

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YENİ OKSİM METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MURAT BİLTEKİN

AĞUSTOS 2015
MUĞLA

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ OKSİM METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MURAT BİLTEKİN

AĞUSTOS 2015

MUĞLA

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

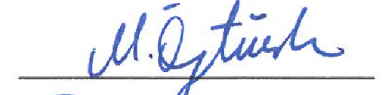
MURAT BİLTEKİN tarafından hazırlanan **YENİ OKSİM METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİ** başlıklı tezinin, 31/08/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Doç. Dr. Mehmet ÖZTÜRK (Jüri Başkanı)

Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

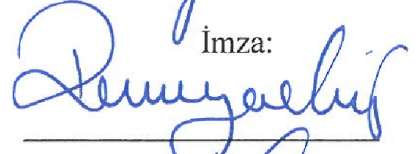
İmza:



Prof. Dr. Ramazan GÜP (Danışman)

Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Yrd. Doç. Dr. Nursabah SARIKAVAKLI (Üye)

Anorganik Kimya Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın

İmza:

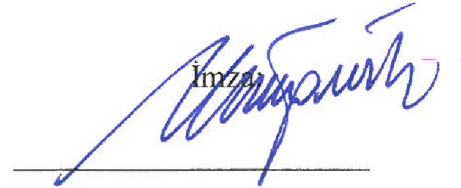


ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Mehmet UĞURLU

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

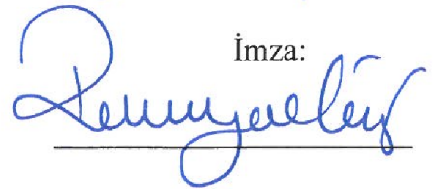
İmza:



Prof. Dr. Ramazan GÜP

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

İmza:



Savunma Tarihi: 31/08/2015

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

Murat BİLTEKİN

31/08/2015



ÖZET
YENİ OKSİM METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİ

Murat BİLTEKİN

Yüksek Lisans Tezi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan GÜP

Ağustos 2015, 131 sayfa

Bu çalışmada 4-hidroksi asetofenon bileşiğinden yola çıkılarak karboksilik asit içeren iki yeni oksim ligandı ve bunların suda çözülebilen binükleer ve polimerik Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları elementel analiz, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, TGA, UV-vis, SEM-EDS ve XRD çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

Karakterize edilen ligand ve komplekslerin DNA bağlanma etkileşimleri UV-absorbsiyon ve viskozimetri ölçümleriyle belirlenmiştir. Bağlanma sonuçları, tüm bileşiklerin DNA'ya oyuktan bağlandığını göstermektedir. Bileşikler arasında en yüksek bağlanma aktivitesini $9,57 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bağlanma sabitiyle $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi göstermiştir.

Bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile kesme aktiviteleri yatay jel elektroforez yöntemiyle oksidatif ve hidrolitik olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kesme reaksiyonlarına inkübasyon süresi ve konsantrasyonun etkisi incelenmiştir. Genel olarak kesme aktivitelerinin konsantrasyona ve inkübasyon sürelerine bağlı olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin oksidatif ajan varlığında ve yokluğunda etkili DNA kesme aktivitesi gösterdikleri gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksim, Dioksim, Geçiş Metali, Kompleks, DNA Etkileşim

ABSTRACT
NEW OXIME METAL COMPLEXES SYNTHESIS, CHARACTERIZATION
AND IDENTIFICATION OF DNA INTERACTIONS

Murat BİLTEKİN

Master of Science (M.Sc.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan GÜP

August 2015, 131 pages

In this study, two new oxime ligands bearing carboxylic acid group and water-soluble polymeric and binuclear Cu(II) and Ni(II) complexes of these ligands were synthesized by using 4-hydroxyacetophenone as the starting material. Structural characterization of the synthesized ligands and their complexes was conducted by elemental analysis, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, TGA, UV-Vis, SEM-EDS and XRD studies.

DNA binding interactions of each characterized ligands and complexes were investigated by UV absorption and viscosity measurements. It has been concluded from the results of binding assays, binding of all compounds to DNA occurs within the groove. Among the investigated compounds, the highest binding activity was obtained for $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ complex with a binding constant of $9,57 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$.

Oxidative and hydrolytic DNA cleavage activities of the compounds using pBR322 plasmid were examined by horizontal gel electrophoresis technique. Moreover, effects of incubation time and concentration on cleavage reactions were also investigated. It was stated that cleavage activities depend on concentration and incubation time in general. The compounds show effective DNA cleavage activity both in the presence and absence of an oxidative agent.

Keywords: Oxime, Dioxime, Transition Metals, Complex, DNA-Interaction

ÖNSÖZ

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

Tez çalışmam boyunca yardımlarından dolayı danışmam hocam Prof. Dr. Ramazan GÜP'e saygılarımı sunarım. Ayrıca çalışmalarım boyunca katkı ve önerileri ile destek olan hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent KIRKAN ve laboratuvar arkadaşlarım doktora öğrencisi Cansu GÖKÇE, yüksek lisans öğrencileri Oktay ERER ve Elif Eda ŞENGÜL ve yüksek lisans mezunu Tolga TEKİN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bu tez çalışması, BAP-2013/169 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının bir bölümü, TÜBİTAK-TBAG 112T315 numaralı Tübitak Projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Murat Biltekin

Ağustos 2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxii
1.GİRİŞ	1
1.1 Oksim	3
1.1.1 Yapı ve Özellikleri.....	3
1.1.2 Oksimlerin İsimlendirilmesi	4
1.1.3 Oksimlerin Geometrik İzometrasyonu	6
1.1.4. Çeşitli Mono Oksim Ligantları	7
1.1.4.1 Karbonil oksimler	7
1.1.4.2 Nitrozofenonlar (Guinonmonooksimler).....	8
1.1.4.3 İminoksimler.....	8
1.1.4.4 Piridinoksimler.....	9
1.1.4.5 Hidroksioksimler	10
1.1.5 Çeşitli Dioksim Ligantları	10
1.1.5.1 Halkasal dioksimler	11
1.1.5.2 Halkasal olmayan dioksimler.....	11
1.1.6 Oksimlerin Elde Edilmesi.....	12
1.1.6.1 Aldehit ve ketonların hidroksilaminle reaksiyonu sonucu oksim eldesi	12
1.1.6.2 Primer aminlerin yükseltgenmesinden oksim eldesi	12
1.1.6.3 Nitrosolama reaksiyonu sonucu oksim eldesi	13
1.1.6.4 Ketiminlerin hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu oksim eldesi.....	13
1.1.6.5 Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesinden oksim eldesi.....	13
1.1.6.6 Nitriloksit katılması ile oksim eldesi	14
1.1.6.7 Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonu sonucu oksim eldesi.....	14
1.1.6.8 Olefinlere NOCl katılması ile oksim eldesi.....	15
1.1.6.9 Aktif hidrojen gibi davranan karbonun nitrolanması ile oksim eldesi	15

1.1.6.10 Grignard ayıraçlarına konjüge baz nitro bileşiklerinin katılması ile oksim eldesi	15
1.1.6.11 Fumarik asit ile friedel-crafts tipi reaksiyonlar yoluyla oksim eldesi	16
1.1.6.12 Disiyan-N-Oksit katılmasıyla oksim eldesi	16
1.1.6.13 Budish reaksiyonu (metal varlığında oksidatif nitrolama yöntemiyle) oksim eldesi	17
1.1.6.14 Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi	17
1.1.7. Oksimlerin reaksiyonları	18
1.1.7.1. Oksimlerin indirgenmesi	18
1.1.7.2. Oksimlerin yükseltgenmesi	19
1.1.7.3. Oksimlere ısı ve ışık etkisi	19
1.1.7.4. Oksimlere asitlerin etkisi	20
1.1.7.5. Beckmann çevrimi reaksiyonu	20
1.1.7.6. Açılma reaksiyonları	21
1.1.7.7. Alkilme reaksiyonları	21
1.1.7.8. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları	22
1.1.8. Oksimlerin spektroskopik özellikleri	22
1.1.8.1. UV-Vis özellikleri	22
1.1.8.2. Infrared (FT-IR) özellikleri	23
1.1.8.3. ¹ H-NMR özellikleri	24
1.1.8.4. ¹³ C-NMR özellikleri	24
1.1.9 Oksim Kompleksleri	25
1.1.10. Oksimlerin kullanım alanları	29
1.2 Metaller ve Biyolojik Aktiviteleri	31
1.2.1 Cu (Bakır)	31
1.2.2 Nikel (Ni)	32
1.3 DNA	35
1.3.1 DNA'nın Yapısı	35
1.3.2 DNA'nın özellikleri	37
1.4 DNA Bağlanma ve Kesme	41
1.4.1 DNA Bağlanma	41
1.4.2 DNA Kesme	48
1.4.3 DNA Etkileşimleri Metal, Ligand Etkisi	50
1.3.3.1 Metal iyonları	50

1.3.3.2 Ligand etkisi	50
1.4. Literatür Özeti	52
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	58
2.1. Materyal.....	58
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	58
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	58
2.2. Deneysel Bölüm	59
2.2.1. Oksim Sentezi	59
2.2.2. Kompleks Sentezi	61
2.2.3. DNA Kesme Deneyleri.....	62
2.2.4. DNA Bağlanma Deneyleri.....	64
2.2.4.1. DNA Bağlanma UV Absorpsiyon Titrasyon Deneyleri.....	64
2.2.4.2. DNA Bağlanma Viskozimetri Deneyleri.....	65
3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR.....	67
3.1. Erime Noktası, Renk ve Verim	67
3.2. Magnetik Süsseptibilite	68
3.3. Elementel Analiz	69
3.4. Termogravimetrik Analiz (TGA)	70
3.5. Powder – XRD Spektrumları	71
3.6. SEM–EDS Analizleri	71
3.7. Spektral Analiz	74
3.7.1. FT-IR Spektrumları	74
3.7.2. ¹ H-NMR Spektrumları.....	76
3.7.3. ¹³ C-NMR Spektrumları.....	77
3.7.4. UV-Vis Spektrumları.....	78
3.8. DNA Kesme Sonuçları.....	79
3.9. DNA Bağlanma Sonuçları.....	92
3.9.1. UV Absorpsiyon Titrasyon Bağlanma Sonuçları	92
3.9.2. Viskozimetri Bağlanma Sonuçları.....	98
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	103
KAYNAKLAR	105
EKLER.....	118
EK A: II Bileşiğinin IR Spektrumu	118
EK B: H ₂ L ¹ Bileşiğinin IR Spektrumu	118

EK C: H_3L^2 Bileşiminin IR Spektrumu	119
EK Ç: $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin IR Spektrumu	119
EK D: $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin IR Spektrumu.....	120
EK E: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Bileşiminin IR Spektrumu.....	120
EK F: $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ Bileşiminin IR Spektrumu.....	121
EK G: H_2L^1 Bileşiminin ^1H MNR Spektrumu.....	121
EK H: H_3L^2 Bileşiminin ^1H MNR Spektrumu.....	122
EK I: H_2L^1 Bileşiminin ^{13}C MNR Spektrumu	122
EK İ: H_2L^1 Bileşiminin UV-vis Spektrumu.....	123
EK J: H_3L^2 Bileşiminin UV-vis Spektrumu	123
EK K: $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin UV-vis Spektrumu	124
EK L: $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin UV-vis Spektrumu	124
EK M: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Bileşiminin UV-vis Spektrumu.....	125
EK N: $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ Bileşiminin UV-vis Spektrumu	125
EK O: $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin XRD Spektrumu.....	126
EK Ö: $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin XRD Spektrumu	126
EK P: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Bileşiminin XRD Spektrumu	127
EK R: $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ Bileşiminin XRD Spektrumu.....	127
EK S: $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin TGA Eğrisi	128
EK Ş: $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ Bileşiminin TGA Eğrisi	128
EK T: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Bileşiminin TGA Eğrisi	129
EK U: $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ Bileşiminin TGA Eğrisi.....	129
ÖZGEÇMİŞ.....	130

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Bazı vic-Dioksimlerin pKa değerleri	4
Çizelge 1.2. Oksim ve oksim eterlerin ¹³ C-NMR değerleri (ppm)	25
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri	67
Çizelge 3.2. Sentezlenen komplekslerin magnetik moment değerleri	69
Çizelge 3.3. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları	69
Çizelge 3.4. Sentezlenen bileşiklerin bazı karakteristik FT-IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	76
Çizelge 3.5. Sentezlenen ligantların bazı karakteristik ¹ H-NMR değerleri (δppm)...	77
Çizelge 3.6. Sentezlenen ligandın bazı karakteristik ¹³ C-NMR değerleri (δppm).....	78
Çizelge 3.7. Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumu verileri	79
Çizelge 3.8. Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA bağlanma verileri	97
Çizelge 3.9. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların maksimum konsantrasyonda (η/ η ⁰) ^{1/3} değerleri.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Mono ve <i>vic</i> -Dioksim	3
Şekil 1.2. Benzaldoksim ve ketoksim syn ve anti formları.....	5
Şekil 1.3. <i>vic</i> -Dioksim syn-, amphi-, anti- formları.....	5
Şekil 1.4. Oksim izomerleri	6
Şekil 1.5. Syn-benzaldoksim'in HCl ile oluşan anti-benzaldoksim dönüşümü	7
Şekil 1.6. Karbonil oksim	7
Şekil 1.7. Karbonil oksim metal kompleksi.....	8
Şekil 1.8. Guinonmonoksimler	8
Şekil 1.9. İminoksim	9
Şekil 1.10. İminoksim metal kompleksi.....	9
Şekil 1.11. Piridinoksim metal kompleksi	9
Şekil 1.12. Hidroksioksim metal kompleksi	10
Şekil 1.13. Dioksim anti-, amphi- nikel kompleksi	11
Şekil 1.14. Halkasal dioksim örnekleri	11
Şekil 1.15. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile oksim reaksiyonu	12
Şekil 1.16. Primer aminlerin yükseltgenme ile oksim oluşumu	12
Şekil 1.17. Nitrosolama reaksiyonu	13
Şekil 1.18. Ketiminlerden hidroksil amin ile oksim sentezi	13
Şekil 1.19. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi	14
Şekil 1.20. Nitriloksitlere mono ve diamin katılması ile monoamidoksim oluşumu.	14
Şekil 1.21. Kloralhidrat'a hidroksilamin reaksiyonu	14
Şekil 1.22. Olefinlere NOCl katılması	15
Şekil 1.23. Nitrolama reaksiyonu.....	15

Şekil 1.24. Konjüge baz nitro katılma reaksiyonu	16
Şekil 1.25. Friedel-Crafts tipi reaksiyon yolu	16
Şekil 1.26. Siyonogen-di-N-oksit ile oksim eldesi	16
Şekil 1.27. Budish reaksiyonu ile oksim eldesi	17
Şekil 1.28. Siklohekzanon ile metilnitrit'ten dioksim eldesi	17
Şekil 1.29. Keton grubu korunarak gerçekleştirilen nitrosoloma reaksiyonu	18
Şekil 1.30. Oksimlerin İndirgenmesi	18
Şekil 1.31. Oksimlerin yükeltgenmesi	19
Şekil 1.32. Oksimlere ısı ve ışık etkisi	19
Şekil 1.33. Oksimlere asitlerin etkisi	20
Şekil 1.34. Beckman çevrimi reaksiyonu	20
Şekil 1.35. Açılleme reaksiyonları	21
Şekil 1.36. Alkilleme reaksiyonları	21
Şekil 1.37. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları	22
Şekil 1.38. Çeşitli metal-oksim bağ oluşum olasılıkları	26
Şekil 1.39. Oksim-metal kompleksinde oluşan hidrojen köprüleri	27
Şekil 1.40. vic-Dioksimin anti formlarının Ni(II) kompleksi	28
Şekil 1.41. Nikelle oluşan temas sonucu "Hassaslaşma" ve "Alerjik" safhanın ortaya çıkmasının şematik gösterimi	34
Şekil 1.42. DNA' nın sırası ile A, B ve Z formları	37
Şekil 1.43. DNA sarmalının yapısı, baz çiftleri ve şeker-fosfat omurgası	38
Şekil 1.44. DNA'da bulunan minor ve major oyuklar	39
Şekil 1.45. DNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazları	39
Şekil 1.46. Guanin-Sitozin ve Adenin-Timin arasındaki hidrojen bağları	40
Şekil 1.47. DNA'ya nonkovalent bağlanma türleri	42
Şekil 1.48. DNA'ya elektrostatik olarak bağlanma modeli	42
Şekil 1.49. DNA oyuğa bağlanma aktivitesi gösteren distamycin ve netropsin	43

Şekil 1.50. DNA'nın minör ve major oyuğana bağlanma modeli.....	43
Şekil 1.51. İnterkalasyon ile DNA'ya bağlanma modeli	44
Şekil 1.52. Cis-platin DNA etkileşimi sonucu DNA omurgasında meydana gelen hasar	45
Şekil 1.53. Oksim grubu içeren Ru(II) kompleksi	52
Şekil 1.54. Oksim içerikli ligandın kompleksi.....	52
Şekil 1.55. Oksim içerikli homo di nükleer Cu (II) kompleksi.....	53
Şekil 1.56. –orto substitue aromatik oksim içeren Cu (II) kompleksi	54
Şekil 1.57. Oksim içerikli heteronükleer Cu(II) ve Ni (II) kompleksi.....	54
Şekil 1.58. Oksim içerikli Ni (II) kompleksi	55
Şekil 1.59. Oksim içerikli Cu (II) kompleksi.....	55
Şekil 1.60. Yapısında DMSO içeren oksim türevi Cu(II) kompleksi	56
Şekil 1.61. Yapısında DMSO içeren oksim türevi Cu(II) kompleksi	57
Şekil 1.62. Oksim içerikli schiff bazı ligandının dinükleer Cu(II) kompleksi.....	57
Şekil 2.1. 2-(4-asetilfenoksi) asetik asit (II) bileşiğinin sentez reaksiyonu	60
Şekil 2.2. H_2L^1 ligandının sentez reaksiyonu.....	60
Şekil 2.3. H_3L^2 ligandının sentez reaksiyonu.....	61
Şekil 2.4. $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ kompleksinin tahmini yapısı	61
Şekil 2.5. $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ kompleksinin tahmini yapısı.....	61
Şekil 2.6. $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ kompleksinin tahmini yapısı	62
Şekil 2.7. $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ kompleksinin tahmini yapısı	62
Şekil 3.1. $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin SEM görüntüsü	72
Şekil 3.2. $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu.....	72
Şekil 3.3. $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin SEM görüntüsü	72
Şekil 3.4. $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu	73
Şekil 3.5. $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ bileşiğinin SEM görüntüsü.....	73
Şekil 3.6. $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu.....	73

Şekil 3.7. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin SEM görüntüsü	74
Şekil 3.8. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu	74
Şekil 3.9. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.....	81
Şekil 3.10. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $\text{H}_2\text{L}^1 + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.....	81
Şekil 3.11. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.....	82
Şekil 3.12. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol....	82
Şekil 3.13. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.....	82

Şekil 3.14. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol. ... 83

Şekil 3.15. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: H_2L^1 (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: H_2L^1 (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: H_2L^1 (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: H_2L^1 (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol. 83

Şekil 3.16. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 (25 μM) + DNA, Lane 2: H_2L^1 (50 μM) + DNA, Lane 3: H_2L^1 (75 μM) + DNA, Lane 4: H_2L^1 (100 μM) + DNA, Lane 5: H_2L^1 (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol..... 83

Şekil 3.17. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol. 84

Şekil 3.18. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol. 84

Şekil 3.19. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5:

$[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol. 84

Şekil 3.20. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.. 85

Şekil 3.21. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + Metil Yeşili, Lane 2: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + DAPI, Lane 3: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + NaN_3 , Lane 4: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + KI, Lane 5: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + DMSO, Lane 6: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + Katalaz, Lane 7: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + SOD, Lane 8: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 , Lane 9: DNA kontrol..... 85

Şekil 3.22. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA+ Metil Yeşili, Lane 2: H_2L^1 + DNA + DAPI, Lane 3: H_2L^1 + DNA + NaN_3 , Lane 4: H_2L^1 + DNA + KI, Lane 5: H_2L^1 + DNA + DMSO, Lane 6: H_2L^1 + DNA + Katalaz, Lane 7: H_2L^1 + DNA + SOD, Lane 8: H_2L^1 + DNA, Lane 9: DNA kontrol..... 85

Şekil 3.23. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + Metil Yeşili, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + DAPI, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + NaN_3 , Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + KI, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + DMSO, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + Katalaz, Lane 7: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 + SOD, Lane 8: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + H_2O_2 , Lane 9: DNA kontrol. 86

Şekil 3.24. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA+ Metil Yeşili, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + DAPI, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + NaN_3 , Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ + DNA + KI, Lane 5:

[Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + DMSO, Lane 6:
 [Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + Katalaz, Lane 7:
 [Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + SOD, Lane 8:
 [Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA, Lane 9: DNA kontrol. 86

Şekil 3.25. [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 75 µM konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + Metil Yeşili, Lane 2: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + DAPI, Lane 3: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + NaN₃, Lane 4: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + KI, Lane 5: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + DMSO, Lane 6: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + Katalaz, Lane 7: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂ + SOD, Lane 8: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + H₂O₂, Lane 9: DNA kontrol. 87

Şekil 3.26. [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 75 µM konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA+ Metil Yeşili, Lane 2: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + DAPI, Lane 3: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + NaN₃, Lane 4: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + KI, Lane 5: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + DMSO, Lane 6: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + Katalaz, Lane 7: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA + SOD, Lane 8: [Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O + DNA, Lane 9: DNA kontrol..... 87

Şekil 3.27. H₃L² Ligandının pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 1 h, Lane 2: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 2 h, Lane 3: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 3 h, Lane 4: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 4 h, Lane 5: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 5 h, Lane 6: H₃L² + DNA + H₂O₂ + 6 h, Lane 7: DNA kontrol. 88

Şekil 3.28. H₃L² Ligandının pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H₃L² + DNA + 1 h, Lane 2: H₃L² + DNA + 2 h, Lane 3: H₃L² + DNA + 3 h, Lane 4: H₃L² + DNA + 4 h, Lane 5: H₃L² + DNA + 5 h, Lane 6: H₃L² + DNA + 6 h, Lane 7: DNA kontrol..... 88

Şekil 3.29. [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA +

H₂O₂ + 1 h, Lane 2: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + H₂O₂ + 2 h, Lane 3: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + H₂O₂ + 3 h, Lane 4: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + H₂O₂ + 4 h, Lane 5: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + H₂O₂ + 5 h, Lane 6: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + H₂O₂ + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.
..... 88

Şekil 3.30. [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 1 h, Lane 2: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 2 h, Lane 3: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 3 h, Lane 4: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 4 h, Lane 5: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 5 h, Lane 6: [Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O + DNA + 6 h, Lane 7: DNA kontrol..... 89

Şekil 3.31. [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 1 h, Lane 2: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 2 h, Lane 3: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 3 h, Lane 4: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 4 h, Lane 5: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 5 h, Lane 6: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + H₂O₂ + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.
..... 89

Şekil 3.32. [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O Kompleksinin pH:7,6 ve 100 µM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 1 h, Lane 2: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 2 h, Lane 3: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 3 h, Lane 4: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 4 h, Lane 5: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 5 h, Lane 6: [Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O + DNA + 6 h, Lane 7: DNA kontrol. 89

Şekil 3.33. H₃L² Ligandının pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H₃L² (25 µM) + DNA + H₂O₂, Lane 2: H₃L² (50 µM) + DNA + H₂O₂, Lane 3: H₃L² (75 µM) + DNA + H₂O₂, Lane 4: H₃L² (100 µM) + DNA + H₂O₂, Lane 5: H₃L² (200 µM) + DNA + H₂O₂, Lane 6: DNA kontrol. 90

Şekil 3.34. H₃L² Ligandının pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H₃L² (25 µM) + DNA, Lane 2: H₃L² (50 µM) + DNA, Lane 3: H₃L² (75 µM) +

DNA, Lane 4: H_3L^2 (100 μM) + DNA, Lane 5: H_3L^2 (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.....	90
Şekil 3.35. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.....	90
Şekil 3.36. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.....	91
Şekil 3.37. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.....	91
Şekil 3.38. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.....	91
Şekil 3.39. H_2L^1 ligandının UV-vis DNA bağlanma grafiği.....	95
Şekil 3.40. H_3L^2 ligandının UV-vis DNA bağlanma grafiği.....	95
Şekil 3.41. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği.....	96
Şekil 3.42. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği.....	96

Şekil 3.43. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği ..	97
Şekil 3.44. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği ...	97
Şekil 3.45. H_2L^1 ligandının viskozite sonuçları	99
Şekil 3.46. H_3L^2 ligandının viskozite sonuçları	99
Şekil 3.47. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları.....	100
Şekil 3.48. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları	100
Şekil 3.49. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları	101
Şekil 3.50. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları.....	101

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

β	Beta
α	Alfa
%	Yüzde
λ	Dalga boyu
$\Delta\lambda$	Dalga boyundaki değişim
δ	Kimyasal kayma
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
$\text{\AA}$	Angström
K_b	Bağlanma sabiti
ppm	Milyonda bir parçacık/partikül
nm	Nanometre
% inh.	Yüzde inhibisyon
% H	Yüzde hipokromizm
μ_B	Bileşiğin magnetik moment değeri
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
T_m	Ergime Sıcaklığı
ϵ_a	Absorbansın bileşik konsantrasyonuna oranı
ϵ_f	Serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
ϵ_b	tam bağlı haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
$\pi \rightarrow \pi^*$	π molekül orbitalinden π^* antibağ molekül orbitaline geçiş
$n \rightarrow \pi^*$	n molekül orbitalinden π^* antibağ molekül orbitaline geçiş
A	Adenin
G	Guanin
C	Sitozin
T	Timin
U	Urasil

DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
CT-DNA	Calf Thymus – deoksiribonükleik asit
MLTC	Metal ligand yük transfer
NMR	Nükleer manyetik rezonans
IR	Infrared
UV-vis	Ultraviyole visible
TGA	Termogravimetrik analiz
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
EDS	Enerji dağılım spektroskopisi
XRD	x-ışını dağılımı
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
THF	Tetrahidrofuran
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
TBE	Tris-Borik Asit-EDTA
Tris	(tris-hidroksimetil)-aminometan
EB	Etidyum Bromür
MG	Metil Yeşili
DAPI	4',6-diamidino-2-fenilindol

1.GİRİŞ

Organik ve inorganik bileşiklerin birleşmesi ile meydana gelen koordinasyon bileşikleri, bu iki bilim dalı arasındaki sınırında ortadan kaldırılmasını sağlamıştır. Bir metal iyonun, elektron verici bir bileşik ile bağ oluşturması ile oluşan yeni maddeler, bunların konfigürasyonları, yapılarının belirlenmesi, ve uygulama alanlarının araştırılması bu bilim dalının araştırma konuları arasındadır.

Anorganik Kimya'nın en hızlı gelişen bilim dalı koordinasyon kimyasıdır. Bu gelişmenin önemli bir nedeni, deneylerin ortaya koyduğu çok sayıdaki verinin yorumlamasını mümkün kılan teorilerin ortaya çıkması ve sayılarının fazlalığı, yapıları, renkleri, manyetik özellikleri ve kimyasal tepkimeleri nedeniyle anorganik kimyada çok önemli olup, geniş çok geniş kullanım alanlarının olmasıdır.

Bir çeşit koordinasyon bileşiği olan oksim kompleksleri; koordinasyon bileşikleri içinde ayrı bir öneme sahiptir. L. Tschugaeff, (1907) yılında dimetilglioksimin Ni(II) iyonları ile verdiği reaksiyonları inceleyerek oksim kompleksleri konusundaki çalışmaların başlamasını sağlamıştır. Ligand olarak kullanılabilen bu maddelerin, geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleksler ve bu komplekslerin değişik özellikleri günümüze kadar sürekli incelenmiştir (Özcan ve Mirzaoğlu, 1988; Karataş vd., 1991).

Oksim kimyasının çekici hale gelmesi bu bileşikleri ticari bakımdan da önemli bir konuma getirmiştir. Bu bileşiklerin tarım sektöründen parfüm endüstrisine kadar çok geniş bir kullanılma alanları vardır. Son yıllarda ise anti kanser etki gösterdiklerinin belirlenmesi bu bileşikler üzerindeki çalışmaların yaygınlaşmasına neden olmuştur.

DNA (Deoksiribonükleik asit), tüm canlı organizmaların ve bazı virüslerin canlılık işlevlerinin devamı ve biyolojik olarak gelişim gösterebilmeleri için gerekli olan genetik bilgiyi taşır (Hershey ve Chase 1952). Bu yüzden de antikanser, antibiyotik, antiviral, antifungal ve benzer ilaçlar için DNA hedef olarak seçilmiş ve bu

alışmalar sonucunda DNA'ya bağlanarak etki eden pek çok ilaç geliştirilmiş ve çok sayıda bileşik tanımlanmıştır. Küçük moleküllerin DNA'ya bağlanma çalışmaları ilaç-DNA etkileşimlerini anlamak, klinik uygulamalar için yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi ve nükleik asit yapılarının duyarlı kimyasal problemlerinin geliştirilmesi alanlarında çok kullanışlıdır. Çünkü antikanser ve antibiyotik ilaçlarının hücre içi hedeflerinin büyük bir çoğunluğu DNA'dır. Küçük moleküllu bileşikler biyoteknolojide, nanoteknolojide, tedaviye yönelik uygulamalarda ve nükleik asit konformasyonlarının çalışmasında çok değerli araçlar olabilir (Friedman vd., 1992; Sitalani vd., 1992).

İlaç sanayi ve biyoteknoloji sektörü için yapay nükleazların geliştirilmesi çok önemlidir. DNA'ya spesifik bir bölgesinden bağlanmak veya hidrolitik yada oksidatif olarak kesmek yeni antimikrobiyal ilaçların ve kemoterapi ajanların geliştirilmesinde çok büyük katkı sağlamaktadır. Küçük geçiş metal kompleksleri bu amaç için uygun bileşiklerdir. Özellikle cisplatin kemoterapi ajanı (Aris vd., 2007) olarak kullanılması ve 1,10-fenatrolin'in Cu(II) kompleksinin DNA ile yüksek etkileşiminin gösterdiğinin belirlenmesi (Kumar vd., 2008) ve benzer bileşiklerinde aynı etkiyi göstermesi bu tip çalışmalar üzerindeki ilginin artmasına neden olmuştur.

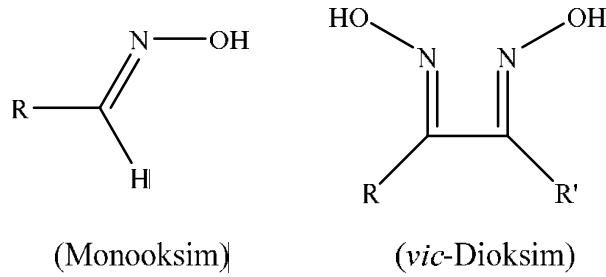
Bu tez çalışmasında biyolojik öneme sahip, ucuz, kolay koordinasyona girebilen ve vücut için zararlı olmayan geçiş metalleri (Cu(II) ve Ni(II)) ile farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahip oksim ligantlarının koordinasyon bileşiklerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılarak literatüre katkı yapılması amaçlanmıştır. Yapıları aydınlatılan bu bileşiklerin in vitro şartlarında DNA bağlanma ve kesme etkileşimleri incelenerek bileşiklerin DNA aktiviteleri belirlenmiştir.

1.1 Oksim

1.1.1 Yapı ve Özellikleri

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan ve $-C=N-OH$ grubu taşıyan maddelere oksi-imin kelimelerinin kısaltılmasıyla oluşan “oksim” adı verilmiştir.

Oksim terimi genel bir adlandırma olup basitçe aldehit ve ketonların hidroksilaminle bir kondenzasyon ürünü olarak tanımlanabilir. Organik bir molekülde, oksim grubu sayısına göre; mono, di, tri ve tetra oksimler olabilmesine rağmen, koordinasyon kimyasında, ligand olarak en çok monooksimler ve vic-dioksimler kullanılmaktadır. Oksimler yaygın olarak O ve/veya N atomlarından farklı yollarla merkez atoma bağlanabilen çok yönlü ligandlar olarak tanımlanırlar (Ramadan vd., 1997).



Şekil 1.1. Mono ve vic-Dioksime

Oksimler genel olarak renksiz, orta derecede erime noktasına sahip organik maddeler olup sudaki çözünürlükleri orta derecededir. Molekül ağırlıkları da küçük olanlar dikkate değer derecede uçucudurlar (Singh vd., 1978; Köksal, 1999). Oksimler çok kararlı olmalarına rağmen, uzun süre ısı ve ışık etkisiyle karbonil ve azotlu organik maddelere bozunabilirler.

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

Basit oksimlerin pKa'ları 10-12 değerleri arasındadır. Vic-dioksimler ise monooksimlerden daha asidiktir ve pKa'ları 7-10 arasında değişir. Çünkü vic-dioksim bileşiklerinde, C=N-OH grupları, komşu karbonlara takılı durumdadır. Bazı vic-dioksimlerin pKa değerleri, Çizelge 1.1.'de görülmektedir (Dede, 2007).

Çizelge 1.1. Bazı vic-Dioksimlerin pKa değerleri

Bileşik	pKa
<i>Dihidroksiglioksim</i>	6.81
<i>Difenilglioksim</i>	8.50
<i>Glioksim</i>	8.88
<i>Dimetilglioksim</i>	10.14

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

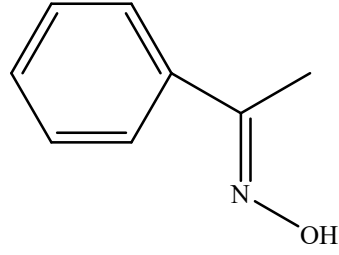
Alfred Werner, Haltzsch ile yaptığı doktora çalışmasında, oksimlerde izomerler gözlenmesinin nedenini, C=N grubuna çeşitli grupların bağlanmasından doğan farklı uzaysal düzenlenmeler olduğu görüşünü ortaya atmıştır (Ungnade vd., 1963).

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

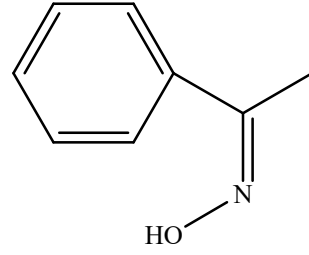
1.1.2 Oksimlerin İsimlendirilmesi

Organik kimyada genel kullanılan cis- ve trans- terimleri yerine oksimlerde syn- ve anti- terimleri kullanılmaktadır. Bu adlandırmada aldoksimler için syn- formunda, H atomu ve -OH grubu molekül düzleminin aynı tarafında bulunurlar. Bu iki grup, molekül düzleminin farklı tarafında bulunduğunda ise anti- formdadır. syn-ketoksimlerde, -OH grubu ile isminden önce söylenilen alkil grubu molekül

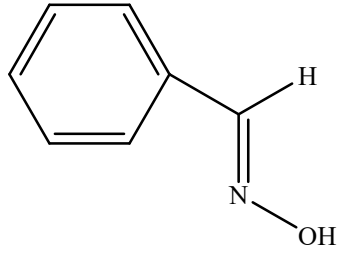
düzleminin aynı tarafındadır. anti- ketoksimlerde ise bu gruplar molekül düzleminin farklı taraflarında bulunurlar (Köksal, 1999).



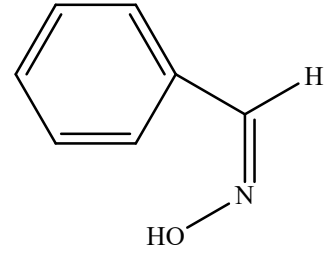
syn-1-Etilbenzen-1-oksım



anti-1-Etilbenzen-1-oksım



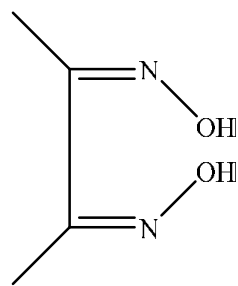
syn-Benzaldoksım



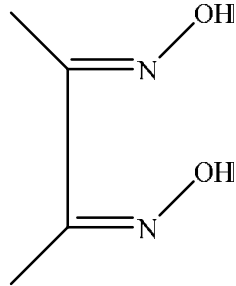
anti-Benzaldoksım

Şekil 1.2. Benzaldoksım ve ketoksım syn ve anti formları

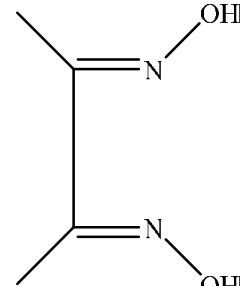
vic-Dioksımlerde ise bu ekler, OH gruplarının birbirine göre pozisyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974). Şekil 1.3.'de sırasıyla syn-, amphi- ve anti- formları görölmektedir.



syn-



amphi-

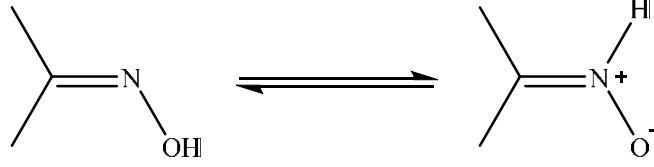


anti-

Şekil 1.3. vic-Dioksım syn-, amphi-, anti- formları

1.1.3 Oksimlerin Geometrik İzometrasyonu

Oksimler, genel olarak aşağıda gösterilen iki yapı arasında denge halinde bulunurlar (Singh vd., 1978).



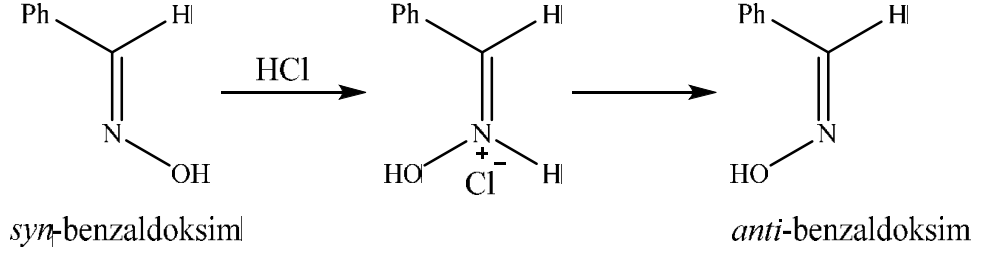
Şekil 1.4. Oksim izomerleri

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

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

Çok sayıda aromatik aldehit ve keton oksimlerin geometrik izomerleri izole edilip karakterize edilmiştir. Bu izomerlerin çoğu birbirine dönüşebilir. Aldoksimleri izomerizasyon ısıları 0,5-5 kcal/mol arasında değişir (Singh vd., 1978). İzomerizasyon ısıları arasındaki fark yapılarına bağlı olarak değişir. Geometrik izomeriye sahip oksimlerin konfigürasyon problemleri uzun süre aydınlatılamamıştır. Fiziksel yöntemlerin gelişmesinden önce ketoksimlerin teşhisi yalnızca Beckman Çevrilmesi ile yapıliyordu. Bu bilgilerin yetersizliği uzun süre yanlış kabullere yol açmış ve bu da ketoksimlerin konfigürasyonlarının yanlış aydınlatılmasına sebep olmuştur. Reaksiyon mekanizmaları konusunda ilk ciddi çalışma, 1921 yılında Meisenheimer tarafından yapılmıştır. Spektroskopik yöntemlerle daha az şüpheli oksim konfigürasyonları çıkarılmış ve reaksiyon şartlarında birbirine dönüşümü

incelenmiştir. Stereo izomerlerinin birbirine dönüşümü ile ilgili literatürde karşılaşılan en önemli husus, farklı geometrik izomerizasyonun tuz oluşum ara basamağı üzerinden meydana geldiği tespit edilmiştir (Kaya, 2003).



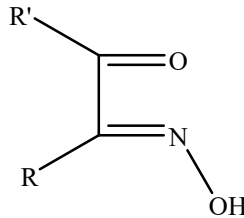
Şekil 1.5. Syn-benzaldoksım'in HCl ile oluşan anti-benzaldoksım dönüşümü

Syn- ve amphi- izomerleri HCl ile reaksiyona girerek anti- izomerlerinin hidroklorürlerini oluşturmaktadırlar.

1.1.4. Çeşitli Mono Oksim Ligantları

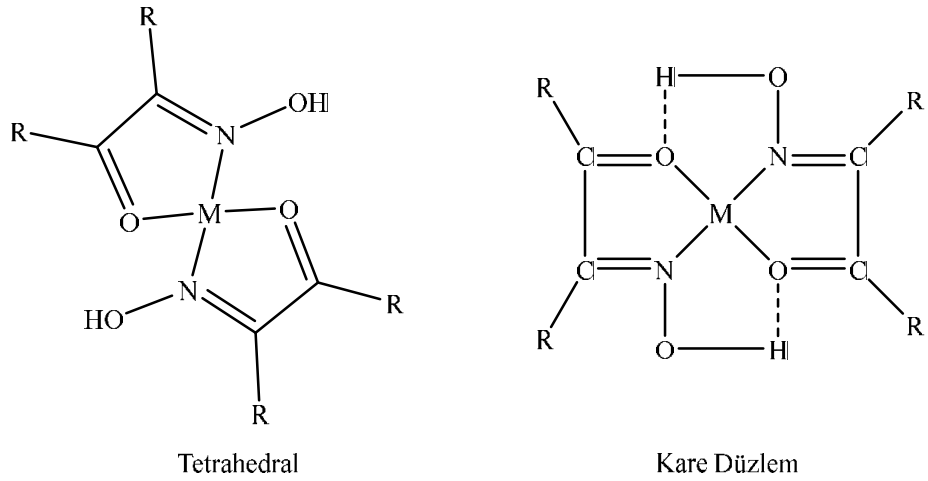
1.1.4.1 Karbonil oksimler

Bu bileşiklerde komşu karbon üzerinde oksim karbonili bulunur (Theodore vd., 1994).



Şekil 1.6. Karbonil oksim

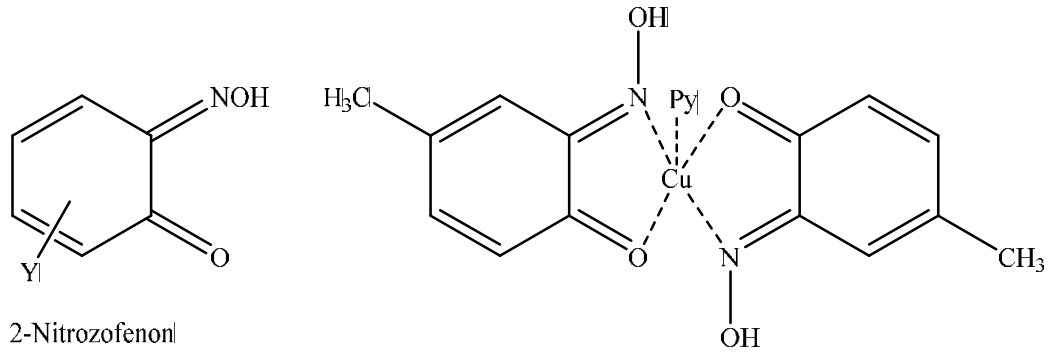
Karbonil oksimler geçiş metalleri ile (LH)₂M şeklinde kompleksler oluşturabilirler. Bu kompleksler genellikle kare düzlem veya tetrahedral yapıdadır.



Şekil 1.7. Karbonil oksim metal kompleksi

1.1.4.2 Nitrozofenonlar (Guinonmonooksimler)

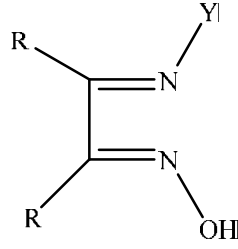
Halkalı yapıda olan nitrofenonlar Cu(II) ile tetrahedral yapıda bileşikler oluşturabilirler. Ancak ortamda pridin bulunması halinde oluşan kompleks kare piramidal yapıdadır. Ni(II) ile ise dimerik yapıda kompleks oluşturur (Schmidt, 1984).



Şekil 1.8. Guinonmonooksimler

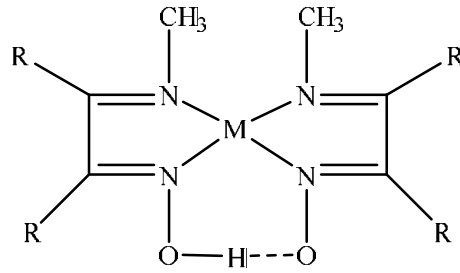
1.1.4.3 İminoksimler

İminoksimler içerdikleri verici (donör) grup sayısına bağlı olarak metal iyonlarına iki, üç veya dört dişli ligantlar halinde bağlanarak kompleksler oluşturabilirler. Bağlanma imin üzerindeki Y grubuna göre değişiklik gösterir (Gnichtel ve Möller, 1981).



Şekil 1.9. İminoksim

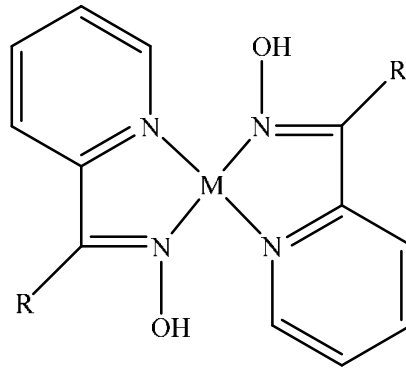
Molekülde Y: CH₃ ise ligand iki dişli olarak davranır ve metal atomuna N üzerinden bağlanır (Migrdichian, 1957).



Şekil 1.10. İminoksim metal kompleksi

1.1.4.4 Piridinoksimler

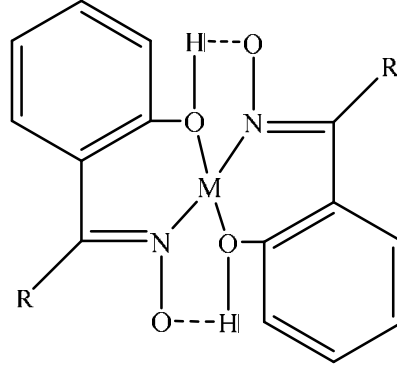
Bu tür ligantlarda metale bağlanma halkada bulunan ve oksim grubundaki azotlar üzerinden olur (Schmidt, 1984).



Şekil 1.11. Piridinoksim metal kompleksi

1.1.4.5 Hidroksioksimler

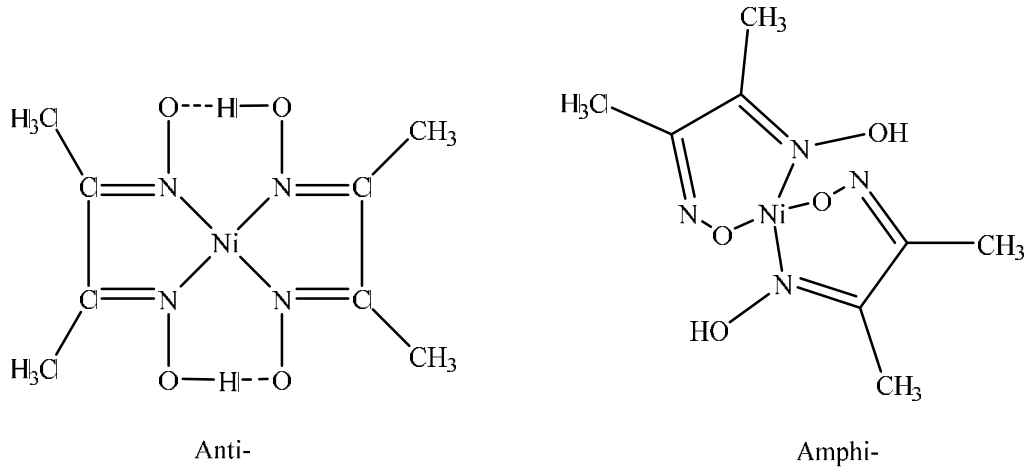
Bu tip oksimler iki dişli olarak davranırlar, metallere oksijen ve azot atomları üzerinden bağlanırlar (Schmidt, 1984).



Şekil 1.12. Hidroksioksim metal kompleksi

1.1.5 Çeşitli Dioksim Ligantları

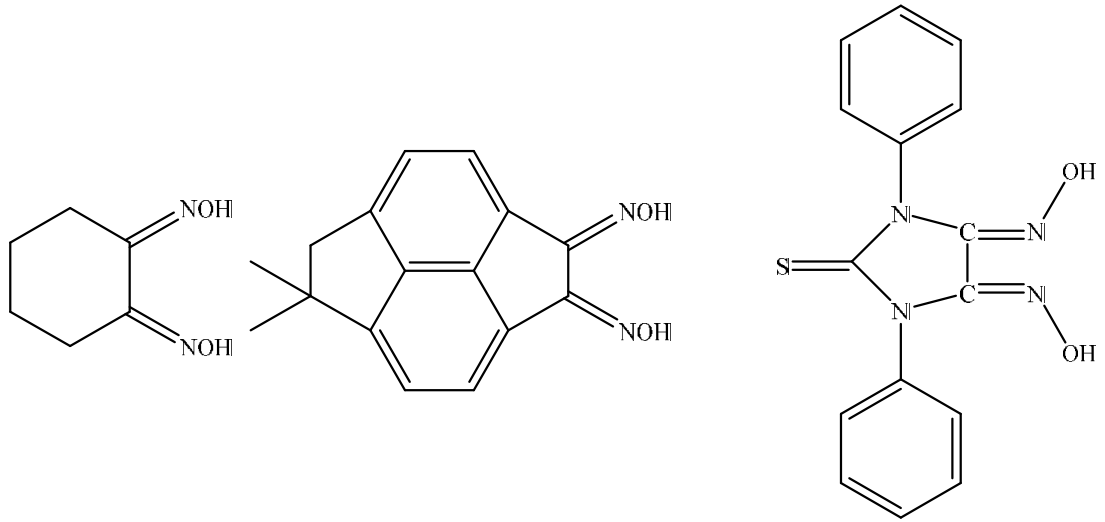
Dioksimler; yapılarında iki tane "-C=NOH" grubu bulunduran bileşiklere genel olarak bu isim verilmektedir. Dioksimlerin metallerle olan koordinasyonu, dioksimin anti veya amphi durumunda olmasına göre farklı veya aynı verici atomlar üzerinden gerçekleşebilir. Ligantların anti-formundan sentezlenen Ni(II) kompleksleri genellikle kırmızı renkli ve kare düzlemdir. Amphi-dioksimlerden sentezlenen Ni(II) kompleksinde metale N ve O atomları üzerinden bağlanır ve sarı-yeşil renkte kompleks oluşturur. Dioksimler üzerine çalışmalar ilk olarak 1905 yılında Tschugaff'ın nikel dimetilglioksimi sentezlemesi ile başlamıştır (Gnichtel ve Möller, 1981; Macit, 1996).



Şekil 1.13. Dioksim anti-, amphi- nikel kompleksi

1.1.5.1 Halkasal dioksimler

Bu tür bileşikler halka üzerinde birbirine komşu iki adet oksim grubu bulundurlar (Serin ve Gök, 1994).



Şekil 1.14. Halkasal dioksim örnekleri

1.1.5.2 Halkasal olmayan dioksimler

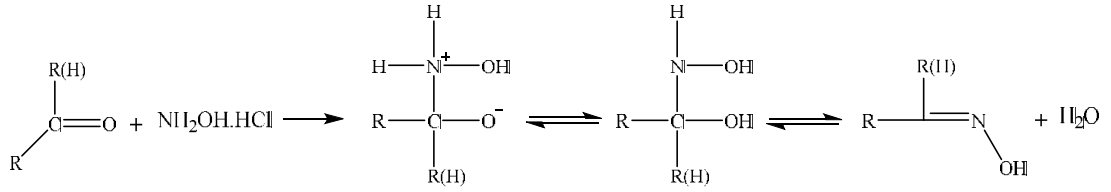
Bu bileşikler monoklorogliksim veya diklorogliksimin NH_2 , SH ve -OH gibi grupları içeren bileşiklerle reaksiyona girmesi sonucunda elde edilebilirler.

1.1.6 Oksimlerin Elde Edilmesi

Oksim oluşumu sırasında reaksiyon ortamının pH'ı çok önemlidir. Reaksiyon hızı çözelti pH'ına bağlı olarak incelendiğinde nötral pH'ya yakın yerde reaksiyon hızının maksimum olduğu gözlenir (Nakamura vd., 1979). Zor çözünen ketonlardan oksim sentezinde ise hem baz hem de çözücü görevini piridin yapar (Gül ve Bekaroğlu, 1982). Oksimlerin birçok sentez yöntemleri vardır. Bu yöntemlerin bir kısmı aşağıda genel olarak açıklanmıştır.

1.1.6.1 Aldehit ve ketonların hidroksilaminle reaksiyonu sonucu oksim eldesi

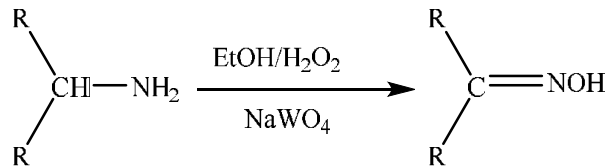
Oksimler en genel olarak aldehit ve ketonların hidroksilaminle olan reaksiyonundan elde edilmektedir. Reaksiyon sulu alkollü ortamda, oda sıcaklığından kaynama sıcaklığına kadar çeşitli sıcaklıklarda ve optimum pH'larda gerçekleştirilir. Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterildiği gibi gerçekleşmektedir (Smith, 1966; Müller vd. 1968; Grundmann ve Grünanger, 1971; Oskay, 1975; Köksal, 1999).



Şekil 1.15. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile oksim reaksiyonu

1.1.6.2 Primer aminlerin yükseltgenmesinden oksim eldesi

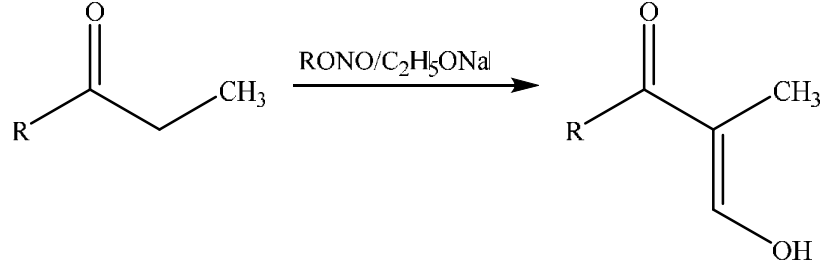
Primer aminler, sodyum tungstat varlığında, alkollü ortamda hidrojen peroksit ile yükseltgenerek oksimlere dönüşürler.



Şekil 1.16. Primer aminlerin yükseltgenme ile oksim oluşumu

1.1.6.3 Nitrosolama reaksiyonu sonucu oksim eldesi

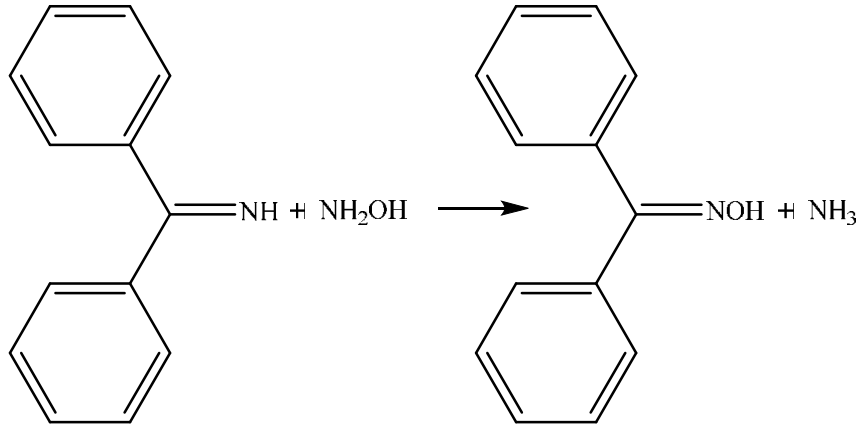
Bu yöntem özellikle α -ketoksimlerin hazırlanmasında oldukça kullanışlıdır. Aktif metilen gruplu bileşikler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilir (Müller vd., 1968; Grundmann ve Grünanger, 1971).



Şekil 1.17. Nitrosolama reaksiyonu

1.1.6.4 Ketiiminlerin hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu oksim eldesi

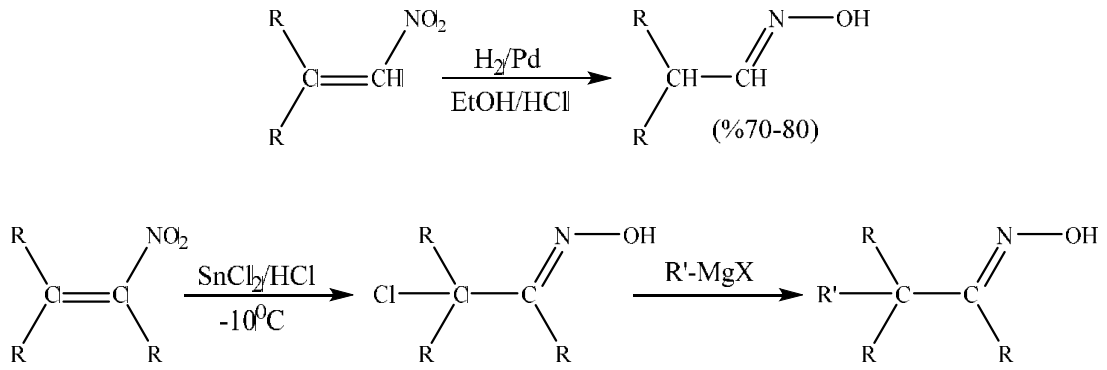
Oksimlerin ketiiminlerden eldesi ketonlara göre daha kolay şartlarda gerçekleştirilebilirler (Kurtoğlu, 1999).



Şekil 1.18. Ketiiminlerden hidroksil amin ile oksim sentezi

1.1.6.5 Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesinden oksim eldesi

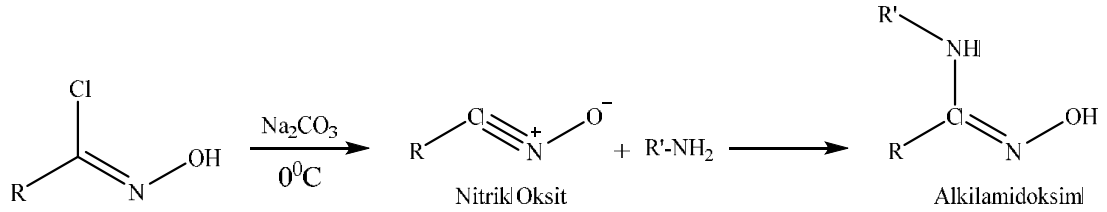
Bu yöntemde indirgenme işleminde kalay klorür, alüminyum amalgamı, sodyum amalgamı, sodyum, alkol ve çinko indirgeme aracı olarak kullanılır. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi aşağıda gösterilmektedir.



Şekil 1.19. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi

1.1.6.6 Nitriloksit katılması ile oksim eldesi

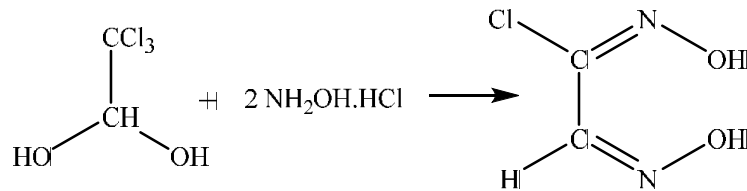
Oksimlerin monoklorürlerinin soğukta ve bazık ortamdaki reaksiyonundan nitril oksitler elde edilir. Bunlar çözelti ortamında kararlıdır ve oldukça aktif maddelerdir. Nitril oksitlerin çözeltilerine mono ve diaminlerin katılmasıyla monoamidoksimler sentezlenir (Grundman ve Grunanger, 1971).



Şekil 1.20. Nitriloksitlere mono ve diamin katılması ile monoamidoksim oluşumu

1.1.6.7 Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonu sonucu oksim eldesi

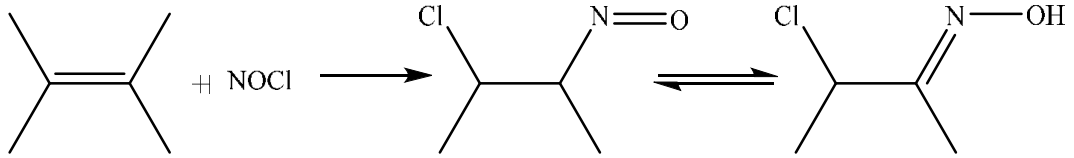
vic-Dioksimlerin önemli bir üyesi olan kloroglioksimler, kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonundan elde edilir (Gök, 1981; Uçan, 2002).



Şekil 1.21. Kloralhidrat'a hidroksilamin reaksiyonu

1.1.6.8 Olefinlere NOCl katılması ile oksim eldesi

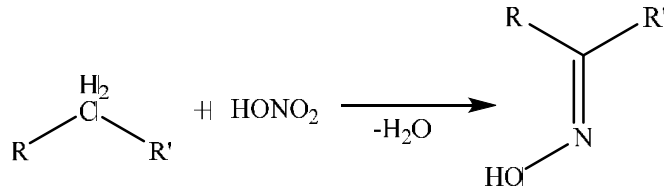
Olefinlere NOCl katılması ile oluşan ilk ürün β -halonitrozo bileşiktir, fakat bu yalnızca birbirini izleyen C ve N atomları varlığında ve H atomu olmadığında stabildir. Eğer oksijene bağlı H atomu var ise nitrozo bileşiği oksime tautomerize olur (Constantinos vd. 2005).



Şekil 1.22. Olefinlere NOCl katılması

1.1.6.9 Aktif hidrojen gibi davranan karbonun nitrolanması ile oksim eldesi

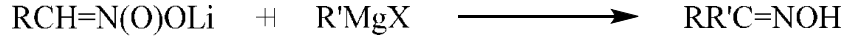
Bir A grubuna komşu olan C atomu (A: CO-OR', CHO, COR', CONR'₂, COO⁻, CN, NO₂, SOR', SO₂OR', SO₂NR'₂ ya da benzer gruplar) nitrik asit ya da alkil nitratlarla nitrolanabilir. Oluşan ilk ürün C-Nitrozo bileşiktir fakat hidrojen tautomerizasyonu olmadığı sürece bu ürün stabildir. Eğer hidrojen tautomerizasyonu var ise ürün oldukça stabil oksimdir (Constantinos vd., 2005).



Şekil 1.23. Nitrolama reaksiyonu

1.1.6.10 Grignard ayıraçlarına konjüge baz nitro bileşiklerinin katılması ile oksim eldesi

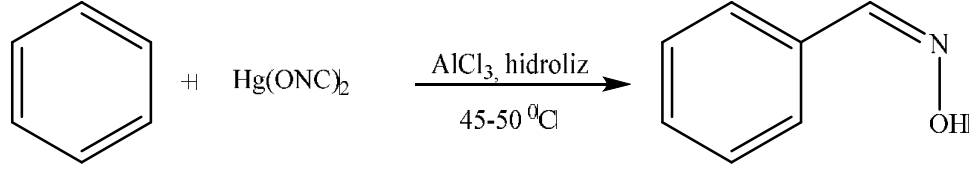
Grignard ayıraçlarına konjüge baz nitro bileşikleri (nitro bileşiklerinin BuLi ile muamele edilmesiyle elde edilir) ile ClCH=NMe₂⁺Cl⁻'de reaksiyona sokulması sonucu oksim elde edilir (Constantinos vd., 2005).



Şekil 1.24. Konjüge baz nitro katılma reaksiyonu

1.1.6.11 Fumarik asit ile friedel-crafts tipi reaksiyonlar yoluyla oksim eldesi

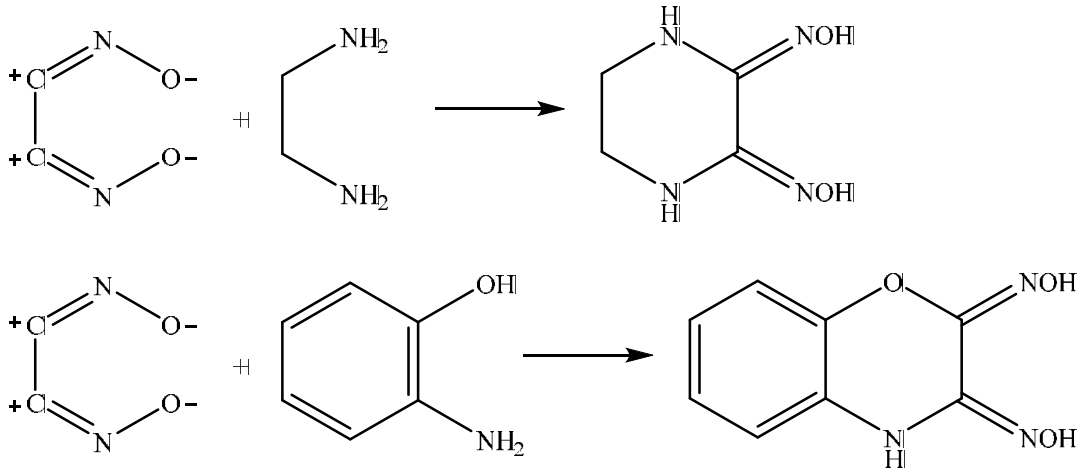
Bu yöntem oksim eldesi için en direk yöntem olmasına rağmen ihtiyaç duyulan reaktiflerin çokluğundan dolayı pek tercih edilmez (Gümüş ve Ahsen, 2001).



Şekil 1.25. Friedel-Crafts tipi reaksiyon yolu

1.1.6.12 Disiyan-N-Oksit katılmasıyla oksim eldesi

Bu yöntem, dioksimlerin elde edilmesi için çok kullanışlı fakat tehlikeli bir yöntemdir. Grundman ve arkadaşları tarafından aminlere ve 1,2-diaminlere siyonojen-di-N-oksit katılmasından süstitüe amin oksimler elde edilmiştir (Grundman vd., 1965). Siyonojen-di-N-oksit'in etilendiamin ve o-aminofenol arasındaki reaksiyon Şekil 1.26.'da gösterilmektedir.

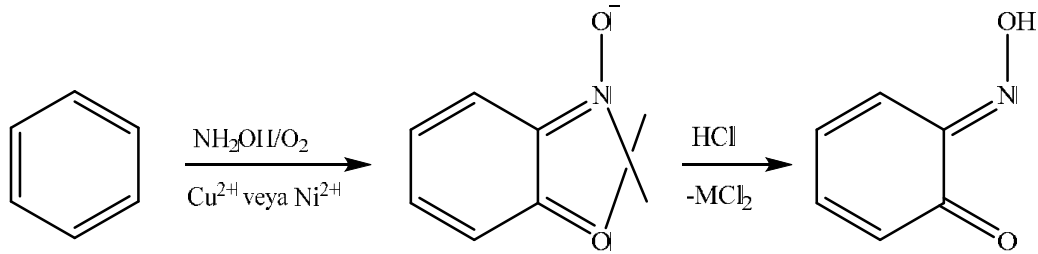


Şekil 1.26. Siyonogen-di-N-oksit ile oksim eldesi

Bu reaksiyonlar diklorglioksimin metilen klorür, kloroform, tolüen gibi çözücülerdeki süspansiyonunun 0 °C'nin altında 1N Na₂CO₃ çözeltisi ile reaksiyonundan elde edilen disiyan-di-N-oksit çözeltisinin -10 °C'de söz konusu maddelere katılması ile gerçekleştirilmektedir.

1.1.6.13 Budish reaksiyonu (metal varlığında oksidatif nitrolama yöntemiyle) oksim eldesi

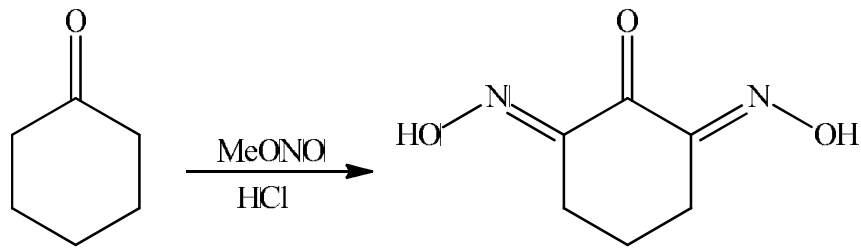
Fenolün HNO₃ ile nitrolanması ile p-nitrofenoller oluşur, bu da p-kinon oksimleri verir. Bu oksitleyici olarak O₂ veya H₂O₂ kullanılır (Kukushkin ve Pombeiro, 1999).



Şekil 1.27. Budish reaksiyonu ile oksim eldesi

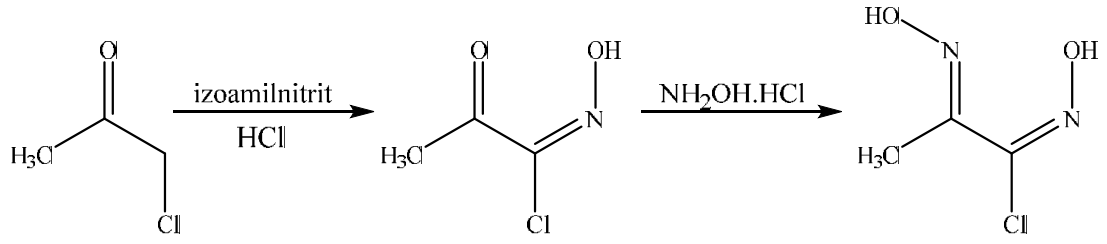
1.1.6.14 Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi

Halkalı keton olan sikloheksanon ile metilnitrit'in HCl'li ortamda gerçekleştirilen reaksiyonundan keton grubu korunarak dioksim sentezi mümkündür (Macit, 1996).



Şekil 1.28. Sikloheksanon ile metilnitrit'ten dioksim eldesi

Bu reaksiyona benzer şekilde keton grubuna komşu CH₂ içeren zincirli ketonlarda alkilnitrit ile HCl'li ortamda keton grubu korunarak oksimler elde edilebilir (Karataş vd., 1992).



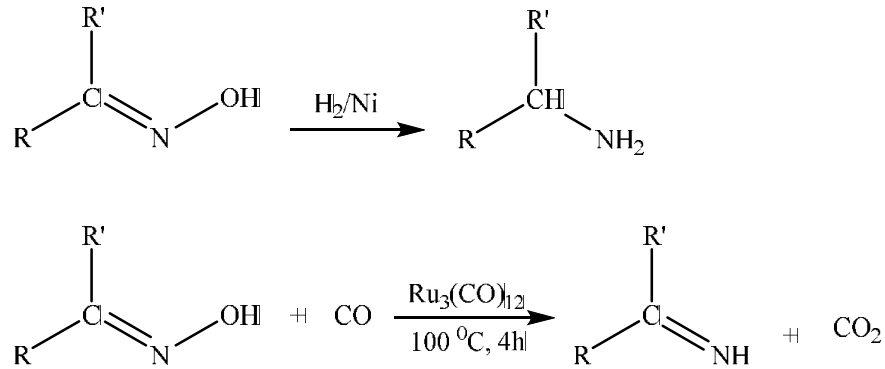
Şekil 1.29. Keton grubu korunarak gerçekleştirilen nitrosoloma reaksiyonu

1.1.7. Oksimlerin reaksiyonları

Oksimler bulundurdıkları aktif atomlar sebebiyle kolayca reaksiyona giren ve ısı, pH gibi ortam şartlarından etkilenen bileşiklerdir. Oksim bileşiklerinde bulunan $\text{C}=\text{N}-\text{O}$ bağından nükleofilik ataklar karbon atomu üzerinden, elektrofilik ataklar ise O veya N atomları üzerinden gerçekleşmektedir (Prushan, 2001; Constantinos, 2005).

1.1.7.1. Oksimlerin indirgenmesi

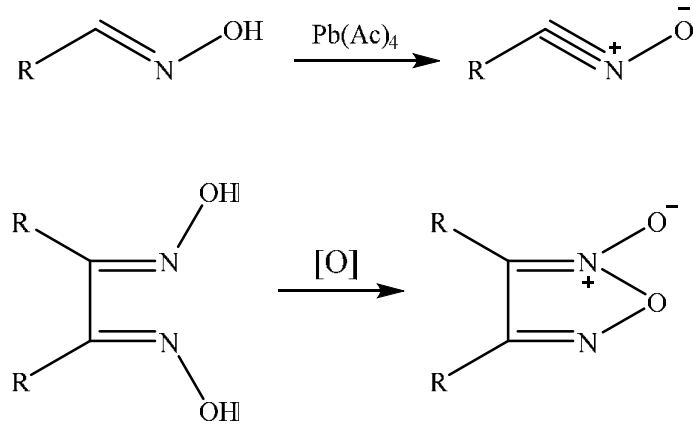
Oksimler SnCl_2 , kuru HCl, Raney, Ni, Pd ve Pt katalizörlüğünde H_2 ve LiAlH_4 gibi indirgenme reaktifleri ile imin basamağından geçerek, primer aminlere kadar indirgenebilirler. Kullanılan indirgenme reaktifine göre, $-\text{N}-\text{OH}$, $=\text{NH}$, $-\text{NH}_2$ gruplarını içeren bileşikler elde edilebilmektedir. Vic-dioksimler de kolayca diaminlere indirgenebilirler (Smith, 1966; Chakravorty, 1974). Ketoksimler ise, rutenyum karbonil kompleks katalizörlüğünde ketiminlere indirgenebilirler (İrez ve Bekaroğlu, 1983).



Şekil 1.30. Oksimlerin İndirgenmesi

1.1.7.2. Oksimlerin yükseltgenmesi

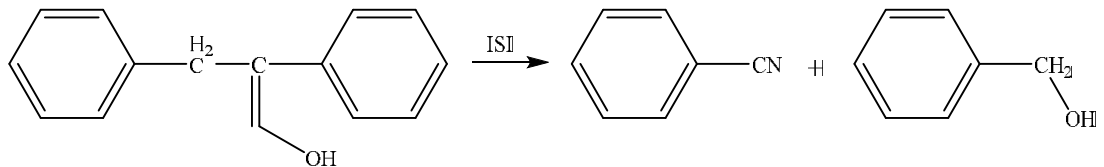
Mono oksimler kolayca yükseltgenememelerine rağmen α -dioksimler kolayca yükseltgenebilmektedirler. Bir aldehit oksimin yükseltgenebilmesi için ortam sıcaklığının -78°C olması gerekir. Bu yükseltgenme sonucunda da nitril oksitler oluşur. α -dioksimler ise uygun yükseltgeyiciler varlığında kolaylıkla yükseltgenip furoksanları verebilirler (Chakravorty, 1974; Serin, 1980; Kukushkin, vd., 2000; Lijser, vd., 2002; Hamamoto, vd., 2007).



Şekil 1.31. Oksimlerin yükseltgenmesi

1.1.7.3. Oksimlere ısı ve ışık etkisi

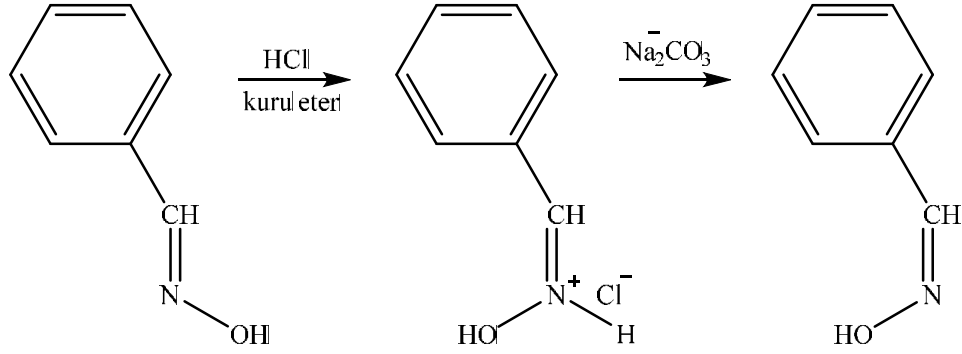
Oksimler oldukça kararlı bileşiklerdir. Ancak uzun süre ısı ve ışığa maruz kaldıklarında yapılarındaki aktif atomlar (N,O) nedeniyle kolaylıkla bozunabilmektedirler. Oksimler, ısı ve ışık etkisine maruz kalmasalar bile bozunup ana karbonil bileşiği ve azotlu anorganik karışım maddeleri meydana getirebilir (Smith, 1966). α -hidrojenine sahip olmayan oksimler bozunduklarında amonyak, azot, yapıdaki uygun keton ve imine ayrışırlar. Eğer yapıda α -hidrojeni varsa bozunma ürünleri alkol ve nitril olmaktadır (Constantinos vd., 2005; Purtaş, 2006).



Şekil 1.32. Oksimlere ısı ve ışık etkisi

1.1.7.4. Oksimlere asitlerin etkisi

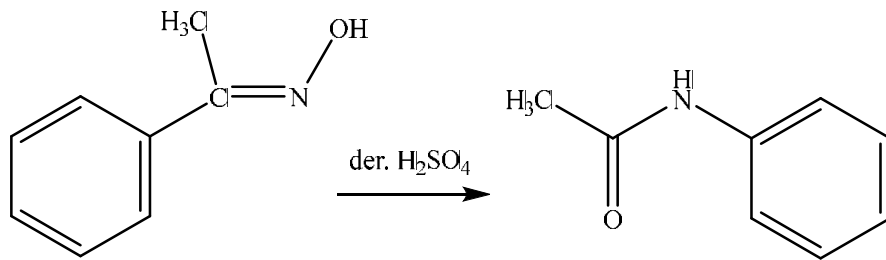
Oksimler, kuvvetli mineral asitler ile tuzlarını oluştururlar. Oluşan bu tuzlar kolaylıkla ortamdan izole edilebilmektedirler (Serin, 1980; Kukushkin vd., 1997). Synizomerleri HCl ile reaksiyona girerek anti- izomerlerini oluştururlar.



Şekil 1.33. Oksimlere asitlerin etkisi

1.1.7.5. Beckmann çevrimi reaksiyonu

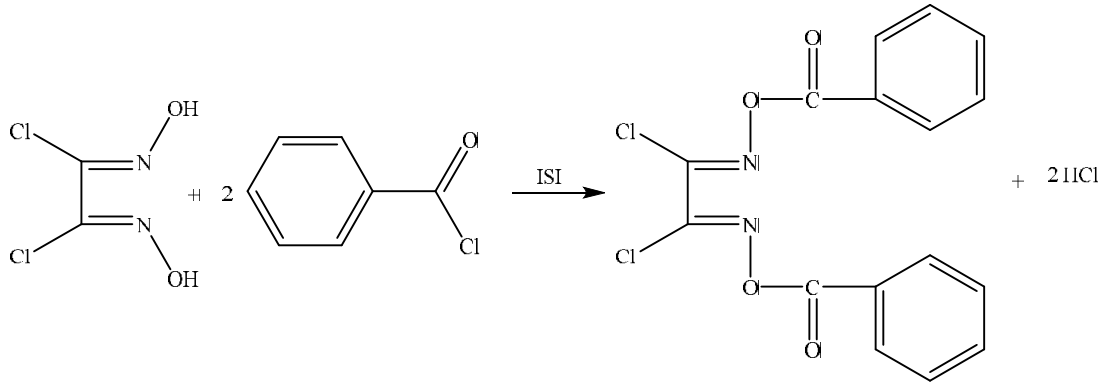
Beckmann çevrilmesi, oksimlerin katalizlenmiş izomerizasyonu ile amide dönüşüm işlemidir. Özellikle keto oksimler, sülfürik asit, hidroklorik asit, polifosforik asit gibi kuvvetli asitlerle veya fosforpentaoksit varlığında bir çevrilmeye uğrarlar. Alkil veya aril grubu azot atomu üzerine göç ederek, N-süstitüe amitler meydana gelir. Örneğin, asetofenonoksimin derişik sülfürik asit ile reaksiyonu ile Beckmann çevrilmesine uğrayarak aset anilidi verir (Tüzün, 1999).



Şekil 1.34. Beckman çevrimi reaksiyonu

1.1.7.6. Açılleme reaksiyonları

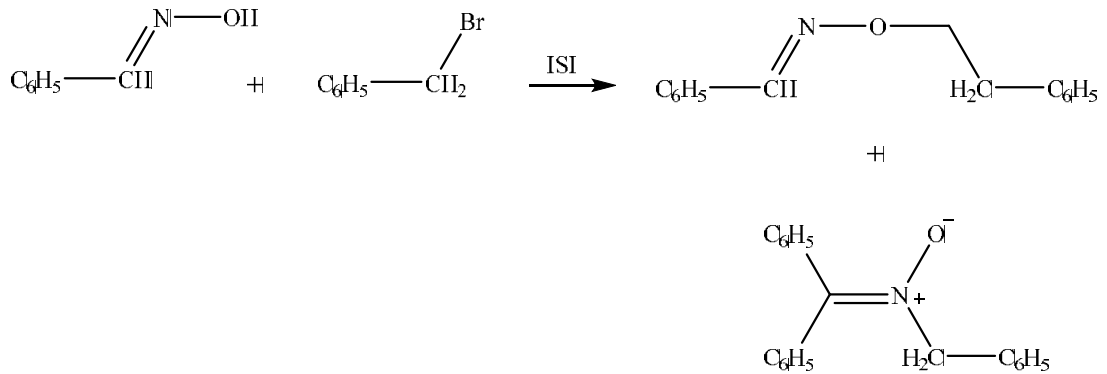
Oksimlerin açılleme reaktifleri ile reaksiyonundan mono açıl türevleri elde edilmektedir. Ancak açılleyici reaktifler kuvvetli asit karakterler içerdikleri zaman bu reaksiyonun oluşması zorlaşmaktadır. Oksimlerin açillerle verdiği bileşikler genellikle o-açıl yapısındadır. Bu yapısının dışında halka kapanmasının meydana geldiği okzalen oluşumu reaksiyonları da bulunmaktadır (Yashunsky vd., 2001; Albrecht vd., 2005; Constantinos vd., 2005; Wipf vd., 2005). Reaksiyonlar sonucunda oluşan açıl türevleri çok kararsız bileşikler olduklarından bazik ortamda hidrolize uğrayarak tekrar oksimlere dönüşebilirler (Freeman, 1979).



Şekil 1.35. Açılleme reaksiyonları

1.1.7.7. Alkilleme reaksiyonları

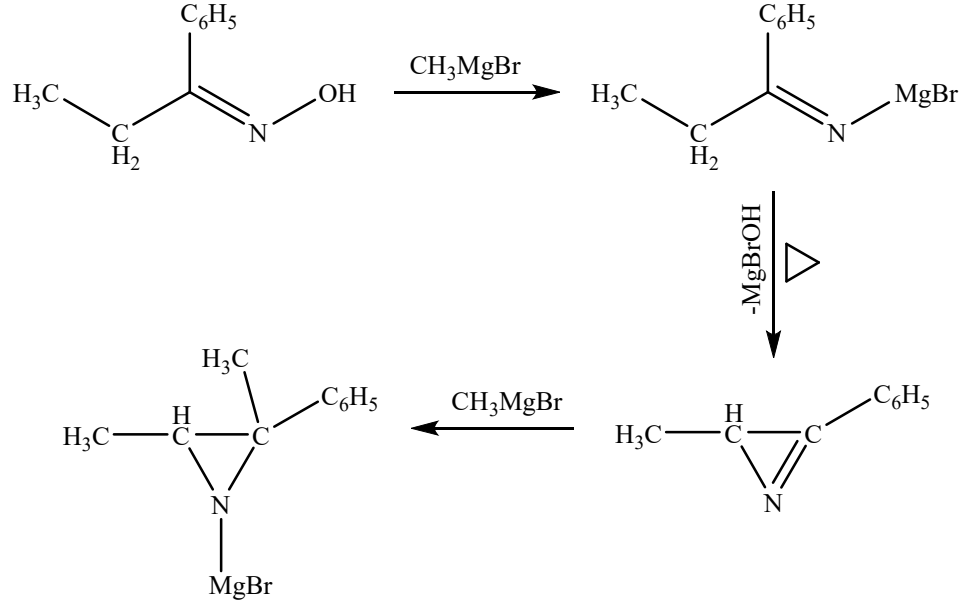
Oksimler alkil halojenürlerle ile reaksiyona girerek o-alkil türevlerini oluştururlar (Şahin, 2006).



Şekil 1.36. Alkilleme reaksiyonları

1.1.7.8. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları

Grignard reaktifleri ile oksimlerin reaksiyonlarının da eğer ortamda α -hidrojeni mevcut ise, aziridin magnezyum türevleri elde edilir (Smith, 1966).



Şekil 1.37. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları

1.1.8. Oksimlerin spektroskopik özellikleri

Spektroskopik yöntemlerin günümüzde gelişmesi ile oksimlerin yapıları hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuş ve izomerlerin birbirlerine dönüşümleri büyük ölçüde incelenmiştir. X-ışını difraksiyon kırınım çalışmaları ile birçok oksimin ve metal komplekslerinin yapıları kesin olarak belirlenmiştir. X-ışını çalışmaları yapılamayan oksimlerin yapılarını aydınlatmada ise UV-Vis, IR ve ^1H -NMR spektroskopik yöntemleri kullanılmıştır.

1.1.8.1. UV-Vis özellikleri

Oksimlerin UV-Vis spektrumlarında, en önemli ve karakteristik absorpsiyon bandı $\text{C}=\text{N}$ grubunun $n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait bant olup, yaklaşık 250-300 nm aralığında gözlenir. Bu bileşiklerin geçiş metalleri ile oluşturdukları komplekslerde

$n \rightarrow \pi^*$ geçişine ait bantlar bir miktar uzun dalga boyuna kaymaktadır. Ancak, özellikle aromatik halka içeren bileşiklerde bu geçişlere ait absorpsiyon bantları, aromatik halkaya ait B bantları ile girişim yapabilmektedir. Benzen-1,2-bis(aminogliksim) için etil alkolde 280, 255 ve 245 nm’lerde absorpsiyon bantları gözlenmesine karşılık, dimetil formamid (DMF) içinde Cu(II) kompleksi 360, 288 ve 269 nm’lerde ve Ni(II) kompleksi ise DMF’de 448, 343, 380 ve 268 nm’lerde absorpsiyon pikleri vermektedir (Koçak ve Bekaroğlu, 1984).

Alkol, su gibi çözücülerde 230 nm civarında gliksimler tek geniş bir bant verirler. Bu bant çözeltinin pH’sına bağlıdır. Eğer pH 7’den büyükse 230 nm’deki molar absorptivite azalır ve 280 nm’de yeni maksimum pik ortaya çıkar. Bu yeni bant sulu tampon çözeltilerde gliksim anyonundan ileri gelebilir şeklinde yorumlanmaktadır (Ungnade vd., 1963).

1.1.8.2. Infrared (FT-IR) özellikleri

Oksim bileşiklerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde, C=N gerilim titreşimine ait bantların 1600-1665 cm^{-1} aralığında, N-O titreşim bantlarının 940-885 cm^{-1} aralığında ve O-H titreşim bantlarının 3500-3200 cm^{-1} aralığında olduğu gözlenmiştir. Komplekslerde metale bağlanmanın oksim oksijenleri üzerinde olması durumunda, titreşim frekans değerinde azda olsa kaymalar olur. Karbon ve azot üzerinde değişik fonksiyonel grup olması halinde, konjugasyona bağlı olarak C=N gerilme bantları, çok az bir kayma ile, 1610-1670 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir (Keeney ve Asare, 1984).

Bilindiği gibi dioksimler eğer amphi- yapıdaysa, oksim gruplarına ait protonlardan biri, komşu oksimin azotuyla hidrojen köprüsü oluşturur ve yapıdaki OH gruplarının çevreleri farklılaşmış olur. Sikloheksandiondioksim ve oluşturduğu kompleksin IR spektrumları karşılaştırıldığında ligand için 3380 cm^{-1} ’de gözlenen OH titreşim bandı kompleks için 1775 cm^{-1} ’de, ligand için 1640 cm^{-1} ’de gözlenen C=N titreşim bandı kompleks için 1575 cm^{-1} ’de ve yine ligand için 960 cm^{-1} ’de gözlenen N-O bandı kompleks için 1066 cm^{-1} ’de gözlenmektedir. Komplekslerde

1175 cm⁻¹'de gözlenen absorpsiyon, kompleks oluşumu ile meydana gelen hidrojen köprülerini göstermektedir (Meyer vd., 1969).

N,N-Difeniletildiamin'in anti-diklorogliksim ile etkileştirilmesi sonucu elde edilen 1,6-difenil-2,3-bishidrosimino-piperazin'in IR spektrumunda 3250 cm⁻¹'de O-H, 1640 cm⁻¹'de C=N ve 980 cm⁻¹'de N-O bantlarının gözlenmesi ve N,N-difeniletildiamin'in 3230 cm⁻¹ civarındaki amin piklerinin kaybolması, sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.

1.1.8.3. ¹H-NMR özellikleri

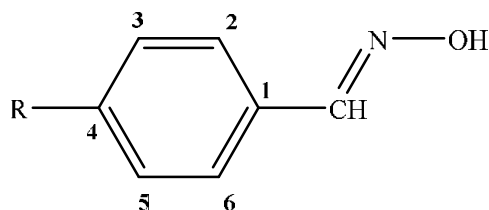
Monooksimlerde, O-H protonlarına ait ¹H-NMR pikleri yaklaşık 9.00-13.00 ppm arasında gözlenir. Dioksimlerde ise, O-H protonlarının çevrelerine bağlı olarak anti-, syn- ve amphi- geometrik izomer durumlarına göre ¹H-NMR piklerinde farklılık gözlenir. Anti-izomerler için 10.00 ppm'in üzerinde tek pik gözlenmesine karşılık, amphi- izomerlerde O-H gruplarından biri, bileşikteki diğer oksim azotu ile hidrojen bağı oluşturduğundan iki pik gözlenir. Aynı şekilde syn- izomerlerde de, komşu oksijenle etkileştiğinden birbirine yakın iki pik gözlenir. Bu protonlar D₂O ilavesi durumunda döteryumla yer değiştirirler ve ¹H-NMR pikleri kaybolur (Karataş vd., 1991).

1,4-difenil-2,3-bis(hidroksimino) piperazin'in anti-formunun, ¹H-NMR spektrumunda, O-H protonları için 11.40 ppm'de tek pik gözlenirken, amphi- formun spektrumunda ise 13.00 ve 12.20 ppm'de iki pik gözlenir (Gök, 1981). 1,2-Asenaftilendioksim'in ¹H-NMR spektrumunda, oksim protonlarına karşılık 10.20 ppm'de tek pik gözlenmesi yapının anti- formunda olduğunu göstermektedir (Tan ve Bekaroğlu, 1983).

1.1.8.4. ¹³C-NMR özellikleri

C=N-OH grubu karbonuna ait ¹³C-NMR pikleri mono oksimler için 145-165 ppm arasında (Silverstein vd., 1981), aminogliksimler için ise 140-155 ppm arasında gözlenmektedir (Ertaş vd., 1987). Gordon ve arkadaşları (1984) tarafından

sentezlenen bazı anti-oksim ve oksim eterleri için ^{13}C -NMR değerleri Çizelge 1.2.'de verilmiştir. Bu bileşiklerde $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ için ^{13}C -NMR piklerinin 140-150 ppm arasında ortaya çıktığı gözlenmiştir.

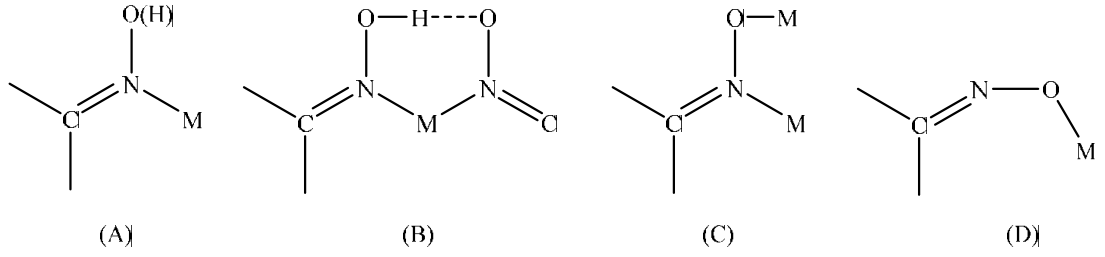


Çizelge 1.2. Oksim ve oksim eterlerin ^{13}C -NMR değerleri (ppm)

/R	R	C=NOH	C-1	C-2-6	C-3-5	C4
<i>H</i>	-----	144.54	130.71	128.00	129.25	130.33
<i>Cl</i>	-----	144.24	131.67	129.19	129.11	143.92
<i>OMe</i>	54.93	145.28	123.77	132.36	113.38	160.13
<i>CO₂Me</i>	51.89	144.52	134.42	129.23	130.16	134.42

1.1.9 Oksim Kompleksleri

L.Tschugaeft tarafından nikel metalinin dimetil glioksim ile verdiği kompleksin yapısının aydınlatılmasıyla önem kazanan bu çalışama alanında günümüze kadar birçok farklı yapıda oksim kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları araştırılmıştır (Kurtoğlu, 1999; Jones vd., 2002). Ligand olarak oksimler azot veya oksijen atomu üzerinden metallerle koordinasyona girebilir. Oksim komplekslerinin büyük çoğunluğunda metallerle koordinasyon genellikle azot atomu üzerinden olur. Fakat özellikle dioksimler metal kompleksleri oluştururken azot ve oksijen atomu üzerinden bağlanabildiği gibi her ikisi üzerinden de bağlanabilmektedir (Şekil 1.38.). (Kukushkin vd., 1997; Prushan, 2001; Yashunsky vd., 2001; Smith vd., 2003; Constantinos vd., 2005; Davidson vd., 2007; Jones, 2004).



Şekil 1.38. Çeşitli metal-oksım bağ oluşum olasılıkları

Oksimler metallerle geçiş metal iyonlarıyla ya oldukları gibi ya da konjuge bazları şeklinde reaksiyon verirler. Bu yüzden (A) formundaki hidrojen atomu parantez içinde verilmiştir. Burada oksim konjuge baz olarak davranmıştır. (B) durumunda ise oksim grubu bir kendi formunda bir de konjuge bazı şeklindedir. Tek hidrojen atomuda O-H...O köprüsünde paylaşılmış durumdadır. (B) ve (C) formları en çok bilinen şekillerdir, (D) durumunda oksimat anyonu oksijen üzerinden metale bağlanmıştır (Chakravorty, 1974).

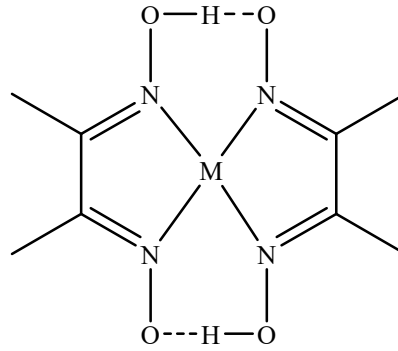
Basit oksimler de bir oksim grubu ligandı olarak etki eder. Bunların Cu(II), Ni(II) ve Co(II) tuzlarıyla $M(\text{oksım})_nX_2$ (n : 2, 4, X : Cl) tipinde kompleksler verdiği bilinmektedir. Basit oksimler $[\text{Pt}(\text{oksım})_4]\text{Cl}_2$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{oksım})_2]\text{Cl}_2$ şeklinde platin kompleksleriyle $[\text{Pd}(\text{asetat})(\text{oksım})]_3$ yapısında trimerik Pd(II) kompleksleri de yaparlar.

Oksimin stereokimyası, oksim komplekslerinin yapısını belirleyici bir etkidir. Oksimin anti-kompleksleri, amphi ve syn komplekslerine nazaran daha karardır. Özellikle anti-dioksımlerin nikel kompleksleri belirgin kırmızı renklidir. amphi-Oksim kompleksleri anti-oksım komplekslerine nazaran daha az kararlı ve nikel kompleksleri ise sarımsı yeşil renklidir. Genellikle uygun koşullarda amphi oksim kompleksleri kolaylıkla antioksım komplekslerine dönüşebilir (Smith, 1966).

İlk başlarda syn-konfigürasyonundaki vic-dioksımlerin geçiş metalleriyle kompleks bileşik vermediği zannediliyordu fakat ilerleyen yıllardaki çalışmalarda syn-konfigürasyonunda vic-dioksımlerin de kompleks bileşikleri sentezlenip, yapıları aydınlatılmıştır (Ma ve Angelici, 1980).

Günümüzde birçok vic-dioksim metal kompleksinin yapısı tek kristal X-ışını yöntemi ile aydınlatılmıştır. Bu komplekslerde genel olarak metal iyonu ile iki dioksim molekülündeki dört azot atomu aynı düzlemindedir. Oluşan moleküller arası polar hidrojen köprüleri kompleksin kararlılığını artırır ve suda çözünmelerini engeller.

Köprü oluşturan hidrojen atomunun iki oksijen atomuna uzaklığı birbirine eşittir (Godycki ve Rundle, 1953).



Şekil 1.39. Oksim-metal kompleksinde oluşan hidrojen köprüleri

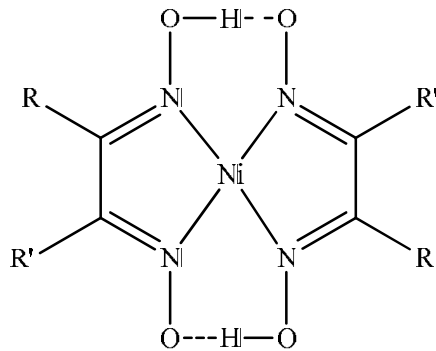
Diğer taraftan iki oksijen arasındaki uzaklık X-ışını kırınımı analizi ile 2,44 Å olarak bulunmuştur. Bu tür kompleks yapısındaki C=N ve N-O bağ uzunlukları sırasıyla 1,30 Å ve 1,34 Å dolayında bulunmuştur. Serbest oksim ligantlarıyla bu değerler karşılaştırıldığında N-O bağ uzunluğunun kompleks oluşumu sonunda oldukça kısaldığı, C=N bağının ise değişmemiş olduğu gözlenir. Bu veriler, kompleks oluşumu sonunda N-O bağına ait gerilme frekansının büyük ölçüde değişmesini, C=N bağına ait frekansın da önemli ölçüde değişmemesini gerektirir. anti-Dioksim komplekslerinde hidrojen köprüsü oluşumu nedeniyle ¹H-NMR spektrumunda hidroksil protonu yaklaşık 16-17 ppm gibi çok zayıf alana kayar (Pedersen ve Larsen, 1973; Gül ve Bekaroğlu, 1983).

vic-Dioksimler geçiş metalları ile N ve O atomları üzerinden koordinasyona girdiklerinde koordinasyona katılmayan –OH grubu serbest ligantlarınkine yakın bir kayma gösterir. Bu tür kompleksler genellikle amphi-dioksimlerde gözlenir (Gül ve Bekaroğlu, 1983).

Kare düzlemsel *vic*-dioksim komplekslerinde molekül içi H köprüsüyle birbirine bağlanan (O····O) arasındaki uzaklık 2,4 Å veya daha fazladır. Bu uzaklık 2,5 Å'nın altında olduğunda H atomu oksijen atomları arasında simetrik; üstünde olduğunda ise asimetrik olarak yerleşmiş olup, (O····H····O) açısı 175°'dir. (O····O) arasındaki uzaklık 2,5 Å'dan daha büyük olduğunda hidrojen atomu genellikle oksijenlerden birinden 1 Å olmak üzere simetrik olmayan bir şekilde köprüde bulunur. Kompleksi oluşturan metal iyonunun çapına bağlı olarak bu uzaklık (O····O), Ni < Pd < Pt sırasına göre artar.

1907 yılında L.Tschugaeff dimetilglioksimin Ni(II) ile verdiği reaksiyonları inceleyerek; oksimlerin geçiş metal kompleksleri konusunda önemli bir keşif yapmıştır. Yine 1907 yılında dimetilglioksimin Co(III) ile vermiş olduğu kompleksler Tschugaeff tarafından izole edilmesi (Tschugaeff, 1907) biyokimyasal mekanizmaların aydınlatılması için bir yaklaşım modeli olması bakımından, önemli bir olay olmuştur.

Kare düzlemsel *vic*-dioksim komplekslerinde molekül içi H köprüsüyle birbirine bağlanan (O····O) arasındaki uzaklık 2,4 Å veya daha fazladır. Bu uzaklık 2,5 Å'nın altında olduğunda H atomu oksijen atomları arasında simetrik; üstünde olduğunda ise asimetrik olarak yerleşmiş olup, (O····H····O) açısı 175°'dir. (O····O) arasındaki uzaklık 2,5 Å'dan daha büyük olduğunda hidrojen atomu genellikle oksijenlerden birinden 1 Å olmak üzere simetrik olmayan bir şekilde köprüde bulunur. Kompleksi oluşturan metal iyonunun çapına bağlı olarak bu uzaklık (O····O), Ni < Pd < Pt sırasına göre artar.



Şekil 1.40. *vic*-Dioksimin anti formlarının Ni(II) kompleksi

1.1.10. Oksimlerin kullanım alanları

Oksimler organik, analitik, anorganik, endüstriyel ve biyokimyanın birçok alanında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bazı oksim türevlerinin fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları bilinmektedir (Esen, 2002).

Oksim bileşikleri, motor yağlarında korozyonu önleyici madde olarak (Kara, 1995), boyaların, epoksit reçinelerinin yapışma özelliğini artırmak için (Carlos ve David, 1972), lastik ve türevi maddelerin özelliklerini iyileştirmek için katkı maddesi olarak, anti-oksidan ve polimer başlatıcı reaktifler olarak, yakıtlarda oktan miktarının artırılmasında, boyar maddelerde ara ürün olarak (Koraiem vd., 2006), değerli metallerin geri kazanılmasında, UV-stabilizatörlerinde, bazı reaksiyonda katalizör olarak (Carlos ve David, 1972; Zhang vd., 2006) kullanılmaktadır. Ayrıca herbisit olarak bilinen zirai ilaçlarda (Searle vd., 1971), fungusit olarak kullanılan ilaçlarda (Haken vd., 1980; Massolini vd., 1989), suni tatlandırıcılarda (Unterhalt ve Ghori, 1980), deri koruyucu olarak, organofosfor zehirlenmelerine ve fosforlu savaş gazlarına karşı (Sikder vd., 1992), parfüm sanayinde (Ochsner, 1984; Toyoda vd., 1993), karbon kağıtlarında (Moore Business Forms, 1978), deterjan sanayinde (Küçükumlu, 2010) yine oksim bileşiklerinden yararlanılmaktadır.

2-Propilbenzaldehyd oksim tarımda böcek öldürücü (insektisid) olarak kullanılmaktadır (Yu vd., 2004). Oksim ve oksim-eter bileşikleri ve siyazofamid adlı oksim türevi maddeler tarımda mantar öldürücü olarak kullanılmaktadırlar (Gutman, 1971; Ohshima vd., 2004). Tetraetil pirofosfat oksim kompleksi ve bispiridinyum mono oksimlerin kuaterner tuzları ise yine tarımda pestisit olarak kullanılmaktadır (Kuca vd., 2006). Ticari adı aldricab olan [2-metil-2-(metiltiyo) propiyonaldehydo-(metilkarbamoil) oksim] pestisit olarak kullanılan bir diğer tarım kimyasalıdır (Yarsan vd., 1999). Oksamil oksimler ile piridin içeren oksim türevleri (Park vd., 2006) ve tetrahidro-furilmetil içeren oksim türevleri de tarım sektöründe pestisit olarak kullanılmaktadır (Wakita vd., 2004).

Benzamidoksimin ve süksinik diamidoksimin gümüş tuzları fototermografik özelliğe sahip olmaları nedeniyle bazı diamidoksimler termoplastik maddeler için uygun yayıcılar olarak kullanılırlar (Kara, 1995).

Oksim bileşikleri metalleri bağlama özellikleri nedeniyle, metallerin ekstraksiyonu ve tayininde de kullanılmıştır. Birçok hidroksioksim (Akiba ve Freisher, 1982; Keeney ve Asare, 1984) ve dioksim bileşiği (Kuse vd., 1974; Radi ve Qamhie, 1988) bu amaçlarla kullanılmıştır.

Tıpta kalp, beyin ve böbrek sintigrafisi görüntülemelerinde radyofarmasötik olarak oksim ve vic-dioksim kompleksleri kullanılmaktadır. Saha (1992), yaptığı çalışmalar sonucunda ^{99m}Tc -HMP-AO (Hekzametil propilen-aminoksim)'in beyin sintigrafisinde, Johnson ve Seldin (1990) ise ^{99m}Tc -Teboroksim'in kalp sintigrafisinde kullanılabildiğini belirtmiştir.

Karbonil oksimler, oksim asetat gibi oksim ve oksim asetat türevleri ağrı kesici (analjezik) ve iyileştirici (anti-inflamatuvar) olarak kullanılmaktadır. Li ve arkadaşlarının (2002) sentezlediği 2,3-difenilsikloprop-2-en-oksime asetat bu tür oksimlere örnek olarak gösterilebilir.

Obidoksim ve Pralidoksim gibi kas gevşetici ve merkezi sinir sistemini etkileyen piridin-oksimler, özellikle organofosfor zehirlenmelerine karşı kullanılmaktadır. Organofosfor bileşikler oldukça zehirli olup tarımda pestisit olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında bu bileşiklerin askeri amaçlı da kullanımları vardır (Aurbek vd., 2006). Bazı oksim-eter türevleri epilepsi tedavisinde, sakinleştirici olarak (antikonvulsant) ve antibiyotik olarak kullanılmaktadır (Karakurt vd., 2001). Hunoor ve arkadaşları (2010) 2,3-Disubstituted 1,2-Dihydroquinazolin-4(3H)-one ligandının komplekslerinin antieflamatur ve analjezik etkiye sahip olduğunu saptamışlardır. Ayrıca antidepresan etkilerinin yüksek olması nedeniyle psikiyatri alanında da kullanılmaya başlanmıştır (Yakuphanoglu ve Şekerci, 2005). Bununla birlikte oksim türevlerinin HIV-1 Protease inhibisyonu için yapılan denemelerden de olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Komai vd., 1997). Yapılan çalışmalar sonucu bazı oksim bileşiklerinin ise antimikrobiyal etkiye sahip oldukları da saptanmıştır (Kurtoglu vd., 2008; El-Sherif, 2009).

Oksimler, sürekli bir yenisi sentezlenen geniş bir kimyasal grup olup başlıca sağlık olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bazı oksimler organofosforlu ve karbamatlı bileşiklerin yol açtığı zehirlenmelerde atropinle birlikte tedavi amacıyla kullanılmaktayken bazıları da antibiyotik olarak klinik alanda kullanılmaktadır. Bir oksim çeşidi olan fluoksamin antidepresant olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Uçan, 2002).

1.2 Metaller ve Biyolojik Aktiviteleri

1.2.1 Cu (Bakır)

Normal koşullar altında metalik gri renğinde bulunmayan 2 metalden biri olan bakır, M.Ö. 5000 yılından beri tanınmaktadır ve adını ilk bulunduğu yer olan Kıbrıs'ın Latincesinden (aes cyprium=Kıbrıs cevheri, cyprium ve daha sonra Cuprum) almıştır. İlk olarak Mısırlılar tarafından üretilen bakır, M.Ö. 3000 yılından itibaren (Bronz Çağı) Anadolu, Yunanistan ve Hindistan'da mekanik özellikleri alaşımlandırma yolu ile çoğaltılarak kullanılmıştır. Doğada 200'den fazla bakır minerali bulunmakla beraber sadece 20 tanesi bakır cevheri olarak endüstriyel öneme sahiptir ve dünya bakır rezervlerinin %68'ine Şili, ABD, Sovyetler Birliği, Zambiya, Peru, Zaire ve Kanada; %32'sine ise diğer ülkeler olmak üzere yaklaşık 650×10^6 ton olarak tahmin edilmektedir. Yıllık üretim miktarı, 14 milyon ton (2001 yılı) civarındadır (Mertz, 1987).

Endüstri alanında bakırın önemli rol oynaması ve çeşitli alanlarda kullanılmasının nedeni çok farklı özelliklere sahip olmasından dolayıdır. Bakırın en önemli özellikleri arasında yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, aşınmaya ve korozyon direnci, çekilebilme ve dövülebilme özellikleri sayılabilir. Ayrıca alaşımları çok çeşitli olup endüstride (otomotiv, basınçlı sistemler, borular, vanalar, elektrik santralleri ve elektrik, elektronik vb.) değişik amaçlı kullanılmaktadır. Bakır genel kimyasal özelliklerinden dolayı doğaya yayılımı açısından "Atmofil" (hava sever) grupta yer almasına rağmen, havada bulunan bakır konsantrasyonu üretim yapan sanayi

birimine uzaklığına bağlıdır. Bakır “Lithofil” (kaya sever) elementler gibi suda çözünerek geniş bir alana dağılabilir bu nedenle de çevresel açıdan iki grubun arasında değerlendirilir. Atmosfere yayılan bakırın ancak %1’i biyolojik kullanılabilir iyon halinde kalırken diğer diğer kısım sedimente olarak çöker (Madencilik Özel İhtisas Komisyonu, 2001).

Bakırın bitkiler ve canlılar üzerindeki etkisi, kimyasal formuna ve canlının büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. Küçük ve basit yapıları canlılar için zehir özelliği gösterirken büyük canlılar için temel yapı bileşenidir. Bu nedenle bakır ve bileşikleri fungusit, biosit, anti bakteriyel madde ve böcek zehiri olarak tarım zararlılarına ve yumuşakçalara karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin % 1-20 CuSO₄ içeren kireç sütü karışımı “Bordo-Karışımı” olarak bilinir ve üzüm tarımında fungusit olarak kullanılır. Hastanelerde kapı kolları ve elle sıkça temas edilen bölgeler bakır alaşımlarından imal edilen malzemelerden yapılır ve malzemenin antiseptik özelliğinden yararlanılarak mikropların yayılması engellenir (Habashi, 1997).

Bakır vücut fonksiyonları açısından önemli olmakla beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Erişkin insanlarda ortama 50-120 mg bulunan bakır, amino asitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki reaksiyonlarının vazgeçilmez öğesidir. Birçok enzim ve proteinin yapısında bulunan bakır, demirin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aktivatör görevi üstlenir. Bakır eksikliğinde hayvanlarda anormallikler, kansızlık, kemik hataları ve sinir sisteminde bozukluklar tespit edilmiştir (Habashi, 1997).

1.2.2 Nikel (Ni)

Nikel ilk olarak Axel Cronstedt (1751) adlı bir İsveçli mineralojist tarafından, gersdorfit (NiAsS) cevheri araştırılırken keşfedilmiştir. Nikelin başlı başına bir element olduğu 1775’de Torbern Bergman ve arkadaşları tarafından kanıtlanmış ancak 1804’e kadar herhangi bir üretimi yapılmamıştır. İlk saf metal üretimi Jeremias Richter (1804) tarafından yapılmıştır. İlk bulunuşundan sonra uzun bir süre

boyunca nikel içeren alaşımlar üretilmiştir. 1830’larda “Alman Gümüşü” olarak bilinen bakır-nikel-çinko alaşımları İngiltere ve Almanya’da büyük miktarlarda üretilmiştir. 1870’de çelik alaşımlandırma elementi olarak önem kazanan nikel daha sonra elektrolitik olarak kaplama teknolojisinin geliştirilmesiyle geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Toprakta eser element olarak bulunan nikel, demir ve alüminyum silikatların latisinde yer almaktadır. Çoğunlukla sülfat ve oksitler halinde bulunan ve yeryüzünde bulunma sıklığı 24. sırada olan nikelin ortalama konsantrasyonu %0.008’dir. Toplam rezerv ise 130×10^6 ton olarak tahmin edilmektedir (Habashi, 1997).

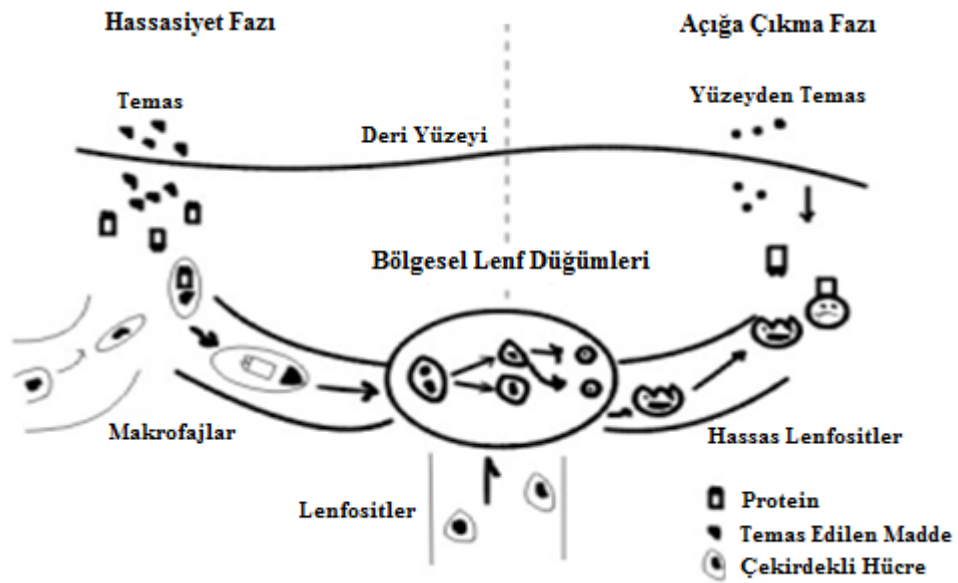
Parlak gümüşümsü sert bir ferromanyetik madde olan nikel metali nitrik asitte çözünebilirken seyreltik hidroklorik ve sülfürik asitte az oranda çözünebilmekte, sıcak-soğuk su veya amonyakta ise hiç çözünürlük göstermemektedir. Nikelin büyük bir çoğunluğu (%80), korozyon ve ısı direncinin yüksek, sertliğinin ve dayanımının iyi olması sebebiyle alaşım üretiminde kullanılmaktadır. Nikelin ana kullanım alanı paslanmaz çelik, bakır-nikel alaşımları ve diğer korozyona dayanıklı alaşım üretimleridir. Saf nikel kimyasal katalizör olarak elektrolitik kaplamada ve alkali pillerde, pigmentler, madeni para, kaynak ürünleri, mıknatıslar, elektrotlarda, elektrik fişlerinde, makine parçaları ve tıbbi protezlerde kullanılmaktadır (Habashi, 1997).

Nikelin bilinen biyolojik fonksiyonu olmamakla birlikte orta seviyede zehirleyici özelliğe sahiptir. Doğal yayılımı yanında insan aktivitelerine bağlı olarak doğada bulunmaktadır. Nikelin organik formu, inorganik formundan daha fazla zehirlidir. Deriyi tahriş etmesinin yanında kalp-damar sistemine çok zararlı ve kanserojen bir metaldir. Zararlı etkilerine rağmen nikel ve tuzlarıyla zehirlenme nadir rastlanan bir vakadır.

Nikelin toksikolojik etkileri temel olarak 3 grupta incelenebilmektedir (Emre, 2000). Bunlar:

- Kanserojen etki,
- Solunum sistemine etki ve
- Dermatolojik (alerjik) etkidir (Şekil 1.41.).

Kadınlar tarafından sık ve sürekli olarak kullanılan takıların nikel veya nikel alaşımları içermesi nedeniyle özellikle kadınlar nikel alerjisi tehlikesi altındadır. İlk kez 1923 yılında tanımlanan ve 1930 yıllarında araştırılmaya başlanan nikel alerjisi özellikle 1970'li yılların sonlarından itibaren bu alerjenin yaygınlaşarak artmakta olduğunu ve günümüzde bazı araştırmacılara göre kadınlarda % 40, erkeklerde % 5-10 seviyelerine ulaştığını ileri sürmektedir. Diğer ilginç bir bulgu ise kulağı delinmiş kişilerde nikel alerjisi görülme sıklığının, kulağını deldirmemiş kişilere nazaran kesinlikle daha yüksek olmasıdır. Aynı etki kulağını deldiren erkeklerde de söz konusudur.



Şekil 1.41. Nikelle oluşan temas sonucu “Hassaslaşma” ve “Alerjik” safhanın ortaya çıkmasının şematik gösterimi

Bu nedenle, küpe, kolye, bilezik, saat kayışı gibi deriyle sürekli ve yakın teması olan eşyalarla ilgili olarak Avrupa’da bir takım yasal düzenlemeler yapılmıştır. Örneğin, Danimarka Haziran 1989’dan itibaren, çözünen nikel miktarının $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hafta değerinden fazla olan mücevherlerin satışını yasaklamıştır. Almanya küpe saplarında nikel kullanımını yasaklamakla beraber diğer ürünlerin satılmasını yanlarında uyarıcı bir etiket bulunması kaydıyla serbest bırakmıştır. İsveç ise küpelerde kullanılabilecek nikel miktarını maksimum % 0,05 ile sınırlandırmıştır (Emre, 2000).

1.3 DNA

Deoksiribonükleik asit (DNA) ilk olarak İsviçreli doktor Friderich Miescher tarafından izole edilmiş ve izole ettiği bu ürüne nüklein adını vermiştir (Dahm 2005). O dönemlerde DNA'nın tüm canlı organizmaların ve bazı virüslerin canlılığının devamı ve biyolojik olarak gelişmesi için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asit olduğu bilinmiyordu. Ancak 1952 yılında Alfred Hershey ve Martha Chase tarafından Hershey-Chase deneyinde T2 fajının genetik malzemesinin DNA olduğunu göstermesi ile DNA'nın katılımdaki rolü belirlenmiş edilmiş oldu (Hershey ve Chase 1952). DNA'nın canlı metabolizmalar üzerindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar sürerken aynı zamanda DNA'nın yapısı üzerine de çalışmalar sürmekteydi. İlk olarak 1919 yılında Phoebus Levente nükleotit birimleri oluşturan baz, şeker ve fosfatı tanımlamıştı. Ancak Levente, bu zincirin kısa olduğunu ve bazları kendini tekrar eden bir sıralamaya sahip olduğunu düşünmüştü. 1937 yılında ise William Astbury DNA'nın ilk düzenli bir yapıya sahip olduğunu gösteren X-ışını difraksiyon görüntülerini elde etmiş oldu (Astbury 1947). 1953 yılında D.Watson ve Francis Crick, Rosalind Franklin ve Raymond Gosling'nin 1952 yılında elde ettikleri X-ışını kırınım resmine dayanarak bugün öngörülmüş olan DNA'nın yapısını Nature dergisinde yayınlarak öne sürmüşlerdir (Watson ve Crick 1953).

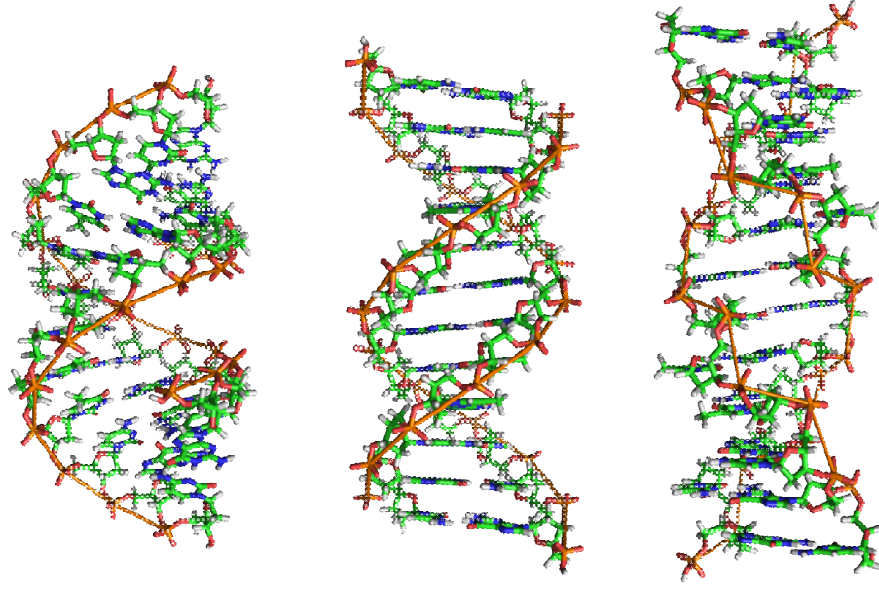
1.3.1 DNA'nın Yapısı

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

Değişik izolasyon koşullarına göre temel olarak DNA'nın farklı konformasyonel formları tanımlanmıştır. Bunlar A-DNA, B-DNA, Z-DNA ve C-, D-, E-, P-DNA'lar da olmak üzere yedi adettir (Klug vd. 2011). DNA'nın bu formları arasında en önemli olan A, B ve Z-DNA'dır.

A-DNA, sağ sarmal yapıda bulunan yüksek tuz ya da dehidrasyon (susuz ortam) koşullarında baskın olan DNA formudur. Sarmalın her bir dönüşü 23 Å (2,3 nm)'dur ve sarmalın bir tam dönüşünde 9 baz çifti yer alır. B-DNA ise aynı A-DNA gibi sağ sarmal yapıda bulunan fakat düşük tuz derişiminin olduğu sulu ortamda bulunan DNA formudur. Watson ve Crick'in analizleri, Rosalind Franklin'in X-ışını kırınımı çalışmaları yaptığı B-DNA formuna dayanmaktadır. Sarmal her bir dönüşünde 34 Å (3,4 nm)'dur ve sarmalın her bir tam dönüşünde 10,4 baz çifti yer alır (Klug vd. 2011). Z-DNA formu ise 1979 yılında Andrew Wang, Alexander Rich ve arkadaşları tarafından sadece G-C baz çiftleri içeren sentetik DNA oligonükleotitleri incelenirken bulunmuştur (Wang vd. 1979). Z-DNA'nın diğer iki formadan ayıran en belirgin özelliği konfigürasyonunun sol el sarmalı olmasıdır. Sol el sarmalın çapı 18 Å'dur, her bir dönüşte 12 baz çifti yer alır ve zikzak konfigürasyonuna sahiptir. B-DNA'da bulunan büyük oluk Z-DNA'da neredeyse tamamen yok olmuştur (Klug vd. 2011).

Laboratuvar koşullarında sentezlenen C-, D-, E- ve P-DNA'lar ise; C-DNA, A-DNA ve B-DNA izolasyon koşullarına göre daha fazla dehidrasyon olan ortamda izolasyon yapıldığında görülür. Sarmalın tam dönüşünde 9,3 baz yer alır yani daha az sıkıdır. Sarmalın çapı ise 19 Å'dur. D-DNA ve E-DNA'lar ise yapısında guanin bulunmayan DNA'ların aldığı formlardır. Sarmalın tam dönüşünde daha az baz çifti bulunur bunlar D-DNA'da 8, E-DNA'da 7 baz çiftidir. Son olarak P-DNA modeli ise adını Linus Pauling'den almaktadır. Bu form'da laboratuvar koşullarında elde edilmiştir ve B-DNA formu ile karşılaştırıldığında daha uzun ve incedir. B-DNA'da yüzeyde bulunan fosfat grupları P-DNA'da iç kısımda bulunur ve B-DNA'da sarmalın içinde yer alan azotlu bazlar, P-DNA'da sarmalın dış yüzeyine daha yakındır. Sarmalın her bir dönüşünde 2,6 baz çifti yer alır (Klug vd. 2011).

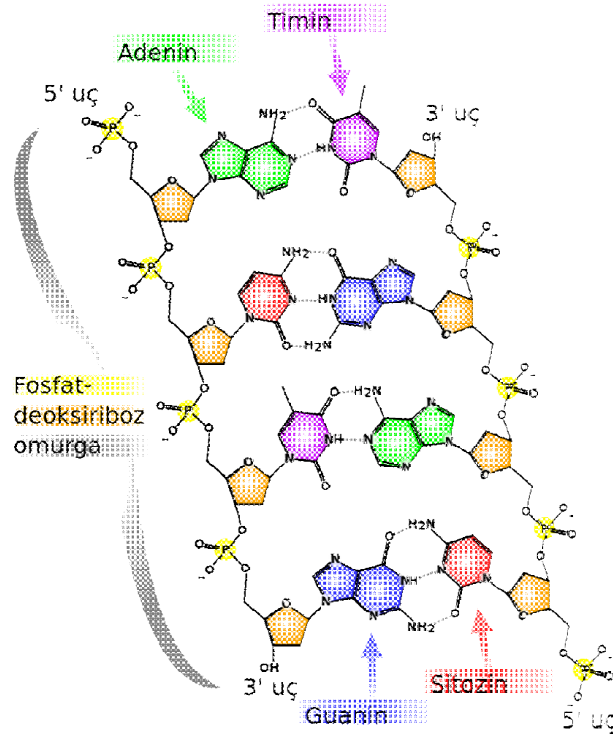


Şekil 1.42. DNA' nın sırası ile A, B ve Z formları

1.3.2 DNA'nın özellikleri

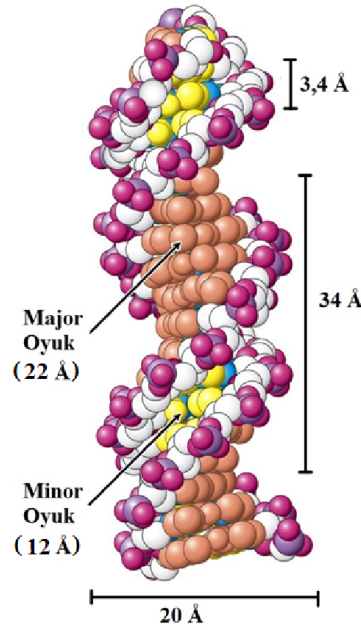
Watson ve Crick tarafından 1953 yılında DNA'nın yapısı ile ilgili yapılan çalışmada DNA'nın ikili sarmal yapıda olduğu önerilmiştir. Bu modelde iki uzun polinükleotit zinciri, bir merkez eksen etrafında kıvrılarak, sağ-el iki sarmal yapısı oluşur. İki zincir birbirine antiparalel konumdadır; yani, iki zincirin C-5' ucundan C-3' ucuna doğru olan yönleri birbirine göre ters şekilde konumlanmıştır. Bazıları ise düzlemseldir ve düzlemleri eksene diktir. Bazılar aralarında 3,4 Å (0,34 nm) mesafe olacak şekilde birbirlerine istiflenmiştir ve sarmalın iç tarafında yer alır. Sarmalın her bir tam dönüşü 34 Å (3,4 nm)'dur. Böylece her bir sarmalın dönümünde 10 baz çifti yer alır. DNA'nın herhangi bir bölümünde, eksen üzerinde sıra ile geniş olan büyük (majör) oluklar ve daha dar olan küçük (minör) oluklar yer alır. Sarmalın çapı ise 20 Å (2 nm)'dur (Klug vd. 2011) (Şekil 1.43.).

DNA ipliğinin şeker ve fosfattan oluşan omurgasında bulunan bir pentoz şekeri olan 2-deoksiribozun iki bitişik şekerinden birinin 3 numaralı karbonu ile öbürünün 5 numaralı karbon atomu arasında fosfat grubu, fosfodiester bağı oluşturarak şekerleri birbirine bağlarlar (Şekil 1.43.).



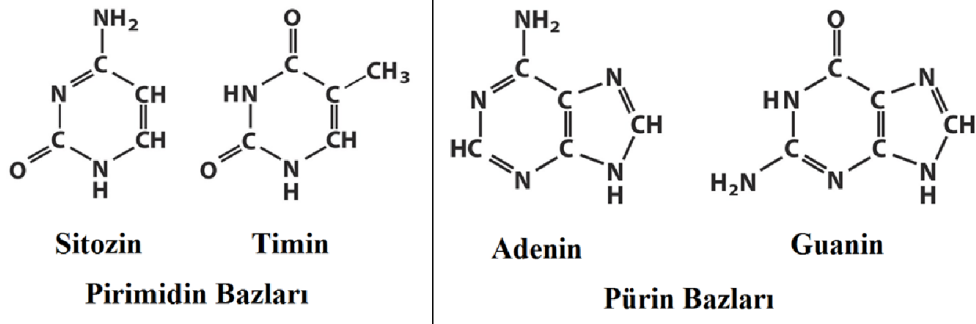
Şekil 1.43. DNA sarmalının yapısı, baz çiftleri ve  eker-fosfat omurgası

DNA sarmalındaki iplikler arasındaki boşluklar takip edilerek iki tane hayali boşluk (oyuk) bulunabilir. Bu oyuklar baz çiftlerine bitişiktir ve onlara bağlanmak için bir bağlanma bölgesi oluştururlar. Bu oyuklar birbirlerinin tam karşısında olmadıkları için büyüklükleri aynı değildir ( ekil 1.44.). Bunlardan büyük (major) oyuk olarak adlandırılanı 22   genişliğinde, küçük (minor) oyuk ise 12   genişliğindedir (Wing vd., 1980). Minor oyuyun darlığı nedeniyle bazların kenarlarına erişmek major oyuk da daha kolaydır. Bu nedenle, DNA'daki belli baz dizilerine bağlanan, transkripsiyon faktörü gibi proteinler büyük oyuktan bazların kenarlarına temas ederler (Pabo ve Sauer, 1984). Fakat durumun böyle olmasına karşın netropsin (Zimmer ve Wahnert, 1986) ve DAPI (Dervan, 1986) gibi bileşikler DNA ile minör oyuk üzerinden etkileşime girdiği bilinen maddelerdir.



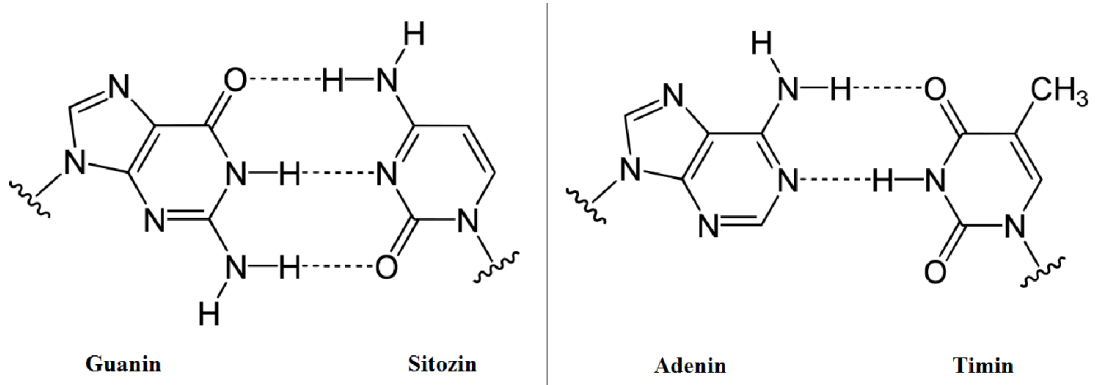
Şekil 1.44. DNA’da bulunan minor ve major oyuklar

DNA çift sarmalı iki ipliğe de bağlı bazlar arasındaki hidrojen bağları ile birbirine bağlanarak eşleşir. DNA’da bulunan dört baz, adenin (A), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T) olarak adlandırılır. Bu dört bazdan her biri şeker-fosfata bağlanarak ayrı bir nükleotit oluşturur, örneğin "adenozin monofosfat" bir nükleotittir (Klug vd. 2011). Bazlar iki tip olarak sınıflandırılırlar: adenin ve guanin, pürin türevleridir, bunlar beş ve altı üyeli halkaların kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bileşiklerdir; sitozin ve timin ise pirimidin türevleridir, bunlar altı üyeli bir halkadan oluşur (Şekil 1.45.).



Şekil 1.45. DNA’da bulunan pürin ve pirimidin bazları

DNA'nın bu baz çiftleri arasında hidrojen bağları bulunur. Şekil 1.46.'da görüldüğü gibi A (adenin) ve T (timin) arasında iki hidrojen bağı oluşurken, C (sitozin) ve G (guanin) arasında ise üç hidrojen bağı oluşmaktadır. Bu oluşan hidrojen bağları DNA'nın çift sarmalının kararlılığını koruyan en önemli etkileşimlerdir. Bunların yanında DNA sarmalının kararlılığına yardımcı olan hidrofobik etkiler ve pi istiflenmeleri de vardır (Ponnuswamy ve Gromiha, 1994). Hidrojen bağları kovalent bağlara göre daha zayıftır ve bu nedenle hidrojen bağları kopup tekrar oluşabilir, bundan dolayı DNA iki zinciri sıcaklık ve mekanik güç ile birbirinden ayrılabilir (Clausen-Schaumann vd., 2000). Bu özellik sayesinde DNA'nın replikasyonu gerçekleşir (Klug vd. 2011).



Şekil 1.46. Guanin-Sitozin ve Adenin-Timin arasındaki hidrojen bağları

AT baz çiftleri arasında iki, GC baz çiftleri arasında üç adet hidrojen bağı olmasından dolayı GC baz çiftleri AT baz çiftlerinden daha güçlüdür. Dolayısıyla iki DNA ipliğinin birbirine bağlanma gücünü belirleyen, hem DNA çift sarmalının uzunluğu hem de onu oluşturan GC baz çiftlerinin yüzde oranıdır. Yüksek oranda GC'li uzun DNA'ların iplikleri birbirine daha sıkı bağlıdır, AT oranı yüksek kısa sarmalların iplikleri ise birbiriyle daha zayıf etkileşirler (Chalikian vd., 1999). Laboratuvar ortamında bu etkileşim gücünün ölçümü hidrojen bağlarını koparmak için gerekli olan erime sıcaklığının (T_m) belirlenmesine dayanır. DNA çifte sarmalındaki tüm baz çiftleri eridikten sonra iplikler ayrışır ve çözeltide iki bağımsız molekül olarak varlığını sürdürür. Bu iki tek iplikli DNA molekülün tek bir biçimi yoktur, ama bazı biçimler diğerlerinden daha karardır (Isaksson, 2004).

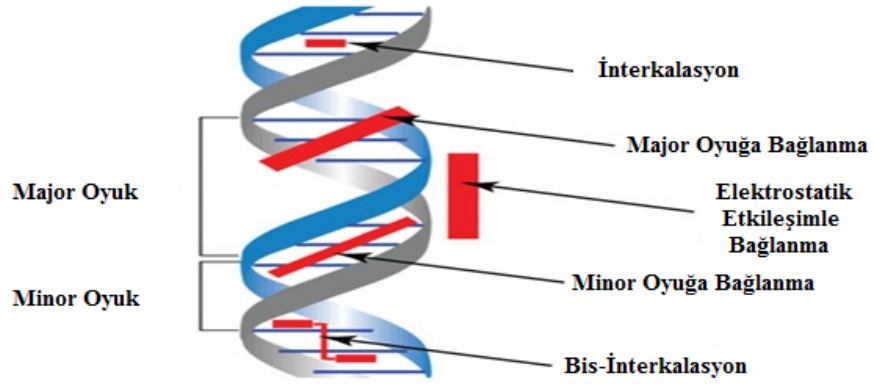
1.4 DNA Bağlanma ve Kesme

Transkripsiyon ve replikasyon; hücre canlılığı ve çoğalmanın yanında hücrelerin devamlılığının sağlanması için de çok önemlidir. DNA, sadece belirli bir bölgesine özel bir düzenleyici proteininin bağlanması ile gerekli sinyali aldığında transkripsiyon ve replikasyon süreçlerine başlar. Bu yüzden düzenleyici bu proteinin gücünü ve spesifitesini taklit edebilen (ya da benzeyen) küçük bir molekülün bağlanmasıyla DNA fonksiyonları yapay olarak düzenlenebilir, inhibe edilebilir ya da aktive edilebilir. Böylece bu sentetik küçük molekül, DNA fonksiyonlarının inhibisyonu ya da aktivasyonu ile bir hastalığın tedavisi ya da kontrolü için gerekli olduğunda bir ilaç olarak hareket edebilir. DNA aktivasyonu ile, ilacın hedeflediği alana bağlı olarak, gerekli proteini daha fazla üretir ya da DNA replikasyonuna neden olur. DNA inhibisyonu da, protein sentezini ya da replikasyonu kısıtlar ve hücre ölümüne neden olabilir (Kostova 2006). Her iki durumun da mümkün olmasına rağmen çoğunlukla antitümör ya da antibiyotiklerde eylem için hücreleri yok edebilecek inhibitör modu tercih edilir.

1.4.1 DNA Bağlanma

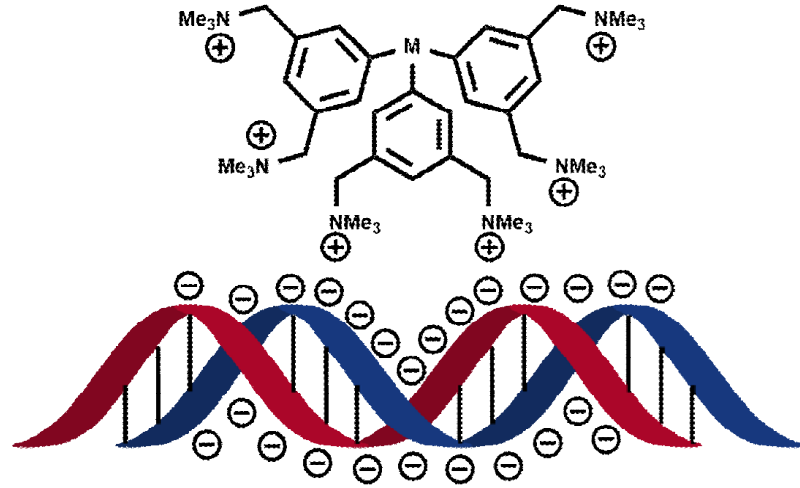
Son yıllarda küçük moleküllerin DNA'ya bağlanma çalışmaları oldukça ilgi çekmektedirler. DNA'nın metal kompleksleri ile etkileşimi, sentetik restiriksiyon enzimleri, kemoterapötik ilaçlar ve DNA parmak izi ajanlarının gelişimi ve tasarımıyla yakından ilgilidir.

DNA'ya bağlanabilen bileşiklerin özelliklerini incelerken en önemli amaç DNA bağlanma modlarının belirlenmesidir (Suh ve Chaires, 1995). Bileşikler DNA'ya kovalent ve nonkovalent olmak üzere temelde iki yolla bağlanırlar. Nonkovalent etkileşimler, araya girme (interkalasyon), elektrostatik kuvvetler ve oyuk (groove) etkileşimi olmak üzere üç farklı şekilde gruplandırılabilir (Şekil 1.47.).



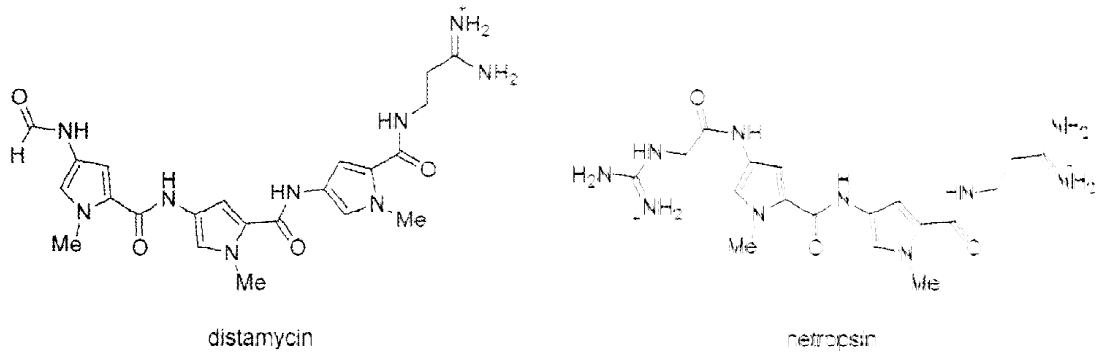
Şekil 1.47. DNA'ya nonkovalent bağlanma türleri

Klinik kullanım açısından potansiyeli olan bileşikler, interkalatörler ya da oyuğa bağlanabilenler olarak adlandırılırken, elektrostatik etkileşimler de ayrıca bir önem taşır. Çünkü, DNA ile elektrostatik etkileşimi, polianyonik DNA şeker fosfat omurgasıyla, bileşikler arasındaki elektriksiz çekim ile meydana gelmektedir (Şekil 1.48). Bu etkileşim DNA'nın yapısını bozmazken sadece stabilizesi üzerinde etki etmektedir.



Şekil 1.48. DNA'ya elektrostatik olarak bağlanma modeli

Bunun yanında oyuğa bağlanma aktivitesi gösteren bileşikler genel olarak uzun ve hilal şeklinde bir yapıya sahiptir (Şekil 1.49). Bu tür etkileşim gösteren bileşikler majör ve minör oyuktaki çıkıntı yapan bazların fonksiyonel grupları ile etkileşime girerek DNA'ya bağlanma aktivitesi gösterir. DNA bazları ile oyuğa bağlanabilen bileşikler arasındaki ikincil etkileşimler hidrojen bağları ya da Van der Waals etkileşimleri olduğundan interkalatörler kadar etkili olmasa da DNA konformasyonunu ve stabilizesini etkiler (Kumar vd. 2012) (Şekil 1.50).

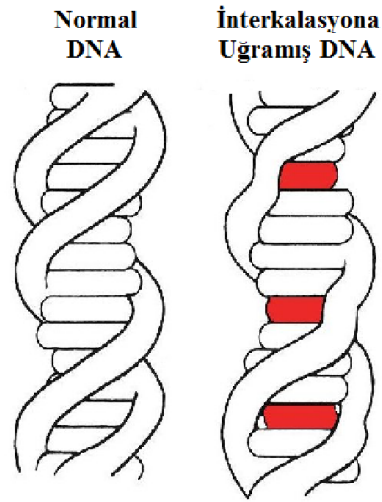


Şekil 1.49. DNA oyuğa bağlanma aktivitesi gösteren distamycin ve netropsin



Şekil 1.50. DNA'nın minör ve major oyuğana bağlanma modeli

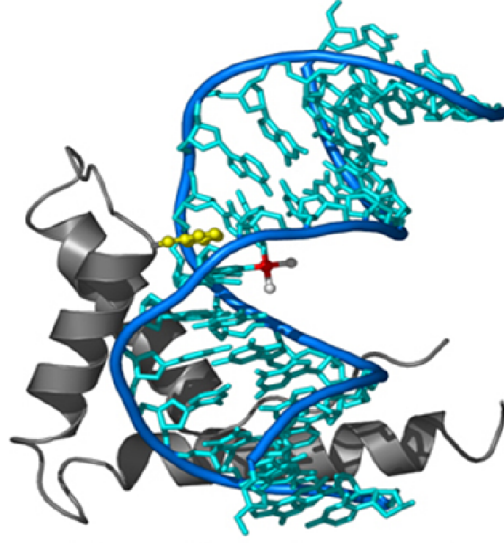
İnterkalasyon modu ile bağlanan bileşikler ise düzlemsel, aromatik ya da heteroaromatik yapıdadırlar. Bu bileşikler DNA baz çiftleri arasına girerek DNA'ya bağlanırlar ve baz çiftleriyle kümelenirler. İnterkalasyonda etkin olan kuvvetler yük transfer kuvvetleridir, fakat hidrojen bağları ve elektrostatik kuvvetler de kararlılıkta rol oynarlar (Neidle ve Abraham, 1984). İlk olarak 1961 yılında Lerman tarafından açıklanan interkalasyon, ilacın heliks eksenine rijit bir şekilde, dik olarak kovalent olmayan yolla bağlanmasıdır (Lerman, 1961). Bu da baz çiftlerinin düşey olarak ayrılmasına sebep olur, dolayısıyla şeker fosfat omurgası bükülür ve heliksin yapısı bozulur. Görünüşe göre interkalasyon güçle ilgilidir. Baz çiftleri ile interkalatör molekül arasındaki van der Waals kuvvetleri, birbirleriyle kümelenmiş baz çiftleri arasındaki van der Waals kuvvetlerinden daha güçlüdür (Krugh ve Reinhardt, 1975). İnterkalasyon Watson-Crick hidrojen bağlarını kırmaz, heliks yapısını deforme eder. Direkt DNA hasarına sebep olmaz, heliks yapısında konformasyon değişikliğine yol açar (Şekil 1.51.).



Şekil 1.51. İnterkalasyon ile DNA'ya bağlanma modeli

Son olarak DNA'ya kovalent olarak bağlanan alkilleyici ajanlar bulunmaktadır. Klinik çalışmalardaki DNA etkileşimine dayanan çoğu antikanser ilaçlarının hepsi DNA'ya non-kovalent şekilde bağlanmaz. Bazıları, alkilleme ya da sarmal içi/sarmallar arası çapraz bağlanma yoluyla kovalent bağlanır (Şekil 1.52.). DNA ile kovalent bağlanma etkileşimleri tersinmezdir. Yani DNA proseslerinin tamamen

inhibe olmasına, ardından da hücre ölümüne neden olur. Kovalent bağlanma aktivitesi gösteren moleküllerin bir diğer büyük avantajı ise bağlanma kuvvetlerinin çok yüksek olmasıdır. Bu yüksek bağlanma afinitesi sayesinde DNA'ya bağlanan molekül DNA omurgasında bozulmalara neden olur böylece transkripsiyon ve replikasyon proseslerini etkiler. Cis-platin (cis-diklorodiaminoplatin(II)) antikanser ilaç olarak kullanılan en ünlü kovalent bağlanan moleküldür. DNA bazları üzerindeki azot atomları üzerinden, yapısındaki klor gruplarının ayrılması ile sarmal içi ve sarmallar arası çapraz bağlanma yapar (Şekil 1.52.).



Şekil 1.52. Cis-platin DNA etkileşimi sonucu DNA omurgasında meydana gelen hasar

DNA alkilleyici ajanlar üç mekanizma ile DNA'ya etki ederler.

- Alkilleyici ajan, DNA bazlarına alkil grupları bağlar. Bazlarda meydana gelen bu değişim, alkillenmiş bazların yenileriyle değiştirilmesi için tamir enzimlerinin DNA'yı parçalara ayırmasıyla sonuçlanır (Sirajuddin vd. 2013).
- Alkilleyici ajanlar DNA'daki atomlar arasında normal ve çapraz bağlar oluşmasına neden olur. Bu mekanizmada da DNA'nın iki bazı, alkilleyici ajan ile bağlanır. DNA çift sarmalda meydana gelen çapraz bağlanma, transkripsiyon ve replikasyon işlemlerini inhibe ederek, apoptozise neden olur (Sirajuddin vd. 2013).

- Alkilleyici ajanlar, nükleotitlerde yanlış eşleşmelere ve dolayısıyla mutasyonlara neden olur. Bu durum da alkilleyici ajanın DNA ile kovalent bağ yapmasına dayanır. Kovalent bağlanma ise baz çiftleri arasında yanlış eşleşmeler, yer değiştirmeler ya da kesip çıkarılma gibi çeşitli hatalara neden olur. Bu hatalar sonucu DNA, replikasyon ve transkripsiyonu engeller veya apoptosize neden olur.

Tüm bu bağlanma modları çeşitli spektroskopik ve elektrokimyasal metodlar kullanılarak belirlenmek mümkündür. Bu metodlar arasında en etkili yöntemler X-ışınları difraksiyon ve NMR metodudur. Çünkü bu iki metod ile ligand-DNA etkileşimleri atom seviyesinde incelenebilmektedir (Kumar vd. 2012). Bu tip yüksek çözünürlüklü verilerin alınamadığı durumlarda, bağlanma modu belli kriterler altında çözelti ortamındaki çalışmaların sonuçlarına göre belirlenebilir. Bu kriterler araya girme ve oyuğa bağlanmadan sonra ortaya çıkan yapısal değişikliklere dayanır. Tipik olarak oyuğa bağlanma yapıda küçük değişikliklere neden olur ve DNA' nın B formu bozulmaya uğramaz. Buna karşılık düzlemsel molekülün bitişik baz çiftleri arasına yerleştiği interkalasyon ile bağlanma modu, DNA yapısında uzama ve sarmal yapısının çözülmesi gibi önemli bir değişikliklere neden olur. Bu durumda interkalasyon modu için DNA'nın hidrodinamik özelliklerinde önemli derecede değişiklikler meydana gelirken, oyuğa bağlanma modu için bu tip belirgin değişiklikler gözlenmez. Ayrıca interkalasyon ile bağlanmada düzlemsel kromofor DNA baz çiftleri ile çok yakın etkileşim içindedir ve DNA sarmalının akisine dik yönlü olarak hareket eder. Bu yüzden dikrozim ve floresans enerji transfer metodları gibi ligand kromoforun oryantasyonunu ve DNA bazlarına yakınlığını belirleyebilen teknikler, interkalasyon modunun ve oyuğa bağlanma modundan ayırt edilmesinde yardımcı olur. Koordinasyon geometrisi ve ligand dönor atom tipi de kompleksin DNA'ya bağlanma derecesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, hem metal iyon tipi hem de değeriği, kompleksin DNA' ya bağlanma derecesine karar verilmesinde rol oynayan diğer faktörlerdir (Dandliker ve Holmlin, 1997; Ji vd., 2001). UV absorpsiyon, floresans ve viskozimetre yöntemleri en sık kullanılan yöntemlerdir kullanılmaktadır.

UV Absorbsiyon Metodu: Elektronik absorpsiyon spektroskopisi DNA ile bir metal kompleksinin bağlanma modunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır (Barton vd., 1984). Eğer bağlanma modu araya girme ise araya giren ligandın orbitali ile DNA baz çiftlerinin orbitalleri çakışabilir. Bu durum $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin enerjisinin düşmesine ve dalga boyunun kırmızıya kayması ile sonuçlanır. Eğer çakışan orbitaller kısmen dolu ise elektron geçiş olasılıkları azalacağından hipokromizm meydana gelir (Pyle vd., 1989; Sirajuddin vd. 2013). Metal-Ligand yük transfer (MLCT) bandında hipokromizmin büyüklüğü araya girme etkileşiminin kuvveti ile orantılıdır (Liu vd., 2005).

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

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

da nispeten daha küçük bir artış meydana getirir. Oyuğa bağlanma veya elektrostatik etkileşimler ile bağlanmada ise DNA'nın konformasyonu değişmediği için viskozitesinde çok büyük değişiklikler meydana gelmez. Bu yüzden viskozimetre ölçümleri DNA bağlanma modlarının ayırt edilmesinde kullanılır.

1.4.2 DNA Kesme

DNA kesme prosesleri, biyolojik açıdan tüm canlılar için hayati önem taşıyan enzimatik reaksiyonlardır. Örneğin polimeraz enzimleri ele alındığında, genel olarak polimeraz enzimleri DNA'nın replikasyonu ve onarımında görev almaktadır. Replikasyon sırasında DNA'nın ifade edileceği bölgeye çentikler atarak (keserek) DNA sarmalı gevşetip replikasyon işlemini başlatır. Ayrıca replikasyon işlemi sırasında meydana gelen yanlış kodlamaları da düzenlerler, replikasyon işlemi dışında ultraviyole gibi dış etmenler sonucu oluşan DNA hasarlarını da düzenlerler. Bu işlemlerin tümü DNA'dan hasarlı bölgeleri keserek yerine doğru kodları yerleştirme prensibine dayanır (Klug vd. 2011). Diğer bir örnek ise restriksiyon enzimleridir. Bu enzimler çift zincirli DNA moleküllerindeki belli nükleotit dizilerini tanıyan ve her iki zinciri birlikte kesen bir enzim türüdür (Roberts 1976; Kessler ve Manta 1990). Bakteri ve alglerde bulunur ve virüslere karşı bir savunma mekanizmasına aittir (Arber ve Linn 1969; Krüger ve Bickle 1983). Konak bakteri hücresinde restriksiyon enzimleri seçici olarak yabancı DNA'ları keserler; konak DNA restriksiyon enziminin etkinliğinden korunmak için modifikasyon enzimi (metilaz) tarafından metillenir. Bu iki süreç toplu olarak restriksiyon modifikasyon sistemi olarak adlandırılır. Bir restriksiyon enzimi DNA'yı kesmek için DNA çift sarmalının her şeker-fosfat omurgasından (yani her zincirden) birer kere olmak üzere iki kesme yapar (Kobayashi 2001).

İlaç sanayinde yapay kimyasal nükleazların geliştirilmesi son derece önemlidir. Seçici DNA kesme nükleazların dizayn edilmesi kemoteropik ajanların ve antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesine öncülük edecektir (Addison vd., 1984; Addison vd., 1988). Bunun yanı sıra yapay nükleazlar biyologlar için DNA manipülasyonu için önemli ve yeni araçlar sunacaktır. Bu amaçla geçiş metal

kompleksleri yapısal zenginliği ve reaktivitesi nedeniyle son yıllarda dikkat çekici bir rol almaktadır. Örneğin 1,10-fenantrolinin bir bakır kompleksi DNA-protein etkileşimlerinin detaylı bir şekilde çalışılması için gerekli olan DNA-parmak izi deneylerinde kullanılmaktadır (De Hoog, 2004). Geçiş metal kompleksleri çok çeşitli yapısal özellikleri ve kontrol edilebilir redoks potansiyelleri nedeniyle yapay nükleaz uygulamaları için çok uygundur.

DNA kesmenin etkinliği, metal komplekslerinin DNA'ya ilgisini arttırarak genişletilebilir. Bu iş için uygun olan koordinasyon bileşiklerinin DNA'ya bağlanabilen bir gruba sahip olması gerekir. Böylelikle metal komplekslerinin DNA'ya odaklanma yeteneği arttırılabilir (Kottke ve Stalke 1993).

DNA kesme mekanizması oksidatif ya da hidrolitik olabilir. Oksidatif kesme şeker veya nükleobazlarda meydana gelir. Buna karşılık hidrolitik kesme DNA'nın fosfodiester bağından meydana gelir. $[\text{Fe}(\text{edta})]^{2-}$ veya $[\text{Cu}(\text{phen})\text{CHL}_2]$ gibi redoks aktif metal kompleksleri ile tekli veya çift sarmal oksidatif DNA kesmesi hidroksil radikali veya singlet oksijen türleri gibi reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla başlar ve Fenton tipi mekanizma ile yürür. Bu serbest radikallerin şeker hidrojenlerini ayırarak DNA kesmesini başlatır ve DNA kesme ürünleri oluşur. Gerçekte DNA şekerinden çıkarılan hidrojenin yeri kullanılan aktif metallonükleaza bağlıdır. Bu tip metallonükleazlar, DNA'nın seçici olarak tanınması ve DNA parmak izi ajanları gibi uygulamalarda kullanılabilir (Maheswari, 2007).

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

Çift sarmallı DNA'nın fosfodiester bağının hidrolizi ile yürüyen hidrolitik kesmesi, deoksiriboz şeker kısmından veya guanin bazından meydana gelen oksidatif DNA kesmesi ile karşılaştırıldığında hücre açısından çok daha fazla avantajlıdır. Oksidatif

kesme singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), süperoksit (O_2^-) veya hidroksil radikali ($\text{HO}\cdot$) gibi aktif türler meydana getirir. Bu türler şeker ve/veya baza zarar vererek parçalanmış türler oluşmasına neden olurlar. Buna karşılık başka maddeler ilave edilmediği zaman meydana gelen hidrolitik kesmenin bu tip olumsuz yan etkileri yoktur. Çünkü kesme ürünleri enzimatik prosesle bertaraf edilebilir.

1.4.3 DNA Etkileşimleri Metal, Ligand Etkisi

1.3.3.1 Metal iyonları

DNA'nın spesifik bölgeleri ile kimyasal olarak metal iyonları ile olan etkileşimleri çok önemlidir. Çünkü geçmişte yapılan hem in vivo hem de in vitro çalışmaları göstermiştir ki metal iyonları güçlü bir şekilde DNA ile etkileşime girerek stabilite ve yapısal konformasyonu etkilemektedir. Bildiği gibi metal iyonları birçok metabolik faaliyetlerde görev almaktadır. Örneğin Na^+ , K^+ , Mg^{+2} ve Ca^{+2} iyonları nörotransmitterler olarak önemli rol oynarlar. Bunların dışında Zn^{+2} iyonları, çinko parmağı rolü ile DNA transkripsiyon ve replikasyonunda düzenleyici olarak görev alırlar (Housecroft ve Sharpe 2005).

Pozitif yüklü metal katyonları lewis asitleridir ve bu metaller nükleobazların (halka-azotları ve keto grupları) veya negatif yüklü fosfat grupları ile etkileşilip bağlanırlar. Farklı afinite ve bağlanma bölgesine sahip bu metal iyonları iki grupta toplanır. Bunlar yumuşak ve sert metallerdir (Housecroft ve Sharpe 2005).

Yumuşak metaller sert metallere göre daha fazla kutuplaşabilir bu nedenle yumuşak ligandlar kovalent bağlanma karakterine daha yatkındır. Sert ligandlar ise genellikle elektrostatik olarak etkileşirler. Sert metallere örnek verecek olursak Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Mn^{+2} , Ba^{+2} , Zn^{+2} ve Co^{+2} dir. Yumuşak metaller ise Cu^{+2} , Ag^+ , Hg^+ , Hg^{+2} , Cd^{+2} ve Pt^{+2} olarak verilir (Housecroft ve Sharpe 2005).

1.3.3.2 Ligand etkisi

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

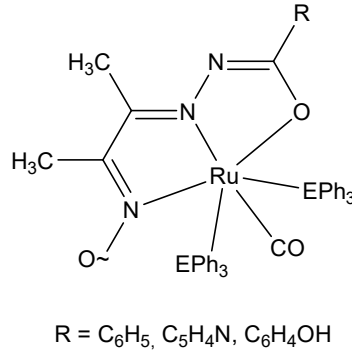
Yük; ligantların yük de komplekslerin biyolojik özelliklerini etkiler. Örneğin DNA negatif yüklü olduğu için yüksek pozitif yükler metallonükleazların DNA'ya ilgisini arttırır ve DNA kesme yeteneğini arttırır.

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

Geometrik konfigürasyon: komplekslerin, cis/trans ve D/L konfigürasyonları gibi geometrik konfigürasyonlar DNA'ya karşı ilgiyi ve seçici DNA kesme önemli ölçüde etkileyebilir. Sterik faktörler: sterik etki komplekslerin DNA bağlanmasını etkileyerek, kesme yeteneğini ve seçiciliğini değiştirebilirler.

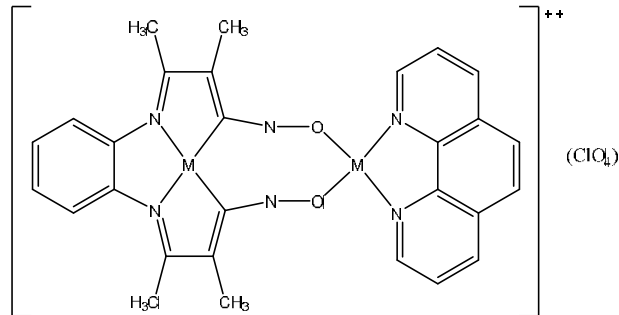
1.4. Literatür Özeti

Chitrapriya vd. (2010), oksim grubu içeren hidrazonların altı koordinasyonlu Ru(II) komplekslerini sentezleyerek DNA bağlanma aktivitelerini incelemişlerdir. Yapısında N içeren kompleksler interkalasyon modu ile DNA'ya bağlanırken, -OH grubu içeren ve fonksiyonel grup içermeyen diğer dört kompleksin DNA'ya farklı bir bağlanma modu ile bağlandığını belirtmişlerdir.



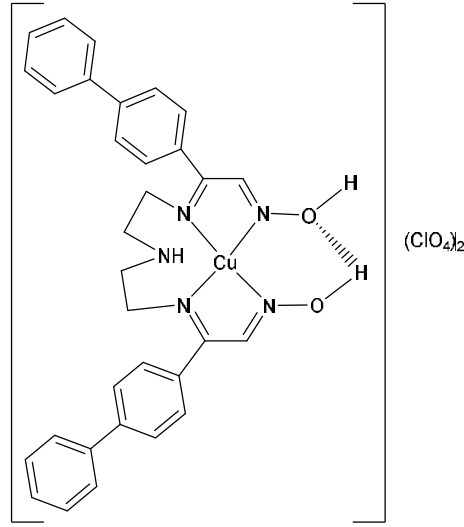
Şekil 1.53. Oksim grubu içeren Ru(II) kompleksi

Çolak vd. (2009), yeni oksim tipi ligand ve kompleksini sentezleyerek bu komplekslerin DNA kesme aktivitelerini ve bu aktiviteye, kompleks konsantrasyonunun, pH'ın ve reaksiyon süresinin etkisini incelemişlerdir. Konsantrasyonla ilgili çalışmalarada $1-25 \mu\text{mol L}^{-1}$ arasında komplekslerin farklı kesme aktiviteleri gösterdiğini belirlemişlerdir. Kesme aktivitelerinin ise pH'tan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Reaksiyonun zamanının etkisine baktıklarında ise, bileşiklerin çoğunda ilk 10 dakika içinde değişikliklerin başladığını, diğerleri için ise 20 dakika'da sonuç alındığını açıklamışlardır.



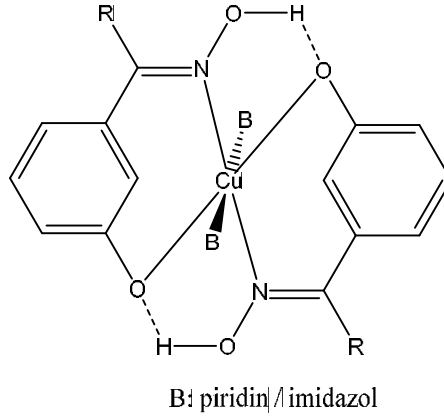
Şekil 1.54. Oksim içerikli ligandın kompleksi

Dede vd. (2009), oksim grubu içeren Schiff bazı ve bu ligandın homodi- heterodi- ve homotrinükleer Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Yapıları aydınlatılan bu ligand ve komplekslerin peroksitli ve peroksitsiz ortamda DNA kesme aktivitelerini incelemişler. Elde edilen sonuçlardan yararlanarak homodinükleer Cu(II) kompleksinin en etkili kesme aktivitesine sahip olduğunu, bunu da sırasıyla heterodinükleer ve homotrinükler Cu(II) komplekslerinin takip ettiğini belirlemişlerdir. Ligandın ise en az aktivite gösterdiği bulunmuştur.



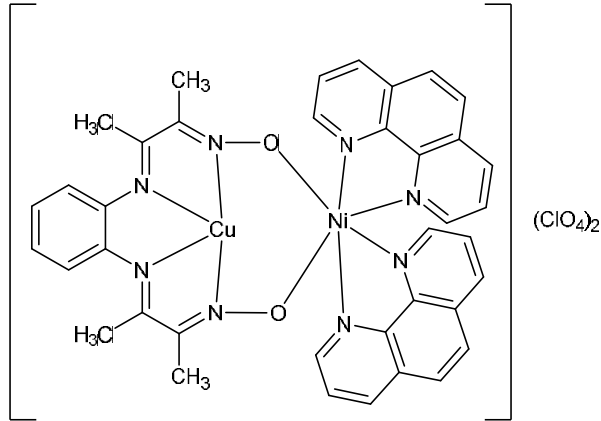
Şekil 1.55. Oksim içerikli homo di nükleer Cu (II) kompleksi

Surrendra Babu vd. (2009), orto- subsitue aromotik oksimler ve bunların Cu(II) komplekslerini sentezleyerek, yapılarını belirlemişlerdir. Ve sentezlenen bu bileşiklerin DNA bağlanma ve kesme aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, komplekslerin peroksitli ortamda daha iyi kesme aktivitesi gösterdiği sonucuna varmışlardır. Bağlanma deneyleri sonucunda ise komplekslerin bağlanma sabitleri 10^4 - 10^5 arasında bir değerde olup, DNA'ya bağlanmanın interkalasyon moduyla gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Kesme ve bağlanma aktiviteleri incelenirken -CH₃ ve imidazol halkası içeren grupların daha aktif olduğu sonucuna varmışlardır.



Şekil 1.56. –orto substitue aromatik oksim içeren Cu (II) kompleksi

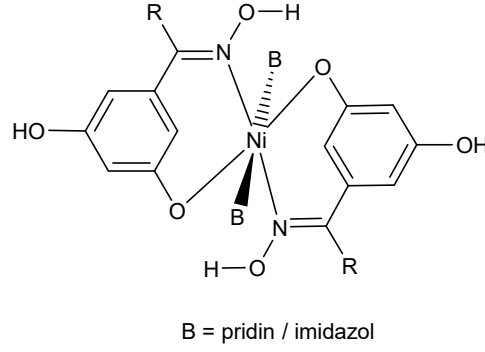
Çolak vd. (2010), yeni oksim tipli ligantların homo- ve hetero-nükleer Cu(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezleyerek, yapılarını belirleyerek DNA bağlanma aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri dört tip ligandın Cu(II) komplekslerinden üç tanesi interkalasyon modu ile DNA'ya bağlanırken bir tanesinin interkalasyondan farklı bir modla bağlandığını belirtmişlerdir. Ayrıca yapılan antioksidan aktivite deneyleri sonucunda tüm komplekslerin ölçülebilir DPPH giderim aktivitesine sahip olduğunu açıklamışlardır.



Şekil 1.57. Oksim içerikli heteronükleer Cu(II) ve Ni (II) kompleksi

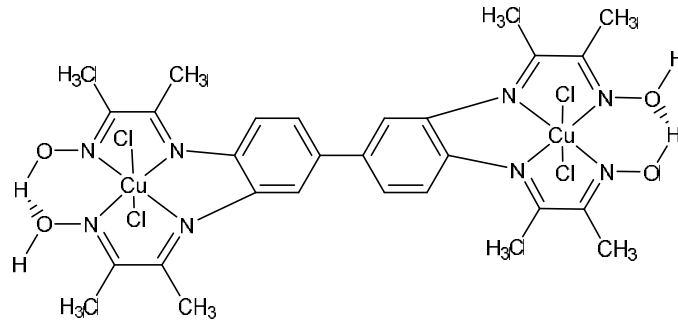
Surrendra Babu vd. (2010), aromatik heterosiklik baz içeren Ni(II) oksim kompleksleri sentezlemişlerdir. Bağlanma aktivitelerini incelendiklerinde yapısında piridin ve imidazol içeren altı koordinasyonlu yapıların UV spektrumunda hiperkromik kayma gösterirken, içermeyen dört koordinasyonlu yapıların

hipsokromik kayma gösterdiğini belirtmişlerdir. Böylece bağlanma modlarının farklı olduğu sonucuna varmışlardır. Kesme aktivitelerine baktıklarında ise pridin içeren Ni(II) oksim komplekslerinin hem peroksitli ortamda hem de peroksitsiz ortamda aktivite gösterirken, diğer türevlerin sadece peroksitli ortamda aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



Şekil 1.58. Oksim içerikli Ni (II) kompleksi

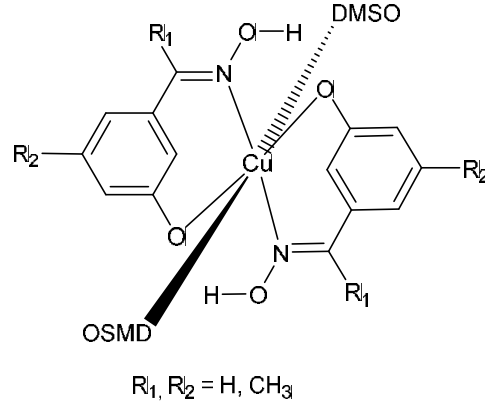
Jayaseelan vd. (2011), oksim grubu içeren bir seri Schiff bazı ve bu ligantların metal komplekslerini sentezlemişler, yapılarını belirlemişlerdir. Bu komplekslerden Cu(II) kompleksinin DNA bağlanma aktivitelerini incelemişler ve bağlanma modunu, interkalasyon olarak belirlemişlerdir. Ayrıca tüm komplekslerin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



Şekil 1.59. Oksim içerikli Cu (II) kompleksi

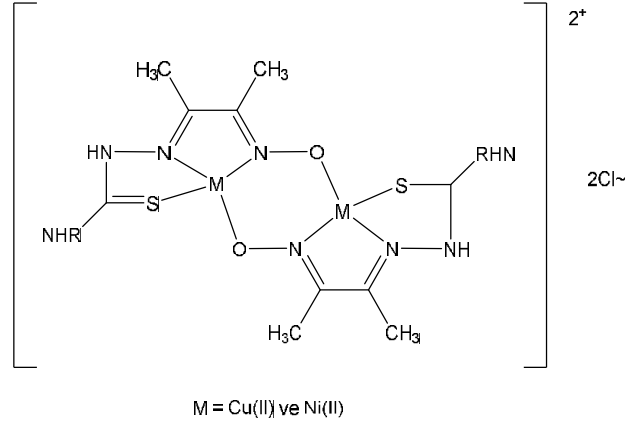
Surrendra Babu vd. (2011), yapısında DMSO içeren bir seri Cu(II) oksim türevi kompleksler sentezlemişlerdir. Bu komplekslerden –para pozisyonunda –OH bulunduran kompleks en etkili bağlanma aktivitesi göstermiştir. Kesme aktivitelerine

bakıldığında ise tüm komplekslerin hem peroksitli hem de peroksitsiz ortamda aktivite gösterdiğini belirtilmiştir. Ayrıca kompleks konsantrasyonun kesme aktivitesi üzerine etkisini incelemişler ve, kompleks konsantrasyonu ile kesme aktivitesinin orantılı olarak arttığını açıklamışlardır.



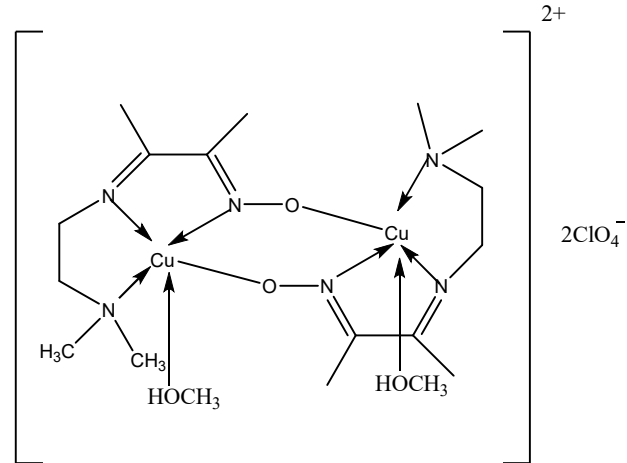
Şekil 1.60. Yapısında DMSO içeren oksim türevi Cu(II) kompleksi

Haribabu ve Reddy (2011) yeni oksim-tiyosemikarbozon ligantları sentezlemişler ve yapılarını belirlemişlerdir. Bu ligantların Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezleyerek, bu komplekslerin DNA bağlanma ve kesme aktiviteleri incelemişlerdir. Yapılan DNA bağlanma deneyleri sonucunda tüm komplekslerin bağlanma aktivitesi gösterdiğini ve bağlanma sabiti değerlerini 10^5 - 10^6 arasında olduğunu belirlenmiştir. Kesme deneylerini ise peroksitli ve peroksitsiz ortamda gerçekleştirmişler ve bunun sonucunda Cu(II) kompleksinin her iki ortamda da belirgin olarak ve daha kuvvetli bir kesme aktivitesi gösterirken, Ni(II) kompleksinin daha az ve iki ortam arasında belirgin bir fark olmayan bir kesme aktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır



Şekil 1.61. Yapısında DMSO içeren oksim türevi Cu(II) kompleksi

Haribabu vd. (2013) sentezledikleri oksim içerikli schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksini X-Ray ve diğer spektroskopik yöntemlerle yapısını belirleyip DNA bağlanma ve kesme aktiviteleri bakılmış. Sonuçlara göre sentezlenen bu kompleks yüksek bağlanma sabitine sahip (K_b : $6.06 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) ve DNA ile yüksek elektrostatik bir etkileşim içerisinde olduğunu bunun nedeni olarak da kompleksin pozitif yüklü olması ve DNA'nın negatif fosfat omurgasından kaynaklandığı sonucuna varılmış. Kesme aktivitesi sonuçlarına ise pBR322 DNA ile bakılmış elde edilen sonuçlar peroksitli ortamda kesmenin aktif olduğunu ve supercoil formun(Form I) tamamının kesilip nicked forma(Form II) dönüştüğü sonucuna varılmış.



Şekil 1.62. Oksim içerikli schiff bazı ligandının dinükleer Cu(II) kompleksi

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck ve Sigma–Aldrich firmalarından temin edilmiştir ve bütün maddeler analitik saflıktadır. Ayrıca gerekli olan diğer ara maddeler de laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir.

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

İnfrared Spektrofotometresi: IR spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde bulunan Thermo-Scientific, Nicolet iS10-ATR model spektrofotometre ile çekilmiştir.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi: Sentezi yapılan bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analizleri, Fatih Üniversitesi NMR Laboratuvarı’nda bulunan Bruker-Ultra Shield Plus 400 model cihaz ile alınmıştır.

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

Elementel Analiz: Sentezi yapılan bileşiklerin elementel analizleri ODTÜ-Merlab Polimer Laboratuvarı’nda bulunan LECO, CHNS-932 model cihaz ile yaptırılmıştır.

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

Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA): Sentezlenen bileşiklerin termogravimetrik bozunma analizleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Perkin-Elmer TGA 4000 model cihaz ile yapılmıştır.

UV-Visible Spektrofotometre: Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan PG marka UV-T80+ model UV-Vis spektrofotometre ile çekilmiştir.

Ubbelohde Viskozimetresi: Sentezlenen bileşiklerin viskozite ölçümleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan IRMECO marka viskozimetre ile yapılmıştır.

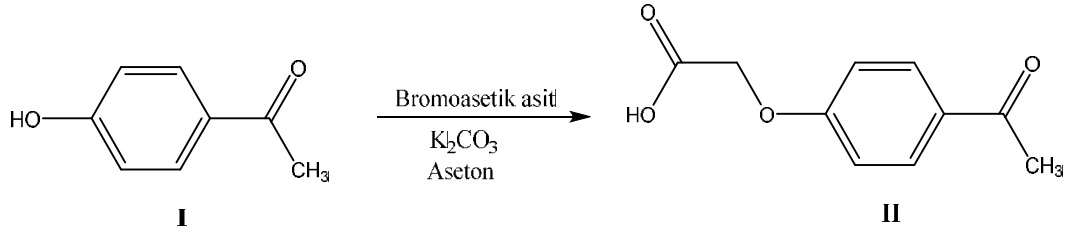
X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD): Sentezlenen bileşiklerin XRD çalışmaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan Rigaku-SmartLab model cihaz ile yapılmıştır.

SEM-EDS Cihazı: Sentezlenen bileşiklerin SEM-EDS çalışmaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan JEOL marka JSM-7600F model cihaz ile yapılmıştır.

2.2. Deneysel Bölüm

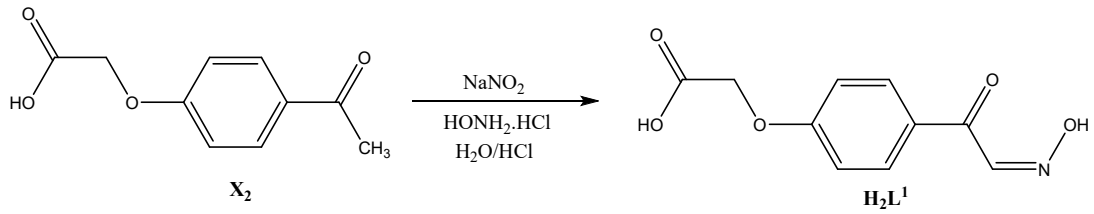
2.2.1. Oksim Sentezi

2-(4-asetilfenoksi) asetik asit (II): Bu bileşik patent (Kumar vd., 2004)'de verilen yöntem değiştirilerek aşağıdaki gibi sentezlenmiştir. 4-hidroksi asetofenon (I)'in (22,03 mmol) 40 ml aseton içerisindeki çözeltisine kuru K_2CO_3 (46,38 mmol) ilave edildikten sonra 15 dakika $55^\circ C$ 'de karıştırıldı. Oluşan süspansiyona bromo asetik asetik (24,76 mmol) ilave edilip geri soğutucu altında 24 saat reflux edildi. Reflux işleminden sonra oda sıcaklığına kadar soğutulan maddenin çözücüsü evaporatorde uçuruldu. Uçurma işleminden sonraki kalıntı az miktarda (30-40 ml) saf su ile çözülüp süzüldü. Süzüntü 3×20 ml etil asetat ile ekstrakte edilip sulu fazın pH'ı derişik HCl ile pH:2' ye ayarlanarak elde edilen beyaz renkli madde 100 ml saf su ile kristallendirildi.



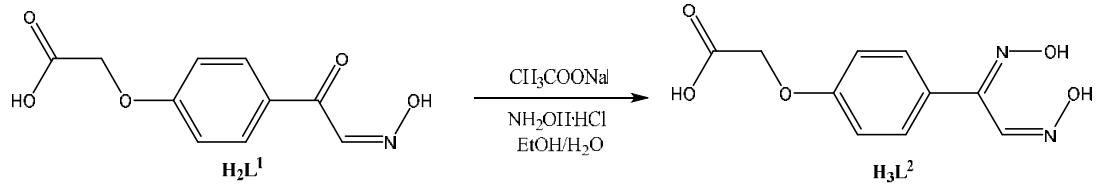
Şekil 2.1. 2-(4-asetilfenoksi) asetik asit (II) bileşiğın sentez reaksiyonu

2-(4-2-(hidroksiimino)asetil)fenoksi) asetik asit (H_2L^1): Bu bileşik patent (McDonough vd., 1994)'de verilen yöntem değiştirilerek aşağıdaki gibi sentezlenmiştir. 2-(4-asetilfenoksi) asetik asit (II)'in (10,31 mmol) 55°C'deki HCl/H₂O karışımı (11,54/19,40 ml) üzerine sodyum nitrit'in (60,87 mmol) sulu çözeltisi (10,45 ml) 3 saat boyunca damla damla eklendikten sonra oluşan süspansiyon süzülerek süzüntü üzerine hidroksilamonyum hidroklorür (92,10 mmol) katı halde ilave edildi. Çöken madde ilk olarak su ile kristallendirilip kuruduktan sonra asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 2.2. H_2L^1 ligandının sentez reaksiyonu

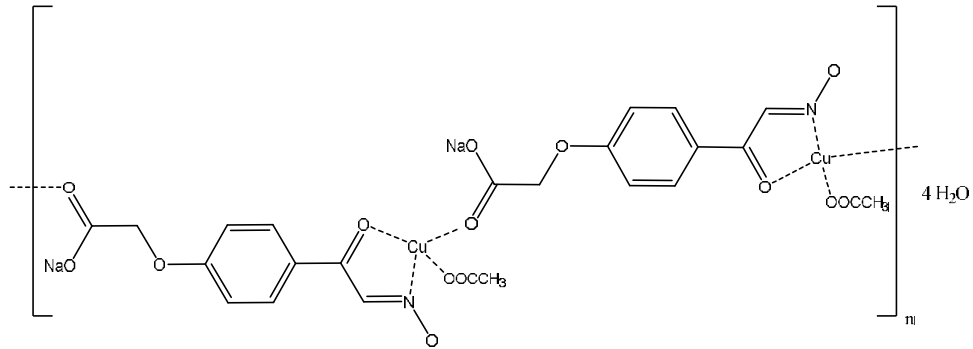
2-(4-1,2-bis(hidroksiimino)etil)fenoksi) asetik asit (H_3L^2): Bu bileşik makale (Uysal vd., 2006)'deki yöntem değiştirilerek aşağıdaki gibi sentezlenmiştir. Hidroksilaminamonyum hidroklorür (5,38 mmol) ve sodyum asetatın (5,38 mmol) EtOH/H₂O çözeltisinin üzerine 2-(4-2-(hidroksiimino)asetil)fenoksi) asetik asit (H_2L^1)'in (1,35 mmol) etil alkol içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildikten sonra 5 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Sıcak olarak süzülerek maddenin kristallenmeye bırakıldı. Çöken madde H₂O/EtOH karışımında tekrar kristallendirildi.



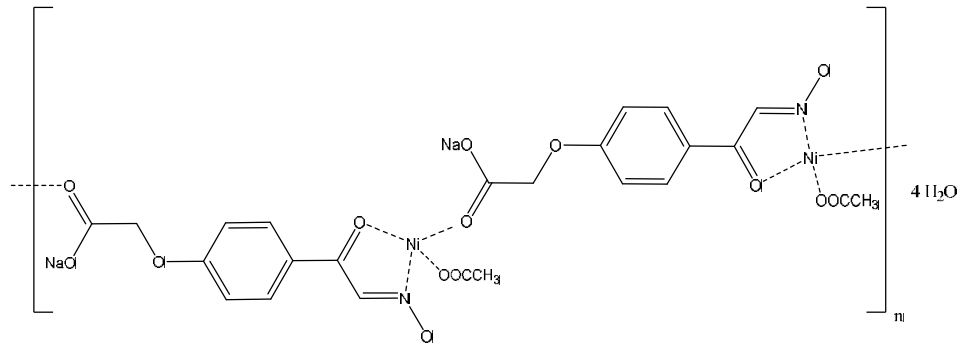
Şekil 2.3. H_3L^2 ligandının sentez reaksiyonu

2.2.2. Kompleks Sentezi

Sentezlenen komplekslerin organik ve inorganik çözücülerde çözünürlüklerinin hiç olmaması nedeniyle ve komplekslerin sudaki çözünürlüklerinin artırılması amacıyla kompleksler sodyum tuzları olarak sentezlendi. Komplekslerin sentezi için H_2L^1 ve H_3L^2 'nin (1 mmol) MeOH içerisindeki çözeltisinin üzerine NaOH (2 mmol) katı halde ilave edilip 15 dk karıştırıldıktan sonra bu karışımın üzerine metal tuzlarının (1 mmol) MeOH'daki çözeltileri ilave edilerek 3 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Çöken madde sıcak EtOH ile yıkandıktan sonra H_2O 'da kristallenmeye bırakıldı.



Şekil 2.4. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin tahmini yapısı



Şekil 2.5. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin tahmini yapısı

gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında sentezlenen bileşiklerin çözünürlüğü de yüksek oranda kesme aktivitelerini etkilemektedir. Kesme reaksiyonlarında kullanılan tüm bileşikler öncelikle uygun çözücü olan ve DNA kesme reaksiyonlarında hiçbir etkisi olmayan su içerisinde çözüldükten sonra Tris-HCl tamponu ile seyreltilmişlerdir. Kesme reaksiyonlarındaki diğer faktörlerde yapılan ön çalışmalar sonucunda optimum inkübasyon süresi oksidatif çalışmalar için 3-4 saat hidrolitik çalışmalar içinse 3-5 saat, sıcaklık ise 37 °C olarak tespit edilmiştir.

DNA kesme çalışmaları hidrojen peroksit varlığında (oksidatif) ve yokluğunda (hidrolitik) iki farklı şekilde yapılmıştır.

Oksidatif kesme aktivitesi çalışmalarında 1,5 µL plazmid DNA, 5 µL hidrojen peroksit (5 µM) ve sırasıyla artan konsantrasyonlarda ligand ve kompleksler ilave edilmiştir (25 µM, 50 µM, 75 µM, 100 µM, 200 µM). Son olarak da toplam reaksiyon hacmi Tris-HCl tamponu ile 30 µL'ye tamamlanıp 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Hidrolatik kesme aktivitesi çalışmalarında 1,5 µL plazmid DNA ve sırasıyla artan konsantrasyonlarda ligand ve kompleksler ilave edilmiştir (25 µM, 50 µM, 75 µM, 100 µM, 200 µM). Son olarak da toplam reaksiyon hacmi Tris-HCl tamponu ile 30 µL'ye tamamlanıp 37 °C' de inkübe edilmiştir.

Kesmede hangi radikallerin etkili olduğunun ve bağlanma türünün belirlenmesi için yapılan mekanizma çalışmaları da hidrojen peroksit varlığında (oksidatif) ve hidrojen peroksit olmadan (hidrolitik) iki farklı şekilde yapılmıştır.

Oksidatif mekanizma deneylerde 1,5 µL plazmid DNA, 5 µL hidrojen peroksit (5 µM), 2,25 µL kompleks/ligand (75 µM) 3 µL radikal söndürücü (DAPI, Metil Yeşili, NaN₃, KI, DMSO, Katalaz, SOD) ilave edilmiştir. Son olarak da toplam reaksiyon hacmi Tris-HCl tamponu ile 30 µL'ye tamamlanıp 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Hidrolitik deneylerde ise 1,5 µL plazmid DNA, 2,25 µL kompleks/ligand (75 µM) 3 µL radikal söndürücü (DAPI, Metil Yeşili, NaN₃, KI, DMSO, Katalaz, SOD) ilave edilmiştir. Son olarak da toplam reaksiyon hacmi Tris-HCl tamponu ile 30 µL'ye tamamlanıp 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Hazırlanan reaksiyon karışımlarına inkübasyon sonrasında 6x DNA yükleme boyasından (0,25% bromophenol blue, 0,25% cylene cyanol, 30% gliserol, 10 mmol EDTA) 3 µL ile karıştırılarak agaroz jele yüklenmiş ve sonuçlar incelenmiştir.

Agaroz jelleri % 0,8'lik olarak ve Tris-borik asit-EDTA (TBE; 40 mM Tris-borat, 1 mM EDTA) tamponu çözeltisinde 0,8 gr/100 ml agaroz içerecek şekilde hazırlanmıştır ve 16 µL Etidyum Bromür (EB) (10 mg/ml) eklenerek UV ışık altında görüntülenmelerine imkan sağlanmıştır. Tüm jeller 70 volt altında 1,5 saat yürütülmüştür ve yürütülen jeller UV ışık altında görüntülenerek fotoğraflandırılmıştır.

2.2.4. DNA Bağlanma Deneyleri

2.2.4.1. DNA Bağlanma UV Absorpsiyon Titrasyon Deneyleri

DNA bağlanma özelliklerinin incelenmesi için DNA-ligand/kompleks etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en önemli metodlardan birisi olan UV absorpsiyon titrasyon metodu kullanılmıştır. Optimum koşulları belirlemek, çözeltileri ve yöntemin uygulanabilirliğini test etmek için bazı ligand ve komplekslerle ön denemeler yapılmıştır. Bu ön denemeler sonucunda deneylerin tris-HCl tamponu pH: 7,6' de yapılmasına karar verilmiştir.

Calf-Thymus DNA (CT-DNA), Sigma-Aldrich'ten kullanıma hazır şekilde satın alınmıştır. Kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıktadır. CT-DNA ile ligand ve kompleks etkileşim deneylerinin hepsi 10 mM tris ((tris-hidroksimetil)-aminometan)-NaCl içeren ve pH'ı HCl ile 7,6'ya ayarlanmış Tris-HCl tampon çözelti içinde gerçekleştirilmiştir. Sigma-Aldrich'ten katı olarak alınan CT-DNA tris-HCl tampon çözelti içinde çözülerek nükleoit başına CT-DNA konsantrasyonu, sönüm katsayısı 6600 cm^{-1} ve 260 nm dalga boyunda molar derişimi spektrofotometrik olarak 1 mM olarak belirlenmiştir. Tampon çözelti içerisinde CT-DNA'nın UV-visible spektroskopisi ile spektrumu alınmış, 260 ve 280 nm'de oranı 1,8-1,9:1 olan UV-absorbans elde edilmiştir. Bu oran, CT-DNA'nın RNA ya da protein kontaminasyonu içermediğini göstermektedir.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin H₂O içinde 1×10^{-3} M stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerin UV-absorpsiyon spektrumları alınırken tris-HCl tamponu (10 mM tris-HCl-NaCl; pH:7,6) içinde gerekli seyreltmeler yapılmış ve bunun sonrasında spektrumları alınmıştır.

Absorpsiyon titrasyon deneyleri, ligand derişiminin sabit tutulup, CT-DNA'nın derişiminin kademeli olarak arttırılması prensibine dayanarak yapılmıştır. Absorpsiyon spektrumları ölçülürken her bir ligandın seyreltilmiş 800 µL çözeltisine 10 µL (20 µM) CT-DNA ilave edilerek, bu işleme toplam CT-DNA derişimi 100 µM oluncaya kadar spektrumların alınmasına devam edilmiştir.

Elde edilen sonuçlardan eşitlik (2.1) gereğince her bir DNA konsantrasyonuna ([DNA]) karşı $[DNA]/(e_a - e_f)$ değerleri grafiğe geçirilmiştir. Grafikten elde edilen doğrunun eğimi $1/(e_b - e_f)$ 'yi, kesim noktası ise $1/K_b(e_b - e_f)$ olarak bulunmuş ve iki değer birbirine oranlanarak bağlanma sabitleri K_b hesaplanmıştır. Bu eşitlikte (2.1) e_f , serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını, e_b , tam bağlı bileşiğin sönüm katsayısını, e_a ise $A/[M]$ 'yi ifade eder.

$$[DNA]/(e_a - e_f) = [DNA]/(e_b - e_f) + 1/K_b(e_b - e_f) \quad (2.1)$$

Absorbans şiddetindeki değişim ise yüzde oranlarıyla verilmiş ve eşitlik (2.2) kullanılmıştır. Bu eşitlikte ise A_i , DNA eklenmeden önce bileşiğin absorbans şiddetini ifade ederken, A_s ise maksimum konsantrasyonda DNA ilave edildikten sonra bileşiğin absorbans şiddetini gösterir.

$$\% H = [(A_i - A_s) / (A_i)] \times 100 \quad (2.2)$$

2.2.4.2. DNA Bağlanma Viskozimetri Deneyleri

Viskozimetri deneyleri, Ubbelohde viskozimetresi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin genel prensibi sabit DNA konsantrasyonuna karşın artan ligand/kompleks konsantrasyonu sonucu viskozite değişimine dayanır.

Viskozite çalışmaları 25°C sıcaklıkta 2×10^{-3} L tris-HCl tamponu (100 mM tris-HCl-NaCl; pH:7,6) içerisinde sabit 25×10^{-6} M CT-DNA konsantrasyonu üzerine değişen konsantrasyonlarda ($6,25-12,5-25-50 \times 10^{-6}$ M) ligand/kompleks çözeltileri ilave

edilerek viskozite ölçümleri alınmıştır. Sonrasında elde edilen verilerden $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ 'e karşı $[\text{kompleks}]/[\text{DNA}]$ eğrisi çizilir. Burada η^0 yalnızca DNA'nın tampon içerisindeki viskozitesi, η ise kompleks ilave edildikçe DNA'nın değişen viskozitesidir. η değeri 2.3 eşitliği ile hesaplanmaktadır. Bu formüldeki t_0 yalnızca tamponun viskozite süresi, t ise DNA ve sonrasında ilave edilen komplekse göre değişen viskozite süresini göstermektedir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen grafikler DNA'ya interkalasyon modunda bağlandığı bilinen Etidyum Bromür ve DNA'ya oyuğa bağlanma modunda bağlandığı bilinen DAPI bileşikleriyle elde edilen grafikler karşılaştırılarak yorumlanmıştır. (Sun vd., 2011)

$$\eta = (t-t_0)/t_0 \quad (2.3)$$

3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

Oksim grubu içeren iki yeni ligand ve bu ligantların geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi amacıyla yapılan bu tez çalışması kapsamında iki adet ligand (H_2L^1 ve H_3L^2) ve bu ligantların birer adet Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis spektroskopisi, elementel analiz, TGA, XRD, SEM-EDS ölçümleri ile belirlenmeye çalışılmıştır. Elde edilen analiz bulguları ve literatürde yer alan bilgileri dikkate alınarak bileşiklerin yapısal formülleri önerilmiştir.

3.1. Erime Noktası, Renk ve Verim

Sentezlenen ligand ve komplekslerin erime noktaları, renkleri ve verimleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Çizelgede görüldüğü gibi ligantların erime noktası 178-195 °C arasında iken komplekslerin erime noktaları 250 °C'nin üzerinde çıkmıştır. Bileşiklerin sentez verimlerinin dağılımı % 58-78 arasındadır. Kompleksler %78-70 gibi yüksek verimlerde elde edilirken ligantlar ise % 58'e kadar düşen verimlerde sentezlenmişlerdir.

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bileşik	E.N. (Boz.) °C	Renk	Verim %
<i>H</i>	172	Beyaz	% 75
<i>H₂L¹</i>	194	Sarı	% 66
<i>H₃L²</i>	178	Beyaz	% 58
<i>[Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	300+	Yeşil	% 75
<i>[Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	300+	Yeşil	% 78
<i>[Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O</i>	300+	Kahverengi	% 70
<i>[Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O</i>	300+	Kırmızı	% 74

3.2. Magnetik Süsseptibilite

Komplekslerin oda sıcaklığında alınan magnetik moment değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Polimerik yapıdaki $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin magnetik moment değeri 0,72 B.M olarak bulunmuştur. Bu değer d^9 yapılı Cu(II) metali içeren bileşiklerin sahip olduğu değerlerden (1,72 B.M) daha düşüktür. Bu anormal çıkan magnetik moment değeri molekül içi bakır(II) iyonları arasında zayıf bir antiferromagnetik etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (Coşkun ve Karataş, 2004; Gup ve Kırkan, 2005; Gup ve Kırkan, 2006).

Polimerik yapıdaki $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin magnetik moment değeri 2,04 B.M olarak bulunmuştur. Bu değer d^8 yapılı Ni(II) metali içeren bileşiklerin sahip oldukları magnetic moment değerine (2,82 B.M) göre düşüktür. Bu düşük çıkan magnetik moment değeri molekül içi nikel(II) iyonları arasında zayıf bir antiferromagnetik etkileşim olmasından dolayı olabilir (Coşkun ve Karataş, 2004; Gup ve Kırkan, 2005; Gup ve Kırkan, 2006).

Dinükleer yapıdaki $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin magnetik moment değeri 1,01 B.M olarak bulunmuştur Bu değer d^9 yapılı iki tane Cu(II) metali içeren bileşiklerin sahip olduğu değerlerden (3.46 B.M) çok daha düşüktür. Bu anormal çıkan magnetik moment değeri bakır(II) iyonları arasında zayıf bir antiferromagnetik etkileşim olduğunu göstermektedir (Tumer vd., 2007).

Dinükleer yapıdaki $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin magnetik moment değeri 1,50 B.M olarak bulunmuştur. Bu değer d^8 yapılı iki tane Ni(II) iyonlarının gösterdiği ikişer elektronluk magnetik moment değerleri olması gereken 5,64 B.M değerinden hala düşüktür. Bu düşük çıkan magnetik moment değeri aynı şekilde dinükleer nikel(II) komplekslerinde bulunan metal iyonları arasında olası bir zayıf antiferromagnetik etkileşim ile açıklanabilir. Çünkü bu durum en az iki eşdeğer metal iyonuna sahip polinükleer komplekslerde iki metal iyonunun spinlerinin ters yönlendirmeleri ile yaygın olarak meydana gelebilmektedir (Ivanovic-Burmazovic vd., 1998; Gup ve Kırkan, 2005; Gup ve Kırkan, 2006).

Çizelge 3.2. Sentezlenen komplekslerin magnetik moment değerleri

Bileşik	Magnetik Moment
$[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	0,72
$[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	2,04
$[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$	1,01
$[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$	1,50

3.3. Elementel Analiz

Sentezlenen ligand ve komplekslerin elementel analiz sonuçları Çizelge 3.3.'de verilmiştir. Genel olarak yapıları baktığımızda ligantlarda %50-53 civarında karbon(C), %4 civarında hidrojen(H), %6-11 civarında azot(N) görülmektedir. Komplekslerde ise %35-39 arası karbon(C), %3-4 arası hidrojen(H) ve %3-7 arası azot(N) bulunmaktadır. Elde edilen sonuçlar, hesaplanan teorik değerlere çok yakın olduğunda öngörülen yapıları destekler niteliktedir.

Çizelge 3.3. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	M.A. (g/mol)	% Hesaplanan (Deneysel)			
			% C	% H	% N	% M (Metal)
<i>II</i>	$C_{10}H_{10}O_4$	194,19	61,85 (61,90)	5,19 (5,14)	-	-
<i>H₂L¹</i>	$C_{10}H_9NO_5$	223,18	53,82 (53,90)	4,06 (4,10)	6,28 (6,30)	-
<i>H₃L²</i>	$C_{10}H_{10}N_2O_5$	238,20	50,42 (53,07)	4,23 (4,11)	11,76 (9,11)	-
$[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	-	-	35,78 (38,54)	3,50 (3,03)	3,48 (3,33)	15,78 (15,24)
$[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	-	-	36,22 (35,66)	3,55 (3,62)	3,52 (3,88)	14,75 (15,06)
$[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$	$C_{20}H_{26}Cu_2N_4Na_2O_{16}$	751,51	33,57 (33,05)	3,10 (3,43)	7,83 (7,65)	17,76 (17,14)
$[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$	$C_{20}H_{26}N_4Na_2Ni_2O_{16}$	741,81	32,28 (32,17)	3,53 (3,50)	7,55 (7,52)	15,82 (15,13)

3.4. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Komplekslerin termal gravimetrik analizleri oda sıcaklığından 900 °C'nin üzerine kadar incelenerek, kütle kayıpları ile önerilen bileşik yapıları arasında korelasyonlar kurulmaya çalışılmıştır. Aynı yapılı bileşikler benzer termal davranışlar gösterdikleri görülmüştür

$[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin ikisinde de termal gravimetrik bozunma üç basamakta gerçekleşmiştir. Birinci basamak 55-120 °C'de kütlece % 9,00 (% 9,80)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona girmeyen 2 mol kristal suyun ayrıldığı basamaktır. İkinci basamak ise 120-200 °C arasında kütlece % 7 (% 7,18)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona katıldığı düşünülen 1 mol asetat grubunun ayrıldığı basamak olduğu düşünülmektedir. Son basamak ise ligandın parçalanıp geriye metal oksitlerin kaldığı basamaktır (Ek S-Ş).

$[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal gravimetrik bozunma üç basamakta gerçekleşmiştir. Birinci basamak 55-120 °C'de kütlece % 10,00 (% 10,30)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona girmeyen 4 mol kristal suyun ayrıldığı basamaktır. İkinci basamak ise 120-250 °C arasında kütlece % 20 (% 19,60)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona katıldığı düşünülen 2 mol H_2O grubunun ayrıldığı ve ligandın parçalanmaya başladığı basamak olduğu düşünülmektedir. Son basamak ise ligandın tamamen parçalanıp geriye bakır oksitlerin kaldığı basamaktır (Ek T).

$[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termal gravimetrik bozunma üç basamakta gerçekleşmiştir. Birinci basamak 55-120 °C'de kütlece % 5,00 (% 5,20)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona girmeyen 2 mol kristal suyun ayrıldığı basamaktır. İkinci basamak ise 120-200 °C arasında kütlece % 10 (% 9,60)'lik kütle kaybı ile yapıdan koordinasyona katıldığı düşünülen 4 mol H_2O grubunun ayrıldığı basamak olduğu düşünülmektedir. Son basamak ise ligandın tamamen parçalanıp geriye nikel oksitlerin kaldığı basamaktır (Ek U).

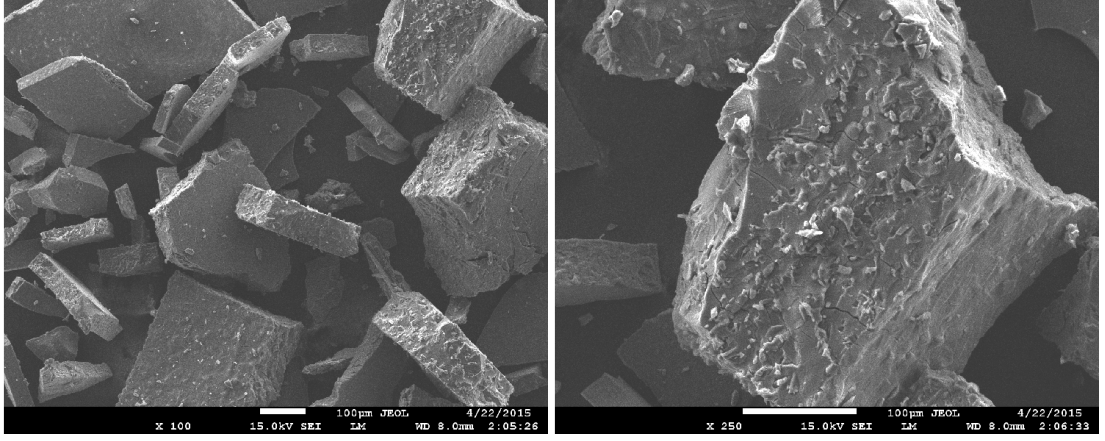
3.5. Powder – XRD Spektrumları

Kompleks bileşiklerin powder X-ışını difraksiyon çalışmaları oda sıcaklığında CuK_α monokromatik ışın ($\lambda=1.54056\text{\AA}$) kullanılarak yapılmış olup grafikler Ek-O, Ö, P, R' de verilmiştir. Bu çalışma sonucunda, $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin spektrumlarında gözlemlenen yayvan pikler nedeniyle komplekslerin amorf halde, $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin spektrumunda gözlemlenen keskin piklerin yanı sıra yayvan pikler nedeniyle de komplekslerin hem amorf hem de kristal halde birlikte bulunduğu sonucuna varılmıştır (Gökçe ve Güp, 2013; Güp vd., 2015).

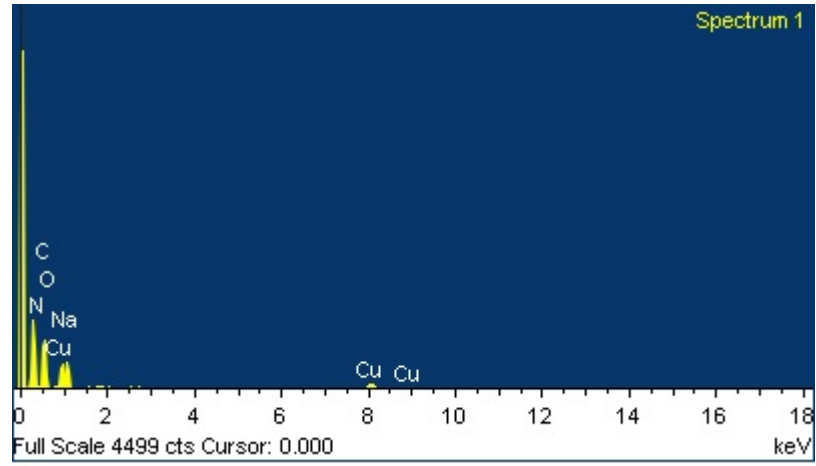
3.6. SEM–EDS Analizleri

Komplekslerin SEM mikrografları 15 kV hızlandırılmış gerilim altında ve 100x-250x büyütme oranına göre taramalı elektron mikroskobu kullanılarak görüntülenmiştir (Şekil 3.1., 3.3., 3.5., 3.7.)

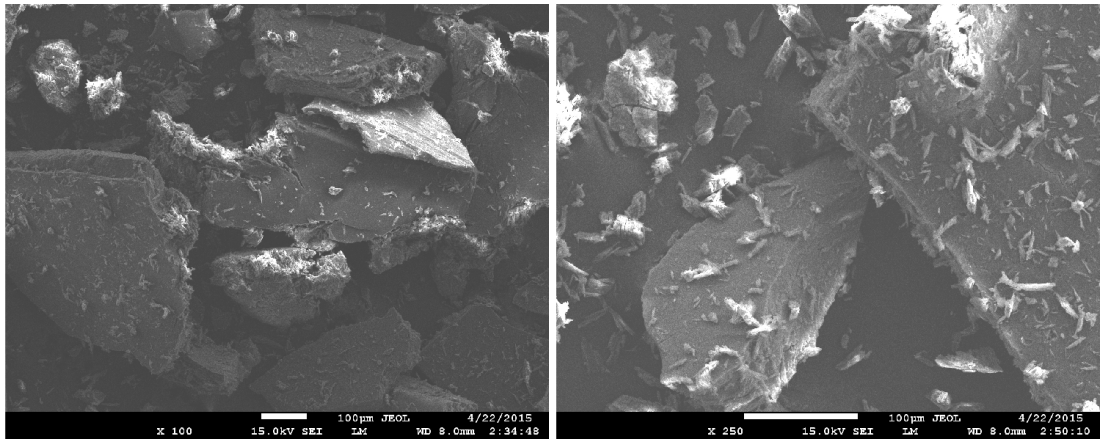
Komplekslerin yapısında metal olup olmadığını belirlemek için enerji dağılım spektroskopisi kullanılmıştır (Şekil 3.2., 3.4., 3.6., 3.8.) EDS spektrumlarında elde edilen verilerden $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin yapısında sadece C, N, O, Na ve Cu atomları, $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin yapısında ise sadece C, N, O, Na ve Ni atomlarını içerdiği sonucuna ulaşılmıştır. EDS spektrumları kompleks oluşumunu ve komplekslerin yapısında Na iyonun bulunduğunu doğrular niteliktedir (Gökçe ve Güp, 2013; Güp vd., 2015).



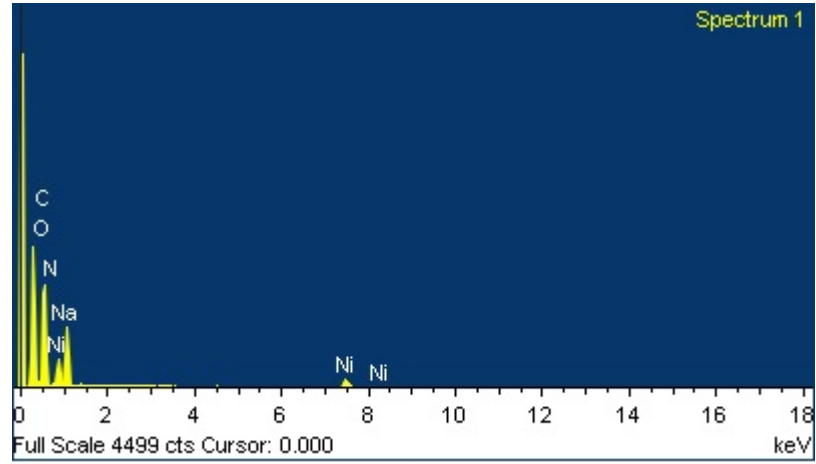
Şekil 3.1. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin SEM görüntüsü



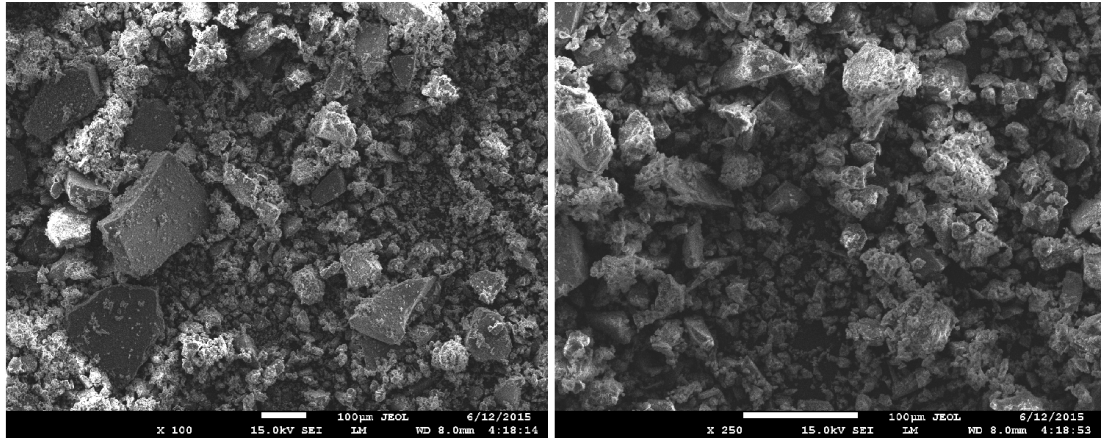
Şekil 3.2. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu



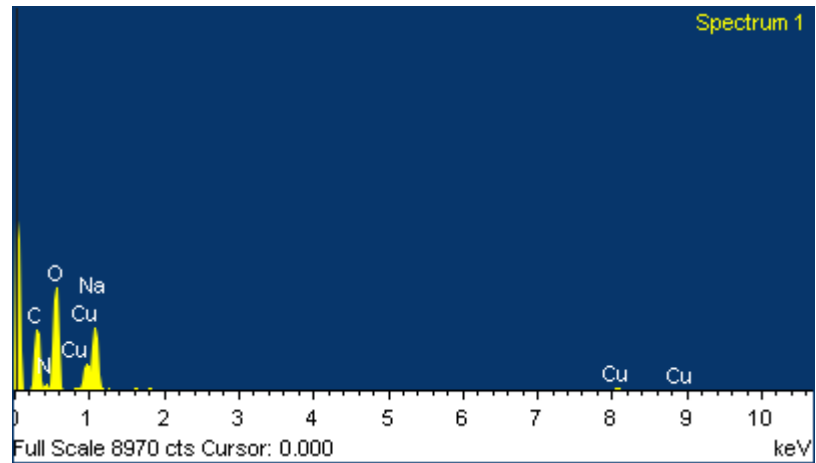
Şekil 3.3. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin SEM görüntüsü



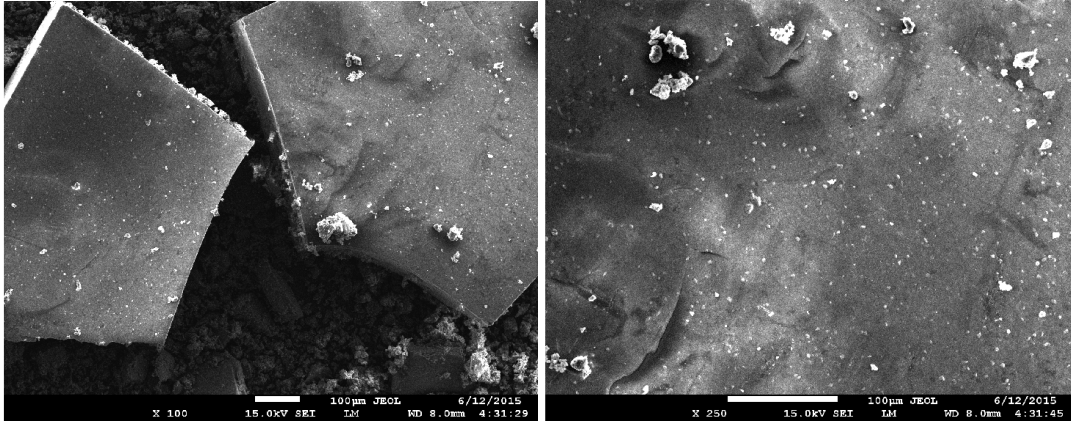
Şekil 3.4. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu



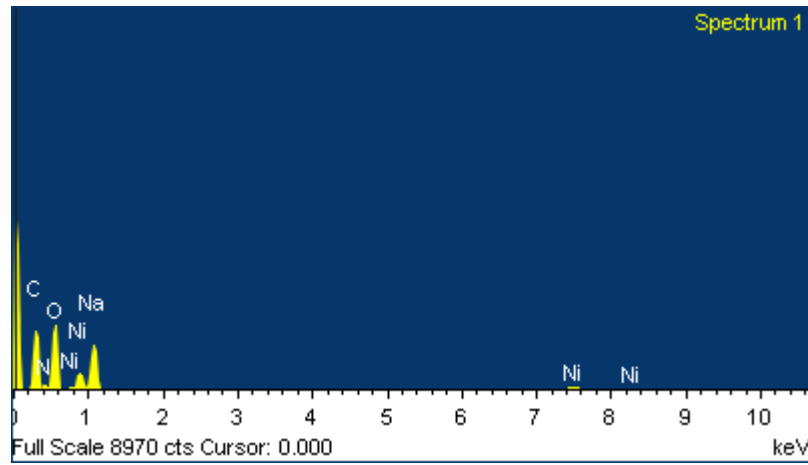
Şekil 3.5. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin SEM görüntüsü



Şekil 3.6. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu



Şekil 3.7. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin SEM görüntüsü



Şekil 3.8. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin enerji dağılım spektrumu

3.7. Spektral Analiz

3.7.1. FT-IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin kızıl ötesi (IR) spektrumları (Ek A, B, C, Ç, D, E, F) değerlendirilerek toplu halde Çizelge 3.4. 'da verilmiştir.

Başlangıç maddesi olan II numaralı bileşiğin IR spektrumunda $3912\text{-}2533\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlemlenen geniş ve yayvan bantlar asit grubuna ait $\nu(\text{OH})$ gerilme titreşimleridir. Ayrıca $\nu(\text{C}=\text{O})$ keton karboniline ait pik 1640 cm^{-1} de ve $\nu(\text{C}=\text{O})$ asit karboniline ait pik ise 1761 cm^{-1} de şiddetli bir şekilde görülmüştür. II numaralı

bileşikden yola çıkarak sentezlenen H_2L^1 ligandının IR spektrumunda $3400 - 2900\text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bir pik olarak gözlemlenen $\nu(OH)$ gerilme titreşimleridir. $\nu(C=O)$ keton karboniline ait pik 1673 cm^{-1} de ve $\nu(C=O)$ asit karboniline ait pik ise 1729 cm^{-1} de şiddetli bir şekilde görülmüştür. Ayrıca da 1596 cm^{-1} de orta şiddetli olarak ortaya çıkan $\nu(C=N)$ grubuna ait pik oksim reaksiyonun başarı ile gerçekleştirildiğinin göstergesidir. H_3L^2 ligandının IR spektrumunda $3500-2900\text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bir pik olarak gözlemlenen $\nu(OH)$ gerilme titreşimleridir. $\nu(C=O)$ asit karboniline ait pik 1731 cm^{-1} de şiddetli bir şekilde görülmüştür. Ayrıca da 1605 cm^{-1} de orta şiddetli olarak ortaya çıkan $\nu(C=N)$ grubuna ait piklerdir. Karbonil ucundan oksim reaksiyonun başarı ile gerçekleştirildiği 1673 cm^{-1} deki $\nu(C=O)$ pikinin kaybolmasından anlaşılmaktadır (Gup ve Giziroğlu, 2006; Usluer ve Gup, 2007; Koning vd., 2011; Güp vd., 2015).

$[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ ve $[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ komplekslerinin IR spektrumunda $3500-3000\text{ cm}^{-1}$ arasında çıkan pik komplekslerin yapısında bulunan kristal suyundan kaynaklanan $\nu(OH)$ gerilme titreşimleridir. Spektrumlarda asit grubuna ait $\nu(C=O)$ piki yapıya bağlanan sodyumun asit ucundaki oksijenler arasında rezonans oluşturmaları nedeniyle zayıflamış ve geniş bir şekilde $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkan $\nu(C=N)$ piki ile birlikte çıkmıştır. (Gup ve Giziroğlu, 2006; Usluer ve Gup, 2007; Koning vd., 2011; Güp vd., 2015).

$[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ ve $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ komplekslerinin IR spektrumunda $3500-3000\text{ cm}^{-1}$ arasında çıkan pik komplekslerin yapısında bulunan kristal ve koordinasyon suyundan kaynaklanan $\nu(OH)$ gerilme titreşimleridir. Spektrumlarda asit grubuna ait $\nu(C=O)$ piki (H_2L^1) ligandının komplekslerinde olduğu gibi yapıya bağlanan sodyumun asit ucundaki oksijenlerle rezonansından dolayı zayıflamış ve geniş bir şekilde $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkan $\nu(C=N)$ piki ile birlikte çıkmıştır (Gup ve Giziroğlu, 2006; Usluer ve Gup, 2007; Koning vd., 2011; Güp vd., 2015).

Çizelge 3.4. Sentezlenen bileşiklerin bazı karakteristik FT-IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$ asit	$\nu(\text{C=O})$ keton	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$
<i>II</i>	3912-2533	1761	1640	-	1257
<i>H₂L¹</i>	3500-2900	1729	1673	1596	1242
<i>H₃L²</i>	3600-2900	1731	-	1605	1234
<i>[Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	3500-3000	-	-	1602	1259
<i>[Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	3500-3000	-	-	1601	1252
<i>[Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O</i>	3500-3000	-	-	1607	1242
<i>[Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O</i>	3500-3000	-	-	1607	1240

3.7.2. ¹H-NMR Spektrumları

Sentezlenen ligantların DMSO-d₆'da alınan ¹H-NMR spektrumları (Ek G ve H) değerlendirilerek Çizelge 3.5.'de verilmiştir.

H₂L¹ ligandının ¹H-NMR spektrumunda 12,41 ve 13,17 ppm'de gözlemlenen singletler bileşiğin yapısındaki hidroksil gruplarına aittir. Düşük alanda gözlemlenen bu singlet uyarılmasının molekül içi hidrojen bağlı oksim ve asit -OH grubuna ait olduğu düşünülmektedir. Oksim bileşiğinde HC=N grubundaki hidrojen beklendiği gibi yüksek frekansta 8,01 ppm'de singlet olarak çıkmıştır. 1,4-disubstitue benzen halkasındaki hidrojen atomları iki hidrojen atomuna karşılık gelen dubletin dubleti şeklinde 7 ve 8 ppm arasında gözlenmiş ve değerleri çizelgede gösterilmiştir (Bartsch vd., 1999; Acker vd., 2000; Güp vd., 2015).

H₃L² ligandının ¹H-NMR spektrumunda 11,5 - 11,9 pmm arasında gözlenen multipler pikler bileşiğin yapısındaki hidroksil gruplarına aittir. Oksim bileşiğinde HC=N grubundaki hidrojen H₂L¹ ligandında olduğu gibi yüksek frekansta 8,01 ppm'de singlet olarak çıkmıştır. 1,4-disubstitue benzen halkasındaki hidrojen atomları iki hidrojen atomuna karşılık gelen dubletin dubleti şeklinde 6 ve 8 ppm arasında gözlenmiş ve değerleri çizelgede gösterilmiştir. Ayrıca H₃L² ligandının

saf olmadığı spektrumda ortaya çıkan fazladan ssafsızlık piklerinden anlaşılmaktadır. Bunun nedeni ise reaksiyona girmeden ortamda kalan H_2L^1 ligandının saflaştırılamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Bartsch vd., 1999; Acker vd., 2000; Güp vd., 2015).

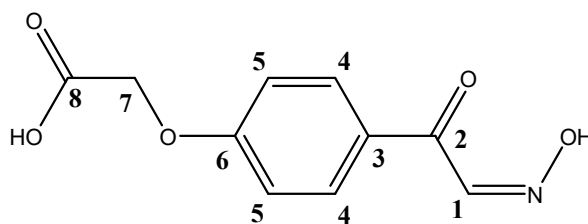
Çizelge 3.5. Sentezlenen ligantların bazı karakteristik ^1H -NMR değerleri (δ ppm)

	H_2L^1 (ppm)	H_3L^2 (ppm)
-OH	13,17 (s, 1 H) 12,41 (s, 1 H)	11,5-11,9 (m, 3 H)
Ar-H	8,01 (d,2 H) 7,06 (d,2 H)	7,5 (d, 2 H) 6,9 (d, 2 H)
-OCH₂	4,83 (s, 2 H)	4,65 (s, 2 H)
N=CH	8,04 (s,1 H)	8,45 (s,1 H)

3.7.3. ^{13}C -NMR Spektrumları

Sentezlenen ligandın ^{13}C -NMR (Decoupled) spektrum (Ek I) değerlendirilerek gözlenen karakteristik pikler Çizelge 3.6.'de verilmiştir.

H_2L^1 ligandının ^{13}C spektrumuna bakıldığında keton karbonil karbonuna (C2) ait pik 186,66 ppm'de gözlenmiştir. Asit karbonil karbonu (C8) ait pik ise 169,68 ppm'de gözlenmiştir. Fenoksi oksijenin bağlı olduğu halka karbonu (C6) 161,81 ppm'de ortaya çıkmıştır. Benzen halkasının diğer karbonları içinse tek karbonluk (C3) 129,09 ppm'de, ikişer karbonluk (C4 ve C5) 131,92 ppm ve 114,26 ppm'de pikler ortaya çıkmıştır. Oksim grubuna (N-OH) bağlı karbona (C1) ait pik ise 147,66 ppm'de gözlenmiştir. Son olarak alifatik karbon atomu (C7) elektronegatif oksijen atomuna bağlı olduğu için beklenenden daha yüksek alanda 64,50 ppm'de gözlenmiştir. 40 ppm'de çıkan pik çözücünden dolayı oluşan pikdir. Elde edilen bu değerler beklenen teorik değerler ile örtüşmektedir (Bartsch vd., 1999; Acker vd., 2000; Güp vd., 2015).



Çizelge 3.6. Sentezlenen ligandın bazı karakteristik ^{13}C -NMR değerleri (δppm)

Karbon No	H ₂ L ¹ (ppm)
C1	147,66
C2	186,66
C3	129,09
C4	131,92
C5	114,26
C6	161,81
C7	64,50
C8	169,68

3.7.4. UV-Vis Spektrumları

Sentezlenen ligand ve komplekslerin H₂O'da alınanan UV-vis spektrumları incelendiklerinde, (Ek İ, J, K, L, M, N) bileşiklerin ortalama ikişer tane elektronik geçiş gösterdikleri gözlemlenmiştir (Çizelge 3.7.).

230 nm civarında ortaya çıkan pikler bileşiklerin sahip oldukları aromatik halkaların $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait olduğu düşünülmektedir. 300-350 nm arasında ortaya çıkan pikler ise $n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerine ait olduğu düşünülmektedir.

Komplekslere ait UV-Vis spektrumları ile ligandların UV-Vis spektrumları karşılaştırıldığında, ligandlarda gözlenen λ_{max} bandlarının komplekslerin spektrumlarında kırmızı bölgelere doğru kaymalar gösterdikleri gözlenmiştir. Görünür bölgede gözlemlenen (~ 400 nm) geçişler ise komplekslerin yük transfer (CT) geçişlerinin kaynaklandığı düşünülmektedir. (Gok ve Bekaroglu, 1981; Gup ve Kırcan, 2005; Gup ve Kırcan, 2006).

Çizelge 3.7. Sentezlenen bileşiklerin UV-vis spektrumu verileri

Bileşik	Çözücü	Dalgaboyu (nm)
H_2L^1	H ₂ O	230,00; 306,00
H_3L^2	H ₂ O	230,00; 278,00
$[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	H ₂ O	234,00; 314,00; 352,00
$[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$	H ₂ O	232,00; 316,00
$[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$	H ₂ O	234,00; 276,00
$[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$	H ₂ O	256,00; 298,00; 406,00

3.8. DNA Kesme Sonuçları

Jel elektroforezi ile görüntülenmiş kesme reaksiyon sonuçları aşağıda verilmiştir (Şekil 3.9.-3.38.). Jel elektroforezinde ligand ve komplekslerin kesme reaksiyonlarının yanı sıra kesilmemiş plazmid DNA da yürütülmüştür. Kesme, supercoiled formun (Form I), nicked form (Form II) ve lineer forma (Form III) dönüşümleri konsantrasyona bağlı olarak takip edilmiştir. Bunlardan birincisi olan Form I plazmid pBR322'nin kesilmemiş halidir ve jel üzerinde en hızlı ilerler. Eğer kesme plazmid DNA'nın tek zincirinden meydana gelirse, plazmidin aşırı sargılı hali gevşeyerek Form II'ye (nicked form) dönüşür ve bu form jelde en yavaş ilerleyen formdur. İki zincirin birlikte kesildiği durumda ise plazmid DNA Form II ve Form I arasında bir ilerleme hızına sahip lineer bir form olan Form III'e dönüşür.

İlk olarak ligand ve komplekslerin literatür baz alınarak ortam pH'ı ve konsantrasyonu (100 µM) sabit tutulduğu inkübasyon süresine bağlı kesme deneyleri yapılmıştır. Bu bağlamda ilk olarak, sentezlenen bileşiklerin 100 µM konsantrasyon ve tris-HCl tamponu pH: 7,6' da 2,5 µg/µL pBR322 plazmid DNA'yı, 1, 2, 3, 4, 5, 6 saat inkübasyon süresi sonucunda oksidatif ve hidrolitik olarak kesme aktiviteleri incelenmiştir.

Ligand ve kompleksler için optimum inkübasyon süresinin belirlenmesi için yapılan deneyler sonucunda inkübasyon süresi arttırıldıkça kesme aktivitesinde arttığı, artan Form II ve Form III'e karşılık azalan Form I miktarlarından gözlenmektedir.

Bu sonuçlardan yola çıkarak optimum inkübasyon süresi H_2L^1 ligandı ve iki kompleksi için oksidatif çalışmalar için 4 saat hidrolitik çalışmalar içinse 5 saat olarak, H_3L^2 ligandı ve iki kompleksi için $[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ oksidatif çalışması hariç (4 saat) hem oksidatif çalışmalar hemde hidrolitik çalışmalar için 3 saat olarak belirlenmiştir.

Optimum kesme konsantrasyonunu belirlemek için ise tris-HCl tamponu pH: 7,6 ve oksidatif ve hidrolitik çalışmalar için belirlenen inkübasyon sürelerinde $2,5 \mu g/\mu L$ pBR322 plazmid DNA'yı, 25, 50, 75, 100, 200 μM konsantrasyonlarda oksidatif ve hidrolitik olarak kesme aktiviteleri incelenmiştir.

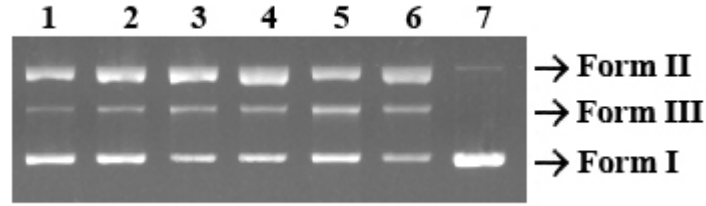
Ligand ve kompleksler için optimum ligand/kompleks konsantrasyonunu belirlemek için yapılan deneyler sonucunda bileşik konsantrasyonu arttırıldıkça kesme aktivitesinin arttığı artan Form II ve Form III'e karşılık azalan Form I miktarlarından gözlenmektedir. Bu sonuçlar ışığında tüm bileşiklerin optimum konsantrasyonu hem oksidatif hemde hidrolitik çalışmalar içinse $75 \mu M$ olarak belirlenmiştir.

Ayrıca jel elektroforez kesme reaksiyonlarında etkili kimyasal türlerin belirlenmesinde kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu yüzden çeşitli radikal söndürücüler varlığında (superoksit radikal ($\cdot O_2^-$) söndürücü olarak superoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksit söndürücü olarak katalaz, $^1O_2$ radikali giderici NaN_3 , $OH\cdot$ radikali söndürücü olarak DMSO ve KI, oyuk bağlanma türünü belirlenmesi için, minör oyuk bağlayıcı Metil Yeşili ve majör oyuk bağlayıcı DAPI) hidrolitik ve oksidatif DNA kesme reaksiyonları bu türlerle birlikte yarışmalı olarak incelenmiştir. (Trotta, vd., 2000; Dong, vd., 2010; Güp, vd., 2015)

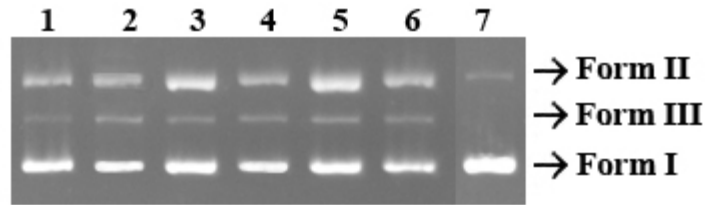
H_2L^1 ligandını için yapılan kesme mekanizması belirleme çalışmalarında kesme mekanizmasında bizim baktığımız radikallerin etkili olmadığı ilave edilen radikal söndürücülerin kesme aktivitesini durdurulmamasından anlaşılmaktadır. Mekanizma çalışmalarında sadece yarışmalı reaksiyonla DNA'nın oluklarına bağlanan metil yeşili ve DAPI varlığında kesmenin azaldığını kesilmemiş DNA (Form I) miktarının artması ve çift zincirinden kesilmiş DNA (Form III) miktarının azalmasından anlamaktayız. Bu durumda ligandın DNA'nın oluklarına özellikle de majör oyukla bağlanarak kesmenin gerçekleştiğini söyleyebiliriz.

$[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi için yapılan kesme mekanizması belirleme çalışmalarında DAPI varlığında çift zincirden kesmenin tamamen durduğu, metil yeşili varlığında ise çift zincirden kesmenin bariz bir şekilde azaldığı görülmektedir. Bunun yanında çalışılan radikal söndürücülerin kesme mekanizmasında etkili olmadıkları elde edilen sonuçlardan görülmektedir. Bu durumda kompleksin DNA'nın oluklarına özellikle de majör oyuğa bağlanarak kesmenin gerçekleştiğini düşünülmektedir.

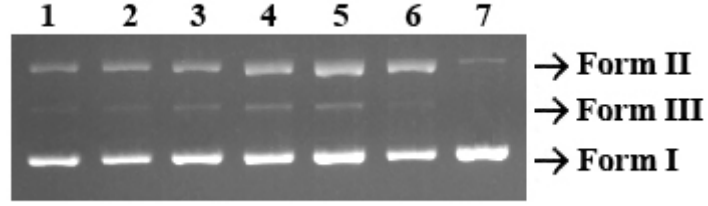
$[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi için yapılan kesme mekanizması belirleme çalışmalarında hem DAPI hem de metil yeşili varlığında kesme aktivitesinin azaldığını kesilmemiş DNA miktarlarının (Form I) artmasından anlaşılmaktadır. Bunun yanında kullanılan radikal söndürücülerin kesme mekanizmasında etkili olmadıkları elde edilen sonuçlardan görülmektedir. Bu durumda $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin DNA'nın oluklarına bağlanarak kesmenin gerçekleştiğini söyleyebiliriz.



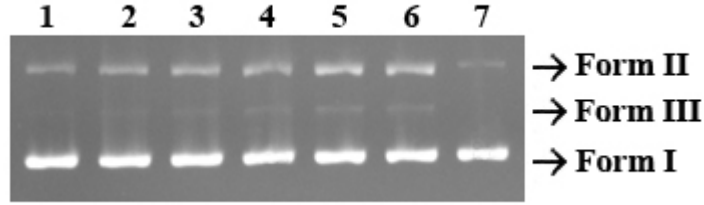
Şekil 3.9. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 1 h, Lane 2: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 2 h, Lane 3: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 3 h, Lane 4: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 4 h, Lane 5: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 5 h, Lane 6: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.



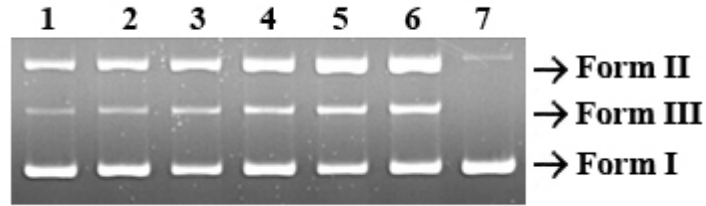
Şekil 3.10. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA + 1 h, Lane 2: H_2L^1 + DNA + 2 h, Lane 3: H_2L^1 + DNA + 3 h, Lane 4: H_2L^1 + DNA + 4 h, Lane 5: H_2L^1 + DNA + 5 h, Lane 6: H_2L^1 + DNA + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.



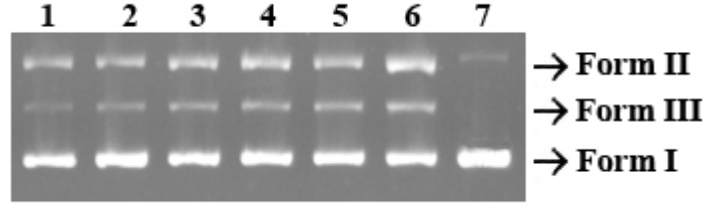
Şekil 3.11. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



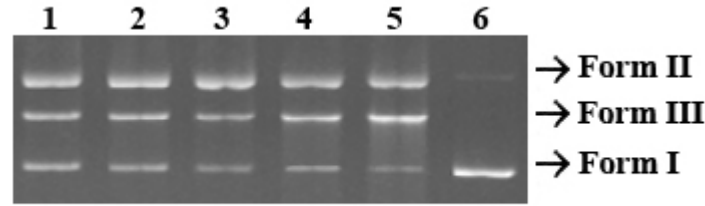
Şekil 3.12. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



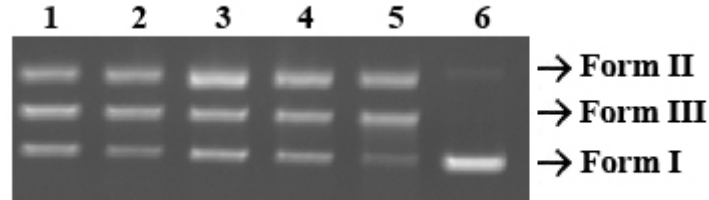
Şekil 3.13. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



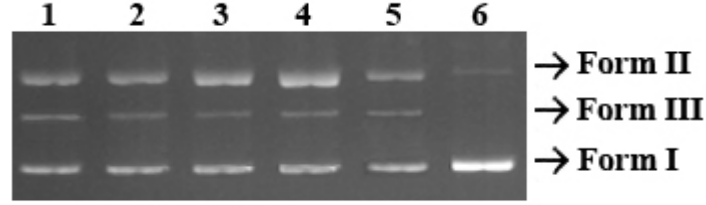
Şekil 3.14. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $100 \mu\text{M}$ konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



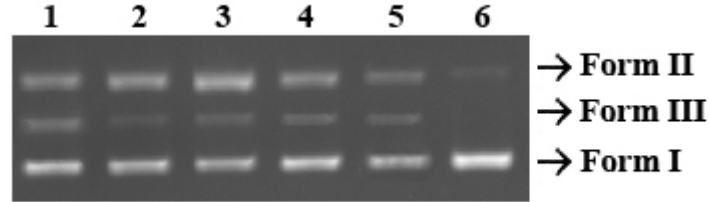
Şekil 3.15. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $\text{H}_2\text{L}^1 (25 \mu\text{M}) + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 2: $\text{H}_2\text{L}^1 (50 \mu\text{M}) + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 3: $\text{H}_2\text{L}^1 (75 \mu\text{M}) + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 4: $\text{H}_2\text{L}^1 (100 \mu\text{M}) + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 5: $\text{H}_2\text{L}^1 (200 \mu\text{M}) + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 6: DNA kontrol.



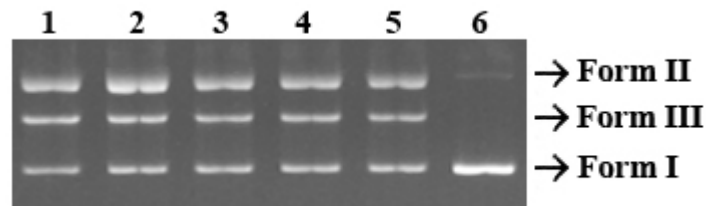
Şekil 3.16. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $\text{H}_2\text{L}^1 (25 \mu\text{M}) + \text{DNA}$, Lane 2: $\text{H}_2\text{L}^1 (50 \mu\text{M}) + \text{DNA}$, Lane 3: $\text{H}_2\text{L}^1 (75 \mu\text{M}) + \text{DNA}$, Lane 4: $\text{H}_2\text{L}^1 (100 \mu\text{M}) + \text{DNA}$, Lane 5: $\text{H}_2\text{L}^1 (200 \mu\text{M}) + \text{DNA}$, Lane 6: DNA kontrol.



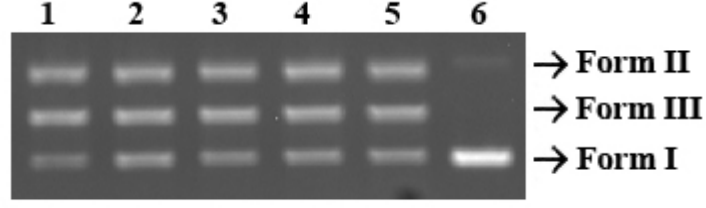
Şekil 3.17. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.



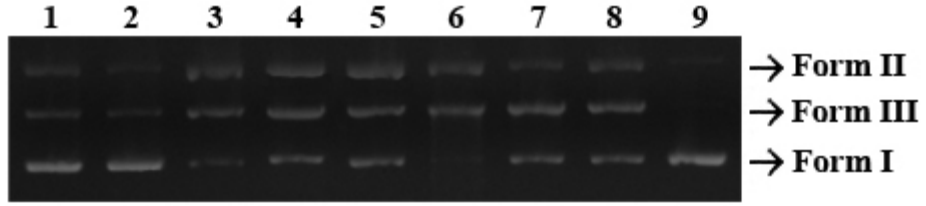
Şekil 3.18. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.



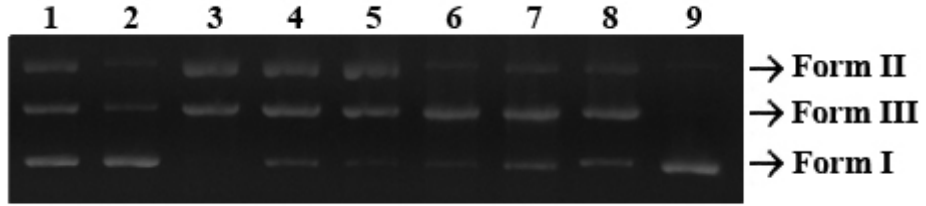
Şekil 3.19. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.



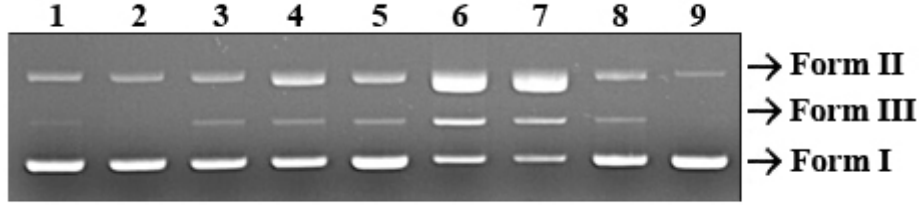
Şekil 3.20. $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 5 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Ni}(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.



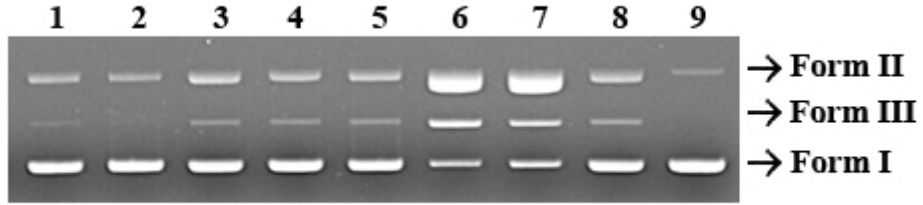
Şekil 3.21. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + Metil Yeşili, Lane 2: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + DAPI, Lane 3: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + NaN_3 , Lane 4: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + KI, Lane 5: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + DMSO, Lane 6: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + Katalaz, Lane 7: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 + SOD, Lane 8: H_2L^1 + DNA + H_2O_2 , Lane 9: DNA kontrol.



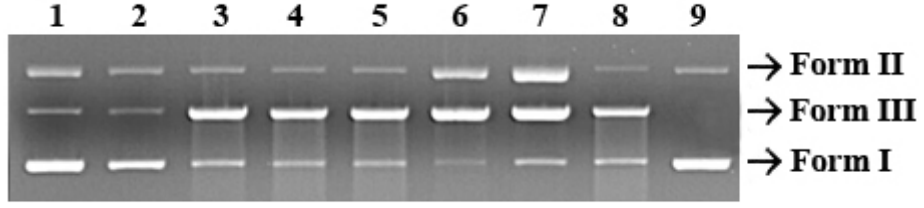
Şekil 3.22. H_2L^1 Ligandının pH:7,6 ve 75 μM konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_2L^1 + DNA + Metil Yeşili, Lane 2: H_2L^1 + DNA + DAPI, Lane 3: H_2L^1 + DNA + NaN_3 , Lane 4: H_2L^1 + DNA + KI, Lane 5: H_2L^1 + DNA + DMSO, Lane 6: H_2L^1 + DNA + Katalaz, Lane 7: H_2L^1 + DNA + SOD, Lane 8: H_2L^1 + DNA, Lane 9: DNA kontrol.



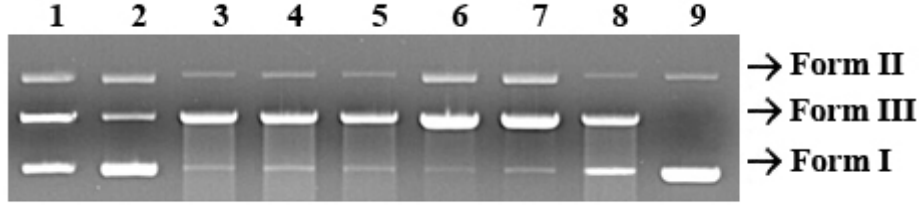
Şekil 3.23. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $75 \mu\text{M}$ konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Metil Yeşili}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{DAPI}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaN}_3$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{KI}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{DMSO}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Katalaz}$, Lane 7: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{SOD}$, Lane 8: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 9: DNA kontrol.



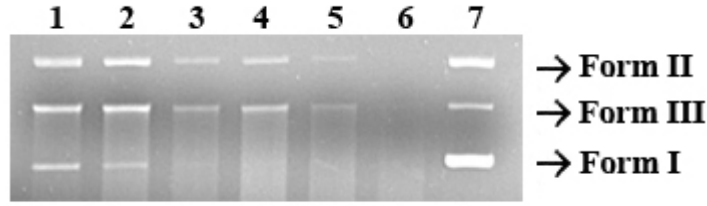
Şekil 3.24. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $75 \mu\text{M}$ konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{Metil Yeşili}$, Lane 2: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{DAPI}$, Lane 3: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{NaN}_3$, Lane 4: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{KI}$, Lane 5: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{DMSO}$, Lane 6: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{Katalaz}$, Lane 7: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{SOD}$, Lane 8: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA}$, Lane 9: DNA kontrol.



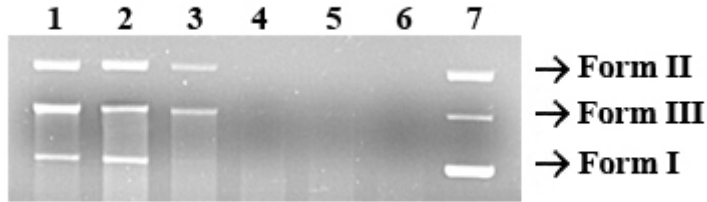
Şekil 3.25. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $75 \mu\text{M}$ konsantrasyonda (4 saat inkübasyon) oksidatif ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Metil Yeşili}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{DAPI}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaN}_3$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{KI}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{DMSO}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Katalaz}$, Lane 7: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{SOD}$, Lane 8: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2$, Lane 9: DNA kontrol.



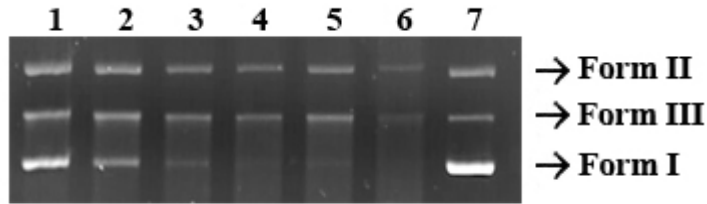
Şekil 3.26. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve $75 \mu\text{M}$ konsantrasyonda (5 saat inkübasyon) hidrolitik ROS mekanizma çalışması DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{Metil Yeşili}$, Lane 2: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{DAPI}$, Lane 3: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{NaN}_3$, Lane 4: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{KI}$, Lane 5: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{DMSO}$, Lane 6: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{Katalaz}$, Lane 7: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{SOD}$, Lane 8: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA}$, Lane 9: DNA kontrol.



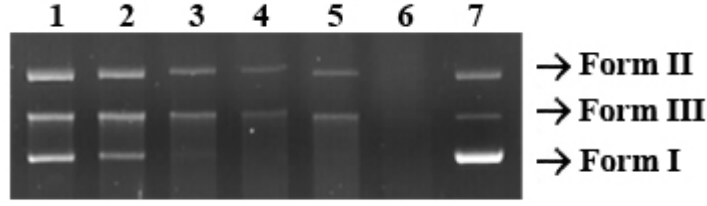
Şekil 3.27. H_3L^2 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 1 h, Lane 2: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 2 h, Lane 3: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 3 h, Lane 4: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 4 h, Lane 5: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 5 h, Lane 6: H_3L^2 + DNA + H_2O_2 + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.



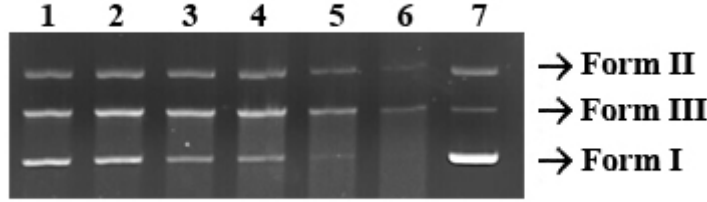
Şekil 3.28. H_3L^2 Ligandının pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_3L^2 + DNA + 1 h, Lane 2: H_3L^2 + DNA + 2 h, Lane 3: H_3L^2 + DNA + 3 h, Lane 4: H_3L^2 + DNA + 4 h, Lane 5: H_3L^2 + DNA + 5 h, Lane 6: H_3L^2 + DNA + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.



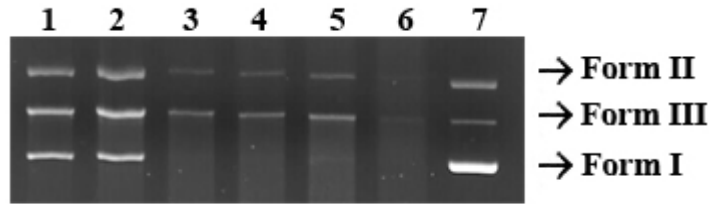
Şekil 3.29. $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 1 h, Lane 2: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 2 h, Lane 3: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 3 h, Lane 4: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 4 h, Lane 5: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 5 h, Lane 6: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ + DNA + H_2O_2 + 6 h, Lane 7: DNA kontrol.



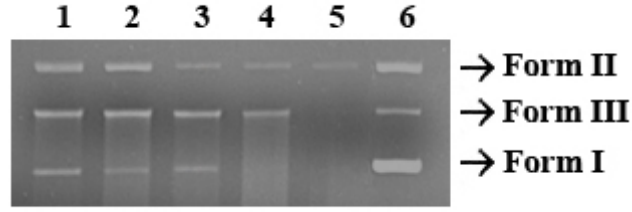
Şekil 3.30. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



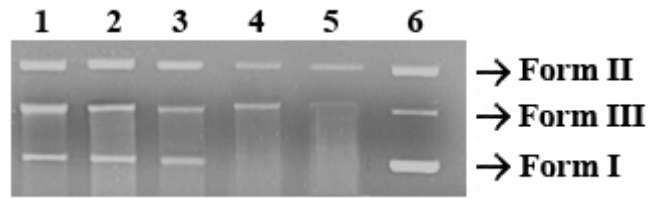
Şekil 3.31. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + \text{H}_2\text{O}_2 + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



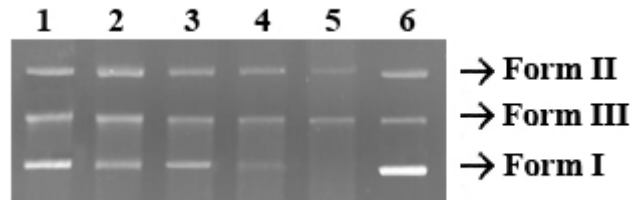
Şekil 3.32. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 100 μM konsantrasyonda inkübasyon süresine bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 1 \text{ h}$, Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 2 \text{ h}$, Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 3 \text{ h}$, Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 4 \text{ h}$, Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 5 \text{ h}$, Lane 6: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O} + \text{DNA} + 6 \text{ h}$, Lane 7: DNA kontrol.



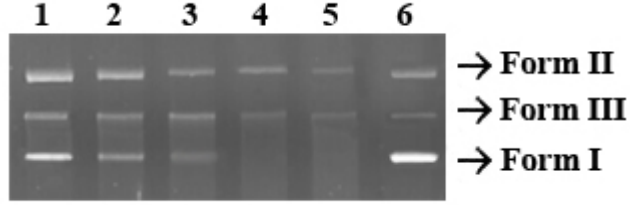
Şekil 3.33. H_3L^2 Ligandının pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_3L^2 (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: H_3L^2 (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: H_3L^2 (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: H_3L^2 (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: H_3L^2 (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.



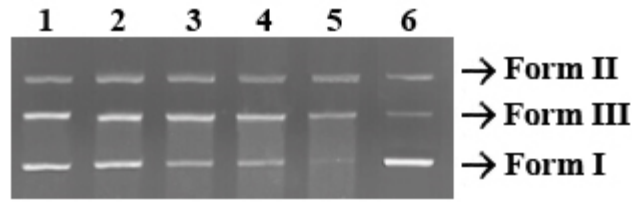
Şekil 3.34. H_3L^2 Ligandının pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: H_3L^2 (25 μM) + DNA, Lane 2: H_3L^2 (50 μM) + DNA, Lane 3: H_3L^2 (75 μM) + DNA, Lane 4: H_3L^2 (100 μM) + DNA, Lane 5: H_3L^2 (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.



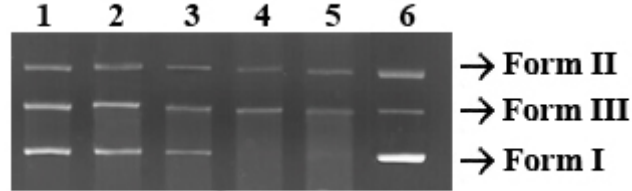
Şekil 3.35. $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.



Şekil 3.36. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.



Şekil 3.37. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 4 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı oksidatif DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA + H_2O_2 , Lane 6: DNA kontrol.



Şekil 3.38. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin pH:7,6 ve 3 saat inkübasyon süresinde konsantrasyona bağlı hidrolitik DNA kesme jel elektroforez sonuçları: Lane 1: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (25 μM) + DNA, Lane 2: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (50 μM) + DNA, Lane 3: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (75 μM) + DNA, Lane 4: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (100 μM) + DNA, Lane 5: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ (200 μM) + DNA, Lane 6: DNA kontrol.

3.9. DNA Bağlanma Sonuçları

3.9.1. UV Absorpsiyon Titrasyon Bağlanma Sonuçları

UV-vis. absorpsiyon spektroskopisi, hem DNA stabilitesi hem de küçük moleküllerle etkileşiminin belirlenmesinde kullanılan en basit ve en etkili yöntemlerden birisidir. UV-vis absorpsiyon spektroskopisi ile DNA-ligand/kompleks etkileşimlerinin çalışılma prensibi, ligand/kompleks'in ya da DNA'nın absorpsiyon özelliklerindeki değişiminin izlenmesi esasına dayanır. DNA ile ligand/kompleks arasında bir etkileşim olup olmadığının belirlenmesinin en basit yolu, serbest molekül ile DNA'ya bağlı molekülün max absorpsiyonunda gösterdiği değişimin izlenmesidir. Ligand/kompleks ile DNA arasındaki etkileşim genellikle birbirinden farklı olan, serbest ligand/kompleks'in UV-absorpsiyon spektrumu ile ligand/kompleks–DNA kompleksinin spektrumunun karşılaştırmasıyla belirlenir.

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

DNA ve bileşik arasında elektrostatik etkileşim olduğu durumda, ligand/kompleks–DNA etkileşimi meydana geldikten sonra DNA yapısında ve konformasyonunda meydana gelen değişiklikler hiperkromik etki (absorbans şiddetinin artması) olarak gözlemlenir. Hiperkromik etki, DNA'nın denatürasyonu üzerine absorbansındaki artış olarak açıklanır. Çift sarmal DNA, istiflenme etkileşimi hidrojen bağları ve komplementer bazlar arasındaki hidrofobik etkileşimler ile bir arada tutulur. DNA

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

Bazı küçük bileşikler, Van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağlarıyla DNA'nın minör oyuğuna bağlanırlar. Minör oyuğa bağlanan bileşikler, tipik olarak dönme veya burkulma özelliğine sahip bağlarla birbirine bağlanmış pirol, furan yada benzen gibi çeşitli aromatik halkalar içerir. Minör oyuğa bağlanan ilaçlar genellikle, minör oyuğun eğrisine eş sarmalda kavisli ve dar şekilde olup Van der Waals etkileşimlerini düzenleyerek bağlanmayı kolaylaştırır. Buna ek olarak, bu tarz bileşikler genelde bazlardaki adeninin N3 atomu ve timinin O2 atomuyla hidrojen bağı yapabilirler. Yine de, lexitropsins ve imidazol pirol poliamid gibi bazı sentetik poliamitler oyuklardaki GC ve CG bölgeleri için spesifik olarak dizayn edilmiştir. Hidrofobiklik ve/veya hidrojen bağları genellikle bağlanma proseslerinde önemli öğelerdir ve kararlılığı sağlar. İnterkalatörlerin aksine, oyuğa bağlanan bileşikler DNA helixinde ya çok az, ya da hiç düzenlemeye sebep olmazlar (Sirajuddin vd., 2013).

Ligand ve komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri UV-vis spektroskopisi ile incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 3.8.'de $\Delta\lambda$ (dalga boyu farkı), % H (hipokromizim) ve K_b (Bağlanma sabiti) olarak gösterilmiştir.

H_2L^1 bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde ligandın serbest spektrumunda 230 nm ve 306 nm gözlemlenen piklerden 306 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir azalma (hipokromizm) ile birlikte 2 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 304 nm'ye geldiği gözlenmiştir. ligand/kompleks–DNA kompleksi oluşumuna dair isobestik nokta ise 298 nm'de ortaya çıkmıştır.

H_3L^2 bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde ligandın serbest spektrumunda 230 nm ve 278 nm gözlemlenen piklerden 230 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir artma (hiperkromizm) ile birlikte 2 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 228 nm'ye geldiği gözlenmiştir.

$[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde kompleksin serbest spektrumunda 234 nm, 314 nm ve 352 nm gözlemlenen piklerden 352 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir azalma (hipokromizm) ile birlikte 4 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 348 nm'ye geldiği gözlenmiştir. ligand/kompleks–DNA kompleksi oluşumuna dair isobestik nokta ise 311 nm'de ortaya çıkmıştır.

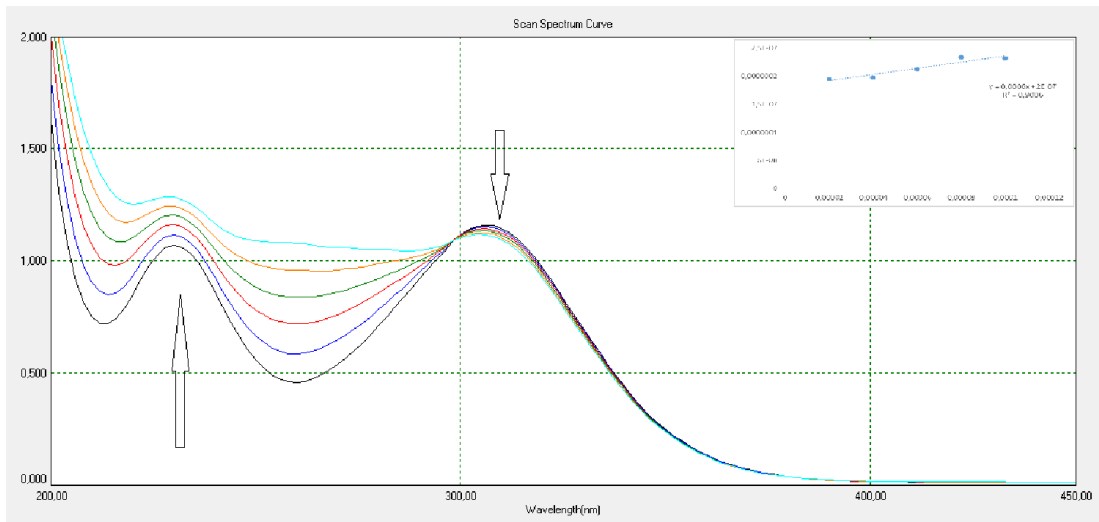
$[Ni_n(L^1)_n(CH_3COO)_n].2H_2O$ bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde kompleksin serbest spektrumunda 232 nm, 316 nm gözlemlenen piklerden 316 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir azalma (hipokromizm) ile birlikte 8 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 308 nm'ye geldiği gözlenmiştir. ligand/kompleks–DNA kompleksi oluşumuna dair isobestik nokta ise 309 nm'de ortaya çıkmıştır.

$[Cu_2(L^2)_2(H_2O)_2].4H_2O$ bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde kompleksin serbest spektrumunda 234 nm ve 276 nm gözlemlenen piklerden 234 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir artma (hiperkromizm) ile birlikte 2 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 232 nm'ye geldiği gözlenmiştir. Ayrıca 294 nm'de isobestik nokta gözlemlenmiştir.

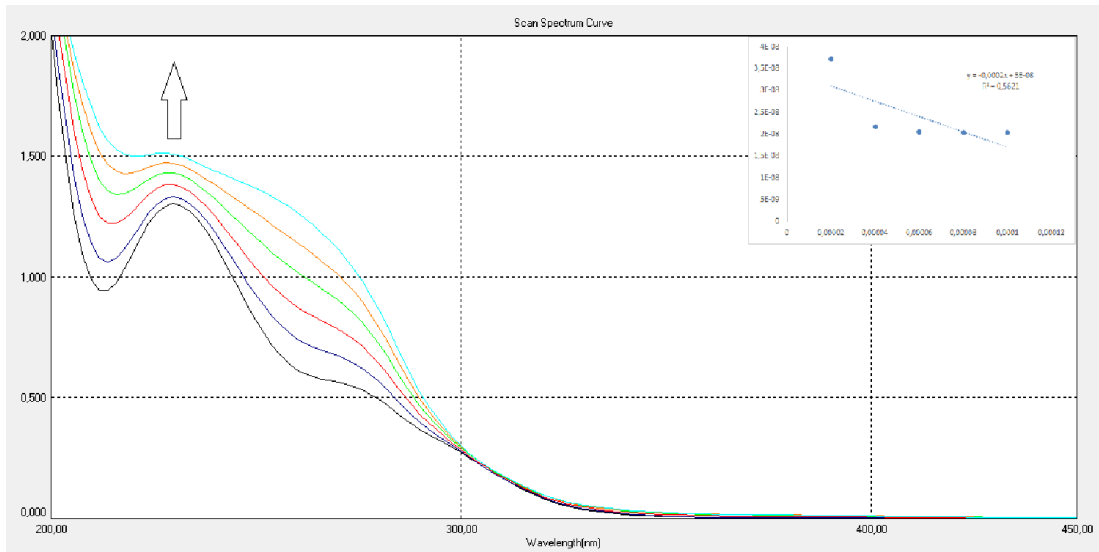
$[Ni_2(L^2)_2(H_2O)_4].2H_2O$ bileşiğinin CT-DNA'ya bağlanma etkileşimi incelendiğinde kompleksin serbest spektrumunda 256 nm, 298 nm ve 406 nm gözlemlenen piklerden 256 nm'deki pikin DNA konsantrasyonu arttırıldıkça absorbansında bir

artma (hiperkromizm) ile birlikte 6 nm'lik bir hipsokromik kayma (maviye kayma) ile 250 nm'ye geldiği gözlenmiştir. Ayrıca 289 nm'de isobestik nokta gözlemlenmiştir

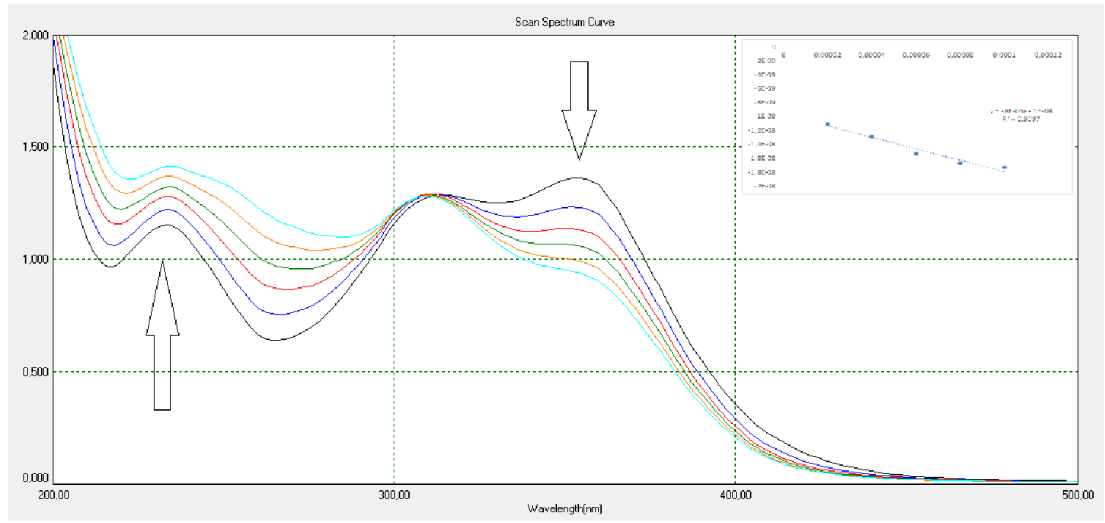
Sentezlenip UV-vis spektroskopisi ile CT-DNA bağlanma aktivitesi incelenen bileşiklerin spektrumlarında birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Bileşiklerin serbest haldeki spektrumlarında çok büyük değişiklikler olmayıp yalnızca DNA ilavesi ile küçük değişiklikler gözlenmiştir. Bu sonuçlar bileşiklerin bağlanma modu DNA heliks yapısına çok zarar vermeyen oyuğa bağlanma veya elektrostatik etkileşimlerle bağlanma olabileceğini gösterir (Sirajuddin vd., 2013; Güp vd., 2015)



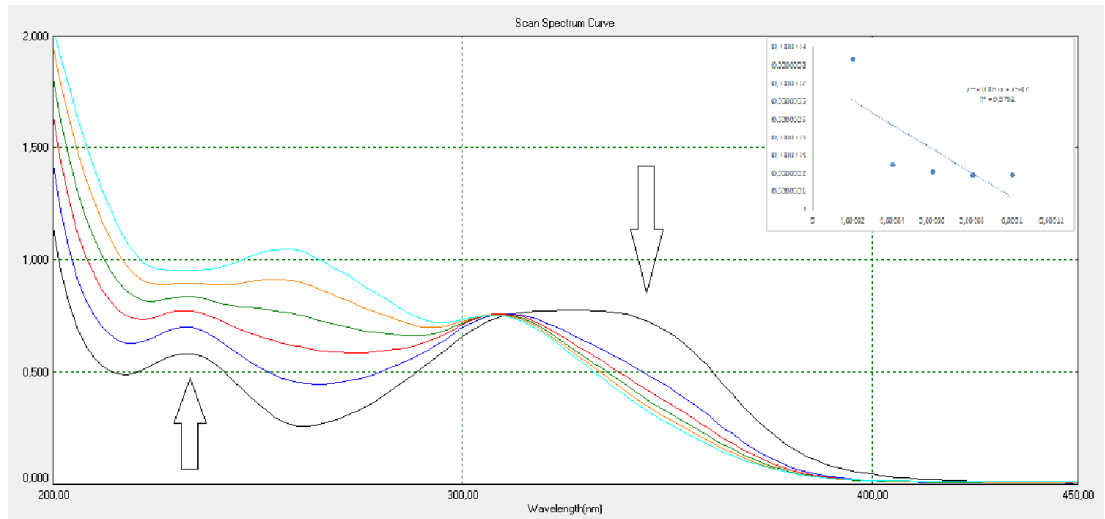
Şekil 3.39. H_2L^1 ligandının UV-vis DNA bağlanma grafiği



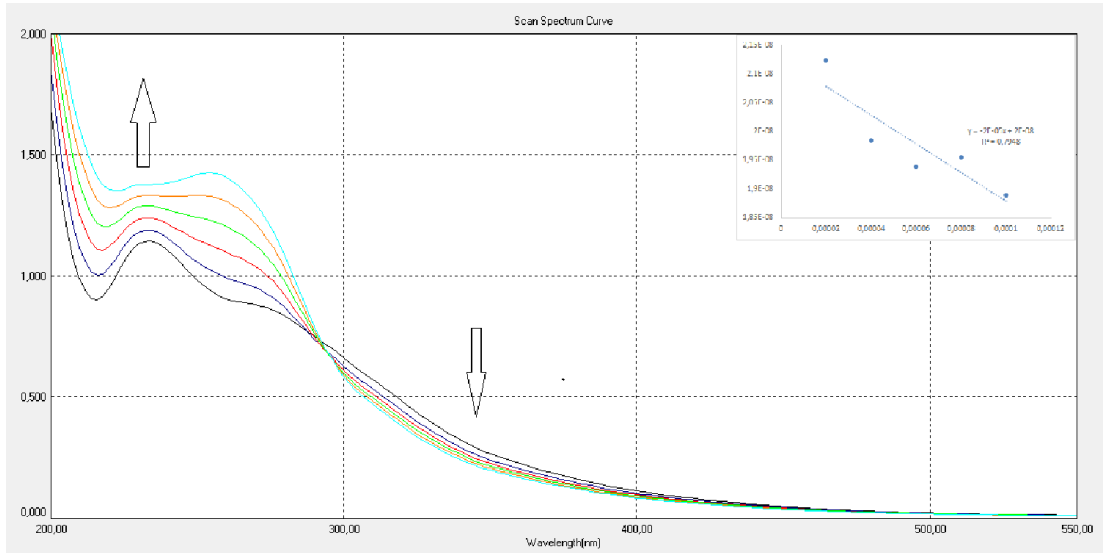
Şekil 3.40. H_3L^2 ligandının UV-vis DNA bağlanma grafiği



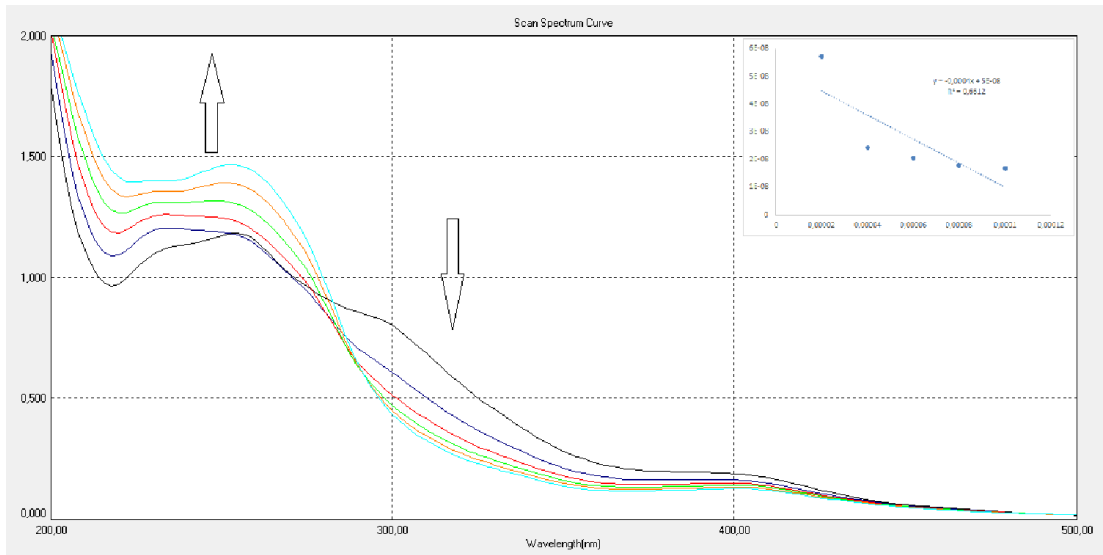
Şekil 3.41. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği



Şekil 3.42. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği



Şekil 3.43. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği



Şekil 3.44. $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin UV-vis DNA bağlanma grafiği

Çizelge 3.8. Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA bağlanma verileri

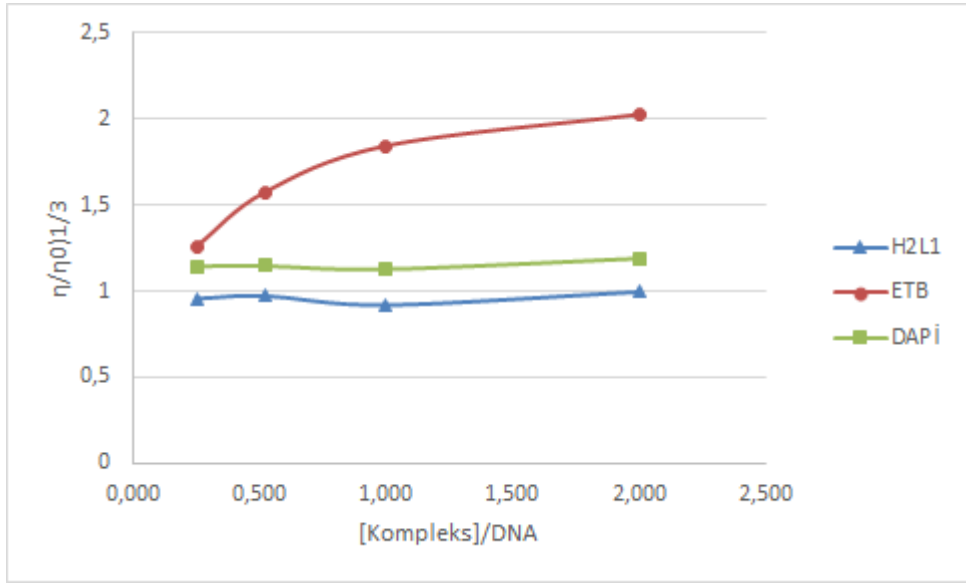
Bileşik	$\Delta\lambda$ (nm)	H (%)	Kb(M ⁻¹)
H_2L^1	2 (hipsokromik)	3,7	$3,00 \times 10^3$
H_3L^2	2 (hipsokromik)	-16,17	$6,67 \times 10^2$
$[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$	4 (hipsokromik)	30	$8,00 \times 10^3$
$[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n].2\text{H}_2\text{O}$	8 (hipsokromik)	1,95	$9,57 \times 10^3$
$[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2].4\text{H}_2\text{O}$	2 (hipsokromik)	-21,31	$2,50 \times 10^3$
$[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4].2\text{H}_2\text{O}$	6 (hipsokromik)	-23,73	$5,00 \times 10^3$

3.9.2. Viskozimetri Bağlanma Sonuçları

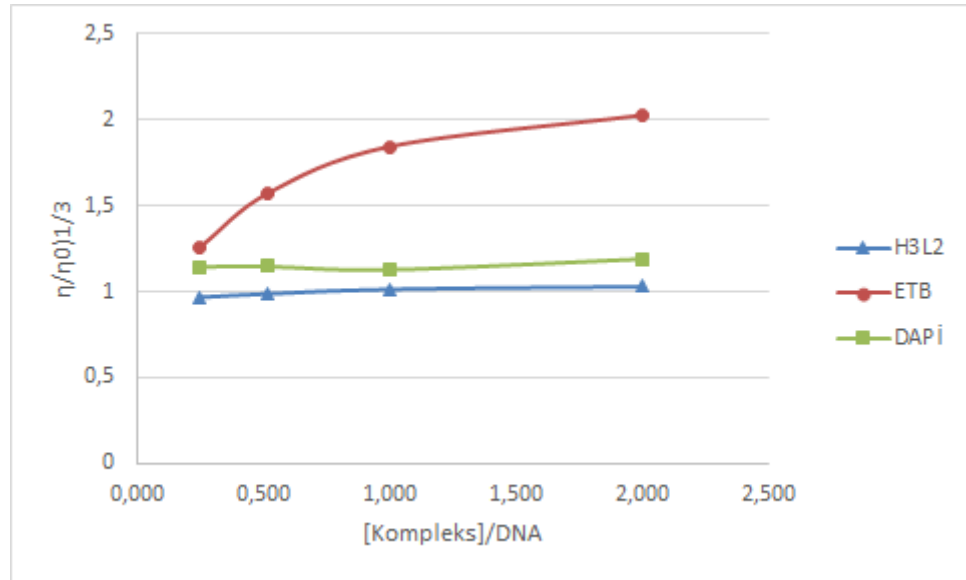
Bileşiklerin DNA bağlanma aktiviteleri viskozimetre yöntemi ile elde edilen verilerin grafikleri oluşturularak (Şekil 3.45.-3.50.)’de verilmiştir. Maksimum konsantrasyondaki $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ değerleri ise Çizelge 3.9.’de verilmiştir.

Viskozite yöntemi, çözelti ortamında bağlanmanın belirlenmesi için en kritik ve belirsizliği en az olan yöntemlerden biridir. Klasik interkalasyonda DNA’ nın uzunluğunun artması ile DNA’ nın viskozitesinde önemli bir artışa neden olacağı bilinmektedir. Bunun aksine oyuğa bağlanma ya da elektrostatik etkileşimler gibi diğer bağlanma modlarında biri gerçekleştiğinde DNA’ nın viskozitesinin ya çok az değiştiği ya da değişmediği görülmektedir (Zhang vd., 2013). Bu nedenle elde edilen sonuçlar çok iyi bir interkalatör olan EB ve oyuğa bağlandığı bilinen DAPI (4’,6-diamidino-2-fenilindol) bileşikleri ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlardan tüm bileşiklerin viskozitelerinin DAPI bileşiğine benzer şekilde olduğu gözlemlenmiştir.

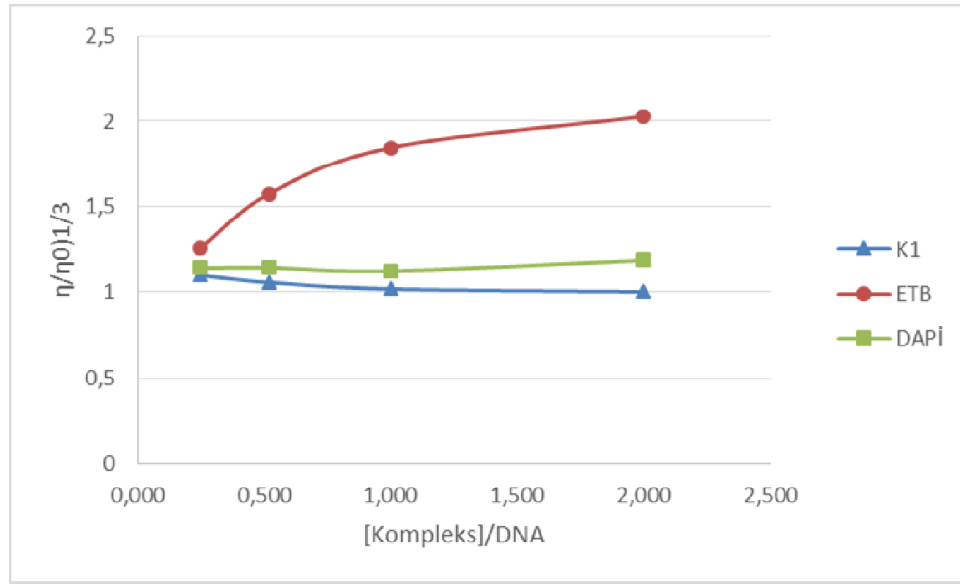
Sentezlenip ubbelohde viskozimetresi ile uzunluk değişimine duyarlı hidrodinamik ölçümleri yapılan tüm ligand ve komplekslerin viskozitelerinde hiçbir artış gözlenmemiştir. Bu sonuçlar oyuğa bağalandığı bilinen DAPI bileşiği ile aynıdır. Bu da UV-vis spektroskopisinden elde edilen sonuçlar ile birleştirilince bileşiklerin bağlama modunun DNA’nın konformasyonunu çok fazla bozmayan oyuğa bağlanma olabileceğini gösterir (Zhang vd., 2013; Güp vd., 2015).



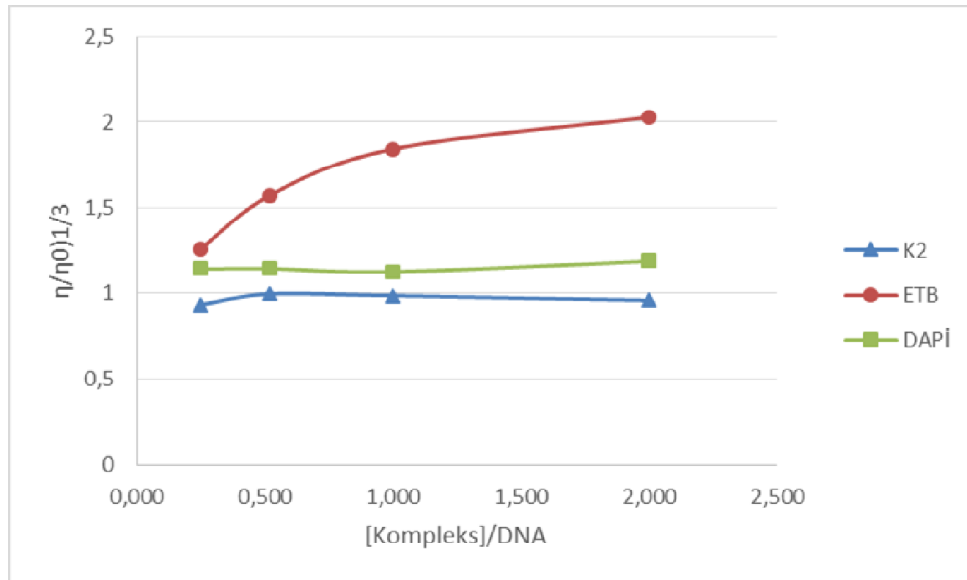
Şekil 3.45. H₂L¹ ligandının viskozite sonuçları



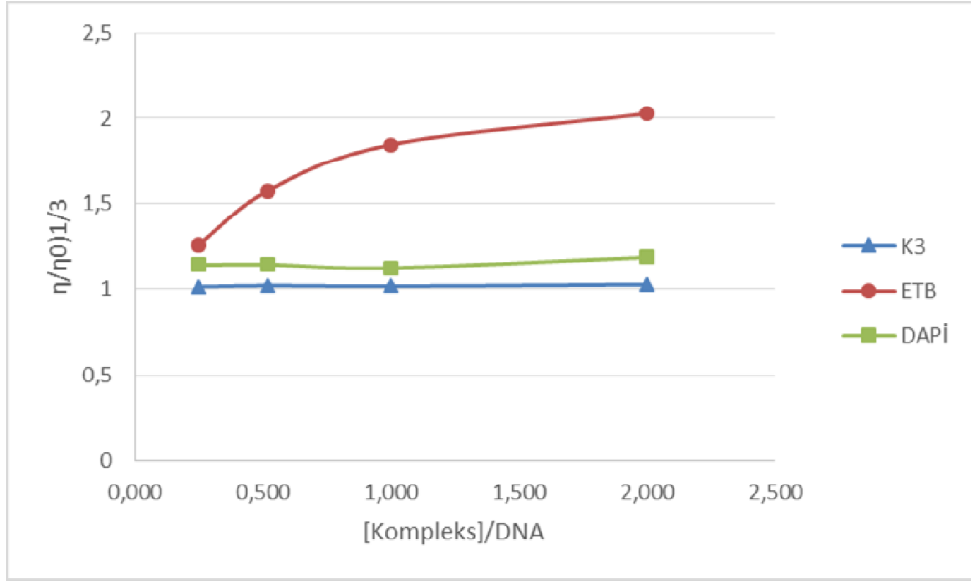
Şekil 3.46. H₃L² ligandının viskozite sonuçları



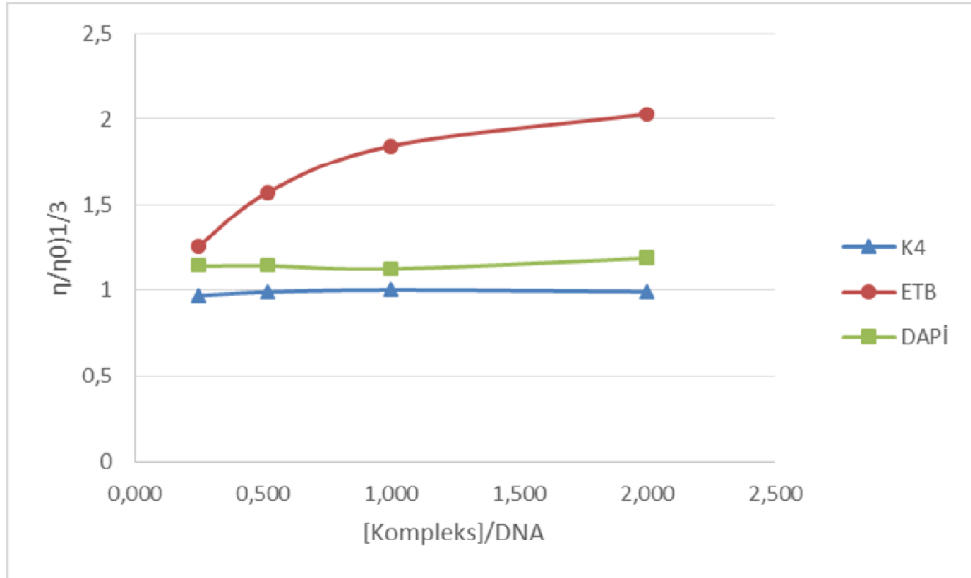
Şekil 3.47. $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları



Şekil 3.48. $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları



Şekil 3.49. $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları



Şekil 3.50. $[\text{Ni}_2(\text{L}^3)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin viskozite sonuçları

Çizelge 3.9. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların maksimum konsantrasyonda $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ değerleri

Bileşik	$(\eta/\eta^0)^{1/3}$
<i>EB</i>	2,029
<i>DAPI</i>	1,249
<i>H₂L¹</i>	0,995
<i>H₃L²</i>	1,029
<i>[Cu_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	1,003
<i>[Ni_n(L¹)_n(CH₃COO)_n].2H₂O</i>	0,958
<i>[Cu₂(L²)₂(H₂O)₂].4H₂O</i>	1,028
<i>[Ni₂(L²)₂(H₂O)₄].2H₂O</i>	0,992

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında iki adet yeni oksim türevi ligand ve bu ligantların Cu(II) ve Ni(II) metal iyonları ile kompleksleri sentezlenmiştir. 4 hidrosiasetofenon bileşiğinden yola çıkılarak literatürde belirtilen (Kumar, 2004) yöntem değiştirilerek I numaralı bileşiğin fenolik –OH ucundan yapıya bromo asetik asit bağlanarak II numaralı bileşik sentezlenmiştir. Bu reaksiyonun başarı ile gerçekleştiği II numaralı bileşiğin IR spektrumunda asit grubuna ait $\nu(\text{OH})$ ve $\nu(\text{C=O})$ piklerinin ortaya çıkmasından anlaşılmaktadır. II numaralı bileşiğin –CH₃ grubundan reaksiyon (McDonough, 1994) ile monooksim ligandı H₂L¹ sentezlenmiştir. Ligandın IR, ¹³C-NMR ve spektrumlarında $\nu(\text{C=N})$ grubuna ait pikin ortaya çıkması oksim reaksiyonun başarı ile gerçekleştiğini göstermektedir. H₂L¹ ligandının keton karbonilinden reaksiyonla (Uysal vd., 2006) ile dioksim ligandı H₃L² sentezlenmiştir. Ligandın IR spektrumunda keton grubuna ait $\nu(\text{C=O})$ pikinin kaybolmasından oksim reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Sentezlenen her iki ligandında Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri sentezlenmiş ve Na tuzları şeklinde çöktürülmüştür. Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, TGA, UV-vis, SEM-EDS ve XRD çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır ve tahmini yapıları öngörülmüştür (Şekil 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).

Yapıları aydınlatılan yapay nükleazların, CT-DNA ve plazmit pBR322 kullanarak sırasıyla UV-Vis titrasyon, viskozimetri ve jel elektroforez yöntemleriyle DNA-bağlanma ve DNA-kesme aktiviteleri incelenmiştir.

CT-DNA ile yapılan UV-Vis titrasyon deneyleri sonucunda tüm ligand ve komplekslerin UV spektrumlarında 200-300 nm arasında gözlenen piklerin DNA ilavesi ile absorbans şiddetlerinde bir artış (hiperkromizm) gözlenirken 300-400 nm arasında gözlenen piklerin absorbas şiddetlerinde ise bir azalma (hipokromizm) gözlenmiştir. Gözlenen piklerin hepsinde DNA ilavesi ile düşük bir hipsokromik

kayma (maviye kayma) gözlenmiştir. Fakat ligand ve komplekslerin serbest haldeki spektumları DNA ilavesi ile çok büyük değişikliklere uğramayıp sadece küçük değişiklikler göstermiştir. Bu durumda bize bileşiklerin DNA'ya bağlanmasının oyuğa bağlanma modu üzerinden olabileceğini göstermektedir. (Sirajuddin vd., 2013) CT-DNA ile yapılan diğer bir bağlanma deneyi olan viskozimetri deneyleri de UV-Vis titrasyon sonuçlarını destekler niteliktedir. Viskozite sonuçlarında DNA üzerine ligand/kompleks ilavesi ile viskozite sonuçlarında hiçbir değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlarda DNA'ya oyuğa bağlanma moduyla bağlandığı bilinen DAPI bileşiği ile benzer şekildedir (Zhang vd., 2013). Tüm bu bilgiler ışığında sentezlenen bütün ligand ve komplekslerin DNA'ya oyuğa bağlanma modu ile bağlandığı anlaşılmıştır. Ayrıca bileşiklerden en iyi bağlanma aktivitesini $9,57 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ile $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi göstermiştir (Çizelge 3.8.). Komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri bağlı oldukları metallere göre sıralanırsa, her iki ligandın kompleksleri içinde $\text{Ni(II)} > \text{Cu(II)}$ şeklindedir. Aktivitelerin ligantlara göre aktiflik sırası ise $\text{H}_2\text{L}^1 > \text{H}_3\text{L}^2$ şeklindedir.

Sentezlenen bileşiklerin plazmit pBR322 kullanarak gerçekleştirilen DNA kesme deneyleri sonucunda genel olarak tüm ligand ve komplekslerin hem oksidatif hem de hidrolitik olarak inkübasyon süresi ve ligand/kompleks konsantrasyonu arttıkça kesme aktivitelerinin arttığı gözlemlenmiştir. H_3L^2 ligandı ve komplekslerinin kesme aktiviteleri genel olarak H_2L^1 ligandı ve komplekslerine göre daha yüksektir. H_2L^1 ligandı ve komplekslerinin maksimum inkübasyon süresi ve konsantrasyonda jel üzerinde DNA' nın her üç formuna da rastlanırken, H_3L^2 ligandı ve komplekslerinin 100 μM konsantrasyon ve 4 saat inkübasyon süresi sonunda DNA' nın supercoiled formun (Form I) tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Acker, F.A.A., Hageman, J.A., Haenen, G.R.M.M., Vijgh, W.J.F., Bast, A., Menge, W.M.P.B. (2000) Synthesis of Novel 3,7-Substituted-2-(3',4'-dihydroxyphenyl)flavones with Improved Antioxidant Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20): 3752-3760.
- Addison, A.W, Palamiandavar, M., Driessen, W.L., Paap, F. ve Reedijk, J. (1988) Copper Complexes of Some Tetradentate Pyrazolyl Amines, *Inorg Chim Acta*, 142: 95-100.
- Addison, A.W., Rao, T.N., Reedijk, J. Vanrijn, J. ve Verschorr, G.C. (1984) Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua [1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] copper(II) Perchlorate, *J Chem Soc-Dalt Trans*, 7: 1349-1356.
- Akiba, K. ve Freisher, H. (1982) The Role of the Solvent in Equilibrium and Kinetic Aspect of Metal Chelate Extractions, *Analytica Chimica Acta*, 136: 329-337.
- Albrecht, U., Gerwien, K., ve Langer, P. (2005) Synthesis of 6-Hydroxymethyl-5,6-dihydro 4-H-1,2-oxazines by One-pot-cyclization of Dilithiated Oximes with Epibromohydrin., *Tetrahedron Letters*, 46:1017–1019.
- Arber, W. ve Linn, S. (1969) DNA modification and restriction. *Annu. Rev. Biochem.*, 38: 467–500.
- Aris, S. M., Gewitz, D. A., Ryan, J. J., Kratt, K. M., Farrel, N. P. (2007) Promotion of DNA Strand Breaks, Günterstrand Cross-links and Apoptotic Cell Death in A2780 Human Ovarian Cancer Cells by Transplatinum Planar Amine Complexes, *Biochem. Pharmacol.*, 73: 1749-57.
- Astbury W.T. (1947) X-ray studies of nucleic acids. *Symp. SOC. Exp. Biol* 1: 66-76.
- Aurbek, N., Thierman, H., Szinicz, L., Eyer, P. ve Worek F. (2006) Application of Kinetic Based Computer Modelling to Evaluate The Efficacy of HI 6 in Percutaneous VX Poisoning, *Toxicology*, 224: 74-80.
- Avram, M., ve Mateescu G.H.D. (1972) *Infrared Spectroscopy* (New York: Wiley–Interscience) 130.
- Baguley, B. C., Lebret, M. (1984) Quenching of DNA-Ethidium Fluorescence by Amsacrine and Other Antitumor Agents: a Possible Electron-Transfer Effect, *Biochemistry*, 23: 937-943.
- Barton, J.K., Danishefsky, A.T., Goldberg, J.M. (1984) Tris (phenanthroline) ruthenium(II): Stereoselectivity in Binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 2172-2176.
- Bartsch, R.A., Zhao, W., Zhang, Z.Y. (1999) Facile Synthesis of (U-Bromoalkyl L) Trimethylammonium Bromides, 29(14): 2393-2398.
- Carlos, D.D. ve David, A. (1972) Oximes as Accelerators for the Amine Curing of Epoxy Resins, *Amer.Pat.N:370 34 97*

- Chakravorty, A. (1974) Structure Chemistry of Transition Metals Complexes of Oximes, *Coor. Chem. Rev.*, 13: 1-46.
- Chalikian, T., Völker, J., Plum, G. ve Breslauer, K. (1999) A More Unified Picture for the Thermodynamics of Nucleic Acid Duplex Melting: A Characterization by Calorimetric and Volumetric Techniques, *PNAS*, 96: 7853–7858.
- Chitrapriya, N., Mhalingam, V., Zelle, M., Lee, H. ve Natarajan, K. (2010) Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage studies of Ru(II) complexes containing oxime ligands, *J. Molecular Struct.*, 984: 30-38.
- Clausen-Schaumann, H., Rief, M., Tolksdorf, C. ve Gaub, H. (2000) Mechanical Stability of Single DNA Molecules, *Biophys J.*, 78: 1997–2007.
- Constantinos, J.M., Stamatatos, T.C. ve Perlepes, S.P. (2005) The Coordination Chemistry of Pyridyl Oximes, *Polyhedron*, 25: 134–194.
- Colak, A., Cekirge, E., Karaböcek, S., Küçükdumlu, A., Ertunga, N.S., Col, M. ve Abbasoğlu R. (2009) Investigation of DNA cleavage activities of new oxime-type ligand complexes and molecular modeling of complex-DNA interactions, *Chemical Papers*, 63: 554-561.
- Colak, A., Terzi, Ü., Col, M., Karaoglu, Ş.A., Karaböcek, S., Küçükdumlu, A. ve Ayaz, F.A. (2010) DNA binding, antioxidant and antimicrobial activities of homo- and heteronuclear copper(II) and nickel(II) complexes with new oxime-type ligands, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 5169-5175.
- Coşkun, A., ve Karataş, İ. (2004) The Synthesis of Substituted 4,4' - Thiobis(Aminophenylglyoxime) and Their Polymeric Metal Complexes with Cu(II), Ni(II) and Co(II) Salts, *Turk. J. Chem.*, 28: 173-180.
- Clausen-Schaumann, H., Rief, M., Tolksdorf, C. ve Gaub, H. (2000) Mechanical Stability of Single DNA Molecules, *Biophys J.*, 78(4): 1997–2007.
- Dahm, R. (2005) Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev. Biol.*, 278(2): 274-288.
- Dandliker, P.J., Holmlin, R.E. ve Barton, J.K. (1997) Oxidative Thymine Dimer Repair in the DNA Helix, *Science*, 275: 1465–1468.
- Davidson, M.G., Johnson, A.L., Jones, M.D.L., ve Mahon, M.F. (2007) Titanium(IV) Complexes of Oximes, Novel Binding Modes, *Polyhedron*, 26: 975–980.
- Dede, B. (2007) *Çok Dişli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 135s.
- Dede, B., Ozmen, I. ve Karipcin, F. (2009) Synthesis, characterization, catalase functions and DNA cleavage studies of new homo and heteronuclear Schiff base copper(II) complexes, *Polyhedron*, 28: 3967-3974.
- Dervan, P.B. (1986) Design of sequence-specific DNA-binding molecules, *Science*, 232(4749): 464–71.

- Dong, X., Wang, X., Lin, M., Sun, H., Yang, X., Guo Z. (2010) Promotive effect of the platinum moiety on the DNA cleave activity of copper-based artificial nucleases. *Inorg. Chem.*, 49: 2541–4549.
- El-Sherif, A.A. (2009) Synthesis, Spectroscopic Characterization and Biological Activity on Newly Synthesized Copper(II) and Nickel(II) Complexes Incorporating Bidentate Oxygen–Nitrogen Hydrazone Ligands, *Inorganica Chimica Acta.*, 362(14): 4991-5000.
- Emre, M. (2000) *Nikelli Ve Nikelsiz Altın Alaşımlarının Geniş Bir Bileşim Aralığında Fiziksel, Kimyasal, Mekanik Ve Alerjen Özelliklerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ertas, M., Ahsen, V., Gül, A., ve Bekaroğlu, O. (1987) Synthesis of bis(ferrosenilamino) Glioksim and Its Nickel(II) Complex, *Journal Of Organometallic Chemistry*, 333: 383-85.
- Ertas, M., Koray, A.R., Ahsen, V., ve Bekaroğlu, O. (1986) Synthesis of Diferrocenylglioxime and Some of Its Transition Metal Complexes, *Journal of Organometallic Chemistry*, 317: 301-306.
- Esen, R.E. (2002) Bazı vic-dioksimlerin *Sentezi ve Bunların Mangan(II) Metal Komplekslerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla.
- Freeman, P. J. (1979) Less Known Reactions of Oximes, *Chemical Reviews*, 93s.
- Friedman, A.E., Chamborn, J.C., Sauvage, J.P., Turro, N.J. ve Barton, J.K. (1992) Novel Dipyridophenazine Complexes of Ruthenium(II): Exploring Luminescent Reporters of DNA, *J Am Chem Soc*, 114: 5919–5925.
- Ghosh, A. ve Bansal, M. (2003) A glossary of DNA Structures From A to Z, *Acta Crystall. D Biol. Crystall.*, 59: 620–626.
- Godycki E. ve Rundle, R.E. (1953) The structure of nickel dimethylglyoxime, *Acta Cryst.*, 6: 487-495.
- Gordon, M. S., Sojka, S., ve Krause, J.G. (1984) Carbon-13 NMR of para Substituted Hydrazones, Phenylhydrazones, Oximes, and Oxime Methyl Ethers, Substituent Effects on the Iminyl Carbon, *J. Org. Chem.*, 49(1): 97-100.
- Gök, Y., (1981) *Yeni α -dioksim Sentezleri, Geometrik İzomeri ve Bazı Metallerle Kompleks Formasyonlarının İncelenmesi*, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.
- Gök, Y. ve Bekaroğlu, Ö. (1981) The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of Some New vic-Dioximes., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 11: 621-631.
- Gök, Y., ve Demirbaş, A. (1989) The Synthesis and Complex Formation of Dibenzo[e.k.]-2,3-Bis(hydroxyimino)- 1,4-diaza- 7,10-dithia- 2,3,8,9-tetrahydrocyclo-dodecine, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 19: 681-698.
- Gökçe, C. ve Güp, R. (2013) Synthesis, characterization and DNA interaction of new copper(II) complexes of Schiff base-arylhydrazones bearing naphthalene ring. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 122: 15–23.

- Gnichtet, H. ve Möller, B. (1981) Synthese and reaktionen von 2-[α -(E)-(hydroxyimino)benzyl]3-imidazolin-3-oxiden., *Chem. Ber.*, 114(9): 3170-3175.
- Grundmann, C., Mini, V., Dean, J.M. ve Frommeld, H. D. (1965) Dicyan-di-N-oxyd, *Ann. Chem.*, 687: 191-214.
- Grundmann, C. ve Grünanger, P. (1971) The Nitrile Oxides. Heidelberg, 242s, Berlin.
- Gutman A.D. (1971) C.A. (Vol: 76, 25422w, 1972) Ger.Offen., 2, 116, 369.
- Gül, A. ve Bekaroğlu, Ö. (1982) The Synthesis and Complex Formation of 5,6-dihydrocyclopent[f,g] Acenaphthylene-1,2-Dione Dioxime. *Synth. React. Inorg., Met.-Org. Chem.*, 12(7): 889-897.
- Gül, A., ve Bekaroğlu, Ö. (1983) Synthesis of N,N'-Bis(4'-Benzo(15-crown-5) diaminoglyoxime and Its Complexes with Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II), Palladium(II) and Uranyl(VI). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 12: 2537-2541.
- Gümüş, G., ve Ahsen, V. (2001) Synthesis and Complexation of a New Soluble Multidentate Diaminoglyoxime and Its Ni(II) ve Pd(II) Complexes. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 7(32): 1281-1288.
- Güp, R., Giziroglu, E. (2006) Metal complexes and solvent extraction properties of isonitrosoacetophenone 2-aminobenzoylhydrazone, *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65A(3-4), 719-726.
- Güp, R., Gökçe, C., Aktürk, S. (2015) Copper(II) complexes with 4-hydroxyacetophenone-derived acylhydrazones: Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 134: 484–492
- Güp, R., Gökçe, C., Dilek, N. (2015) Synthesis, structural characterization and DNA interaction of zinc complex from 2,6-diacetylpyridine dihydrazone and {4-[(2E)-2-(hydroxyimino)acetyl]phenoxy} acetic acid. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 144: 42-50.
- Güp, R. ve Kırkan, B. (2005) Synthesis and Spectroscopic Studies of Copper(II) and Nickel(II) Complexes Containing Hydrazonic Ligands and Heterocyclic Coligand, *Spectrochim Acta Part A*, 62: 1188-1195.
- Güp, R. ve Kırkan, B. (2006) Synthesis and Spectroscopic Studies of Sixed-ligand and Polymeric Dinuclear Transition Metal Complexes with Bis-acylhydrazone Tetradentate Ligands and 1,10-phenanthroline, *Spectrochim Acta Part A*, 64: 809-815.
- Habashi, F. (1997) Handbook of Extractive Metallurgy, Vol. 2, Germany: WILEY-VCH.
- Haken, P., Appleton, R.F. ve Armitage, B.P. 1980. C.A. Eur.Pat., 6, 93, 254.
- Hamamoto, H., Suzuki, Y., Takahashi, H., ve Ikegami, S. (2007) Direct Transformation of Benzylic Amines to Carbonyls Using Polyacrylamidebound Tungstate Under Phase-Transfer Catalysis Conditions, *Tetrahedron Letters*, 48: 4239–4242.

- Haribabu, P. ve Reddy, H.K. (2011) DNA binding and cleavage activities of cationic dinuclear copper(II) and nickel(II) complexes with novel oxime-thiosemicarbazones, *Ind. J. Chem.*, 50(A): 996-1001.
- Haribabu, P., Reddy, H.K., Patil, P.Y. ve Nethaji, M. (2013) Synthesis, crystal structure, DNA binding and cleavage activities of oximate bridged cationic dinuclear copper(II) complex having labile ligands, *Ind. J. Chem.*, 52(A): 327-333.
- Hershey, A.D. ve Chase M. (1952) Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage, *J Gen Physiol* 36 (1): 39–56.
- Housecroft, C.E. ve Sharp, A.G. (2005), Inorganic chemistry, 2.Baskı, Pearson education, Edinburgh Gate, England.
- Hunoor, R.S., Patil, B.R., Badiger, D.S., Vadavi, R.S., Gudasi, K.B., Magannavar, C.V. ve Muchandi, I.S. (2010) A Study of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of New 2,3-Disubstituted 1,2-Dihydroquinazolin-4(3H)-one Derivative and Its Transition Metal Complexes, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 58(5):712-716.
- Hüseyinzade, A., ve İrez, G. (1991) Synthesis of Five New Substituted Aryldiaminoglyoximes and Their Complexes with Copper(II), Nickel(II) and Cobalt(II). *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 21(2): 301-312.
- Isaksson, J., Acharya, S., Barman, J., Cheruku, P. ve Chattopadhyaya, J. (2004) Single-stranded Adenine-rich DNA and RNA Retain Structural Characteristics of Their Respective Double-stranded Conformations and Show Directional Differences in Stacking Pattern, *Biochemistry*, 43: 1599–6010.
- Ivanovic-Burmazovic, I., Bacchi, A., Pelizzi, G., Leovac, V. M. (1998) Cu(II), Ni(II) and Fe(III) complexes with 2',2'''-(2,6-pyridindiyldiethylidene)-dioxamohydrazide in a monoanionic form. The crystal structure of aqua-2',2'''-(2,6-pyridindiyldiethylidene)-dioxamohydrazidecopper(II) perchlorate, *Polyhedron*, 18(1-2): 119-127.
- İrez, G. ve Bekaroğlu, O. (1983) The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of Some New Substituted Amino and Diaminoglyoximes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 13(6): 781-797.
- Jayaseelan, P., Prasad, S., Vedanayaki, S. ve Rajavel, R. (2011) Synthesis, characterization, anti microbial, DNA binding and cleavage studies of Schiff base metal complexes, *Arabian Journal of Chemistry*, 11: 1878-1888.
- Ji, L.N., Zou, X.H. ve Liu, J.G. (2001) Shape- and Enantioselective Interaction of Ru(II)/Co(III) Polypyridyl Complexes with DNA, *Coord Chem Rev*, 216: 513–536.
- Johnson L.L. ve Seldin, W.D. (1990) Clinical-Experience With Tc-^{99m} Teboroxime, A Neutral, Lipophilic Myocardial Perfusion Imaging Agent, *American Journal Of Cardiology*, 66(13): 63-67.
- Jones, J.T., Pelham, B.W., Mirenberg, M.C., ve Hetts, J.J. (2002) Name-letter Preferences are not Merely Mere Exposure: Implicit Egotism as Self-regulation. *Journal of Experimental Social Psychology*, 38: 170–177.

- Jones, R.M. (2004) *Uniting Experiment and Theory: The Development and Application of Theoretical Molecular Models to Nickel(II) Tris(oxime)amine Complexes.*, Doktora Tezi, The Ohio State University, Ohio, 167p.
- Kara, A. (1995) *Çeşitli Oksimlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E. ve Stables, J.P. (2001) Synthesis of some 1-(2-Naphthyl)-2-(İmidazole-1-Yl)Ethanone Oxime and Oxime Ether Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 5: 421-433.
- Karataş, İ., İrez, G., Sezgin, M., Uçan, H.İ., ve Bedük, A.D. (1991) Synthesis of Some New Bis(1,2-dioxime) and Their Some Polymeric Metal Complex, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 21(6-7): 1031-1040.
- Karataş, İ., Uçan, H.İ. ve İrez G. (1992) Synthesis of Some Substituted Bis(vicDioximes) and Their Polymeric Metal Complexes. *Chimica Acta Turcica*, 20: 167.
- Kaya, M. (2003) *Yeni Bir İmin-Oksim Ligandı ile Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, 45 s.
- Keeney, M.E., ve Asare, K. O. (1984) Transition Metal Hydroxyoxime Complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 59: 141-201.
- Kessler. C. ve Manta, V. (1990) Specificity of restriction endonucleases and DNA modification methyltransferases a review , *Gene*, 92(1-2): 1-248
- Klug, W.S, Cummings, M.R. ve Spencer, C.A (2011) *Genetik Kavramlar*, 8.baskı, Ankara, 677s.
- Kobayashi, I. (2001) Behavior of restriction-modification systems as selfish mobile elements and their impact on genome evolution. *Nucleic Acids Res.* 29(18): 3742-3756.
- Koçak, M., ve Bekaroğlu, Ö. (1984) Synthesis of Ethane-1,2-Bis(thioglyoxime) and Its Complexes with Nickel(II), Cobalt(II), Cadmium(II), Uranyl(VI). *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 14(5): 689-701.
- Komai, T., Yagi, R., Sunagawa, H.S., Ishikawa, Y. ve Kasuya, A. (1997) Inhibition of HIV-1 Protease by Oxime Derivatives, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 230: 557-561.
- Komai, T., Yagi, R., Sunagawa, H.S., Ishikawa, Y. ve Kasuya, A. (1997) Inhibition of HIV-1 Protease by Oxime Derivatives, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 230: 557-561.
- Koning, M. C., Grol, M., Noort, D. (2011) Peripheral site ligand conjugation to a non-quaternary oxime enhances reactivation of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase. *Toxicology Letters*, 206: 54-59.
- Koraiem, A.I.M., Abd El-Aal, R.M. ve Deen, N.M.S. (2006) The Use of N-Bridgehead Heterocyclic Indolizinium Ylide in The Synthesis Of Aza-Cyanine Dyes, *Dyes and Pigments*, 68: 235-242.

- Kostova, I. (2006) Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 1: 1-22.
- Kottke, T. ve Stalke, D. (1993) Crystal Handling at Low Temperatures, *J Appl Cryst*, 4: 615-619.
- Köksal, H. (1999) *Yeni İmin-Oksim Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Doktora tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, 105s.
- Kruger, D.H. ve Bickle, T.A. (1983). Bacteriophage survival: multiple mechanisms for avoiding the deoxyribonucleic acid restriction systems of their hosts. *Microbiol. Rev.*, 47(3): 345–360
- Krugh, T. R. ve Reinhardt, C.G. (1975) Evidence for Sequence Preferences in the Intercalative Binding of Ethidium Bromide to Dinucleoside Monophosphates, *J Mol Biol*, 97: 133-162.
- Kuca, K., Cabal, J., Jun, D. ve Hrabnova, M. (2006) In Vitro Evaluation of Acetylcholinesterase Reactivators as Potential Antidotes Against Tabun Nerve Agent Poisonings, *Drug And Chemical Toxicology*, 4(29): 443-449.
- Kukushkin, V.Y., Nishioka, T., Tudela, D., Isobe, K. ve Kinoshita, I. (1997) Hydrogen-Bonding Patterns in Oxime/Oximate Platinum(II) Species Providing the Formation of One-Dimensional Chains, Two-Dimensional Networks and Cages, *Inorganic Chemistry*, 36(27): 6157-6165.
- Kukushkin, V.Y., ve Pombeiro, A.J.L. (1999) Oxime and oximate metal complexes: unconventional synthesis and reactivity, *Coord. Chem. Rev.*, 181: 147-175.
- Kukushkin, V.Y., Pakhomova, T.B., Bokach, N. A., Wagner, G., Kuznetsov, M.L., Galanski, M., ve Pombeiro, A. J. L. (2000) Iminoacylation 3 Formation of Platinum(IV)-Based Metallaligands Due to Facile One-End Addition of Vic-Dioximes to Coordinated Organonitriles, *Inorganic Chemistry*, 39: 216-225.
- Kumar, S., Pandya, P., Gupta, S.P. ve Chopra, A. (2012) Structural studies on ligand–DNA systems: A robust approach in drug design. *J. Biosci.*, 37(3): 553-561.
- Kumar, R.S., Arunachalam, S., Periasamy, V.S., Preethy, C.P., Riyasdeen, A. ve Akbarsha, M.A. (2008) DNA Binding and Biological Studies of Some Novel Water Soluble Polymer–Copper(II)–phenanthroline Complexes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 2082-2091.
- Kumar, Y., Gowrishankar, R., Aryan, R. C., Bhushan, K. H., Mishra, M. K. (2004) *Rosiglitazone Derivatives as Antidiabetic Agents*, WO2004089945A1.
- Kurtoğlu, M. (1999) *Noniyonik Grup İçeren Yeni Oksim Bileşiklerinin Bu Bileşiklerin Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu*, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 84s.
- Kurtoğlu M., Purtaş F. ve Toroğlu, S. (2008) A new vic-dioxime Ligand Containing Two Azo Substituents and its Mononuclear Nickel(II), Cobalt(II), and Copper(II) Complexes; Synthesis, Characterization, Spectroscopic and Biological Studies, *Transition Met Chem.*, 33: 705–710.

- Kuse, S., Motomizu, S. ve Töe, K. (1974) O-Diketonedioxime Compounds as Analytical Reagents for the Spectrophotometric Determination of Nickel, *Analytica Chimica Acta*, 70: 65-76.
- Küçükdumlu A. (2010) *Bazı Oksim ve Schiff Bazları ile Metal Komplekslerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Lerman, L.S. (1961) Structural considerations in the interactions of deoxyribonucleic acid and acridines, *J. Mol. Bio.*, 3: 18-30.
- Li, H., Rao, P.N.P., Habeeb, A.G. ve Knaus, E.E. (2002) Design, Syntheses, and Evaluation of 2,3-Diphenylcycloprop-2-En-1-Ones and Oxime Derivatives as Potential Cyclooxygenase-2 (COX²) Inhibitors with Analgesic-Antiinflammatory Activity, *Drug Development Research*, 57: 6-17.
- Li, L.Z., Zhao, C., Xu, T., Ji, H.W., Yu, Y.H., Guo, G.Q., Chao, H. (2005) Synthesis, Crystal Structure and Nuclease Activity of a Schiff Base Copper(II) Complex, *J. Inorg. Biochem.*, 99: 1076-1082.
- Lijser, H.J.P., Fardoun, F.H., Sawyer, J.R. ve Quant, M. (2002) Photosensitized Regeneration of Carbonyl Compounds from Oximes, *Organic Letters*, 4(14): 2325-2328.
- Liu, X.Q., Li, J., Li, H., Zheng, K.C., Chao, H. Ji, L.N. (2005) Synthesis, Characterization, DNA-Binding and Photocleavage of Complexes [Ru(phen)₂(6-OH-dppz)]²⁺ and [Ru(phen)₂(6-NO₂-dppz)]²⁺, *J. Inorg. Biochem.*, 99: 2372-2380.
- Ma S.M., ve Angelici R.J. (1980) Novel Transition-Metal Complexes of Camphorquinone Dioxime Ligands. *J. Amer. Chem. Soc.*, 19(2): 363-370.
- Macit, M. (1996) *Bazı yeni süstitüe glioksim bileşikleri ve komplekslerinin sentezi ve n-(2,6-dimetilfenil)aminoglioksim ile nikel ve bakırın spektrofotometrik tayini.*, Doktora Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Samsun, 92 s.
- Madencilik Özel İhtisas Komisyonu Raporu, (2001) Metal Madenler Alt Komisyon Bakır-Pirit Çalışma Grubu Raporu, Ankara.
- Maheswari, P.U., Barends, S., Ozalp, Y.S., De Hoog, P., Casellas, H. ve Teat, S.J. (2007) Unique Ligand-Based Oxidative DNA Cleavage by Zinc(II) Complexes of Hpyramol and Hpyrimol, *Chemistry-A Eurp J.*, 13: 5213-5222.
- Massolini, G., Kitsos, M., Gandini, C. ve Coccialanza, G. (1989) C.A, Pestic.Sci., 26, 2, 111, 209-214.
- Massoud, S.S. (1994) Spectroscopic characterization for the geometrical-isomers of azidoamine cobalt(III) complexes, *Polyhedron*, 13(22): 3127-3134.
- McDonough, J.A., Tafesh, A.M., Fruchey, O.S. (1994) *Process For Preparing Substituted and Unsubstituted Arylalkylamines*, US005319142A.
- Mertz, W. (1987) Trace Elements In Human and Animal Nutrition-Fifth Edition, Vol. 1, New York: Academic Pres.
- Meyer, R. J., Erich Pietsch, E.H., ve Kotowski A. (1969) Gmelins Handbuch Der Anorganischen Chemie Nickel. *Teil C Lieferung*, 57p.

- Migrdichian, V. (1957) Organic synthesis, open-chain saturated compounds., - Reinhold Pub. Corp. New York.
- Moller, C.R. (1966) Chemistry of Organic Compounds. W.B. Saunders Company, 3rd Edition, Philadelphia.
- Müller, E., Bayer, O., Meerwein, H. ve Zeigler, K. (1968) Methoden der Organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 308s, Stuttgart.
- Nakamura, A., Konishi, A. ve Otsuka, S. (1979) Chiral Metal Complexes. Cobalt(II) and Some Other Transition Metal Complexes of Chiral vic-Dioximate Ligands derived from D-Camphor and L-β-Pinene. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 3: 488-495.
- Neidle, S. ve Abraham, Z. (1984) Structural and Sequence-Dependent Aspects of Drug Intercalation Into Nucleic Acid, *Crit Rev Biochem*, 17: 73-121.
- Nesmeyanov, A.N. ve Nesmeyanov, N.A. (1974) Fundamental Organic Chemistry. Mir.Published, 2. Basım, Moscow.
- Neves, A., Terenzi, H. ve Horner, R. (2001) Hydrolytic DNA cleavage promoted by a dinuclear iron(III) complex, *Inorg Chem Comm*, 4: 388-391.
- Ochsner P.A. (1983) C.A., (Vol:100, 5857c, 1984) Eur.Pat., 85, 352.
- Ohshima, T., Komyoji, T., Mitani, S., Matsuo, N. Ve Nakajima, T. (2004) Development of a Novel Fungicide: Cyazofamid, *Journal of Pesticide Science*, 29: 147-152.
- Oskay, E. (1975) *Organik Kimya*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-17, 569s, Ankara.
- Özcan, E., Mirzaoglu R. (1988) Synthesis Of 4 New Substituted Arylaminoglyoximes And Their Complexes With Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II), And Palladium(II), *Synthesis And Reactivity In Inorganic And Metal-Organic Chemistry*, 18(6): 559-574.
- Pabo, C.O. ve Sauner, R.T. (1984) Protein-DNA Recognition, *Annual Review of Biochemistry*, 53: 293-321.
- Park H.J ve Hurly L.H. (1997) Covalent Modification of N3 of guanine by (+)-CC-1065 Results in Protonation of the Cross-Strand Cytosine. *J. Am. Chem. Soc.*, 119(3): 629-630.
- Pata, S. (1970) The Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond. London, ENGLAND, 38p.
- Park, N.J., Jung, S.Y., Musilek, K., Jun, D. ve Kuca, K. (2006) Potency of Several Structurally Different Acetylcholinesterase Reactivators to Reactivate House Fly and Bovine Acetylcholinesterases Inhibited by Paraoxon and DFP, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 9(27): 1401-1404.
- Pedersen, S.B. ve Larsen, E. (1973) anti-amphi and cis-trans Isomerisms in Some bis(dioximato) Nickel (II) Complexes, *Acta Chem. Scand.*, 27: 3291-3301.
- Ponnuswamy, P. ve Gromiha, M. (1994) On the Conformational Stability of Oligonucleotide Duplexes and tRNA Molecules, *J Theor Biol.*, 169: 419–432.

- Prushan, M.J. (2001) *Thioether-oxime Complexes of Nickel(II) and Copper(II)*, Doktora Tezi, Drexel University, Philadelphia, 334p.
- Purtaş, F. (2006) *Suda Çözünebilir Yeni vic-Dioksim Ligandı ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, 71s.
- Pyle, A. M., Rehmann, J. P., Meshayrer, R., Kumar, C. V., Turro, N. S., Barton, J. K. (1989) Mixed-ligand Complexes of Ruthenium(II): Factors Governing Binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 111: 3051-3058.
- Radi, R.S. ve Qamhieh, A. (1988) 5,5-Dimethyl-1,2,3-Cyclohexanetrion-1,2-Dioxime-3-Thiosemicarbazone as a Reagent for the Spectrophotometric Determination of Nickel and Copper, *Spectroscopy Letters*, 21(7) 541-550.
- Ramadan, A.E.M. ve El-Mehasseb, İ.M. (1997) Synthesis, Characterization and Superoxide Dismutase Mimetic Activity of Ruthenium(III) Oxime Complexes. *Transition Met. Chem.*, 22: 529-534.
- Roberts, R.J. (1976) Restriction endonucleases. *CRC. Crit. Rev. Biochem*, 4 (2): 123–164.
- Saha B.G. (1992) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 4, Springer Verlag.
- Schmidt, R. (1984) *Fhb-Berichte*, II. 1, 13 p.
- Searle, R.J.G., Haddock, E. ve Hopwood, W.J. (1971) C.A., (Vol.74, 42185X), British Patent., 1, 207,788.
- Serin, S. (1980) *1,3-difenil-2-thioksa-4,5-bishidroksimino 1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri ve Bazı Transzisyon Metalleri ile Kompleks Formasyonları*, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 143s.
- Serin, S. ve Gök, Y. (1994) Determination of nickel and copper using vic-dioximes and potentiometric titration. *Analyst*, 119: 1629–1631.
- Serin, S. ve Bekaroğlu, Ö.Z. (1983) Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-Diphenyl-2-thioxo-4,5-bis (Hydroxyimino)-imidazoline, *Z.Anorg. Allg. Chem.*, 496: 197-204.
- Sıddıqı, K.S., Khan, S., Namı, S.A.A. (2006) Organotins as a Locking Agent in the Formation of Dinuclear Complexes. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 55: 359-366.
- Sikder, A.K., Pandey, K.S., Jaiswal, D.K., Dube, S.N., Kumar, D., Husain, K., Bhattacharya, R. ve Das Gupta, S. (1992) The 3,3'-bis-pyridinium Mono-oximes as Antidotes Against Organophosphorous Intoxication, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 44(12): 1038–1040.
- Silverstein, R.M., Bassaier, G.C. ve Morrill, T.C. (1981) *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th, New York, 166-169.
- Singh, R.B., Garg, B.S. ve Singh, R.P. (1978) Oximes as Spectrophotometric Reagent a Review. *Talanta*, 26: 425-444.
- Sirajuddin, M., Ali, S. ve Badshah, A. (2013) Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. *J. Photochem Photobiol B.*, 124: 1-19.

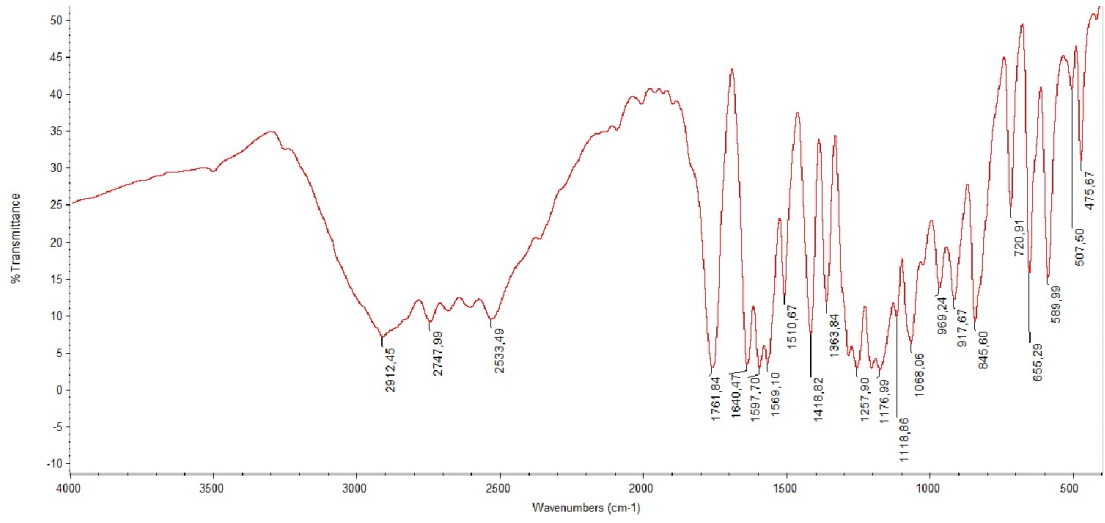
- Sitlani, A.S., Long, E.C., Pyle, A.M. ve Barton, J.K. (1992) DNA Photocleavage by Phenanthrenequinone Diimine Complexes of Rhodium(III): Shape-selective Recognition and Reaction, *J Am Chem Soc*, 114: 2303–2312.
- Smith, P.A.S. (1966) *The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds Benjamin*, 3.Basım, New York.
- Smith, A.G., Tasker, P.A., ve White, D.J. (2003) The Structures of Phenolic Oximes and Their Complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 241: 61-85.
- Suh, D. ve Chaires, J.B. (1995) Criteria for the mode of binding of DNA binding agents, *Bioorg. & Med. Chem.* 3: 723-728.
- Sun, J., Wu, S., Chen, H.Y., Gao, F., Liu, J., Ji, L.N. ve Mao, Z.W. (2011) Synthesis, characterization and DNA-binding and DNA-photocleavage studies of two Ru(II) complexes containing two main ligands and one ancillary ligand, *Polyhedron*, 30: 1953-1959.
- Surendra Babu, M.S., Pitchik, G., Krishna, K., Reddy H. ve Philip, G.H. (2009) Investigations On Nuclease Activity Of Trans Mixed Ligand - Copper(II) Complexes With Ortho Substituted Aromatic Oximes And Heterocyclic Bases, *J. Chil. Chem. Soc.*, 54: 339-344.
- Surendra Babu, M.S., Pitchik, G., Krishna, K., Reddy H. ve Philip, G.H. (2010) Synthesis, characterization and DNA cleavage activity of nickel(II) adducts with aromatic heterocyclic bases, *J. Serb. Chem. Soc.*, 75: 61-74.
- Surendra Babu, M.S., Pitchik, G., Krishna, K., Reddy H., Philip, G.H. (2011) Synthesis, characterization, electrochemical studies, DNA binding, and cleavage activity of mixed copper(II)oxime DMSO complexes, *Main Group Chemistry*, 8: 101-114.
- Şahin, S. (2006) *Bazı Fenilgliksimlerin Metal Komplekslerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 63s.
- Tan, N. ve Bekaroğlu, Ö. (1983) Synthesis of Some Organo-Metalic Compounds of 1,2- Acenaptylene-Dion Dioxime and Comparison With B Model Compounds, *Synth. React. Inorg.Met.-Org.Chem.*, 13(6): 666-682.
- Theodore, J. N., Volkots, D L., Aldous, D. J. ve Oglesby, R. C. (1994) Regiospecific synthesis of 3-substituted 5-alkyl isoxazoles from dianions and n-methoxy, Nmethylalkylamides. *J. Org. Chem*, 59: 5828-5832.
- Toyoda, T., Nohara, I., Miyasaka, M. ve Dezuki, H. (1993) C.A., Jpn. Tokkyo. Koho., 118, 05, 09,493.
- Trotta, E., Grosso, N.D., Erba, M., Paci M. (2000) The ATT strand of AAT·ATT trinucleotide repeats adopts stable hairpin structures induced by minor-groove-binding ligands. *Biochemistry*, 39: 6799–6808.
- Tumer, M., Ekinci, D., Tumer, F., Bulut, A. (2007) Synthesis, characterization and properties of some divalent metal(II) complexes: Their electrochemical, catalytic, thermal and antimicrobial activity studies, *Spectrochimica Acta Part A*, 67: 916-929.
- Tüzün, C. (1999) *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*. 3. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 331s

- Tschugaeff, L. (1907) Cobaltdioxime (II) Communication on Complex Compounds. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 40: 3498-3504.
- Uçan, H.I. ve Mirzaoğlu, R. (1990) Synthesis and Complexes Formation of Six New Unsimetrical Vic-dioximes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20: 437-449.
- Uçan, S.Y. (2002) *İminooksimli Schiff Bazlarının Sentezi ve Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Niğde Üniversitesi, NİĞDE, 62s.
- Ungnade, H. E., Fritz, G., Kissinger, L. W. (1963) Structure and Physical Properties of Glyoximes. *Tetrahedron*, 19: 235-248.
- Unterhalt, B. ve Ghori, M.Z. (1980) Oximes as Artificial Sweeteners, *Zeitschrift Fur Lebensmittel-Untersuchung Und-Forschung*, 170: 34-35.
- Usluer, O., Gup, R. (2007) Synthesis and characterization of copper(II) and nickel(II) complexes of isonitrosoacetophenone 4-aminobenzoylhydrazone, *Polish Journal of Chemistry*, 81(7): 1257-1265.
- Uysal, Ş., Coşkun, A., Koç, Z.E., Uçan, M., ve Uçan, H.I. (2006) Synthesis and Characterization of Some vic-Dioxime and its Mononuclear Complexes, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33(5): 351-357.
- Wakita, T., Kinoshita, K., Kodaka, K., Yasui, N., Naoi, A. ve Banba, S. (2004) Synthesis and Structure-Activity Relationships of Dinotefuran Derivatives: Modification in the Tetrahydro-3-furylmethyl Part, *Journal of Pesticide Science*, 4(29): 356-363.
- Wang A.H.J., Quigley G.J., Kolpak F.J., Crawford J.L., van Boom J.H., Van der Marel G. ve Rich A. (1979). Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature (London)* 282(5740): 680-686.
- Watson J.D. ve Crick F.H.C. (1953) A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171: 737-738.
- Wing, R., Drew, H., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K. ve Dickerson, R. (1980) Crystal structure analysis of a complete turn of B-DNA, *Nature*, 287: 755-758.
- Wipf, P., Fletcher, J. M., ve Scarone, L. (2005) Microwave Promoted Oxazole Synthesis: Cyclocondensation cascade of Oximes and Acyl Chlorides, *Tetrahedron Letters*, 46(5): 463-5466.
- Wolf, A., Shimmer, G. H., Meehan, T. (1987) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate Into Duplex Regions of Denatured DNA, *Biochem.*, 26: 6392-6396.
- Yashunsky, D.V., Morozova, Y.V. ve Ponomarev, G.V. (2001) Chemistry of Metal Complexes of Oximes of Mesoformylporphyrins. Oxidative Cyclization to Metal Complexes of Hydroxy-1,2-Oxazinochlorins, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(3): 380-381.
- Zhang, S., Sun, X., Qu, F., Kong, R. (2013) Molecular spectroscopic studies on the interaction of ferulic acid with calf thymus DNA, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 112: 78-83.

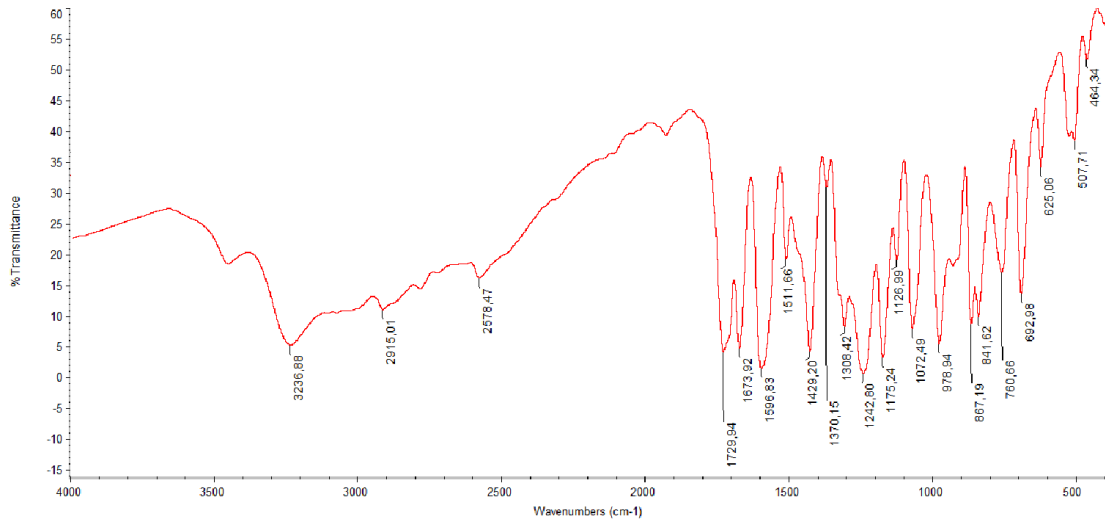
- Zhang, X., Wang, Y. ve Xin, F. (2006) Coke Deposition and Characterization on Titanium Silicalite-1 Catalyst in Cyclohexanone Ammoximation, *Applied Catalysis A: General*, 307: 222-230.
- Zimmer, C. ve Wahnert, U. (1986) Nonintercalating DNA-binding ligands: specificity of the interaction and their use as tools in biophysical, biochemical and biological investigations of the genetic material, *Prog Biophys Mol Biol*, 47(1): 31-112.
- Yakuphanoglu, F. ve Sekerci, M. (2005) Determination of The Optical Constants of Co(II) Complex of Schiff Base Obtained from 1,8-Diaminonaphthalene Thin Film by Infrared Spectra, *Journal of Molecular Structure*, 751: 200-203.
- Yarsan, E., Tanyüksel, M., Çelik, S. ve Aydın, A. (1999) Effects of Aldicarb and Malathion on Lipid Peroxidation, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 63: 575-581.
- Yu, H., Cheng, J., Cui, Y., Shang, H., Ding, Z. ve Jin, H. (2004) Application of Toxicity Identification Evaluation Procedures on Wastewaters and Sludge from a Municipal Sewage Treatment Works with Industrial Inputs, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57(3): 426-430.

EKLER

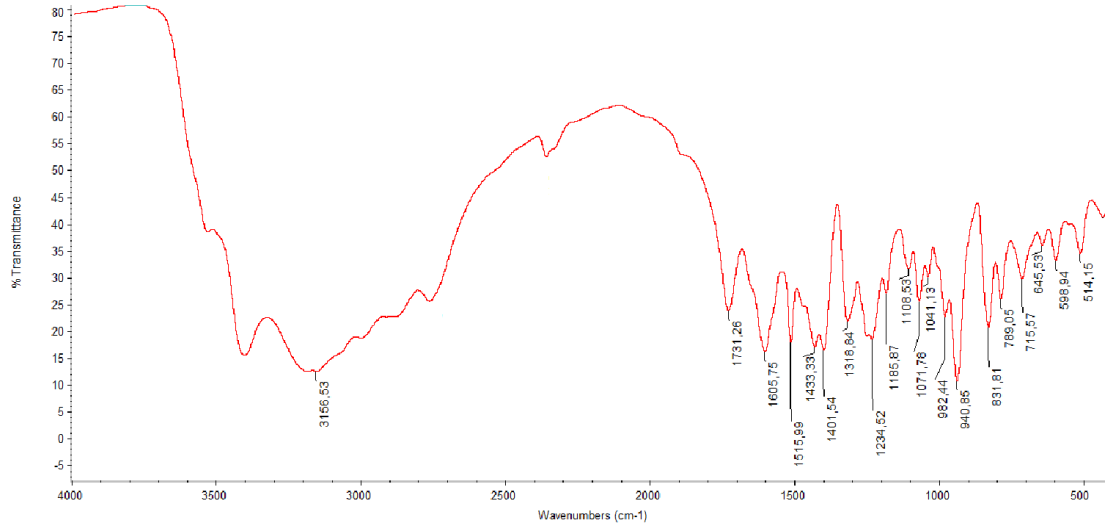
EK A: II Bileşiminin IR Spektrumu



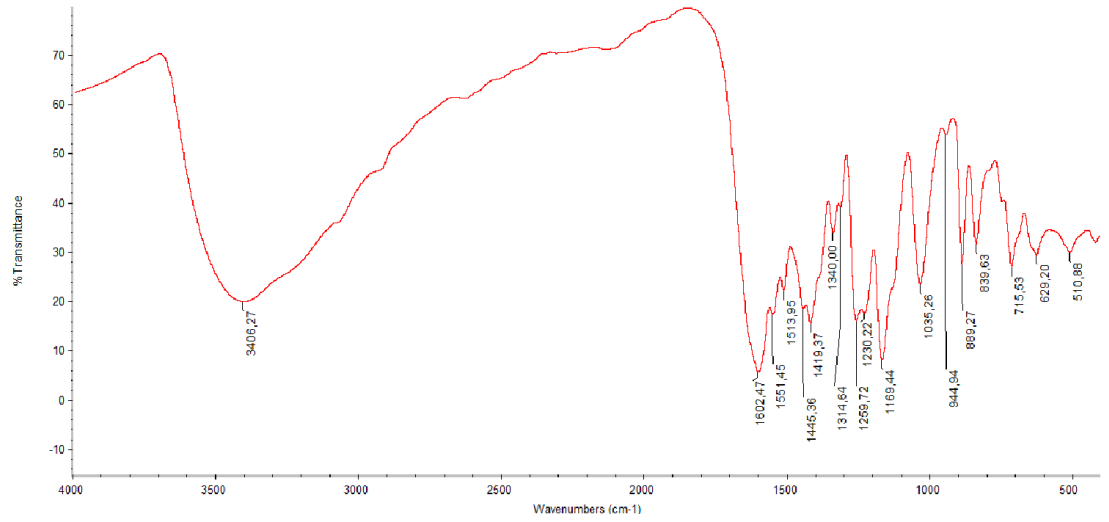
EK B: H₂L¹ Bileşiminin IR Spektrumu



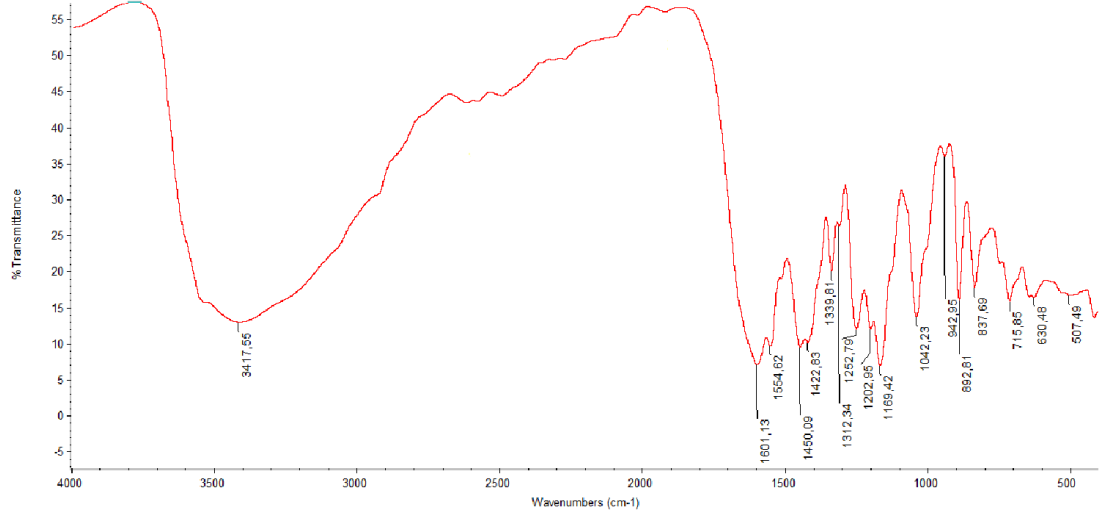
EK C: H_3L^2 Bileşığinin IR Spektrumu



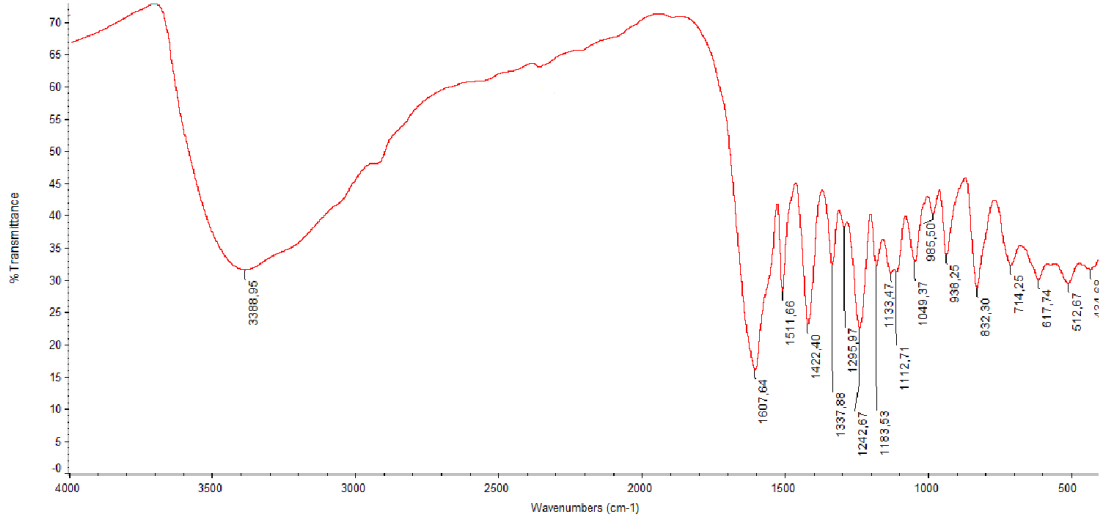
EK Ç: $[Cu_n(L^1)_n(CH_3COO)_n] \cdot 2H_2O$ Bileşığinin IR Spektrumu



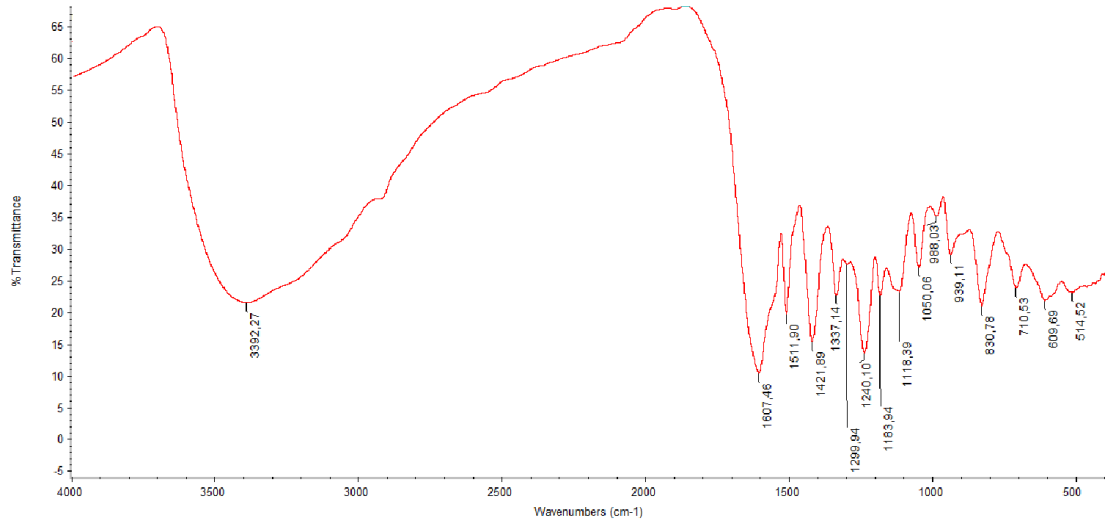
EK D: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının IR Spektrumu



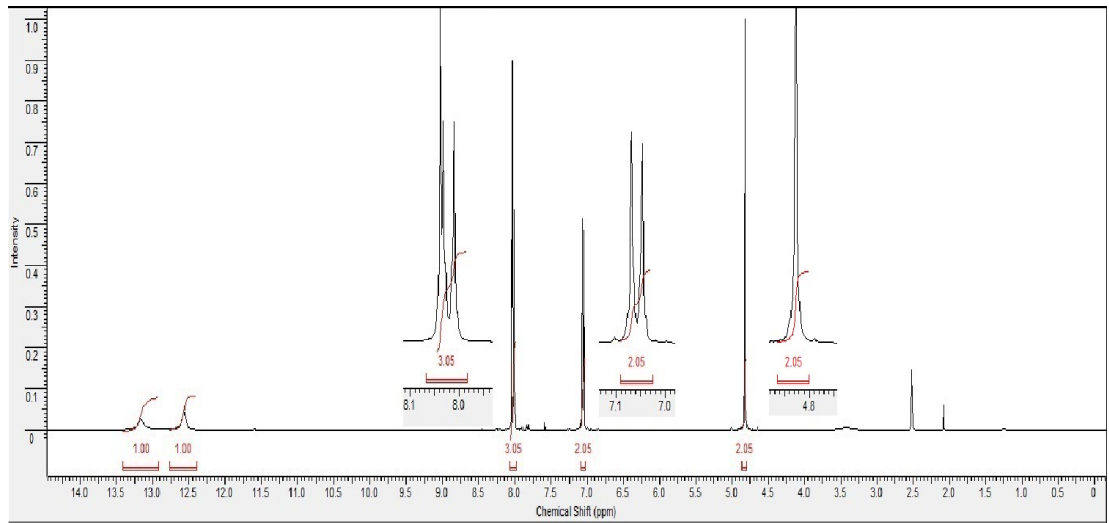
EK E: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının IR Spektrumu



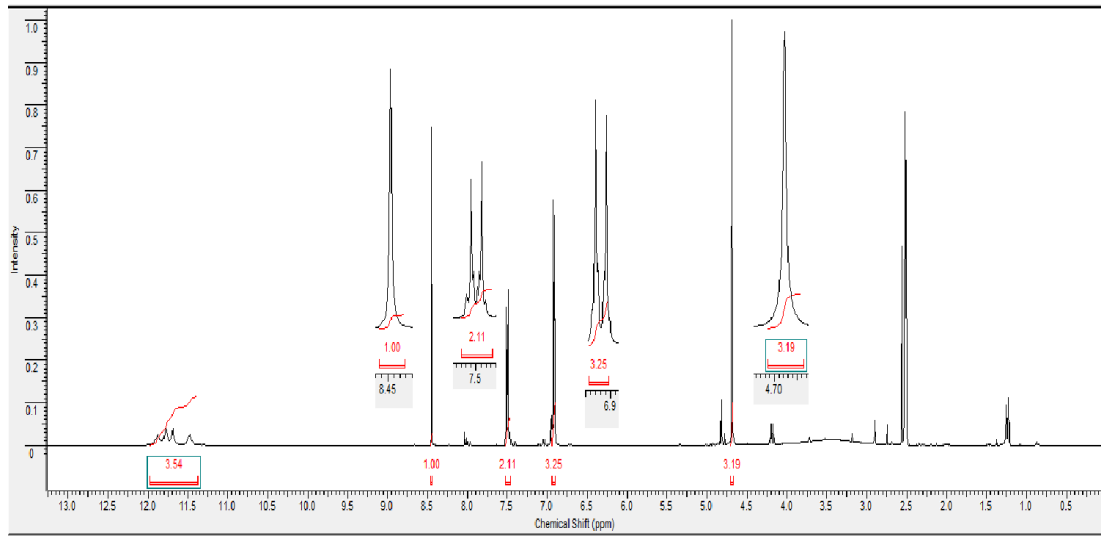
EK F: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşiminin IR Spektrumu



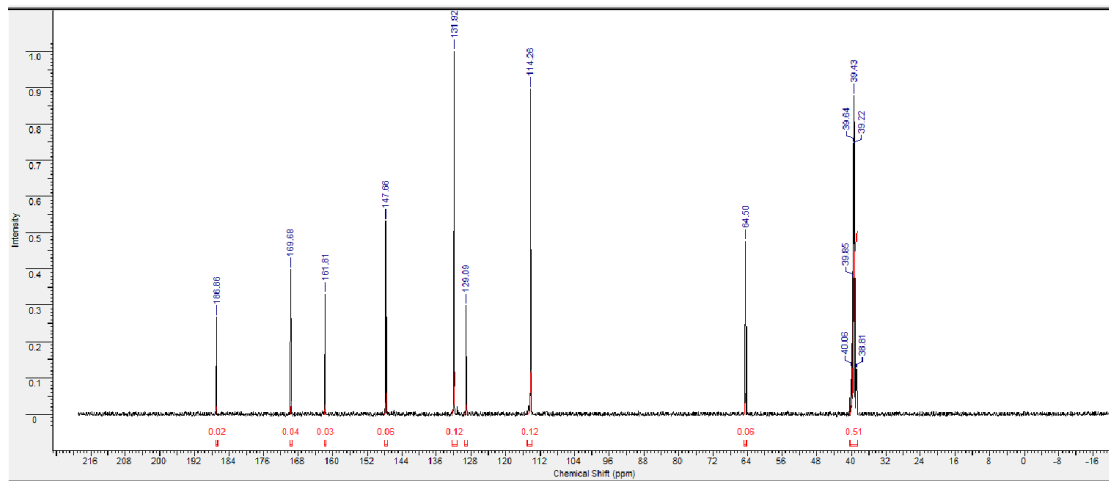
EK G: H_2L^1 Bileşiminin ^1H MNR Spektrumu



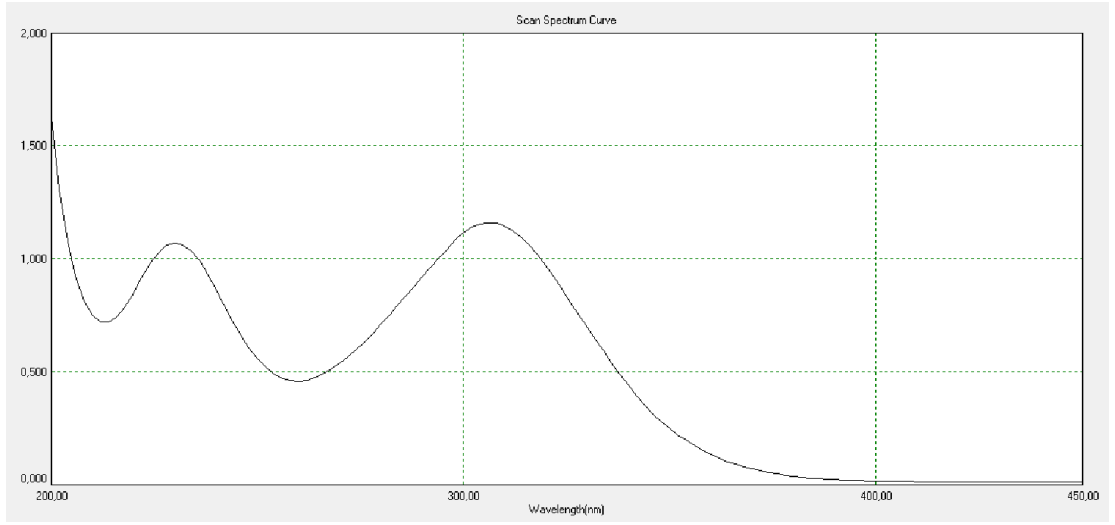
EK H: H₃L² Bileşiğinin ¹H MNR Spektrumu



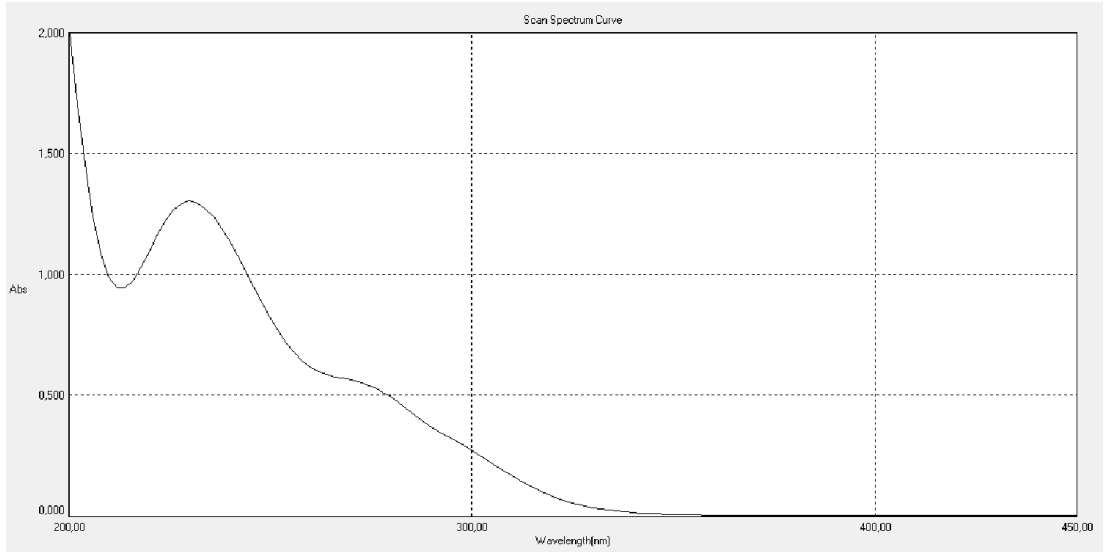
EK I: H₂L¹ Bileşiğinin ¹³C MNR Spektrumu



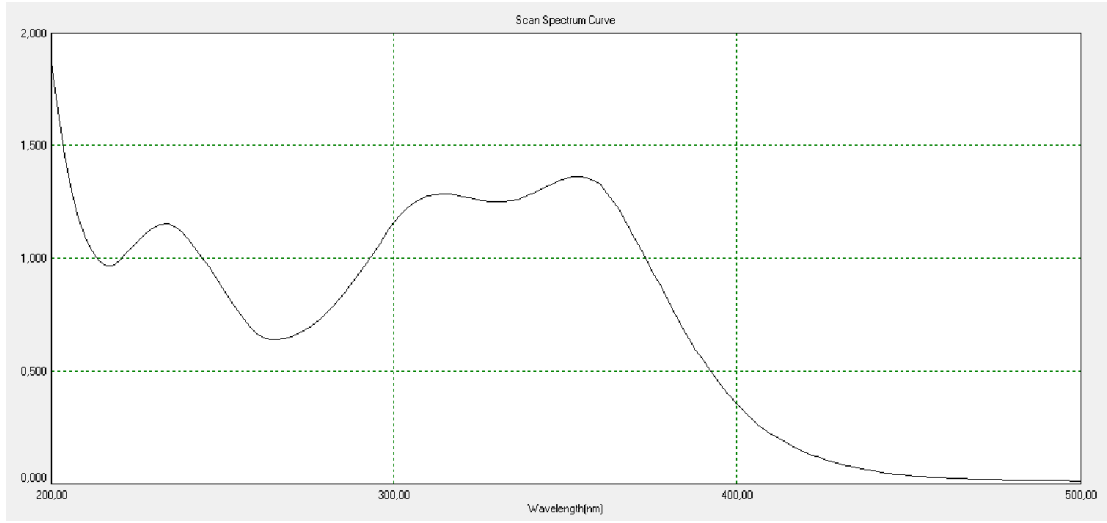
EK İ: H₂L¹ Bileşiğinin UV-vis Spektrumu



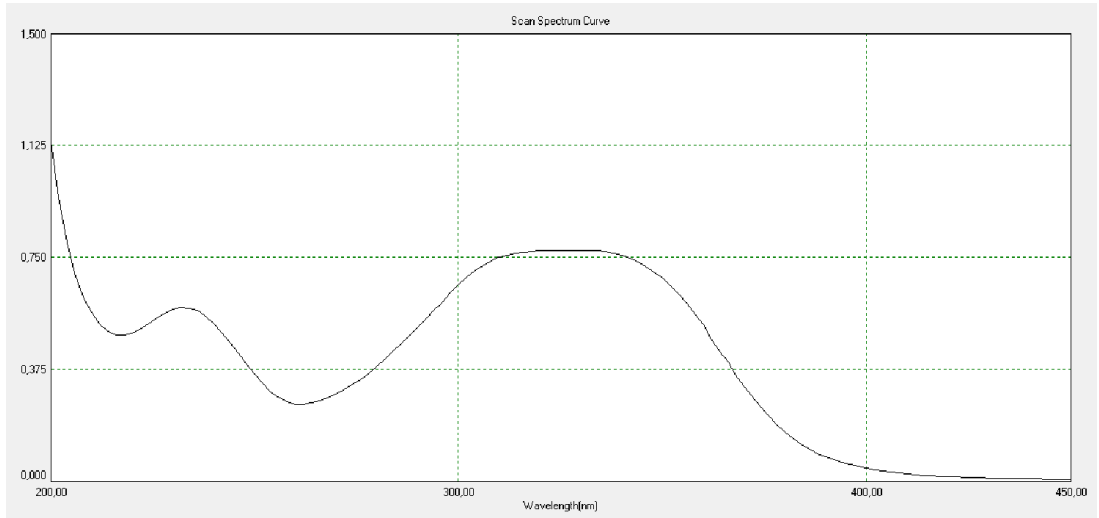
EK J: H₃L² Bileşiğinin UV-vis Spektrumu



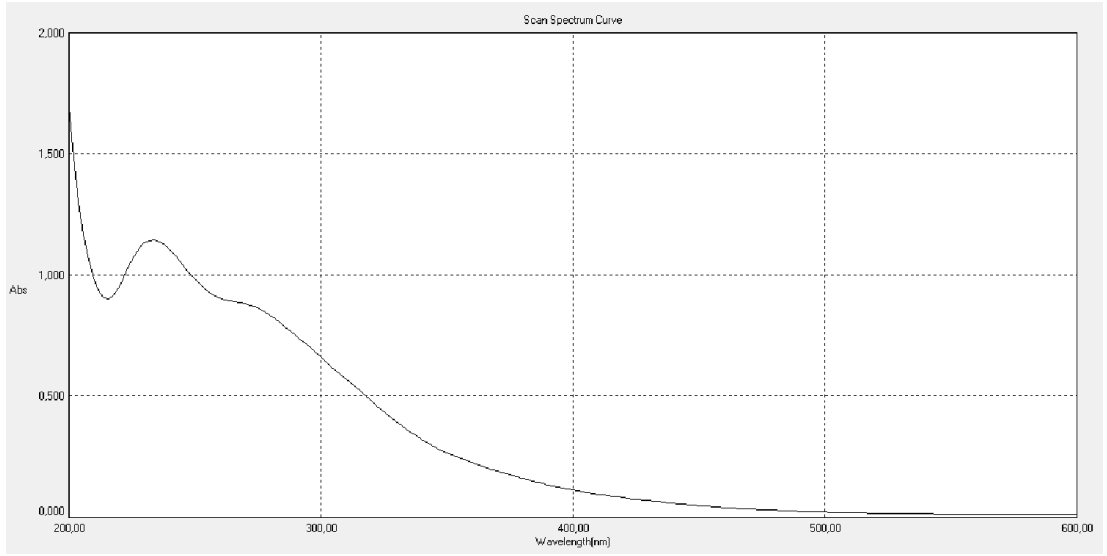
EK K: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının UV-vis Spektrumu



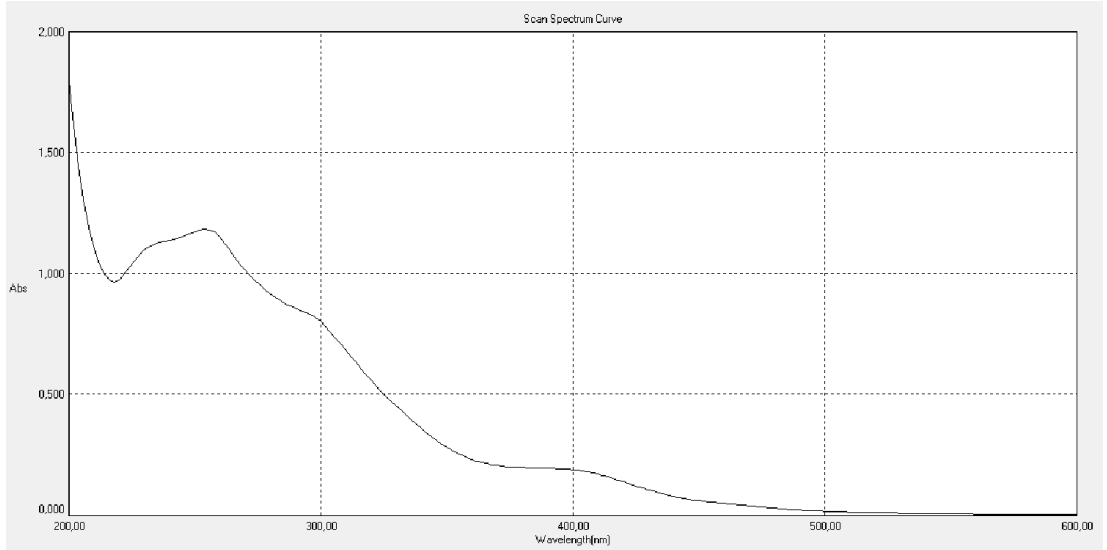
EK L: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının UV-vis Spektrumu



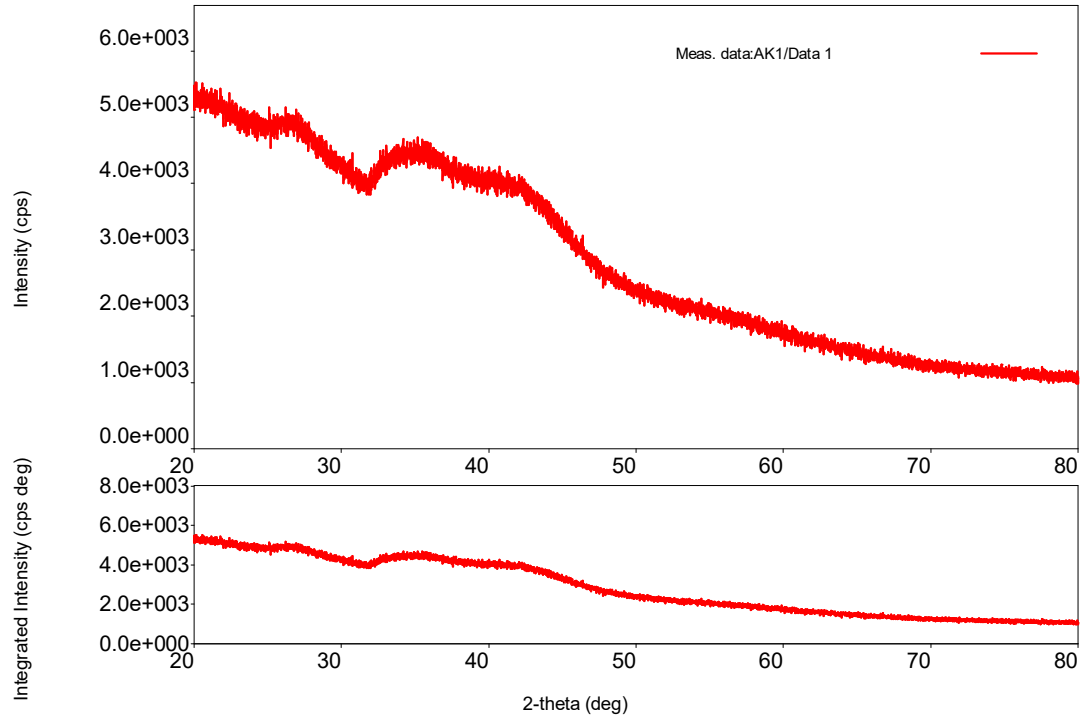
EK M: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının UV-vis Spektrumu



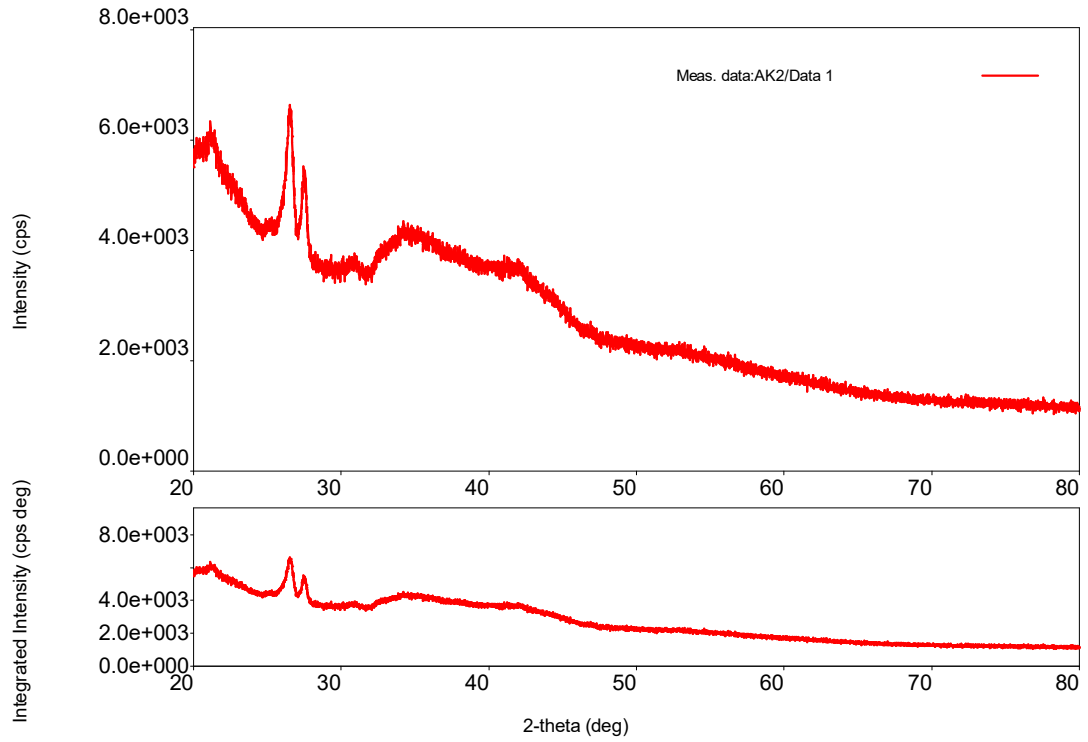
EK N: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının UV-vis Spektrumu



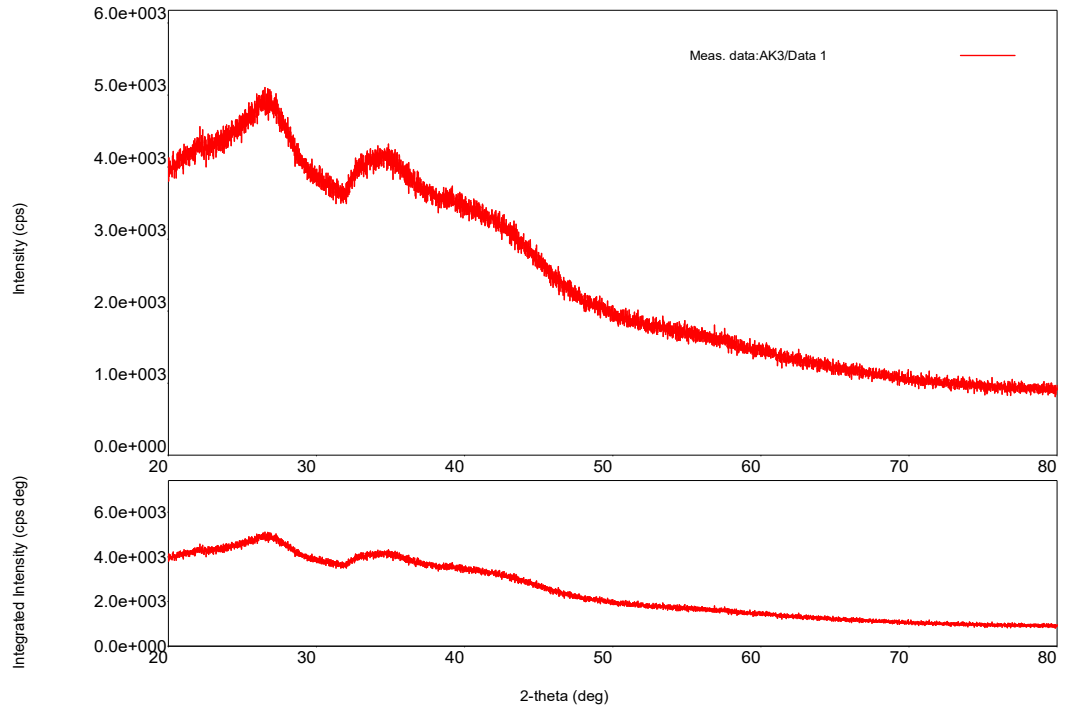
EK O: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının XRD Spektrumu



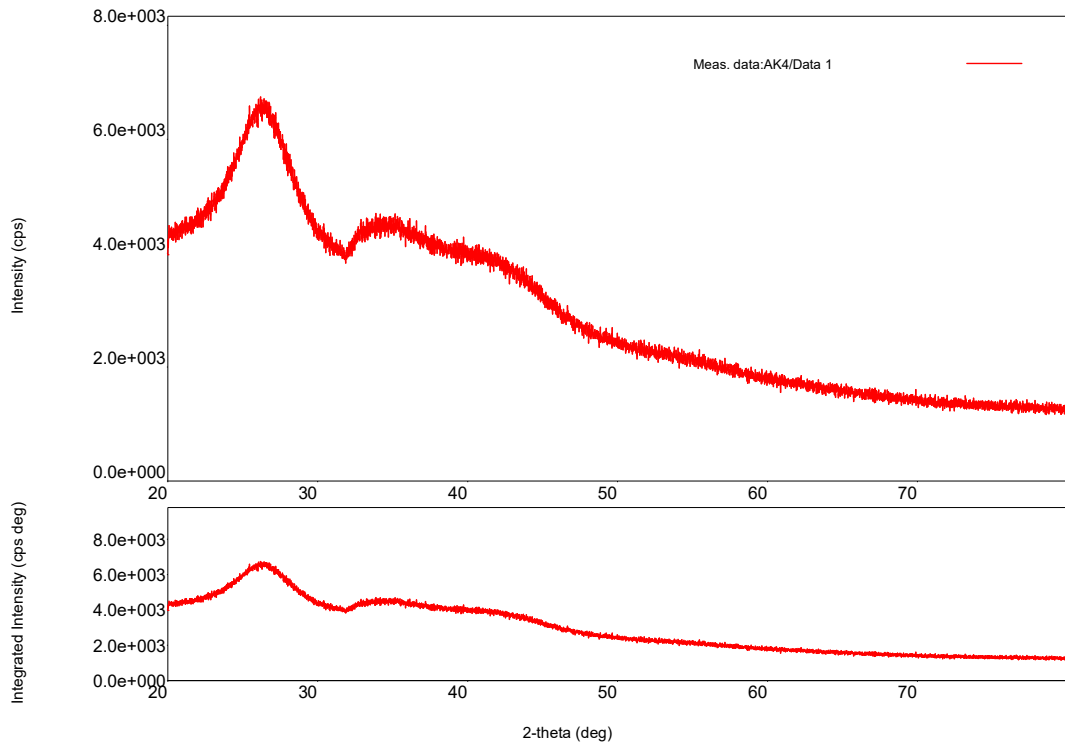
EK Ö: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının XRD Spektrumu



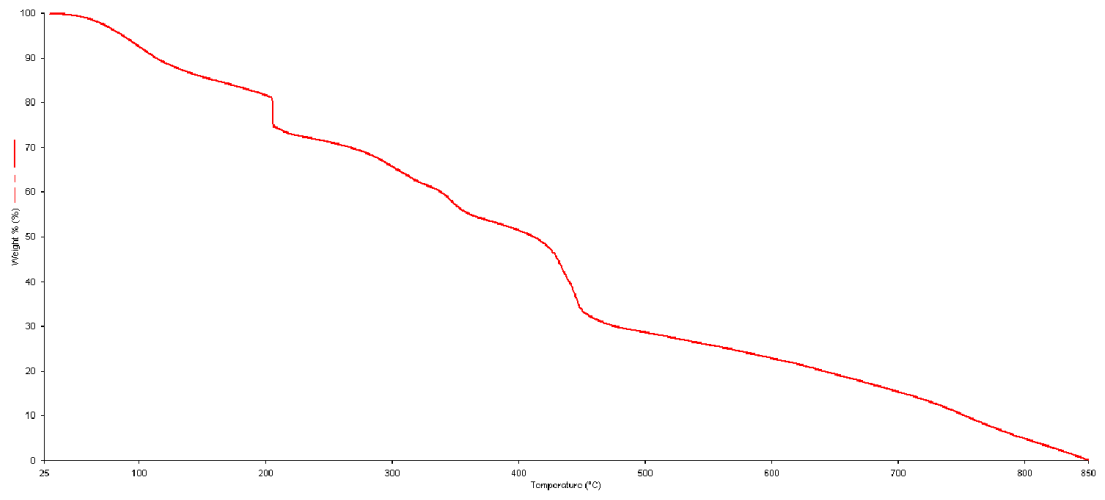
EK P: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının XRD Spektrumu



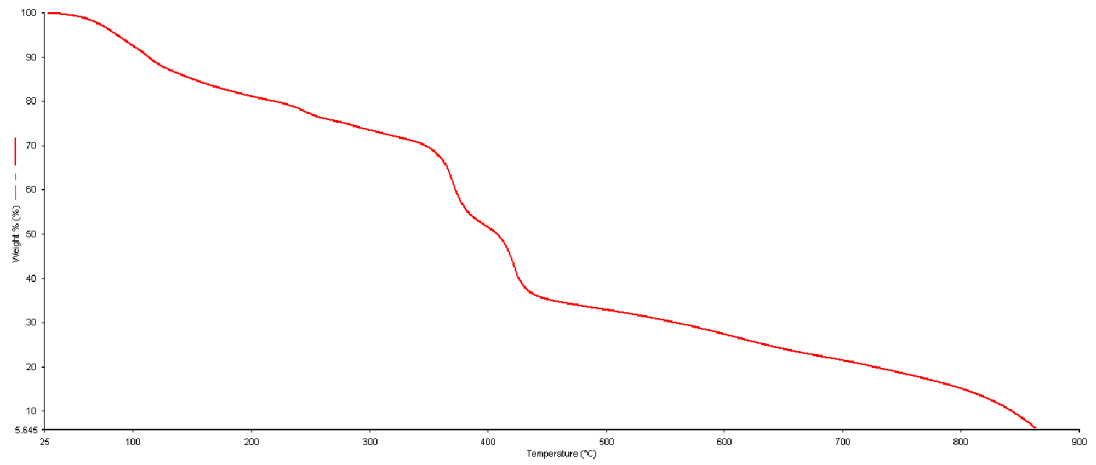
EK R: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşığının XRD Spektrumu



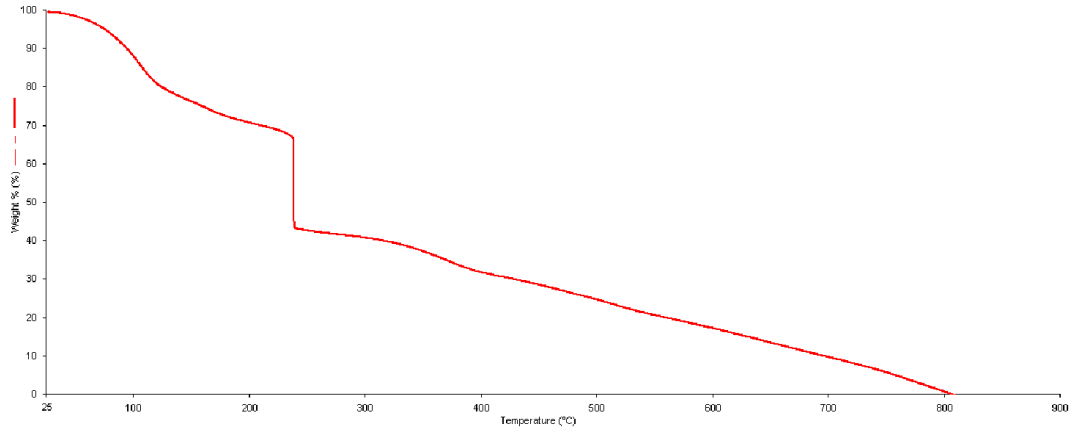
EK S: $[\text{Cu}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşiminin TGA Eğrisi



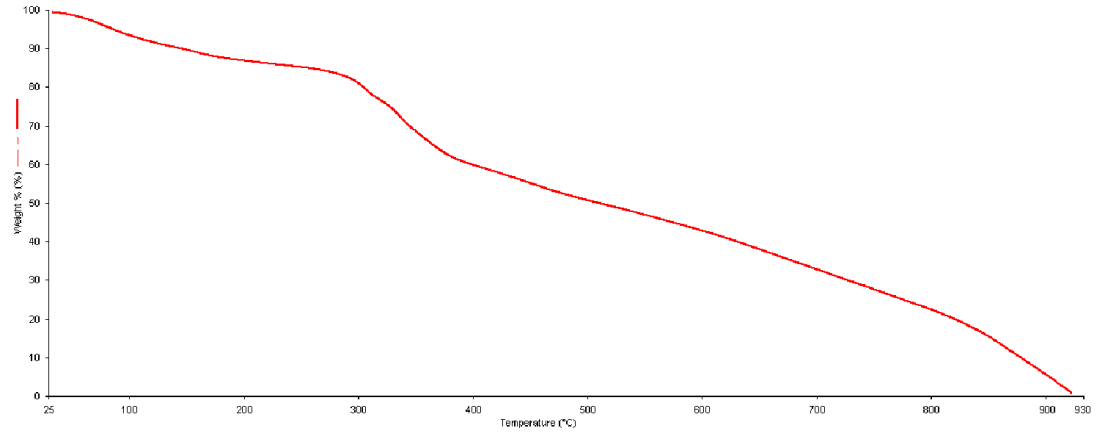
EK Ş: $[\text{Ni}_n(\text{L}^1)_n(\text{CH}_3\text{COO})_n] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşiminin TGA Eğrisi



EK T: $[\text{Cu}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ Bileşiminin TGA Eğrisi



EK U: $[\text{Ni}_2(\text{L}^2)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Bileşiminin TGA Eğrisi



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : Murat BİLTEKİN
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi: Lüleburgaz – 06/06/1990
Medeni Hali :Bekar
Telefon : 0543 274 7334 / 0538 450 7074
E-posta : muratbiltekin@hotmail.com.tr

Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Düvenciler Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	2008
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2015

Yabancı Dil(ler)

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

Yayınlar

- 1.) **Biltekin, M.**, Tekin, T., Gökçe, C., Özkan, H., Erer, O., Kırkan, B., Güp, R., Mercimek, B., 2013. *Nitro Grubu İçeren Yeni Açıl-Hidrazon Schiff Bazları ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Etkileşimlerinin İncelenmesi*, 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.
- 2.) Erer, O. Gökçe, C., Tekin T., Özkan, H., **Biltekin, M.**, Kırkan, B., Güp, R., Mercimek, B., 2013. *4-Hidroksiasetofenon Türevi Aril Hidrazonların Bakır (II) Kompleksleri: Sentez, Karakterizasyon ve DNA Etkileşimleri*, 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.

- 3.) Tekin, T., Gokce, C., **Biltekin, M.**, Gup, R., 2013. *Açilhidrazon-Schiff Bazı Ligandlarının ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Bağlanma ve Kesme Özelliklerinin İncelenmesi*, 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, Türkiye.
- 4.) Tekin, T., Gokce, C., Özkan, H., **Biltekin, M.**, Gup, R., 2012. *Naftil Grubu İçeren Arilhidrazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA-Kesme Etkileşimlerinin İncelenmesi*, 26. Ulusal Kimya Kongresi, Muğla, Türkiye.