	909.8	36198439.6	18.08
470.5	200185702.4	100.00	910.7	97857977.6	48.88
471.6	45992328.0	22.97	911.8	40631265.6	20.30
472.5	69555520.0	34.75	912.7	67055195.2	33.50
515.8	124241593.6	62.06	914.6	45354651.2	22.66
517.7	127124278.4	63.50	1249.5	38524764.8	19.24
519.8	41496496.0	20.73	1251.6	51358587.2	25.66
531.8	38582998.4	19.27	1252.5	33774907.2	16.87
906.8	76101228.8	38.02	1253.5	35024329.6	17.50

Z323 #53-56 RT: 1.38-1.46 AV: 4 NL: 4.26E8
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]



Şekil 4.24: K⁶ kompleksinin kütle spektrumu.

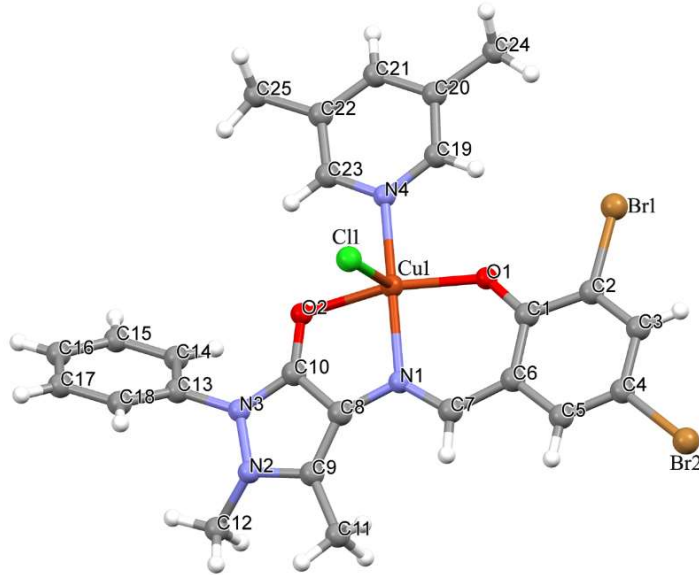
Tablo 4.15: K⁶ Kompleksinin kütle spektrum verileri.

m/z	Intensity	Relative	m/z	Intensity	Relative
468.5	195820528.0	45.97	534.7	41891928.0	9.83
469.7	47732408.0	11.21	908.7	68273392.0	16.03
470.5	231912592.0	54.44	910.7	139111588.0	32.66
471.6	56242662.0	13.20	911.7	53350106.0	12.52
472.5	82270962.0	19.31	912.6	141317464.0	33.17
529.8	356979616.0	83.80	913.6	57781944.0	13.56
530.8	95223880.0	22.35	914.6	81601144.0	19.16
531.8	425984112.0	100.00	1004.7	39785167.0	9.34
532.8	119888864.0	28.14	1249.5	43837202.0	10.29
533.8	140129944.0	32.90	1251.6	38338850.0	9.00

4.7. KRİSTALOGRAFİK ANALİZ VERİLERİ

Komplekslerin tek kristallerini elde etmek üzere MeOH/CHCl₃ (K¹,K³,K⁴,K⁶) ve EtOH/CHCl₃ (K²,K⁵) çözücü karışımlarında oda sıcaklığında kristalizasyon işlemi yapılmıştır.

Kristallerin kırınım şiddet verileri 293 °K sıcaklıkta D8-QUEST difraktometresi ile grafit-monokromatik Molibden $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å) X-ışınları kullanılarak toplanmıştır. Kristal yapılar direkt yöntemler ile SHELXS-2013 (Sheldrick, 2008) kullanılarak belirlenmiş ve elde edilen parametreler SHELXL-2013 (Sheldrick, 2015) kullanılarak tam matris en küçük kareler yöntemiyle F^2 üzerinden artırılmıştır. H atomları önce fark Fourier haritalarından belirlenmiş ve daha sonra C-H bağ uzunlukları 0.93-0.96 Å olacak şekilde bindirme modeli kullanılarak yerleştirilmiştir. Veri toplama için Bruker APEX3 (APEX3, 2013), moleküler grafikler için MERCURY programı (Macrae vd., 2020) ve yapı çözümü ile ilgili diğer yazılımlar için grafiksel kullanıcı arayüzü WinGX (Farrugia, 2012) kullanılmıştır.



Şekil 4.25: K^1 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.

Tablo 4.16: K¹ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₅ H ₂₃ Br ₂ ClCuN ₄ O ₂
Formula weight	670.28
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	7.3746 (9)
<i>b</i> (Å)	11.8104 (16)
<i>c</i> (Å)	15.105 (2)
α (°)	91.032 (6)
β (°)	92.347 (5)
γ (°)	101.866 (5)
<i>V</i> (Å ³)	1285.9 (3)
<i>Z</i>	2
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.731
θ range (°)	2.7-28.4
Measured refls.	53106
Independent refls.	6422
<i>R</i> _{int}	0.048
<i>S</i>	1.03
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.034/0.075
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.50/-0.50
CCDC	2353068

Tablo 4.17: K¹ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-Cl1	2.4388(9)
Cu1-N1	2.006(2)
Cu1-O2	2.1140(19)
Cu1-O1	1.9260(18)
Cu1-N4	2.025(2)

Tablo 4.18: K¹ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

O1-Cu1-N1	90.00(8)	O1-Cu1-N4	90.09(8)
N1-Cu1-N4	167.33(9)	O1-Cu1-O2	152.82(9)
N1-Cu1-O2	83.71(8)	N4-Cu1-O2	90.47(8)
O1-Cu1-Cl1	109.52(7)	N1-Cu1-Cl1	93.61(7)
N4-Cu1-Cl1	98.30(7)	O2-Cu1-Cl1	97.28(7)

Tablo 4.19: K¹ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).

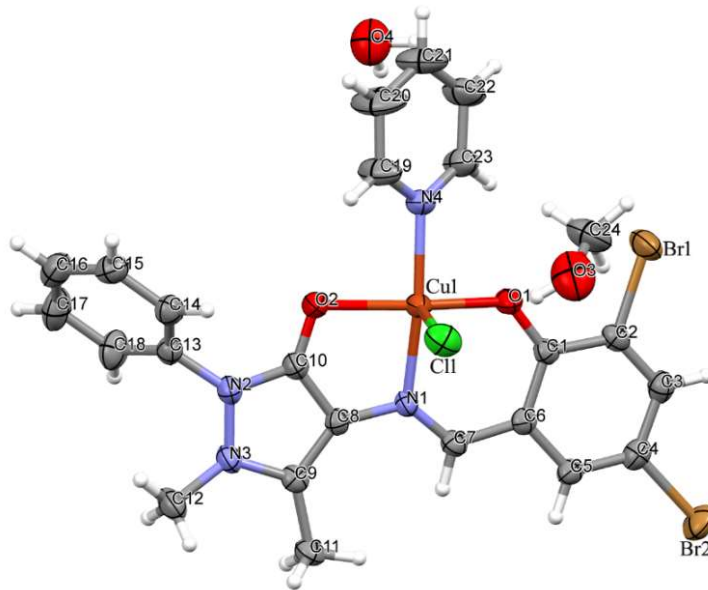
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5—H5...Cl1 ⁱ	0.93	2.70	3.546 (3)	152
C11—H11A...Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.76	3.714 (3)	174
C12—H12C...Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.64	3.596 (4)	173
C23—H23...O2	0.93	2.32	2.916 (3)	122

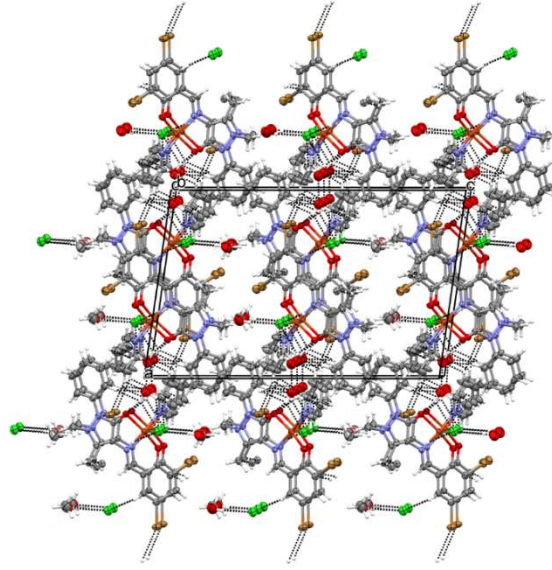
Simetri kodları: (i) x+1, y, z; (ii) -x+1, -y+1, -z.

Tablo 4.20: K¹ kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşim parametreleri (Å).

Cg(I)	Cg(J)	Cg-Cg	Perpendicular distance
Cg(4)	Cg(4) ⁱ	3.6405(5)	3.506

Simetri kodları: (i) -x, 1-y, 1-z: Cg(4)=N4-C19/C23.

**Şekil 4.26:** K² kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.



Şekil 4.27: K² kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.

Tablo 4.21: K² Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₅ Br ₂ ClCuN ₄ O ₄
Formula weight	692.29
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	14.5165 (15)
<i>b</i> (Å)	8.0780 (8)
<i>c</i> (Å)	22.532 (2)
β (°)	98.204 (3)
<i>V</i> (Å ³)	2615.2 (5)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.758
θ range (°)	2.5-23.1
Measured refls.	107165
Independent refls.	6538
<i>R</i> _{int}	0.056
<i>S</i>	1.16
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.058/0.128
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	1.21/-0.80
CCDC	????????

Tablo 4.22: K² kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-O1	1.892(3)
Cu1-O2	2.017(3)
Cu1-N1	2.007(3)
Cu1-Cl1	2.5894(15)
Cu1-N4	2.005(4)

Tablo 4.23: K² kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

O1-Cu1-N4	88.77(15)	O1-Cu1-N1	91.75(13)
N4-Cu1-N1	167.36(16)	O1-Cu1-O2	164.52(16)
N4-Cu1-O2	90.28(14)	N1-Cu1-O2	85.85(13)
O1-Cu1-Cl1	102.19(12)	N4-Cu1-Cl1	99.10(12)
N1-Cu1-Cl1	93.14(11)	O2-Cu1-Cl1	93.22(11)

Tablo 4.24: K² kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).

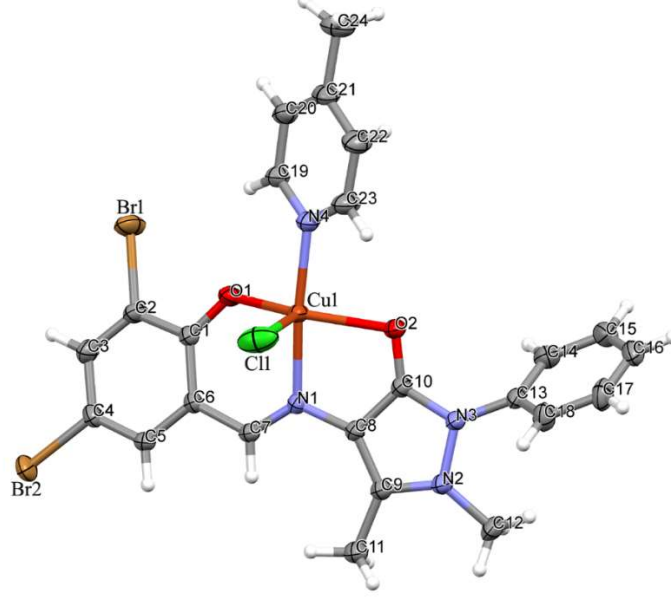
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5—H5...Cl1 ⁱ	0.93	2.76	3.669 (5)	165
C14—H14...O4 ⁱⁱ	0.93	2.46	3.357 (10)	163
C20—H20...Br2 ⁱⁱⁱ	0.93	2.80	3.607 (6)	146
O3—H3A...Cl1	0.82	2.34	3.108 (6)	156
O4—H4B...Cl1 ^{iv}	0.90	2.72	3.271 (9)	121

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

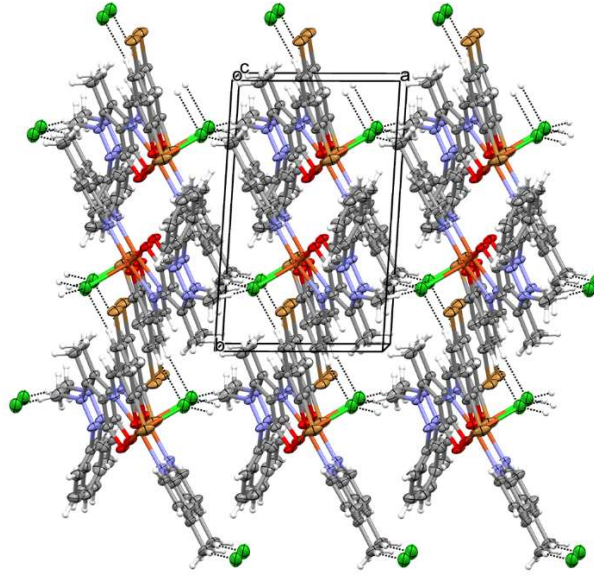
Tablo 4.25: K² kompleksinin C-H... π etkileşim parametreleri (Å, °).

D-H...Cg	D-H	H...Cg	D...Cg	D-H...Cg
C1-H11A...Cg(1) ⁱ	0.96	2.85	3.4965(4)	126

Simetri kodu: (i) $1-x, 1-y, -z$; Cg(1)=C1-C6.



Şekil 4.28: K^3 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.



Şekil 4.29: K^3 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.

Tablo 4.26: K³ kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₁ Br ₂ ClCuN ₄ O ₂
Formula weight	656.26
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	7.722 (2)
<i>b</i> (Å)	12.789 (4)
<i>c</i> (Å)	13.602 (4)
α (°)	105.452 (9)
β (°)	94.625 (8)
γ (°)	91.952 (9)
<i>V</i> (Å ³)	1288.5 (7)
<i>Z</i>	2
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.691
θ range (°)	2.6-26.4
Measured refls.	56615
Independent refls.	6521
<i>R</i> _{int}	0.049
<i>S</i>	1.02
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.044/0.133
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	1.52/-0.81
CCDC	????????

Tablo 4.27: K³ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-O1	1.922(3)
Cu1-O2	2.106(3)
Cu1-N1	1.995(3)
Cu1-N4	1.994(3)
Cu1-Cl1	2.4732(14)

Tablo 4.28: K³ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

O1-Cu1-N4	90.36(12)	O1-Cu1-N1	90.21(11)
N4-Cu1-N1	172.59(13)	O1-Cu1-O2	149.54(12)
N4-Cu1-O2	91.48(11)	N1-Cu1-O2	84.31(11)
O1-Cu1-Cl1	110.73(10)	N4-Cu1-Cl1	95.40(10)
N1-Cu1-Cl1	91.31(9)	O2-Cu1-Cl1	99.36(9)

Tablo 4.29: K³ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °)

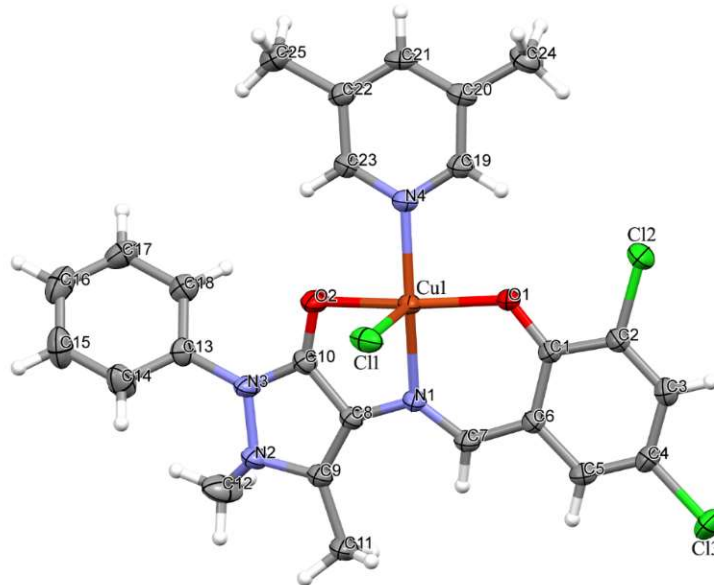
D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
C5—H5···Cl1 ⁱ	0.93	2.71	3.629 (3)	171
C12—H12C···Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.74	3.535 (4)	141

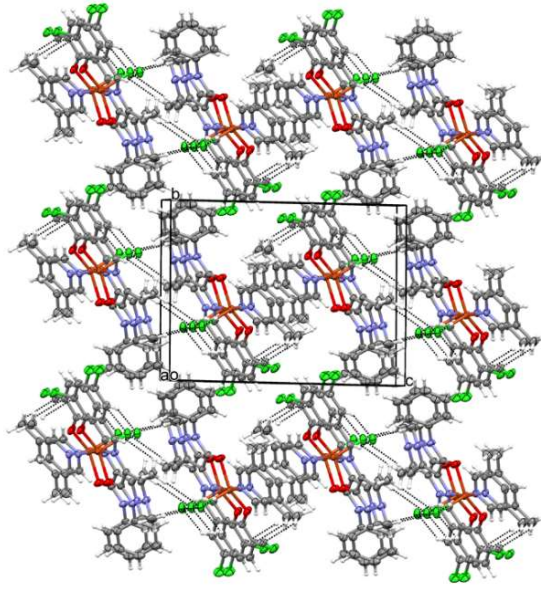
Simetri kodu: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $x-1, y, z$.

Tablo 4.30: K³ kompleksinin $\pi\cdots\pi$ etkileşim mesafeleri (Å).

Cg(I)	Cg(J)	Cg-Cg	Perpendicular distance
Cg(1)	Cg(1) ⁱ	3.830 (1)	3.556

Simetri kodu: (i) $1-x, 1-y, 2-z$; Cg(1)=C13-C18.

**Şekil 4.30:** K⁴ kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.



Şekil 4.31: K⁴ kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.

Tablo 4.31: K⁴ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₅ H ₂₃ Cl ₃ CuN ₄ O ₂
Formula weight	581.36
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	7.3471 (11)
<i>b</i> (Å)	11.6616 (18)
<i>c</i> (Å)	14.940 (2)
α (°)	91.419 (6)
β (°)	92.409 (5)
γ (°)	101.086 (5)
<i>V</i> (Å ³)	1254.3 (3)
<i>Z</i>	2
<i>D</i> _c (g cm ⁻³)	1.539
θ range (°)	2.2-24.6
Measured refls.	49210
Independent refls.	6225
<i>R</i> _{int}	0.073
<i>S</i>	1.02
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.042/0.097
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.34/-0.56
CCDC	????????

Tablo 4.32: K⁴ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-O1	1.9171(18)
Cu1-O2	2.1028(18)
Cu1-N1	2.005(2)
Cu1-N4	2.023(2)
Cu1-Cl1	2.4394(9)

Tablo 4.33: K⁴ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

O1-Cu1-N1	90.19(8)	O1-Cu1-N4	89.78(8)
N1-Cu1-N4	167.20(9)	O1-Cu1-O2	152.39(9)
N1-Cu1-O2	83.88(8)	N4-Cu1-O2	90.25(8)
O1-Cu1-Cl1	108.72(7)	N1-Cu1-Cl1	93.97(7)
N4-Cu1-Cl1	98.16(7)	O2-Cu1-Cl1	98.60(6)

Tablo 4.34: K⁴ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).

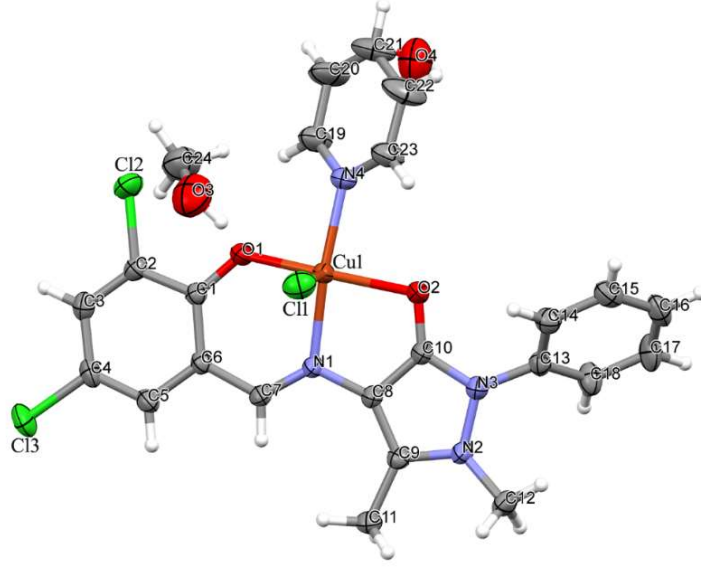
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5—H5...Cl1 ⁱ	0.93	2.73	3.576 (3)	153
C11—H11B...Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.81	3.760 (3)	173
C12—H12C...Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.64	3.589 (3)	168
C19—H19...O1	0.93	2.28	2.828 (3)	118
C23—H23...O2	0.93	2.32	2.913 (3)	121

Simetri kodu: (i) x+1, y, z; (ii) -x+1, -y+1, -z.

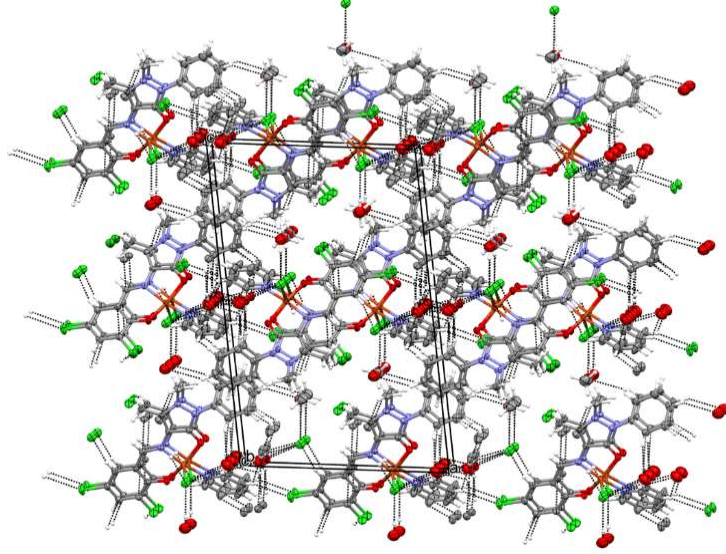
Tablo 4.35: K⁴ kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşim mesafeleri (Å).

Cg(I)	Cg(J)	Cg-Cg	Perpendicular distance
Cg(1)	Cg(1) ⁱ	3.587	3.462

Simetri kodu: (i) -x, 1-y, 1-z: Cg(1)=N4/C19-C23.



Şekil 4.32: K^5 kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.



Şekil 4.33: K^5 kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.

Tablo 4.36: K⁵ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₅ Cl ₃ CuN ₄ O ₄
Formula weight	603.37
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	14.2802 (8)
<i>b</i> (Å)	8.0717 (4)
<i>c</i> (Å)	22.2496 (12)
β (°)	97.938 (2)
<i>V</i> (Å ³)	2540.0 (2)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.578
θ range (°)	2.5-27.6
Measured refls.	57669
Independent refls.	6333
<i>R</i> _{int}	0.039
<i>S</i>	1.14
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.056/0.172
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	1.08/-1.36
CCDC	????????

Tablo 4.37: K⁵ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-O1	1.895(2)
Cu1-O2	2.018(2)
Cu1-N1	2.005(3)
Cu1-N4	2.008(3)
Cu1-Cl1	2.5951(11)

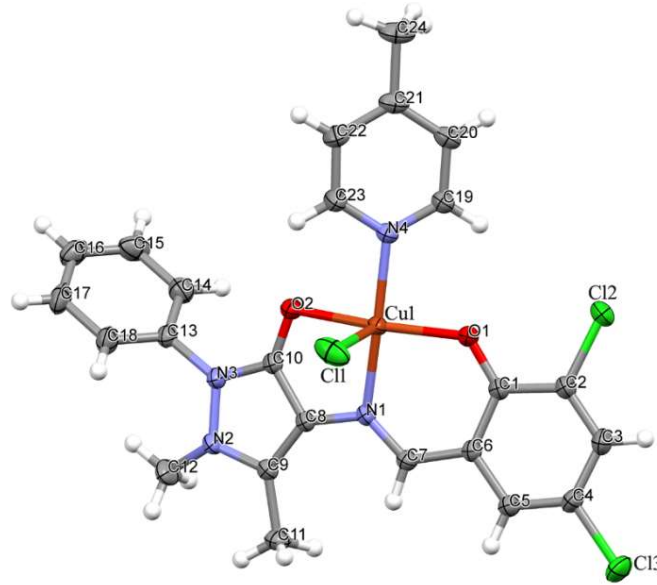
Tablo 4.38: K⁵ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

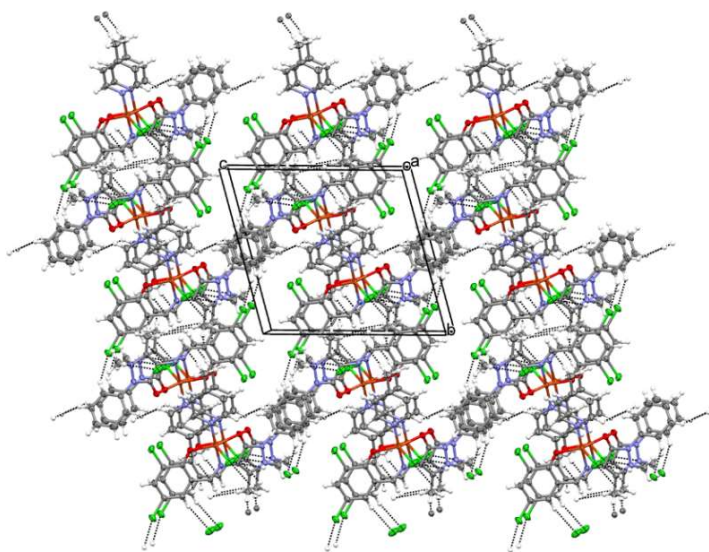
O1-Cu1-N1	91.90(10)	O1-Cu1-N4	88.88(11)
N1-Cu1-N4	167.64(12)	O1-Cu1-O2	164.28(13)
N1-Cu1-O2	85.95(10)	N4-Cu1-O2	89.97(11)
O1-Cu1-Cl1	102.90(9)	N1-Cu1-Cl1	93.31(8)
N4-Cu1-Cl1	98.55(9)	O2-Cu1-Cl1	92.77(9)

Tablo 4.39: K⁵ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5—H5...Cl1 ⁱ	0.93	2.75	3.651 (4)	163
C14—H14...O4 ⁱⁱ	0.93	2.37	3.262 (9)	161
C22—H22...Cl3 ⁱⁱⁱ	0.93	2.74	3.546 (5)	145
O3—H3A...Cl1	0.82	2.32	3.108 (5)	160
O4—H4A...Cl1 ^{iv}	0.94	2.62	3.236 (8)	123

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

**Şekil 4.34:** K⁶ kompleksinin atom numaralandırma şemasını gösteren moleküler yapısı.



Şekil 4.35: K⁶ kompleksinin sonsuz 3D supramoleküler ağ yapısı.

Tablo 4.40: K⁶ Kompleksinin kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₁ Cl ₃ CuN ₄ O ₂
Formula weight	567.34
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	7.7523 (14)
<i>b</i> (Å)	12.656 (2)
<i>c</i> (Å)	13.577 (3)
α (°)	105.396 (5)
β (°)	94.496 (4)
γ (°)	90.918 (5)
<i>V</i> (Å ³)	1279.4 (4)
<i>Z</i>	2
<i>D</i> _c (g cm ⁻³)	1.473
θ range (°)	3.0-28.2
Measured refls.	55793
Independent refls.	6302
<i>R</i> _{int}	0.026
<i>S</i>	1.07
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.040/0.138
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	1.13/-0.46
CCDC	????????

Tablo 4.41: K⁶ kompleksi için seçilen bağ mesafeleri (Å).

Cu1-O1	1.9345(17)
Cu1-O2	2.1167(17)
Cu1-N1	2.0105(19)
Cu1-N4	2.003(2)
Cu1-Cl1	2.4952(8)

Tablo 4.42: K⁶ kompleksi için seçilen bağ açıları (°).

O1-Cu1-N4	90.53(8)	O1-Cu1-N1	90.66(7)
N4-Cu1-N1	172.85(8)	O1-Cu1-O2	150.68(8)
N4-Cu1-O2	91.24(7)	N1-Cu1-O2	84.29(7)
O1-Cu1-Cl1	110.83(6)	N4-Cu1-Cl1	94.66(7)
N1-Cu1-Cl1	91.50(6)	O2-Cu1-Cl1	98.19(6)

Tablo 4.43: K⁶ kompleksinin hidrojen bağ parametreleri (Å, °).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C5—H5...Cl1 ⁱ	0.93	2.71	3.629 (3)	171
C12—H12C...Cl1 ⁱⁱ	0.96	2.74	3.535 (4)	141

Simetri kodu: (i) -x+1, -y, -z+1; (ii) x-1, y, z.

Tablo 4.44: K⁶ kompleksinin C-H... π ve π ... π etkileşim parametreleri (Å, °).

D-H...Cg	D-H	H...Cg	D...Cg	D-H...Cg
C1-H11B...Cg(1) ⁱ	0.96	2.86	3.6140(8)	136
Cg(1)	Cg(J)	Cg-Cg	Perpendicular distance	
Cg(2)	Cg(2) ⁱⁱ	3.760	3.396	

Simetri kodu: (i) 1-x, -y, 1-z; (ii) 1-x, 1-y, 2-z: Cg(1)=C1-C6; Cg(2)=C13-C18.

4.8. BİYOLOJİK AKTİVİTE VERİLERİ

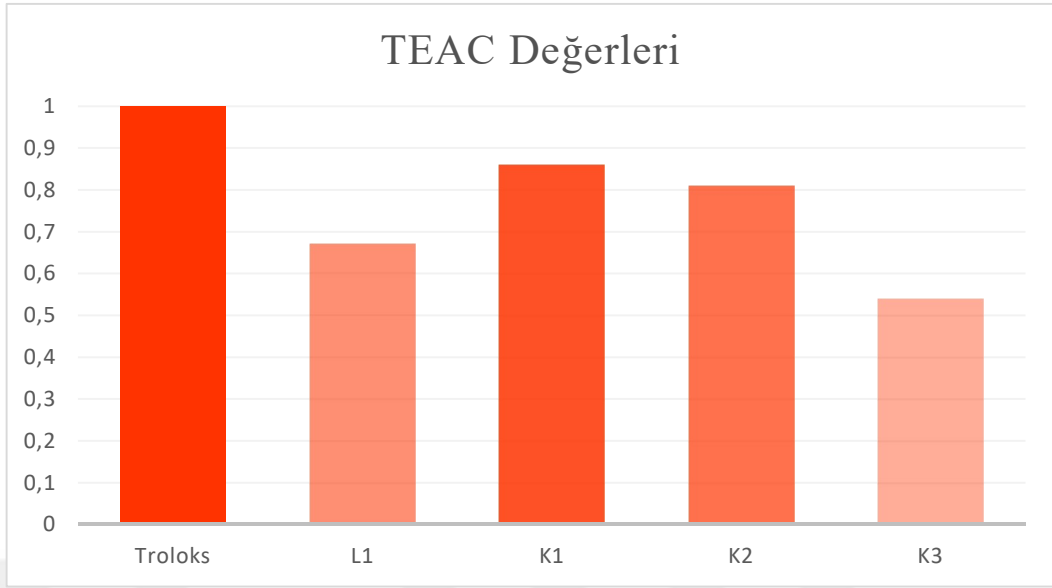
4.8.1. Total Antioksidan Kapasite Belirlenmesi

Tablo 4.45: Ligandların Cuprac yöntemine göre karşılık gelen TEAC katsayıları.

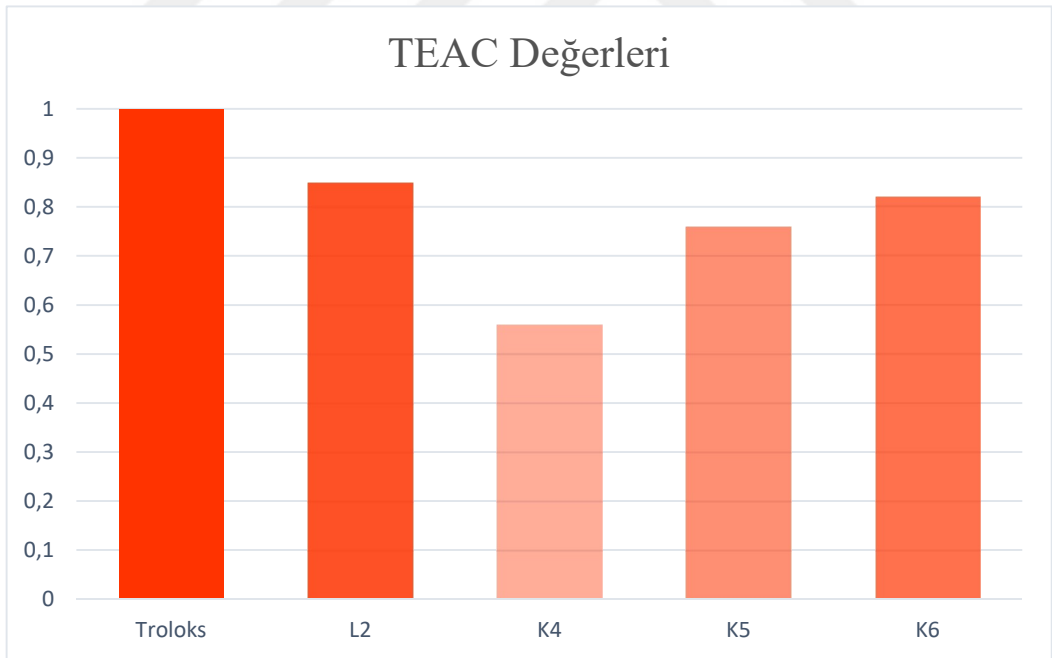
Bileşik	Çalışma Aralığı	Kalibrasyon Denklemini	Korelasyon Katsayısı (R ²)	TEAC
L ¹	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.07 \times 10^4 c - 0.0153$	0,990	$0,67 \pm 0,06$
L ²	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.35 \times 10^4 c - 0.0373$	0,985	$0,85 \pm 0,03$

Tablo 4.46: Komplekslerin Cuprac yöntemine göre karşılık gelen TEAC katsayıları.

Bileşik	Çalışma Aralığı	Kalibrasyon Denklemini	Korelasyon Katsayısı (R ²)	TEAC
K ¹	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.36 \times 10^4 c - 0.0496$	0,988	$0,86 \pm 0,05$
K ²	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.29 \times 10^4 c - 0.0207$	0,990	$0,81 \pm 0,04$
K ³	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=0.85 \times 10^4 c - 0.0460$	0,996	$0,54 \pm 0,05$
K ⁴	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=0.90 \times 10^4 c - 0.00049$	0,985	$0,56 \pm 0,03$
K ⁵	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.21 \times 10^4 c - 0.0439$	0,984	$0,76 \pm 0,06$
K ⁶	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1.3 \times 10^4 c - 0.0298$	0,994	$0,82 \pm 0,06$



Şekil 4.36: L^1 ligandı ve komplekslerinin TEAC Değerleri.

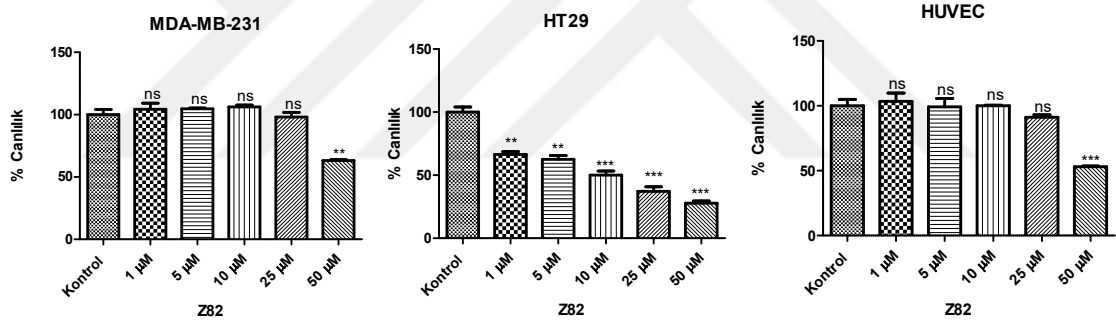


Şekil 4.37: L^2 ligandı ve komplekslerinin TEAC Değerleri.

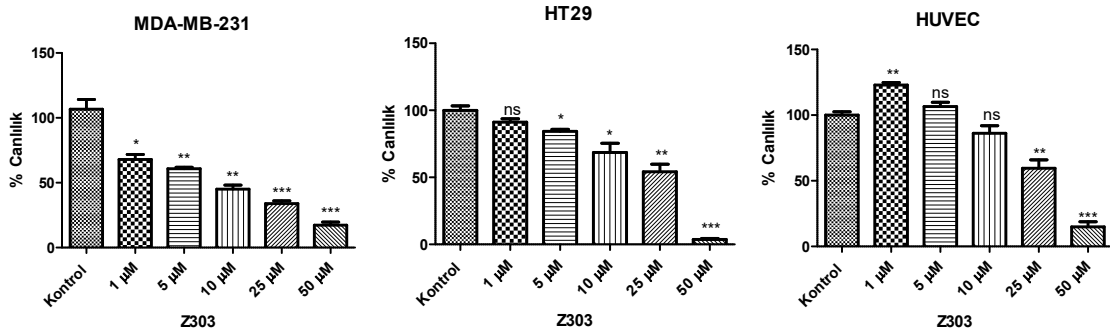
4.8.2. Sitotoksosite

Tablo 4.47: 1-50 μ M çalışma aralığında MDA-MB-231, HT29 ve HUVEC hücre hatlarında 72 saat uygulama sonucunda elde edilen IC-50 değerleri.

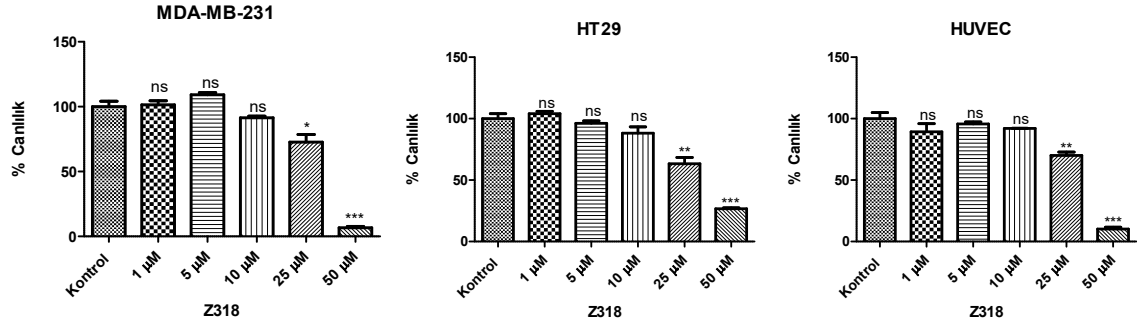
Hücreler-IC50 değerleri (μ M)			
Bileşikler	MDA-MB-231	HT29	HUVEC
L ¹	>50	6,5	>50
K ¹	5,04	19,9	15,8
K ²	27,2	18,9	27
K ³	24	25,2	26,5
L ²	26,8	11,4	>50
K ⁴	5,1	9,05	21,2
K ⁵	4,9	24	18,2
K ⁶	18,6	25,5	23
Cisplatin	4,1	8,1	5,9



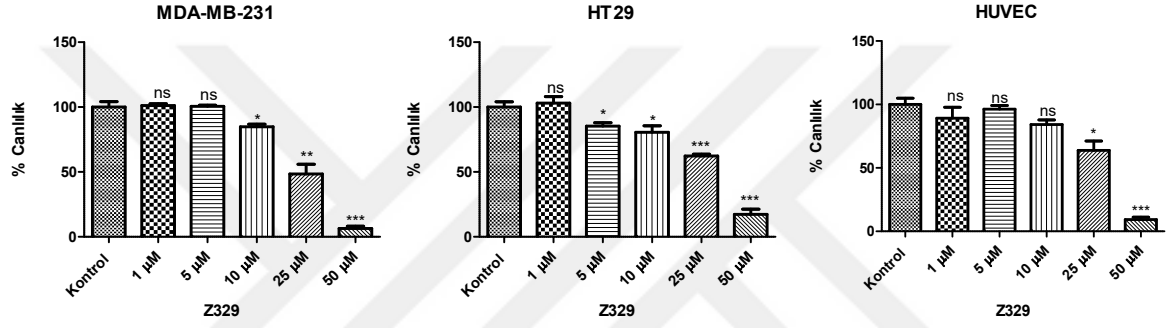
Şekil 4.38: L¹ ligandının %canlılık verileri.



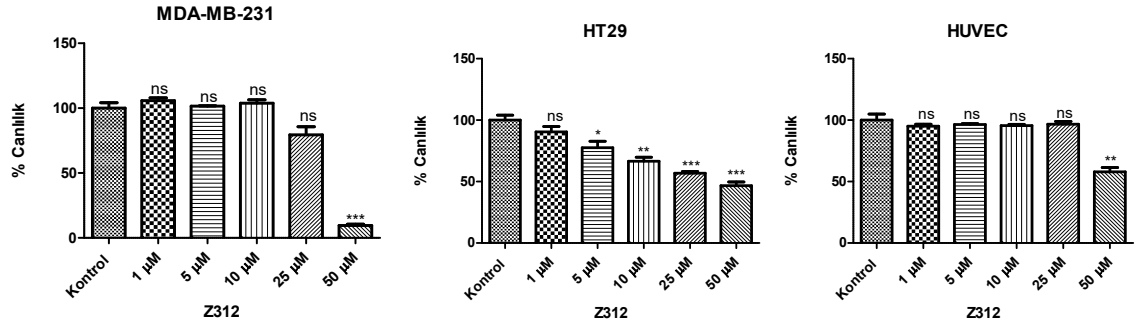
Şekil 4.39: K¹ kompleksinin %canlılık verileri.



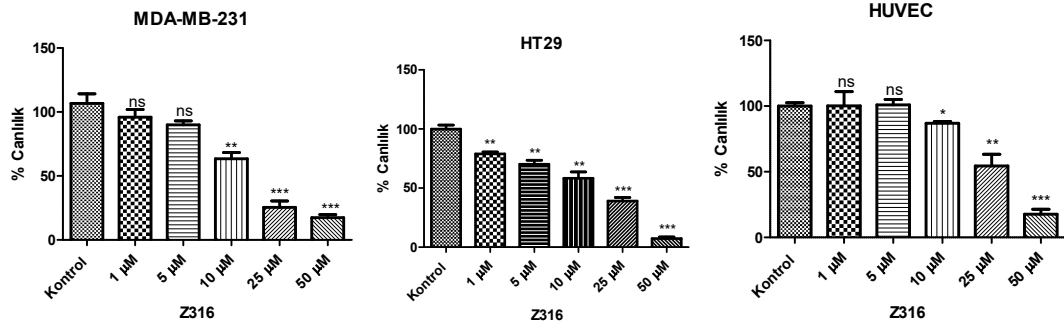
Şekil 4.40: K^2 kompleksinin %canlılık verileri.



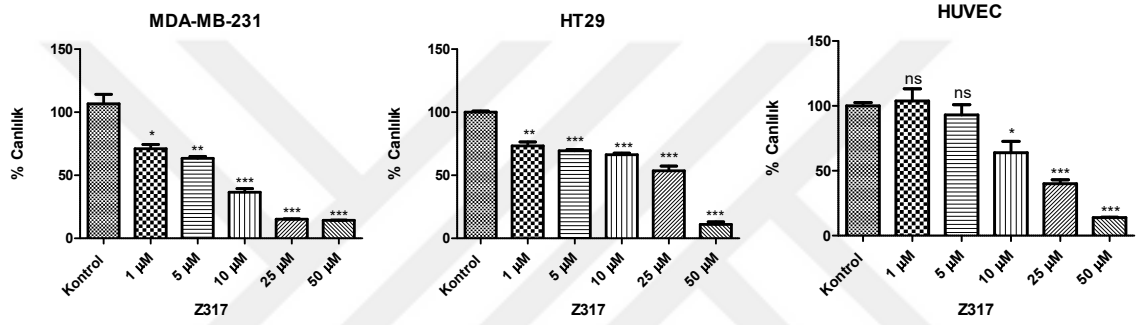
Şekil 4.41: K^3 kompleksinin %canlılık verileri.



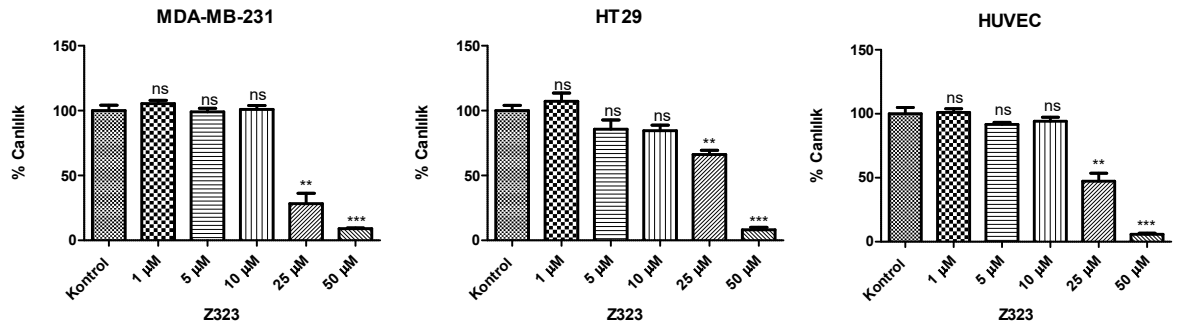
Şekil 4.42: L^2 ligandının %canlılık verileri.



Şekil 4.43: K⁴ kompleksinin %canlılık verileri.



Şekil 4.44: K⁵ kompleksinin %canlılık verileri.



Şekil 4.45: K⁶ kompleksinin %canlılık verileri.

5. TARTIŞMA

5.1. BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

5.1.1. K^I Kompleksi

K^I kompleksinin sentezi için L^I ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve ¹H-NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K^I kompleksinin sentezi, L^I ligandı ve 3,5-dimetilpiridin yardımcı ligandının CuCl₂.2H₂O ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün metanol:kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 4 gün sonunda açık kahverengi kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %63 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası 234°C olarak ölçüldü. Sentezlenen K^I kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü azdır. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1656 cm⁻¹'de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1587 cm⁻¹'de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi (Kargar vd., 2021; Bikas vd., 2023). Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1656 cm⁻¹'den 1606 cm⁻¹'e, imin grubuna ait bandın ise 1587 cm⁻¹'den 1577 cm⁻¹'e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L^I ligandında 1275 cm⁻¹'deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a; 2022b) kompleksleşmeyle birlikte 1284 cm⁻¹'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu 2910-3080 cm⁻¹ aralığındaki band yoğunluğunun, 3,5-dimetilpiridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür.

L^I ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan π - π^* elektronik geçişlerine, 336 ve 363,5 nm'deki bantlar ise ligandın C=N ve C=O fonksiyonel gruplarındaki π - π^* , n- π^* elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K^I kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla 334,5 ve 355,50 nm'de π - π^* , n- π^*

elektronik geçişlerine ait iki band band gözlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda 432,5 nm’de yeni bir bant ortaya çıkmıştır. Bu bant metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşiminin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K¹ kompleksinin (+) ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z 670,28 piki yerine, klorür içermeyen [M – Cl⁻ - H⁺] piki m/z 633,7 olarak %100 bağıl bollukla, klorür içermeyen [M - Cl⁻ + H⁺] piki m/z 635,7 olarak %80,16 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L¹ ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, C=N azotu ve ketonik C=O oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L¹ ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan 3,5-dimetilpiridinin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L¹ ligandı ve K¹ kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri 0,67 olarak hesaplanırken; K¹ kompleksinin TEAC değeri 0,86 olarak bulunmuştur.

1, 5, 10, 25 ve 50 µM konantrasyonlarda hazırlanan L¹ ligandı ve K¹ kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC₅₀ değerleri tablo 4.47’de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L¹ ligandının IC₅₀ değeri >50, HT-29 hücre hattında 6,5 ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K¹ kompleksinin IC₅₀ değeri 5,04 olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında 19,9 olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer 15,8 olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231 ve HUVEC hücre hattında kompleksleşme sonucunda sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı, HT-29 hücre hattında ise azaldığı görülmüştür.

5.1.2. K² Kompleksi

K² kompleksinin sentezi için L¹ ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve ¹H-NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K² kompleksinin sentezi, L¹ ligandı ve piridin yardımcı ligandının CuCl₂.2H₂O ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi

kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün etanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 10 gün sonunda koyu yeşil kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %49 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası 287°C olarak ölçüldü. Sentezlenen K² kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü azdır. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1656 cm⁻¹'de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1587 cm⁻¹'de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi (Kargar vd.,2021; Bikas vd., 2023) Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1656 cm⁻¹'den 1605 cm⁻¹'e, imin grubuna ait bandın ise 1587 cm⁻¹'den 1578 cm⁻¹'e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L¹ ligandında 1275 cm⁻¹'deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a; 2022b), kompleksleşmeyle birlikte 1301 cm⁻¹'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu 2814-3063 cm⁻¹ aralığındaki band yoğunluğunun, piridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür. 3335 cm⁻¹' de görülen pik, K² kristalinde de görüldüğü üzere, yapıda kalmış su ve metanolün -OH grubuna atfedilmiştir.

L¹ ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan π - π^* elektronik geçişlerine, 336 ve 363,5 nm'deki bantlar ise ligandın C=N ve C=O fonksiyonel gruplarındaki π - π^* , n- π^* elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K² kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla 333,5 ve 353 nm'de π - π^* , n- π^* elektronik geçişlerine ait iki band gözlemlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda 434 nm'de yeni bir bant ortaya çıkmıştır. Bu bant metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşimin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K² kompleksinin (+)ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z 692,28 piki yerine, [M - Cl⁻ - H⁺ - H₂O - MeOH] piki m/z 605,7 olarak %100 bağıl bollukla, [M - Cl⁻ +H⁺ - H₂O - MeOH] piki m/z 605,7 olarak %72,84 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L¹ ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, C=N azotu ve ketonik C=O oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L¹ ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan piridin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L^1 ligandı ve K^2 kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri 0,67 olarak hesaplanırken; K^2 kompleksinin TEAC değeri 0,81 olarak bulunmuştur.

1, 5, 10, 25 ve 50 μ M konstantrasyonlarda hazırlanan L^1 ligandı ve K^2 kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC50 değerleri tablo 4.47’de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L^1 ligandının IC50 değeri >50, HT-29 hücre hattında 6,5 ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K^2 kompleksinin IC50 değeri 27,2 olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında 18,9 olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer 27 olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231 ve HUVEC hücre hattında kompleksleşme sonucunda sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı, HT-29 hücre hattında ise azaldığı görülmüştür.

5.1.3. K^3 Kompleksi

K^3 kompleksinin sentezi için L^1 ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K^3 kompleksinin sentezi, L^1 ligandı ve 4-metilpiridin yardımcı ligandının $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 8 gün sonunda koyu yeşil kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %49 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası 227°C olarak ölçüldü. Sentezlenen K^3 kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü azdır. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1656 cm^{-1} ’de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1587 cm^{-1} ’de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi (Kargar vd., 2021; Bikas vd., 2023). Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1656 cm^{-1} ’den 1604 cm^{-1} ’e, imin grubuna ait bandın ise 1587 cm^{-1} ’den 1576 cm^{-1} ’e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L^1 ligandında 1275 cm^{-1} ’deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a;

2022b), kompleksleşmeyle birlikte 1303 cm^{-1} 'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu $2936\text{--}3059\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki band yoğunluğunun, 4-metilpiridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür.

L^1 ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm 'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan $\pi\text{--}\pi^*$ elektronik geçişlerine, 336 ve $363,5\text{ nm}$ 'deki bantlar ise ligandın $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{O}$ fonksiyonel gruplarındaki $\pi\text{--}\pi^*$, $n\text{--}\pi^*$ elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K^3 kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla $334,5$ ve 355 nm 'de $\pi\text{--}\pi^*$, $n\text{--}\pi^*$ elektronik geçişlerine ait iki band gözlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda $434,5\text{ nm}$ 'de yeni bir bant ortaya çıkmıştır. Bu bant metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşimin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K^3 kompleksinin (+)ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z $656,25$ piki yerine, $[\text{M} - \text{Cl}^- - \text{H}^+]$ piki m/z $619,7$ olarak %100 bağıl bollukla, $[\text{M} - \text{Cl}^- + \text{H}^+]$ piki m/z $621,7$ olarak %75,60 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L^1 ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, $\text{C}=\text{N}$ azotu ve ketonik $\text{C}=\text{O}$ oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L^1 ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan 4-metilpiridin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L^1 ligandı ve K^3 kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri $0,67$ olarak hesaplanırken; K^3 kompleksinin TEAC değeri $0,54$ olarak bulunmuştur.

$1, 5, 10, 25$ ve $50\text{ }\mu\text{M}$ konantrasyonlarda hazırlanan L^1 ligandı ve K^3 kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC_{50} değerleri tablo 4.47'de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L^1 ligandının IC_{50} değeri >50 , HT-29 hücre hattında $6,5$ ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K^3 kompleksinin IC_{50} değeri 24 olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında $25,2$ olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer $26,5$ olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231 ve HUVEC hücre hattında kompleksleşme sonucunda

sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı, HT-29 hücre hattında ise azaldığı görülmüştür.

5.1.4. K⁴ Kompleksi

K⁴ kompleksinin sentezi için L² ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve ¹H-NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K⁴ kompleksinin sentezi, L² ligandı ve 3,5-dimetilpiridin yardımcı ligandının CuCl₂.2H₂O ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 4 gün sonunda kahverengi kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %64 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası 235°C olarak ölçüldü. Sentezlenen K⁴ kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü ek çaba gerektirir ancak mümkündür. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1661 cm⁻¹'de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1590 cm⁻¹'de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi (Kargar vd., 2021; Bikas vd., 2023). Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1661 cm⁻¹'den 1607 cm⁻¹'e, imin grubuna ait bandın ise 1590 cm⁻¹'den 1581 cm⁻¹'e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L² ligandında 1276 cm⁻¹'deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a; 2022b), kompleksleşmeyle birlikte 1282 cm⁻¹'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu 2917-3085 cm⁻¹ aralığındaki band yoğunluğunun, 3,5-dimetilpiridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür.

L² ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan π - π^* elektronik geçişlerine, 336 ve 363,5 nm'deki bantlar ise ligandın C=N ve C=O fonksiyonel gruplarındaki π - π^* , n- π^* elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K⁴ kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla 333,5 ve 355 nm'de π - π^* , n- π^* elektronik geçişlerine ait iki band gözlemlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda 431 nm'de yeni bir bant ortaya çıkmıştır. Bu bant metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşiminin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K^4 kompleksinin (+)ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z 581,38 piki yerine, $[M - Cl^-]$ piki m/z 545,8 olarak %100 bağıl bollukla, $[M - Cl^- - 2H^+]$ piki m/z 543,8 olarak %92,15 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L^2 ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, C=N azotu ve ketonik C=O oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L^2 ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan 3,5-dimetilpiridinin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L^2 ligandı ve K^4 kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri 0,85 olarak hesaplanırken; K^4 kompleksinin TEAC değeri 0,56 olarak bulunmuştur.

1, 5, 10, 25 ve 50 μM konantrasyonlarda hazırlanan L^2 ligandı ve K^4 kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC50 değerleri tablo 4.47’de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L^2 ligandının IC50 değeri 26,8, HT-29 hücre hattında 11,4 ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K^4 kompleksinin IC50 değeri 5,1 olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında 9,05 olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer 21,2 olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231, HT-29 ve HUVEC hücre hatlarında kompleksleşme sonucunda sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı görülmüştür.

5.1.5. K^5 Kompleksi

K^5 kompleksinin sentezi için L^2 ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve 1H -NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K^5 kompleksinin sentezi, L^2 ligandı ve piridin yardımcı ligandının $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün etanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 13 gün sonunda koyu yeşil kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %47 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası 279°C olarak ölçüldü.

Sentezlenen K^5 kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü azdır. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1661 cm^{-1} 'de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1590 cm^{-1} 'de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi (Kargar vd., 2021; Bikas vd., 2023). Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1661 cm^{-1} 'den 1605 cm^{-1} 'e, imin grubuna ait bandın ise 1590 cm^{-1} 'den 1584 cm^{-1} 'e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L^2 ligandında 1276 cm^{-1} 'deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a; 2022b), kompleksleşmeyle birlikte 1302 cm^{-1} 'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu $2819\text{--}3024\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki band yoğunluğunun, piridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür. 3328 cm^{-1} 'de görülen pik K^5 kristalinde de görüldüğü üzere, yapıda kalmış su ve metanol grubunun $-\text{OH}$ 'ına atfedilmiştir.

L^2 ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm 'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan $\pi-\pi^*$ elektronik geçişlerine, 336 ve $363,5\text{ nm}$ 'deki bantlar ise ligandın $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{O}$ fonksiyonel gruplarındaki $\pi-\pi^*$, $n-\pi^*$ elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K^5 kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla 334 ve $355,50\text{ nm}$ 'de $\pi-\pi^*$, $n-\pi^*$ elektronik geçişlerine ait iki band gözlemlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda $431,50\text{ nm}$ 'de yeni bir band ortaya çıkmıştır. Bu band metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşiminin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K^5 kompleksinin (+)ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z $603,37$ piki yerine, $[\text{M} - \text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O} - \text{piridin}]$ piki m/z $470,5$ olarak %100 bağıl bollukla, $[\text{M} - \text{Cl}^- - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{piridin}]$ piki m/z $468,5$ olarak %88,88 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L^2 ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, $\text{C}=\text{N}$ azotu ve ketonik $\text{C}=\text{O}$ oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L^2 ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan piridin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L^2 ligandı ve K^5 kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri 0,85 olarak hesaplanırken; K^5 kompleksinin TEAC değeri 0,76 olarak bulunmuştur.

1, 5, 10, 25 ve 50 μ M konantrasyonlarda hazırlanan L^2 ligandı ve K^5 kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC50 değerleri tablo 4.47’de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L^2 ligandının IC50 değeri 26,8, HT-29 hücre hattında 11,4 ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K^5 kompleksinin IC50 değeri 4,9 olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında 24 olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer 18,2 olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231 ve HUVEC hücre hattında kompleksleşme sonucunda sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı, HT-29 hücre hattında ise azaldığı görülmüştür.

5.1.6. K^6 Kompleksi

K^6 kompleksinin sentezi için L^2 ligandı kullanıldı. Ligandın yapısı elementel analiz ile IR, UV-Görünür bölge ve 1H -NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

K^6 kompleksinin sentezi, L^2 ligandı ve 4-metilpiridin yardımcı ligandının $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ile metanol ortamında reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süreci ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon sonucunda elde edilen amorf ürün metanol/kloroform (1:1) karışımında kristallenmeye bırakıldı ve 7 gün sonunda koyu yeşil kristaller elde edildi. Bu reaksiyon, %49 verimle gerçekleşti ve elde edilen ürünün erime noktası $205^\circ C$ olarak ölçüldü. Sentezlenen K^6 kompleksi alkolde kolayca çözünürken; DMSO ve kloroformda çözünürlüğü azdır. Suda ise çözünmemektedir.

Bu ligandın IR spektrumu incelendiğinde, 1661 cm^{-1} ’de pirazolon halkasında bulunan siklik keto grubunun karakteristiği olan güçlü bir bant gözlemlendi (Alam ve Ahmed, 2023). 1590 cm^{-1} ’de gözlenen bir diğer band imin grubuna atfedildi. (Kargar vd., 2021; Bikas vd., 2023). Metal kompleksinin IR spektrumu değerlendirildiğinde, siklik keto grubuna ait bandın 1661 cm^{-1} ’den 1603 cm^{-1} ’e, imin grubuna ait bandın ise 1590 cm^{-1} ’den 1579 cm^{-1} ’e kaydığı görüldü. Bu kaymalar, siklik keto oksijenin ve azometin azotunun metal ile koordinasyon oluşturduğunu kanıtlamıştır. L^2 ligandında 1276 cm^{-1} ’deki C-O grubuna atfedilen band (Parvarinezhad, 2022a;

2022b), kompleksleşmeyle birlikte 1303 cm^{-1} 'ye kaymıştır. Alifatik ve aromatik C-H bantlarının bulunduğu $2943\text{-}3069\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki band yoğunluğunun, 4-metilpiridin yardımcı ligandının koordinasyona katılması ile birlikte arttığı görülmüştür.

L^2 ligandının UV-görünür bölge spektrumunda gözlemlenen 237 nm 'deki bant aromatik halkadan kaynaklanan $\pi\text{-}\pi^*$ elektronik geçişlerine, 336 ve $363,5\text{ nm}$ 'deki bantlar ise ligandın $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{O}$ fonksiyonel gruplarındaki $\pi\text{-}\pi^*$, $n\text{-}\pi^*$ elektronik geçişlerine atfedilmiştir. K^6 kompleksinin UV spektrumu incelendiğinde ise sırasıyla $333,50$ ve $357,50\text{ nm}$ 'de $\pi\text{-}\pi^*$, $n\text{-}\pi^*$ elektronik geçişlerine ait iki band gözlenmiş, bunun yanı sıra kompleksleşme sonucunda 429 nm 'de yeni bir band ortaya çıkmıştır. Bu band metal-ligand arasındaki yük-transfer etkileşimin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (Issa vd., 2005).

K^6 kompleksinin (+)ESI-MS spektrumu incelendiğinde, molekülün beklenen m/z $567,35$ piki yerine, $[\text{M} - \text{Cl}^-]$ piki m/z $531,8$ olarak %100 bağıl bollukla, $[\text{M} - \text{Cl}^- - 2\text{H}^+]$ piki m/z $529,8$ olarak %83,80 bağıl bollukla kaydedildi.

X-ışını kırınımı analizi sonuçlarına göre, yapıdaki L^2 ligandı deprotonize olmuş fenolik O atomu, $\text{C}=\text{N}$ azotu ve ketonik $\text{C}=\text{O}$ oksijen atomu üzerinden üç dişli ligand olarak davranmıştır. Kompleksin L^2 ligandı, Cl atomu ve ikincil ligand olarak kullanılan 4-metilpiridin N atomu üzerinden beş koordinasyonlu yapıda ve kare piramit geometride olduğu görüldü.

Sentezlenen L^2 ligandı ve K^6 kompleksinin troloksa eşdeğer antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ligandın TEAC değeri $0,85$ olarak hesaplanırken; K^6 kompleksinin TEAC değeri $0,82$ olarak bulunmuştur.

$1, 5, 10, 25$ ve $50\text{ }\mu\text{M}$ konantrasyonlarda hazırlanan L^2 ligandı ve K^6 kompleksinin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve sağlıklı hücre olarak HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Çalışmaya ait IC_{50} değerleri tablo 4.47'de verilmiştir. Buna göre, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde L^2 ligandının IC_{50} değeri $26,8$, HT-29 hücre hattında $11,4$ ve sağlıklı hücrede >50 olarak hesaplanmıştır. MDA-MB-231 hücre hattında K^6 kompleksinin IC_{50} değeri $18,6$ olarak hesaplanırken, HT-29 hücre hattında $25,2$ olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı hücre üzerinde bu değer 23 olarak bulunmuştur. Değerler karşılaştırıldığında MDA-MB-231 ve HUVEC hücre hattında kompleksleşme sonucunda

sitotoksik aktivitenin serbest liganda oranla arttığı, HT-29 hücre hattında ise azaldığı görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmasında iki adet 4-aminoantipirin türevi Schiff bazı ligandı L^1 ve L^2 sentezlenmiştir. Bu ligandların, piridin türevi ikincil ligandlar ve $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ tuzu varlığında 6 adet özgün geçiş metal kompleksi (K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , K^5 , K^6) elde edilmiştir. Elde edilen tüm bileşiklerin karakterizasyonu uygun spektroskopik teknikler (elementel analiz, UV-Görünür Bölge spektroskopisi, IR spektroskopisi, 1H -NMR spektroskopisi ve kütle spektroskopisi) kullanılarak gerçekleştirilmiş, sentezlenen tüm $Cu(II)$ komplekslerinin yapıları X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır. Komplekslerin kristal analizi sonucunda belirlenen molekül yapıları ile diğer spektroskopik yöntemlerden elde edilen veriler örtüşmektedir.

Tüm kompleks bileşikler, kare piramidal geometriye sahiptir. L^1 ve L^2 ligandları deprotonize olmuş fenolik O atomu, $C=N$ azotu ve ketonik $C=O$ oksijen atomu üzerinden 3 dişli ligand olarak davranmıştır ve tüm kompleks yapılarında ikincil ligand olarak piridin türevinin azot atomu ile $Cu(II)$ klorür den gelen bir Cl^- atomu, merkez metali bakır(II)'a koordine olarak, 5'li koordinasyon yapısı meydana getirmiştir.

CUPRAC yöntemi kullanılarak bileşiklerin troloksa eşdeğer antioksidan kapasiteleri (TEAC) belirlenmiştir. Bileşiklerin TEAC değerlerinin 1'in altında olduğu görülmüştür. L^1 ligandı kullanılarak elde edilen K^1 ve K^2 kompleksinin antioksidan kapasiteleri kompleksleşme ile artarken, L^2 ligandı kullanılarak elde edilen komplekslerin antioksidan kapasitelerinin kompleksleşme ile azaldığı görülmüştür.

Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri MDA-MB-231, HT-29 ve HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi ile değerlendirilmiştir. Bileşiklere ait IC_{50} değerleri, cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, L^1 ligandının MDA-MB-231 hücre hattına karşı IC_{50} değeri $50 \mu M$ 'ın üzerindeyken bu değer K^1 kompleksinde $5.04 \mu M$ 'a kadar düştüğü görülmüştür. Aynı hücre hattında L^2 ligandının IC_{50} değeri $26,8 \mu M$ iken bu ligand kullanılarak elde edilen K^4 kompleksinde bu değer $5,1 \mu M$ 'a ve K^5 kompleksinde $4.9 \mu M$ 'a düşmüştür. Aynı

hücre hattına karşı kullanılan cisplatinin IC50 değeri ise 4,1 μM 'dır. HT-29 hücre hattında ise L^1 ligandı, komplekslerden daha düşük IC50 değerine sahip olup (6.5 μM), kompleksleşmenin ardından sitotoksik aktivitenin azaldığı görülmüştür. Aynı hücre hattında L^2 ligandının IC50 değeri 11.4 μM 'dır ve bu ligand kullanılarak elde edilen K^4 kompleksinin IC50 değeri ligandından daha düşüktür (8.1 μM). HUVEC hücre hattında ise tüm bileşiklerin cisplatine oranla çok daha az toksik oldukları görülmüştür. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde K^1 , K^4 ve K^5 kompleksleri MDA-MB-231 hücre hattına karşı ve K^4 kompleksinin HT-29 hücre hattına karşı gösterdikleri yüksek sitotoksik aktivite nedeniyle kanser ilacı olarak önerilebilirler.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bu türden ligandlara ait geçiş metal komplekslerinin gösterdikleri yüksek sitotoksik aktivite nedeniyle, antikanser araştırmalarına katkı sağlayacakları düşünülmektedir.

Çalışmanın devamında hücre ölümünün nekrotik ya da apoptik yolla olduğunun araştırılması, mekanizmanın aydınlatılması için yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abou-Zied, H. A., Beshr, E. A., Hayallah, A. M., & Abdel-Aziz, M. (2023). Emerging Insights into Pyrazoline Motifs: A Comprehensive Exploration of Biological Mechanisms and Prospects for Future Advancements. *Journal of Molecular Structure*, 136807.
- Adithya Krishnan, M., Saranyaparvathi, S., Raksha, C., Vrinda, B., Girish, C. G., Kulkarni, N. V., & Kharisov, B. I. (2022). Transition Metal Complexes of 4-Aminoantipyrine Derivatives and Their Antimicrobial Applications. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 48(11), 696-724.
- Agarwal, R. C., Alpern, B., Carter, L., Gustavson, F. G., Klepacki, D. J., Lawrence, R., & Zubair, M. (1995). High-performance parallel implementations of the NAS kernel benchmarks on the IBM SP2. *IBM Systems Journal*, 34(2), 263-272.
- Agarwal, R. K., Dutt, P., & Prakash, J. (1992). Synthesis and characterization of thorium (IV) and dioxouranium (VI) complexes of 4-[N-(m-methoxybenzylidene) amino] antipyrine. *Polish Journal of Chemistry*, 66, 899-910.
- Al Zoubi, W., Al-Hamdani, A. A. S., & Kaseem, M. (2016). Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: a review. *Applied Organometallic Chemistry*, 30(10), 810-817.
- Alam, M. S., & Ahmed, J. U. (2023). Synthesis, crystal structure, biological evaluation, in silico ADME properties, enzymatic target prediction and molecular docking studies of pyrazolone-azomethine analogs. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136504.
- Alqaradawi, S. Y., & Elgemeie, G. H. (2004). Novel Mercaptopurine and Thioguanine Analogues: The Reaction of Dimethyl N-Cyanodithioiminocarbonate with Oxo-and Amino-diazoles. *Synthetic communications*, 34(5), 805-815.
- Alyaninezhad, Z., Bekhradnia, A., Gorji, R. Z., Arshadi, S., & Gorji, M. Z. (2023). Mercury (II) complex based on quinoxaline–aminoantipyrine: Synthesis, crystal structure, computational studies and anticancer activities evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1275, 134607.
- An Tang, H., Yang, S., & Dong Yang, R. (2003). A mild and efficient method of synthesis of a series of new multi-dentate ligands. *Synthetic communications*, 33(16), 2811-2815.
- Anupama, B., Aruna, A., Manga, V., Sivan, S., Sagar, M. V., & Chandrashekar, R. (2017). Synthesis, spectral characterization, DNA/protein binding, DNA cleavage, cytotoxicity, antioxidative and molecular docking studies of Cu (II) complexes containing Schiff base-bpy/phen ligands. *Journal of fluorescence*, 27, 953-965.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., & Karademir, S. E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(26), 7970-7981.
- APEX3, Bruker AXS Inc. Madison Wisconsin USA (2013).

- Bikas, R., Rashvand, M. H., Heydari, N., & Kozakiewicz-Piekarz, A. (2023). Dinuclear Zn (II) complexes with Schiff base ligands derived from 4-aminoantipyrine; crystal structure and catalytic activity in the synthesis of tetrazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1283, 135278.
- Binder, D., Noe, C. R., & Habison, G. (1979). Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 3. Mitt. Thienylpyrazolone. *Archiv der Pharmazie*, 312(10), 853-856.
- Chakraborty, N., Chakraborty, A., & Das, S. (2019). Schiff base derived from salicylaldehyde-based azo dye as chromogenic anionic sensor and specific turn-on emission sensor for cyanide ion. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(11), 2993-2999.
- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13926-13931.
- Chauhan, P., Mahajan, S., & Enders, D. (2015). Asymmetric synthesis of pyrazoles and pyrazolones employing the reactivity of pyrazolin-5-one derivatives. *Chemical communications*, 51(65), 12890-12907.
- Chen, B., Ye, W., Li, Z., Jin, S., Wang, J., Guo, M., & Wang, D. (2022). Structures of four organic acid-base adducts from 4-aminoantipyrine, 3, 5-dinitrobenzoic acid, anthranilic acid, 5-nitrosalicylic acid, and 1, 5-naphthalenedisulfonic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131602.
- Chumakova, L. Y., Demchenko, A. M., Krasovsky, A. N., Dolishnyak, T. V., & Lozinskii, M. O. (2003). Synthesis and Transformations of 3-Ethoxycarbonyl-2-(NR-thioureido) thiophenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39, 1002-1012.
- Cimarelli, C., Fratoni, D., Mazzanti, A., & Palmieri, G. (2011). Betti reaction of cyclic imines with naphthols and phenols—preparation of new derivatives of Betti's bases.
- Dick, J., Maurer, A., & Dick, P. W. (1971). Compounds of 4-aminophenazone with piperidine-4-phenyl carbonic acids. *Die Pharmazie*, 26(7), 439-440.
- Ebosie, N. P., Ogwuegbu, M. O., Onyedika, G. O., & Onwumere, F. C. (2021). Biological and analytical applications of Schiff base metal complexes derived from salicylidene-4-aminoantipyrine and its derivatives: A review. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(12), 3145-3175.
- Elgemeie, G. H., Elzanate, A. M., Elghandour, A. H., & Ahmed, S. A. (2002). Novel intramolecular cyclization of pyrazolone ketene S, N-acetals for the construction of methylsulfanylpirazolo-[4, 3-b] pyridines. *Synthetic Communications*, 32(22), 3509-3517.
- El-Sawaf, A. K., Hernández-Ortega, S., Valdés-Martínez, J., Swearingen, J. K., & West, D. X. (2003). Structural studies of N (4)-substituted thiosemicarbazones prepared from 4-formylantipyrine and a thiourea derived from 4-aminoantipyrine. *Journal of chemical crystallography*, 33, 105-112.

- El-Taweel, F. M., Ibrahim, D. A., & Hanna, M. A. (2001). Synthesis of some new quinoline derivatives: new routes to synthesize polysubstituted 2 (1H)-quinolone derivatives. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 140(5), 287-296.
- Eynde, J. J. V., & Fromont, D. (1997). MICROWAVE-MEDIATED SYNTHESIS OF IMINES FROM HETEROCYCLIC AMINES AND ALDEHYDES. *Bull. Soc. Chim. Belg*, 106, 3937397.
- Fabbrizzi, L. (2020). Beauty in chemistry: making artistic molecules with Schiff bases. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(19), 12212-12226.
- Farghaly, A. M., Hazzaa, A. A., Abouzeit-Har, M. S., & Sharabi, F. M. (1980). Non-steroidal anti-inflammatory agents. 4-[1-(3, 5-disubstituted-2-thio-thio-1, 3, 5-perhydrotriazinyl)]-2, 3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolones. *Die Pharmazie*, 35(10), 596-598.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* 45, 849–854.
- Fedotova, N. R., Litvinov, I. A., & Kataeva, O. N. (1996). Synthesis of new N-acylantipyrylureas and the crystal structure of N-benzoyl-N'-[4-(2, 3-dimethyl-1-phenylpyrazol-5-one)] urea. *Russian chemical bulletin*, 45, 403-406.
- Ghorab, M. M., El-Gazzar, M. G., & Alsaied, M. S. (2014). Synthesis, characterization and anti-breast cancer activity of new 4-aminoantipyrene-based heterocycles. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 7539-7553.
- Hu, J., Luo, Y., Hou, M., Qi, J. J., Liang, L. L., & Li, W. G. (2022). Synthesis, structure, and anticancer studies of Cu (II) and Ni (II) complexes based on (5-chlorosalicylaldehyde)-4-aminoantipyrene Schiff base. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(10), e6833.
- Iacopetta, D., Ceramella, J., Catalano, A., Saturnino, C., Bonomo, M. G., Franchini, C., & Sinicropi, M. S. (2021). Schiff bases: Interesting scaffolds with promising antitumoral properties. *Applied Sciences*, 11(4), 1877.
- Iakovidis, I., Delimaris, I., & Piperakis, S. M. (2011). Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. *Molecular biology international*, 2011.
- Ibrahim, S. A., Ragab, A., & El-Ghamry, H. A. (2022). Coordination compounds of pyrazolone-based ligand: Design, characterization, biological evaluation, antitumor efficiency, and DNA binding evaluation supported by in silico studies. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(2), e6508.
- Ikram, M., Rehman, S., Feroz, I., Khan, R., Sinnokrot, M. O., Subhan, F., ... & Schulzke, C. (2023). Synthesis, spectral, Hirshfeld surface analysis and biological evaluation of a Schiff base copper (II) complex: Towards a copper (II) based human anti-glioblastoma agent. *Journal of Molecular Structure*, 1278, 134960.
- Issa, R. M., Khedr, A. M., & Rizk, H. F. (2005). UV-vis, IR and ¹H NMR spectroscopic studies of some Schiff bases derivatives of 4-aminoantipyrene. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(1-3), 621-629.
- Junaid, H. M., & Batool, M. (2023). Optical chemosensing of arsenite and ferrum ions using 4-(Benzylideneamino)-1, 5-dimethyl-2-phenyl-1, 2-dihydropyrazol-3-one. *Chemical Papers*, 77(11), 7163-7172.

- Kamel, G. M., El-Khouly, M. E., Fayed, T. A., El-Kemary, M., & El-Nahass, M. N. (2024). Facile Synthesis of Highly Sensitive Hybrid Nanomaterial Modified with a Fluorescent Probe for Detection of Fe³⁺ Ions. *ChemistrySelect*, 9(2), e202303441.
- Kargar, H., Aghaei-Meybodi, F., Elahifard, M. R., Tahir, M. N., Ashfaq, M., & Munawar, K. S. (2021). Some new Cu (II) complexes containing O, N-donor Schiff base ligands derived from 4-aminoantipyrine: synthesis, characterization, crystal structure and substitution effect on antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry*, 74(9-10), 1534-1549.
- Khan, E. (2021). Pyridine derivatives as biologically active precursors; organics and selected coordination complexes. *ChemistrySelect*, 6(13), 3041-3064.
- Khunt, R., Datta, N., Bharmal, F., & Rarikh, A. (2001). Experimental and quantum chemical studies of quinolone. *Ind. Chem. Soc*, 78, 47.
- Kidwai, M., Mohan, R., Dave, B., & Venkataramanan, R. (2003). Synthesis of antifungal organomercurials in dry media.
- Kidwai, M., Rastogi, S., & Mohan, R. (2003). A novel route to the niementowski reaction. *Croatica chemica acta*, 76(4), 365-369.
- Knorr, L. (1883). Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2597-2599.,
- Knorr, L. (1884a). Einwirkung von acetessigester auf hydrazinchinizinderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17(1), 546-552.
- Knorr, L. (1884b). Ueber die Constitution der Chinizinderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17(2), 2032-2049.
- Li, J. P., Luo, Q. F., Wang, Y. L., & Wang, H. (2001). Solvent-Free Synthesis of Heterocyclic Thioureas Using Microwave Technology. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 48(1), 73-75.
- Li, Z. G., & Huang, R. Q. (2001). A convenient synthesis of α -ureidomethylphosphonates with heterocycle moiety. *Journal of Chemical Research*, 2001(11), 470-471.
- Lohar, S., Sahana, A., Banerjee, A., Banik, A., Mukhopadhyay, S. K., Sanmartin Matalobos, J., & Das, D. (2013). Antipyrine based arsenate selective fluorescent probe for living cell imaging. *Analytical chemistry*, 85(3), 1778-1783.
- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M. & Wood, P. A. (2020). *J. Appl. Cryst.* 53, 226-235.
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.
- Metwally, M. A., Bondock, S. A., El-Desouky, S. I., & Abdou, M. M. (2012). Pyrazol-5-ones: tautomerism, synthesis and reactions. *Int. J. Modern Org. Chem*, 1(1), 19-54.
- Mohamed, S. F., Shehab, W. S., Abdullah, A. M., Sliem, M. H., & El-Shwiniy, W. H. (2020). Spectral, thermal, antimicrobial studies for silver (I) complexes of pyrazolone derivatives. *BMC chemistry*, 14, 1-16.

- Montalvo-González, R., & Ariza-Castolo, A. (2003). Molecular structure of di-aryl-aldimines by multinuclear magnetic resonance and X-ray diffraction. *Journal of molecular structure*, 655(3), 375-389.
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55-63.
- Mustafa, G., Zia-ur-Rehman, M., Sumrra, S. H., Ashfaq, M., Zafar, W., & Ashfaq, M. (2022). A critical review on recent trends on pharmacological applications of pyrazolone endowed derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1262, 133044.
- Omidi, S., & Kakanejadifard, A. (2020). A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin. *RSC advances*, 10(50), 30186-30202.
- Orzalesi, G., Selleri, R., Caldini, O., & Mura, E. (1967). 2H-1, 3-benzoxazine derivatives of pharmaceutical significance. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 106(2), 88-93.
- Parvarinezhad, S., Salehi, M., & Kubicki, M. (2022a). Synthesis, characterization, spectral studies and evaluation of noncovalent interactions in co-crystal of μ -oxobridged polymeric copper (II) complex derived from pyrazolone by theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*, 1260, 132780.
- Parvarinezhad, S., Salehi, M., Eshaghi Malekshah, R., Kubicki, M., & Khaleghian, A. (2022b). Synthesis, characterization, spectral studies two new transition metal complexes derived from pyrazolone by theoretical studies, and investigate anti-proliferative activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(3), e6563.
- Přihoda, J., Zeman, A., & Herrmann, E. (1986). Darstellung neuer phosphorhaltiger Extraktionsmittel: N-(2, 3-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-A3-pyrazolin-4-yl)-amidophosphorsäuredibutylester. *Zeitschrift für Chemie*, 26(8), 301-302.
- Qin, W., Long, S., Panunzio, M., & Biondi, S. (2013). Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool. *Molecules*, 18(10), 12264-12289.
- Radhakrishnan, P. S., & Indrasenan, P. (1990). Synthesis and characterisation of some lanthanide nitrate and perchlorate complexes of 4-(pyridine-2'-carboxalidene) aminoantipyrine. *Journal of the Indian Chemical Society*, 67(3), 243-245.
- Raman, N., Johnson Raja, S., & Sakthivel, A. (2009). Transition metal complexes with Schiff-base ligands: 4-aminoantipyrine based derivatives—a review. *Journal of Coordination Chemistry*, 62(5), 691-709.
- Raman, N., Sobha, S., Selvaganapathy, M., & Mahalakshmi, R. (2012). DNA binding mode of novel tetradentate amino acid based 2-hydroxybenzylidene-4-aminoantipyrine complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96, 698-708.
- Ramesh, A., Pawar, R., Shyam, P., & Ramachandraiah, A. (2021). Synthesis, DFT calculations and biological activity of a new Schiff base of 4-aminoantipyrine and its Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes and crystal structure of the Schiff base. *Research on Chemical Intermediates*, 47, 4673-4697.
- Ravindran, R. (2004). Synthesis and characterisation of iron (III) complexes of 1, 2-dihydro-1-phenyl-2, 3-dimethyl-4-[2', 4'-pentanedione-3'-hydrazono] pyrazol-5-one.

- Remes, C., Paun, A., Zarafu, I., Tudose, M., Caproiu, M. T., Ionita, G., ... & Ionita, P. (2012). Chemical and biological evaluation of some new antipyrine derivatives with particular properties. *Bioorganic chemistry*, 41, 6-12.
- Rostom, S. A., El-Ashmawy, I. M., Abd El Razik, H. A., Badr, M. H., & Ashour, H. M. (2009). Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(2), 882-895.
- Rosu, T., Negoiu, M., Pasculescu, S., Pahontu, E., Poirier, D., & Gulea, A. (2010). Metal-based biologically active agents: Synthesis, characterization, antibacterial and antileukemia activity evaluation of Cu (II), V (IV) and Ni (II) complexes with antipyrine-derived compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 774-781.
- Rubtsov, A. E., & Zalesov, V. V. (2003). Synthesis and intramolecular cyclization of N-substituted 2-amino-4-aryl-4-oxo-2-butenic acids. *Russian journal of organic chemistry*, 39, 869-874.
- Sakthivel, A., Jeyasubramanian, K., Thangagiri, B., & Raja, J. D. (2020). Recent advances in Schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications. *Journal of Molecular Structure*, 1222, 128885.
- Sathya, V., Srinivasadesikan, V., Ming-Chang, L., & Padmini, V. (2023). Highly sensitive and selective detection of tryptophan by antipyrine based fluorimetric sensor. *Journal of Molecular Structure*, 1272, 134241.
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 131(1), 118-119.
- Shaikh, S., Dhavan, P., Singh, P., Uparkar, J., Vaidya, S. P., Jadhav, B. L., & Ramana, M. M. V. (2023). Design, synthesis and biological evaluation of novel antipyrine based α -aminophosphonates as anti-Alzheimer and anti-inflammatory agent. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(2), 386-401.
- Shekhar, S., Khan, A. M., Sharma, S., Sharma, B., & Sarkar, A. (2022). Schiff base metallodrugs in antimicrobial and anticancer chemotherapy applications: a comprehensive review. *Emergent Materials*, 5(2), 279-293.
- Sheldrick, G. M. Acta Cryst. 2015, C71, 3.
- Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2008, A64, 112.
- Shiju, C., Arish, D., Bhuvanesh, N., & Kumaresan, S. (2015). Synthesis, characterization, and biological evaluation of Schiff base-platinum (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 213-222.
- Singh, G., Saini, A., & Satija, P. (2022). Design and synthesis of 4-aminoantipyrine appended triazole linked bis-organosilane and their silica nanoparticles for selective recognition of Fe³⁺ ions. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131766.
- Singh, G., Satija, P., Singh, B., Sinha, S., Sehgal, R., & Sahoo, S. C. (2020). Design, crystal structures and sustainable synthesis of family of antipyrine derivatives: Abolish to bacterial and parasitic infection. *Journal of Molecular Structure*, 1199, 127010.

- Siva, V., Devi, A. C., Thangarasu, S., Viswanathan, T. M., Athimoolam, S., & Bahadur, S. A. (2022). Design, structural, DFT, molecular docking studies and biological evaluation of 4-aminiumantipyrine dihydrogenphosphate monohydrate. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131866.
- Soliman, R. (1981). Synthesis of 4-substituted phenazone derivatives with possible hypoglycemic activity.
- Sykula, A. D. A. (2018). Schiff bases as important class of pharmacological agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6, 989-1009.
- Tang, B. (2002). Study and Application of HRP-like Catalyst Copper 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde-2-aminothiazole {Cu II-(HNATS) 2. *Polish Journal of Chemistry*, 76(11), 1527-1535.
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The lancet*, 393(10172), 689-701.
- Tyagi, M., Chandra, S., Tyagi, P., Akhtar, J., Kandan, A., & Singh, B. (2017). Synthesis, characterization and anti-fungal evaluation of Ni (II) and Cu (II) complexes with a derivative of 4-aminoantipyrine. *Journal of Taibah University for Science*, 11(1), 110-120.
- Uddin, E., Bitu, N. A., Asraf, A., Hossen, F., Mohapatra, R. K., & Zahan, M. K. E. (2022). An Updated Perspective of Nano Schiff Base Complexes: Synthesis, Catalytic, Electrochemical, Optical, Crystalline Features and Pharmacological Activities. *Reviews and Advances in Chemistry*, 12(1), 57-95.
- Varvounis, G., Fiamegos, Y., & Pilidis, G. (2007). Pyrazol-3-ones. Part III: reactivity of the ring substituents. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 95, 27-141.
- Yoshioka, S., Ogata, H., Shibazaki, T., & Ejima, A. (1979). Oxidative degradation of sulpyrine by molecular oxygen. *Archiv der Pharmazie*, 312(2), 81-86.
- Zhao, Z., Dai, X., Li, C., Wang, X., Tian, J., Feng, Y., ... & Zheng, X. (2020). Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, 111893.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Zeynep Palaz YL tezi Tekrar

ORJİNALLİK RAPORU

% **17**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **11**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **5**

2

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

epdf.pub

İnternet Kaynağı

% **1**

4

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **1**

5

Güneş Süheyla Kürkçüoğlu, İlkan Kavlak, Biray
Kınık, Onur Şahin. "Experimental and
theoretical studies on the molecular
structures and vibrational spectra of cyanide
complexes with 1,2-dimethylimidazole:
[M(dmi)2Ni(μ-CN)4]n (M= Cu, Zn or Cd)",
Journal of Molecular Structure, 2020

Yayın

<% **1**

6

gcris.pau.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☐ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☒ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Zeynep PALAZ



KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

- ☐ Kurum izni gerekmektedir.
- ☒ Kurum izni gerekmemektedir.

Zeynep PALAZ

