T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

1,2,3-TRİAZOL HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON-OKSİM LİGANDLARININ Co(II) VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

TOLGA GÖKTÜRK

HAZİRAN 2023
MUĞLA

TOLGA GÖKTÜRK KİMYA ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ MUĞLA 2023

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

1,2,3-TRİAZOL HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON-OKSİM LİGANDLARININ Co(II) VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

TOLGA GÖKTÜRK

HAZİRAN 2023
MUĞLA

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

TOLGA GÖKTÜRK tarafından hazırlanan **1,2,3-TRİAZOL HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON-OKSİM LİGANDLARININ Co(II) VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI** başlıklı tezinin, 05/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda doktora derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ (**Jüri Başkanı**) İmza:
Kimya Anabilim Dalı,
Selçuk Üniversitesi, Konya _____

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

Prof. Dr. Mustafa TEKE (Üye) İmza:
Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla _____

Doç. Dr. Nursabah SARIKAVAKLI (Üye) İmza:
Kimya Anabilim Dalı,
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın _____

Doç. Dr. Özgül HAKLI (Üye) İmza:
Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla _____

ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Mehmet UĞURLU İmza:
Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla _____

Prof. Dr. Ramazan GÜP İmza:
Danışman, Anorganik Kimya Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla _____

Savunma Tarihi: 05/06/2023

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.

Tolga GÖKTÜRK

05/06/2023

(İmza)

ÖZET

1,2,3-TRİAZOL HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON-OKSİM LİGANDLARININ Co(II) VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tolga GÖKTÜRK

Doktora Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan GÜP

Haziran 2023, 221 sayfa

Bu doktora tez çalışmasında 20 adedi orijinal olan 29 adet bileşik sentezlendi. Schiff bazı ligandların sentezinde, klik reaksiyonu (CuAAC) ile oluşturulan 1,2,3-triazol türevi bileşikler ve oksim türevi bileşikler kullanıldı. Bu ligandlar ile oktahedral geometriye sahip Co(II) kompleksleri ve kare piramit geometriye sahip Cu(II) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV-Vis. spektroskopi, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR APT, MALDI-TOF-MS, molar iletkenlik ve manyetik moment ölçümleri ile belirlendi. 1 adet 1,2,3-triazol türevi bileşik, 3 adet Schiff bazı ligand ve 1 adet Co(II) kompleksinin moleküler yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatıldı.

Biyolojik aktivite çalışmalarında ligand ve komplekslerin DNA (CT-DNA) bağlanma aktiviteleri UV-Vis. spektroskopi, floresans spektroskopi ve viskozimetri teknikleri ile, DNA (pBR322) kesme ve topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri agaroz jel elektroforezi ile incelendi. Bileşiklerin BSA bağlanma aktiviteleri UV-Vis. spektroskopi ve floresans spektroskopi kullanılarak incelendi. Tüm biyolojik aktivite çalışmalarında bileşiklerin etki mekanizmaları (DNA bağlanma modu, BSA sönümleme türü, DNA kesme ve enzim inhibisyon mekanizması) ortaya koyuldu ve ilgili biyofiziksel parametreler (K_b, K_{sv}, K_{bin}, ΔG, K_q, n, R_0, r) hesaplandı. Sentezlenen ligand ve komplekslerin antikanser aktitiveleri ise CaCo2 (kolon kanseri), MDA-MB-231 (meme kanseri), LnCap (prostat kanseri) hücre hatları üzerinde antikanser ilaç olan cisplatin ve topoizomeraz IIα inhibitörü olan etoposit ile karşılaştırmalı olarak test edildi. Bu tez çalışması literatüre antikanser aktivitesi cisplatin ve etopositten daha etkili, hedef biyomakromoleküller üzerindeki etkileri belirlenmiş yeni Co(II) ve Cu(II) bileşikleri kazandırması bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,3-triazol, Schiff bazı, metal kompleksi, DNA/BSA etkileşimi, topoizomeraz inhibisyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE Co(II) AND Cu(II) COMPLEXES OF NEW HYDRAZON-OXIME LIGANDS CONTAINING 1,2,3-TRIAZOLE RING

Tolga GÖKTÜRK

Doctor of Philosophy (Ph. D.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan GÜP

June 2023, 221 pages

In this doctoral thesis, 29 compound were synthesized, 20 of which were original. 1,2,3-triazole derivative compounds which were synthesized using click reaction (CuAAC) and oxime derivative compounds were used in the synthesis of Schiff base ligands. Octahedral Co(II) complexes and square pyramid Cu(II) complexes were synthesized using these ligands. The structures of the synthesized compounds were determined by elemental analysis, UV-Vis spectroscopy, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR APT, MALDI-TOF-MS, molar conductivity, and magnetic moment measurements. The structure of one 1,2,3-triazole derivative compound, three Schiff base ligands, and one Co(II) complex were elucidated by single crystal X-ray diffraction.

In biological activity studies, the DNA (CT-DNA) binding activities of the ligands and complexes were investigated using UV-Vis spectroscopy, fluorescence spectroscopy, and viscometry techniques, and their DNA (pBR322) cleavage and topoisomerase IIα inhibition activities were examined by agarose gel electrophoresis. BSA binding activities of the compounds were studied using UV-Vis spectroscopy and fluorescence spectroscopy. In all biological activity studies, the mechanisms of action of the compounds (DNA binding mode, BSA quenching type, DNA cleavage and enzyme inhibition mechanism) were revealed, and the relevant biophysical parameters (K_b, K_{sv}, K_{bin}, ΔG, K_q, n, R_0, r) were calculated. The anticancer activities of the synthesized compounds were tested comparatively with the anticancer drug cisplatin and the topoisomerase IIα inhibitor etoposide on CaCo2 (colon cancer), MDA-MB-231 (breast cancer), and LnCap (prostate cancer) cell lines. This thesis study is important in terms of providing new Co(II) and Cu(II) compounds with determined effects on target biomacromolecules and being more effective in terms of anticancer activity than cisplatin and etoposide in the literature.

Keywords: 1,2,3-triazole, Schiff base, metal complex DNA/BSA interaction, topoisomerase inhibition.

Sevgili Eşim ve Canım Kızıma…

ÖNSÖZ

Doktora çalışmalarım sırasında bilgi birikimi, tecrübesi, yapıcı yaklaşımı, yerinde yönlendirmeleriyle beni her zaman destekleyen ve kendimi geliştirmemde büyük pay sahibi olan tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan GÜP'e,

Tez süresince değerli vakitlerini ayırarak yaptıkları önerileri ve yorumlarıyla tez çalışmasını iyileştiren değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa TEKE ve Doç. Dr. Nursabah SARIKAVAKLI'ya,

Tez boyunca her aşamada yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli ekip arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Cansu TOPKAYA ve Öğr. Gör. Dr. Sultan KINCAL'a, X-ışını kırınımı verilerini çözümleyen Hacettepe Üniversitesi Öğr. Üyesi Prof. Dr. Tuncer HÖKELEK'e, sitotoksisite çalışmalarını yapan Doç. Dr. Esin Sakallı ÇETİN'e, DNA kesme çalışmalarındaki desteği nedeniyle Arş. Gör. Selin GALATALI'ya, FRET analizleri konusundaki desteği nedeniyle Arş. Gör. Ersin YILMAZ'a, laboratuvar altyapılarını kullanmama izin veren Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığı, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanlığı, Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölüm Başkanlığı'na ve değerli öğretim üyelerine,

Burada yer veremediğim ancak doktora süresince birçok konuda bana yardımcı olan ve sürekli fikir alışverişinde bulunduğum arkadaşlarıma, yüksek lisans ve doktora öğrencilerine, analiz merkezlerinde gönderdiğim örnekleri analiz eden hocalarıma,

Eğitim hayatımın ilk dönemlerinden itibaren bana burs desteği sağlayan başta Sayın Hava DEMİR olmak üzere Fırat Plastik Kauçuk San. Ve Tic. AŞ. yönetim kurulu üyelerine,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni büyüten, yetiştiren, her durumda maddi-manevi destekleriyle yanımda olarak bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli aileme,

En başından itibaren beni koşulsuz destekleyen, motive eden ve bu yoğun çalışma süresince benimle birlikte tüm zorluklara katlanan ve sabır gösteren çok değerli eşime ve biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmamın konuya ilgi duyarak bu tezi okuyan araştırmacılara ve ülkeme faydalı olmasını dilerim.

Bu tez çalışması, 221Z158 numaralı TÜBİTAK-ARDEB-1002 Hızlı Destek projesiyle desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Tolga GÖKTÜRK

Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……**vii**
İÇİNDEKİLER ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xiv**
EKLER DİZİNİ……**xx**
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xxiv**
1.GİRİŞ…..... **1**
1.1. Çalışmanın Amacı 1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI **3**
2.1. DNA Yapısı ve Özellikleri 3
2.2. DNA-İlaç Etkileşimlerinin Önemi 4
2.3. DNA-İlaç Etkileşim Türleri 5
2.3.1. Kovalent etkileşimler 5
2.3.2. Non-kovalent bağlanma 6
2.3.2.1. İnterkalatörler *6*
2.3.2.2. Oluk bağlayıcılar *7*
2.3.2.3. Elektrostatik bağlanma *8*
2.3.3. DNA kesme 8
2.4. DNA-İlaç Etkileşimlerini Araştırma Yöntemleri 8
2.4.1. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi 9
2.4.2. Floresans spektroskopi 9
2.4.3. Viskozimetri 10
2.4.4. Agaroz jel elektroforezi 11
2.5. Protein Yapısı ve Özellikleri 11
2.6. BSA Yapısı ve Özellikleri 12
2.7. Protein-İlaç Etkileşimlerinin Önemi 14
2.8. Protein-İlaç Etkileşimlerini Araştırma Yöntemleri 14
2.9. Topoizomerazlar 15
2.10. Topoizomeraz IIα İnhibisyonu ve Önemi 17
2.11. Topoizomeraz IIα İnhibisyonu Araştırma Yöntemleri 19

2.12. Antikanser Koordinasyon Bileşiklerinin Önemi 19
2.14. Çalışma Kapsamında Seçilen Ligandlar 21
2.14.1. 1,2,3-Triazoller 21
2.14.3. Schiff bazları 24
2.15. Çalışma Kapsamında Seçilen Metal İyonları 25
2.15.1. Bakır (Cu) 25
2.15.2. Kobalt (Co) 26
2.16. Literatür Araştırması 27
3. MATERYAL VE YÖNTEM 30
3.1. Materyaller 30
3.2. Kullanılan Cihazlar 30
3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi 31
3.3.1. p-substitüe isonitrosoasetofenon sentezi 31
3.3.2. p-substitüe isonitrosofenil hidrazinlerin sentezi 32
3.3.3. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit sentezi 34
3.3.4. Azid türevi bileşiklerin sentezi 35
3.3.5. 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin sentezi 36
3.4. Schiff Bazı Ligandların Sentezi 38
3.4.1. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan schiff bazı ligandların sentezi 38
3.4.2. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan schiff bazı ligandların sentezi 40
3.5. Metal Komplekslerinin Sentezi 42
3.5.1. Cu(II) komplekslerinin sentezi 42
3.5.2. Co(II) komplekslerinin Sentezi 46
3.6. X-ışını Kırınımı Yöntemi ile Yapıların Aydınlatılması 50
3.7. DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması 51
3.7.1. UV-Vis spektroskopi çalışmaları 51
3.7.2. Floresans spektroskopi çalışmaları 52
3.7.3. Viskozimetri ölçümleri 53
3.8. DNA Kesme Aktivitelerinin Araştırılması 53
3.9. BSA Etkileşimlerinin Araştırılması 55
3.9.1. UV-Vis spektroskopi çalışmaları 55
3.9.2. Floresans spektroskopi çalışmaları 55
3.9.3. FRET analizi 57
3.10. Topoizomeraz IIα İnhibisyon Aktivite Çalışmaları 58

3.10.1. Topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi 58
3.10.2. Topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarının belirlenmesi 59
3.11. Sitotoksik Aktivitelerin Belirlenmesi 59
3.11.1. MTT metodu 59
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 61
4.1. Başlangıç Maddelerinin ve Ligandların Yapılarının Aydınlatılması 62
4.1.1. Fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi 62
4.1.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi 64
4.1.3. ^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 68
4.1.4. ^{13}C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 73
4.1.5. UV-Vis. spektrumlarının değerlendirilmesi 78
4.1.6. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi 79
4.1.7. X-ışını kırınımı sonuçlarının değerlendirilmesi 80
4.2. Co(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması 87
4.2.1. Fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi 87
4.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi 88
4.2.4. UV-Vis. spektrumlarının değerlendirilmesi 92
4.2.5. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi 93
4.2.6. Manyetik moment ve molar iletkenlik ölçümlerinin değerlendirilmesi 97
4.2.7. Komplekslerin X-ışını kırınımı sonuçlarının değerlendirilmesi 98
4.4. Bileşiklerin DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması 101
4.4.1. UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi çalışmaları 101
4.4.2. Floresans spektroskopisi çalışmaları 109
4.4.3. Viskozimetri çalışmaları 116
4.5. Bileşiklerin DNA Kesme Çalışmaları 117
4.5.1. Schiff bazı ligandların DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi 118
4.5.2. Cu(II) komplekslerinin DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi 122
4.5.3. Co(II) komplekslerinin DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi 127
4.6. Bileşiklerin BSA Etkileşimlerinin Araştırılması 132
4.6.1. UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi çalışmaları 133
4.6.2. Floresans spektroskopisi çalışmaları 134
4.6.3. FRET Analizleri 140
4.7. Bileşiklerin Topoizomeraz IIα İnhibisyon Çalışmaları 144
4.7.1. Bileşiklerin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi 144

4.7.2. Bileşiklerin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarının belirlenmesi 146
4.8. Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması 147
4.8.1. MTT Metodu 147
5. TARTIŞMA ve SONUÇ……**151**
KAYNAKLAR……**155**
EKLER……**168**

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşikler 62
Çizelge 4.2. Başlangıç maddelerinin ve ligandların fiziksel özellikleri 63
Çizelge 4.3. INAP ve INPH türevi bileşiklerin seçilmiş IR spektrum verileri 64
Çizelge 4.4. PBA, AZ^1, AZ^2, TZ^1 ve TZ^2 bileşiklerinin seçilmiş IR bantları 66
Çizelge 4.5. Schiff bazı ligandların (L^{1-6}) seçilmiş IR spektrum bantları 67
Çizelge 4.6. PBA, AZ^1, AZ^2, TZ^1 ve TZ^2 bileşiklerinin seçilmiş ^{1}H-NMR spektrum verileri 70
Çizelge 4.7. Schiff bazı ligandların seçilmiş ^{1}H-NMR spektrum verileri 73
Çizelge 4.8. 1,2,3-triazol bileşiklerin seçilmiş ^{13}C-NMR spektrum verileri 75
Çizelge 4.9. Schiff bazı ligandların seçilmiş ^{13}C-NMR spektrum verileri 78
Çizelge 4.10. Schiff bazı ligandların UV-Vis. spektrum verileri 79
Çizelge 4.11. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º) 81
Çizelge 4.12. TZ^2 için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)* 81
Çizelge 4.13. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º) 82
Çizelge 4.14. L^2 ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)* 82
Çizelge 4.15. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º) 83
Çizelge 4.16. L^4 ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)* 84
Çizelge 4.17. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º) 86
Çizelge 4.18. L^6 ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)* 86
Çizelge 4.19. Metal komplekslerinin fiziksel özellikleri 88
Çizelge 4.20. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin seçilmiş IR gerilme titreşimleri 91
Çizelge 4.21. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrum verileri 93
Çizelge 4.22. Cu(II) komplekslerinin MALDI-TOF-MS iyonizasyon koşullarında ayrılan grupları ve hesaplanan/bulunan değerler 96
Çizelge 4.23. Co(II) komplekslerinin MALDI-TOF-MS iyonizasyon koşullarında hesaplanan/bulunan değerler 97
Çizelge 4.24. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º) 100
Çizelge 4.25. Ligandların hesaplanan CT-DNA bağlanma verileri 104
Çizelge 4.26. Metal komplekslerinin hesaplanan CT-DNA bağlanma verileri 109
Çizelge 4.27. Schiff bazı ligandların EB/MG/DAPI için hesaplanan K_{sv} değerleri 112
Çizelge 4.28. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin EB/MG/DAPI için hesaplanan K_{sv} değerleri 116
Çizelge 4.29. Schiff bazı ligandların hesaplanan K_{sv}, K_{bin}, K_q, n, ΔG değerleri 136

Çizelge 4.30. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin hesaplanan K_{sv}, K_{bin}, K_q, n, ΔG Değerleri 139
Çizelge 4.31. Schiff bazı ligandların FRET analiz sonuçları 141
Çizelge 4.32. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin FRET analiz sonuçları 143

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. DNA'nın yapısal gösterimi 3
Şekil 2.2. DNA'nın majör ve minör oluklarının gösterimi 4
Şekil 2.3. DNA Kesme reaksiyon ürünlerinin agaroz jel üzerindeki görüntüleri 11
Şekil 2.4. Proteinlerin yapısal gösterimleri 12
Şekil 2.5. BSA'nın üçüncül yapısı ve yapıda yer alan iki triptofan kalıntısı 13
Şekil 2.6. Tip I ve Tip II DNA topoizomerazların çalışma mekanizmaları 16
Şekil 2.7. 1978'den günümüze keşfedilen antikanser etkili koordinasyon bileşiklerinden bazıları 21
Şekil 2.8. Bir azid ve alkin arasında gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun regioseçiciliği 22
Şekil 2.9. 1,2,3-triazollerin bakır katalizli azid–alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC) için önerilen mekanizma 23
Şekil 2.10. Schiff bazı oluşumu 24
Şekil 2.11. Oksim-Ni(II) kompleksi örneği 25
Şekil 2.12. Literatürde yer alan antikanser etkili bazı 1,2,3-triazol koordinasyon bileşiklerinin yapıları 28
Şekil 2.13. Literatürde yer alan topoizomeraz II inhibisyon aktivitesine sahip bazı 1,2,3-triazol bileşiklerinin yapıları 29
Şekil 3.1. p- substitüe isonitrosoasetofenon bileşiklerinin sentezi 32
Şekil 3.2. *p*-H isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi 33
Şekil 3.3. *p*-CH_3 isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi 33
Şekil 3.4. *p*-CI isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi 34
Şekil 3.5. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit bileşiğinin sentezi 34
Şekil 3.6. Etil 4-azido benzoat bileşiğinin sentezi 35
Şekil 3.7. Etil 2-azido asetat bileşiğinin sentezi 36
Şekil 3.8. TZ^1 kodlu 1,2,3-triazol türevi bileşiğin sentezi 37
Şekil 3.9. TZ^2 kodlu 1,2,3-triazol türevi bileşiğin sentezi 37
Şekil 3.10. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların sentezi 38
Şekil 3.11. L^1 Schiff bazı ligandının yapısı 38
Şekil 3.12. L^2 Schiff bazı ligandının yapısı 39
Şekil 3.13. L^3 Schiff bazı ligandının yapısı 39

Şekil 3.14. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligandların sentezi 40
Şekil 3.15. L^4 Schiff bazı ligandının yapısı..... 41
Şekil 3.16. L^5 Schiff bazı ligandının yapısı..... 41
Şekil 3.17. L^6 Schiff bazı ligandının yapısı..... 42
Şekil 3.18. Cu(II) komplekslerinin sentezi 43
Şekil 3.19. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin yapısı..... 43
Şekil 3.20. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin yapısı..... 44
Şekil 3.21. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin yapısı..... 44
Şekil 3.22. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin yapısı..... 45
Şekil 3.23. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin yapısı..... 45
Şekil 3.24. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin yapısı..... 46
Şekil 3.25. Co(II) komplekslerinin sentezi 47
Şekil 3.26. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin yapısı 47
Şekil 3.27. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin yapısı 48
Şekil 3.28. [Co (L^3)$_2$] kompleksinin yapısı 48
Şekil 3.29. [Co(L^4)$_2$] kompleksinin yapısı 49
Şekil 3.30. [Co(L^5)$_2$] kompleksinin yapısı 49
Şekil 3.31. [Co (L^6)$_2$] kompleksinin yapısı 50
Şekil 4.1. TZ^1 bileşiğinin IR spektrumu..... 65
Şekil 4.2. TZ^2 bileşiğinin IR spektrumu..... 66
Şekil 4.3. L^3 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 67
Şekil 4.4. L^6 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 67
Şekil 4.5. TZ^1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 69
Şekil 4.6. TZ^2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 70
Şekil 4.7. L^3 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 71
Şekil 4.8. L^6 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 72
Şekil 4.9. TZ^1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 74
Şekil 4.10. TZ^2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 75
Şekil 4.11. L^3 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 76
Şekil 4.12. L^6 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 77
Şekil 4.13. Schiff bazı ligandların UV-Vis. spektrumları..... 79
Şekil 4.14. L^1 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu 79
Şekil 4.15. TZ^2 bileşiğinin asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir..... 80

Şekil 4.16. TZ^2 bileşiğinin kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası C—O···H ve C—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir..... 81

Şekil 4.17. L^2 ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir..... 82

Şekil 4.18. L^2 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası O—H···O ve O—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir..... 83

Şekil 4.19. L^4 ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir..... 84

Şekil 4.20. L^4 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası C—H···O hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir..... 85

Şekil 4.21. L^6 ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir..... 86

Şekil 4.22. L^6 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası O—H···O ve O—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir..... 87

Şekil 4.23. $[Cu(L^3)OAc]$ kompleksinin IR spektrumu 90

Şekil 4.24. $[Cu(L^6)OAc]$ kompleksinin IR spektrumu 90

Şekil 4.25. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin IR spektrumu..... 91

Şekil 4.26. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin IR spektrumu..... 91

Şekil 4.27. (a) ve (b) Cu(II) komplekslerinin, (c) ve (d) Co(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrumları 92

Şekil 4.28. $[Cu(L^3)OAc]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 94

Şekil 4.29. $[Cu(L^6)OAc]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 94

Şekil 4.30. $[Cu(L^3)OAc]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS şartlarında parçalanma ürünleri 95

Şekil 4.31. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu..... 96

Şekil 4.32. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu..... 97

Şekil 4.33. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir..... 98

Şekil 4.34. Merkezi Co1 atomu etrafındaki koordinasyon küresi..... 99

Şekil 4.35. Merkezi Co1 atomunu içeren halkaların konformasyonları. 100

Şekil 4.36. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin kısmi paketlenme diyagramı. Molekül içi O—H···O ve O—H···N ile moleküller arası C—H···O hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir. 101

Şekil 4.37. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 Schiff bazı ligandların UV-Vis. titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri (inset). 103

Şekil 4.38. (a) $[Cu(L^1)OAc]$, (b) $[Cu(L^2)OAc]$, (c) $[Cu(L^3)OAc]$, (d) $[Cu(L^4)OAc]$, (e) $[Cu(L^5)OAc]$, (f) $[Cu(L^6)OAc]$ komplekslerinin UV-titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafiği (inset). 106

Şekil 4.39. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$, komplekslerinin UV-titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafiği (inset). 108

Şekil 4.40. L^1 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 112

Şekil 4.41. $[Cu(L^1)OAc]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve Ksv hesabında kullanılan F0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 114

Şekil 4.42. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 115

Şekil 4.43. (a) Schiff bazı ligandların, (b) Co(II) komplekslerinin, (c) Cu(II) komplekslerinin EB ve DAPI ile karşılaştırmalı viskozimetri grafikleri. 117

Şekil 4.44. (a) L^1 (b) L^2 ve (c) L^3 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 118

Şekil 4.45. (a) L^4 (b) L^5 ve (c) L^6 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 119

Şekil 4.46. L^1, L^2 ve L^3 ligandlarının (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 120

Şekil 4.47. L^4, L^5 ve L^6 ligandlarının (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 120

Şekil 4.48. (a) L^1 (b) L^2 ve (c) L^3 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 121

Şekil 4.49. (a) L^4 (b) L^5 ve (c) L^6 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 122

Şekil 4.50. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc] ve (c) [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 123

Şekil 4.51. (a) [Cu(L^4)OAc], (b) [Cu(L^5)OAc] ve (c) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 124

Şekil 4.52. [Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc] ve [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 125

Şekil 4.53. [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc] ve [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 125

Şekil 4.54. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc] ve (c) [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 126

Şekil 4.55. (a) [Cu(L^4)OAc], (b) [Cu(L^5)OAc] ve (c) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 127

Şekil 4.56. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$] ve (c) [Co(L^3)$_2$] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 128

Şekil 4.57. (a) [Co(L^4)$_2$], (b) [Co(L^5)$_2$] ve (c) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 129

Şekil 4.58. [Co(L^1)$_2$], [Co(L^2)$_2$]ve [Co(L^3)$_2$] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 130

Şekil 4.59. [Co(L^4)$_2$], [Co(L^5)$_2$] ve [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri 130

Şekil 4.60. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$] ve (c) [Co(L^3)$_2$] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri..... 131

Şekil 4.61. (a) [Co(L^4)$_2$], (b) [Co(L^5)$_2$] ve (c) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri..... 132

Şekil 4.62. BSA-Ligand etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları. 133

Şekil 4.63. BSA-Cu(II) kompleksi etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları..... 133

Şekil 4.64. BSA-Co(II) kompleksi etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları. 134

Şekil 4.65. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının BSA sönümleme eğrileri ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (inset). 136

Şekil 4.66. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin BSA sönümleme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 138

Şekil 4.67. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin BSA sönümleme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 139

Şekil 4.68. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6, ligandlarının absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır. 141

Şekil 4.69. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır. 142

Şekil 4.70. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır. 143

Şekil 4.71. Schiff bazı ligandların topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü 144

Şekil 4.72. Cu(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü 145

Şekil 4.73. Co(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü 145

Şekil 4.74. Schiff bazı ligandların topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü 146

Şekil 4.75. Cu(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü 147

Şekil 4.76. Co(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü 147

Şekil 4.77. Schiff bazı ligandların (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri 148

Şekil 4.78. Co(II) komplekslerinin (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri 149

Şekil 4.79. Cu(II) komplekslerinin (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri. 150

EKLER DİZİNİ

Ek 1. H-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu 168
Ek 2. Me-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu 168
Ek 3. CI-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu 168
Ek 4. H-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu 169
Ek 5. Me-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu 169
Ek 6. CI-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu 169
Ek 7. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (PBA) bileşiğinin IR spektrumu 170
Ek 8. Etil 4-azido benzoat (AZ^1) bileşiğinin IR spektrumu 170
Ek 9. Etil 2-azido asetat (AZ^2) bileşiğinin IR spektrumu 170
Ek 10. L^1 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 171
Ek 11. L^2 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 171
Ek 12. L^4 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 171
Ek 13. L^5 Schiff bazı ligandının IR spektrumu 172
Ek 14. AZ^1 bileşiğinin 1H-NMR spektrumu 172
Ek 15. AZ^2 bileşiğinin 1H-NMR spektrumu 173
Ek 16. PBA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 173
Ek 17. L^1 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 174
Ek 18. L^2 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 174
Ek 19. L^4 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 175
Ek 20. L^5 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu 175
Ek 21. L^1 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 176
Ek 22. L^2 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 176
Ek 23. L^4 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 177
Ek 24. L^5 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu 177
Ek 25. L^3 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu 178
Ek 26. L^5 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu 178
Ek 27. TZ^2 bileşiğinin kristalografik verileri 179
Ek 28. L^2 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri 179
Ek 29. L^4 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri 180

Ek 30. L^6 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri 180
Ek 31. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu 181
Ek 32. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu 181
Ek 33. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu 181
Ek 34. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu 182
Ek 35. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin FTIR spektrumu 182
Ek 37. [Co(L^4)$_2$] kompleksinin FTIR spektrumu 183
Ek 38. [Co(L^5)$_2$] kompleksinin FTIR spektrumu 183
Ek 39. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 184
Ek 40. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 184
Ek 41. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 185
Ek 42. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 185
Ek 43. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 186
Ek 44. [Co(L^3)$_2$] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 186
Ek 45. [Co(L^4)$_2$] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 187
Ek 46. [Co(L^6)$_2$] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu 187
Ek 47. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin kristalografik verileri 188
Ek 48. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 Schiff bazı ligandlarının K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri. 189
Ek 49. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri. 190
Ek 50. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri. 191
Ek 51. L^2 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 192
Ek 52. L^3 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 193
Ek 53. L^4 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 194
Ek 54. L^5 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 195

Ek 55. L^6 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda). 196

Ek 56. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 197

Ek 57. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 198

Ek 58. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 199

Ek 59. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 200

Ek 60. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 201

Ek 61. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 202

Ek 62. [Co(L^3)$_2$] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 203

Ek 63. [Co(L^4)$_2$] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 204

Ek 64. [Co(L^5)$_2$] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 205

Ek 65. [Co(L^6)$_2$] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda)..... 206

Ek 66. Bileşikler ile EB ve DAPI'nin maksimum konsantrasyonda $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ değerleri..... 207

Ek 67. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri..... 208

Ek 68. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri..... 209

Ek 69. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri..... 210

Ek 70. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[(F_0-F)/F grafikleri 211

Ek 71. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[(F_0-F)/F grafikleri 212

Ek 72. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[(F_0-F)/F grafikleri 213

Ek 73. Schiff bazı ligandların HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri 214

Ek 74. Cu(II) komplekslerinin HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri 215

Ek 75. Co(II) komplekslerinin HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri 216

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

β	Beta
α	Alfa
%	Yüzde
λ	Dalga boyu
Δλ	Dalga boyundaki değişim
δ	Kimyasal kayma
ºC	Santigrat derece
Å	Angström
K_b	Bağlanma sabiti
ppm	Milyonda bir parçacık/partikül
nm	Nanometre
% H	Yüzde hipokromizm
μ_B	Bileşiğin magnetik moment değeri
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
e_a	Absorbansın bileşik konsantrasyonuna oranı
e_f	Serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
e_b	Tam bağlı haldeki bileşiğin sönüm katsayısı
π→π*	π Molekül orbitalinden π* antibağ molekül orbitaline geçiş
n→π*	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
NMR	Nükleer manyetik rezonans
IR	Infrared

UV-vis	Ultraviyole visible
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
DCM	Diklorometan
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
TBE	Tris-Borik Asit-EDTA
Tris	(tris-Hidroksimetil)-aminometan
EB	Etidyum Bromür
MG	Metil Green
DAPİ	4’,6-Diamidino-2-fenilindol
TZ	Triazol

1.GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Günümüzde kullanılan ilaçların çoğu tamamen organik olmasına rağmen, koordinasyon bileşiklerini kanser tedavisinde organik moleküllerden daha etkili adaylar haline getiren çeşitli avantajlar vardır. Koordinasyon bileşikleri yapısal çeşitlilik, kinetik kararlılık, değişken oksidasyon seviyeleri, bağıl lipofilik karakter, metal katyonun redoks özellikleri ve biyolojik hedefleri bağlama yeteneği gibi önemli özellikler gösterirler. Tüm bu özelliklerin yanında, ligand tasarımı yoluyla bileşiğin kinetik özelliklerini kontrol etmeye de olanak tanırlar (Gasser ve Metzler-Nolte, 2012; Allgeier ve Mirkin, 1998).

Bu nedenle metal içeren yeni ilaçların arayışı içinde olan birçok araştırmacı, sağlıklı hücreler üzerindeki toksik etkisi düşük tedavi edici ilaçlar geliştirme çabası içindedirler. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte kanserli hücrelere karşı yüksek seçicilik gösteren koordinasyon bileşikleri sentezlenmiş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Buna rağmen, sitotoksik koordinasyon bileşikleri üzerine 40 yılı aşkın yapılan araştırmaların ardından hala yaygın olarak kullanılan tek antikanser geçiş metali platin (Pt) olarak kalmıştır. 2023 yılına geldiğimizde ise hala birçok araştırmacı periyodik tablonun d-bloğu elementlerini daha fazla araştırmak için çaba sarf etmektedir. Araştırmalardaki ana argüman, hala keşfedilmemiş veya daha az çalışılmış elementlerden yeni antikanser bileşikleri sentezlemek veya halihazırda antikanser özellikleri ile tespit edilmiş olanları ligand tasarımı yoluyla iyileştirmektir.

Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen doktora tez çalışmasında amaç 1,2,3-triazol halkası taşıyan Schiff bazı ligandların Co(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemek, in vitro şartlarda DNA/BSA bağlanma, DNA kesme, topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini ve mekanizmalarını inceleyerek meme, kolon ve prostat insan kanser hücre hatları kanser hücre hatları üzerinde antikanser aktivitelerini belirlemektir.

Bu doktora tez çalışmasının amacına ulaşabilmesi için belirlenen hedefler ve erişilmek istenilen sonuçlar dört ana bölümden oluşmaktadır.

Birinci hedef, farklı fonksiyonel gruplara sahip isonitrosofenilhidrazin türevleri ile 1,2,3-triazol grubu taşıyan Schiff bazı ligandları sentezlemek ve bileşiklerin yapılarını EA, UV-Vis spektroskopi, IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR (decoupled/APT), MALDI-TOF-MS ve tek kristal X-ışını kırımı yöntemleri ile aydınlatmaktır.

Çalışmanın ikinci hedefi, yeni Schiff bazı ligandların Co(II) ve Cu(II) ile koordinasyon bileşiklerini sentezlemek ve bileşiklerin yapılarını EA, UV-Vis spektroskopi, IR, MALDI-TOF-MS, manyetik duyarlık ve tek kristal X-ışını kırınımı yöntemleri ile aydınlatmaktır.

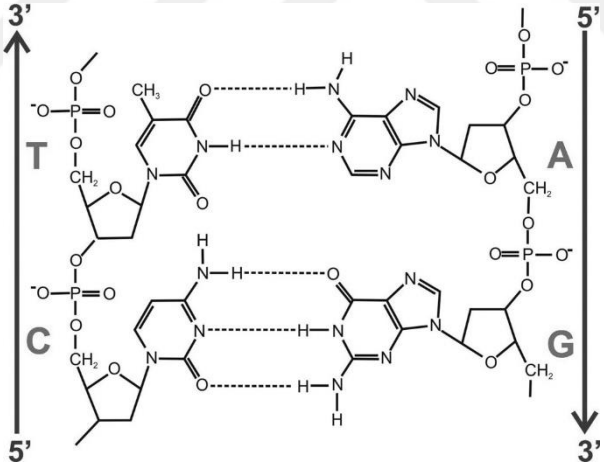
Çalışmanın üçüncü hedefi; Schiff bazı ligandların ve bu ligandlar ile sentezlenen Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin DNA ile etkileşimlerini UV-Vis spektroskopi, floresans spektroskopi, viskozimetri ve agaroz jel elektroforez yöntemleri ile araştırmaktır. Bunun yanında, sentezlenen ligand ve komplekslerin BSA ile etkileşimlerini UV-Vis. spektroskopi ve floresans spektroskopi, topoizomeraz IIα inhibisyon aktivite ve mekanizmalarını agaroz jel elektroforezi tekniklerini kullanılarak araştırmaktır.

Çalışmanın dördüncü ve son hedefi ise sentezlenen Schiff bazı ligandlar ile Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin antikanser aktivitelerini meme kanseri (MDA-MB-231), kolon kanseri (CaCo2) ve prostat kanseri (LnCap) hücre hatlarında ve sağlıklı embriyonik böbrek hücre hattında cis-platin ve etoposit ile karşılaştırmalı olarak belirlemektir.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. DNA Yapısı ve Özellikleri

Deoksiribonükleik asit (DNA), her bir zinciri adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G) olarak adlandırılan dört farklı bazın karışımından oluşan çift zincirli bir moleküldür. Watson ve Crick tarafından öne sürülen çift sarmal modeline göre DNA sarmal yapıdadır ve aynı yöne dönen iki iplikten meydana gelir. İplik boyunca bu bazlar, hem 3'-hidroksil hem de 5'-hidroksil gruplarında fosfodiester bağlarıyla birleştirilen nükleositleri oluşturmak üzere deoksiriboz şekerlerine bağlanır (Şekil 2.1.). Zincirin yapısında yer alan pürin ve pirimidin bazları karşılıklı olacak şekilde sarmalın iç tarafında yer alır. İki iplik, A'nın T ile iki hidrojen bağı oluşturduğu ve C'nin G ile üç hidrojen bağı oluşturduğu Watson Crick hidrojen bağları tarafından bir arada tutulur. Sarmalın dış tarafını oluşturan şeker ve fosfat grupları pH 7.0'de negatif yüklüdür (Harding vd., 2018).



Şekil 2.1. DNA'nın yapısal gösterimi

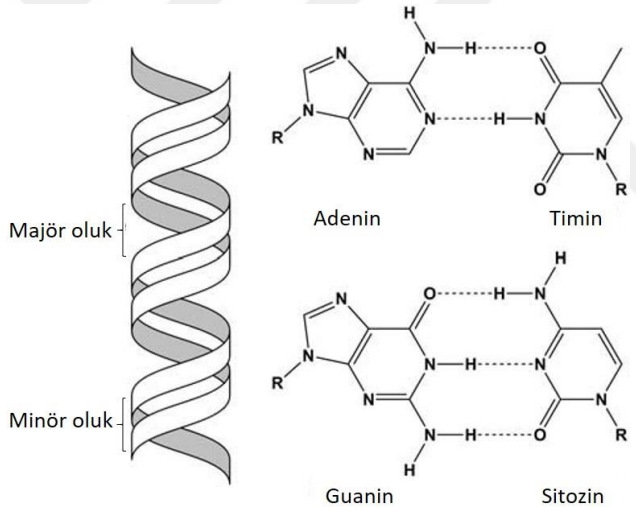
DNA'nın işlevsel formu izole edilmiş nükleotidler değil, mononükleotitlerden oluşan polimerik formudur. Çift iplikten oluşan bir DNA sarmalı, iplikler birbirine kovalent olarak bağlı olmasa bile genellikle tek bir biyolojik molekül olarak kabul edilir (Ho ve Carter, 2011).

B-DNA, yapısı ilk olarak 1953 yılında Watson ve Crick tarafından belirlenmiş olan ve biyolojik sistemlerde bulunan çift sarmallı DNA'nın en yaygın şeklidir. X-ışını

kırınımından elde edilen sonuçları kullanarak, bu DNA formunun anti-paralel, sağ-elli çift sarmallı bir molekül olduğunu, iki polinükleotid zincirinin karşıt zincirlerdeki pirimidin ve pürin bazları arasındaki hidrojen bağları ile bir arada tutulduğunu belirlediler (Watson ve Crick, 1953).

Baz eşleşmesi, bir iplikteki adenin bazları, karşı iplikteki timin bazları ile iki hidrojen bağı oluşturduğunda ve guanin bazları, sitozin bazları ile üç hidrojen bağı oluşturduğunda meydana gelir. Baz eşleşmesine ek olarak, bazların π elektron bulutları arasındaki etkileşimler, B-DNA'nın genel kararlılığına katkıda bulunur.

B-DNA yapısındaki deoksiriboz şeker-fosfat omurgası ile azotlu bazlar arasındaki bağların geometrik konfigürasyonu sonucunda, nükleik asit yüzeyi boyunca majör ve minör olmak üzere iki farklı büyüklükte oluk oluşur (Şekil 2.2.) (Dervan, 2001; Zeglis vd., 2007). Çeşitli proteinler, oligonükleotitler ve metal kompleksler bu oluklar aracılığıyla DNA'ya bağlanabilir (Bischoff ve Hofmann, 2002)



Şekil 2.2. DNA'nın majör ve minör oluklarının gösterimi

2.2. DNA-İlaç Etkileşimlerinin Önemi

DNA, canlı hücrelerde genetik bilginin transkripsiyonu ve translasyonu yoluyla enzimlerin ve proteinlerin biyolojik sentezini yöneten genetik bilgiyi taşıdığı için yaşam sürecinde önemli bir rol oynar. Tam da bu nedenle hücre büyümesi ve bölünmesi için hayati önem taşıyan önemli hücresel replikasyon, transkripsiyon ve

translasyon süreçlerinin başlangıç noktası olduğu için ilaç etkileşimi için önemli bir hedeftir.

Küçük ligand molekülleri DNA'ya bağlanarak doğal olmayan bir şekilde DNA çeşitli fonksiyonlarını değiştirir ve/veya inhibe eder. Bu küçük ligand molekülleri, bir hastalığı tedavi etmek veya kontrol etmek için gerekli olan DNA fonksiyonunun inhibisyonu amacıyla ilaç olarak kullanılır. İlaçların DNA ile etkileşim mekanizmaları, DNA hedefli ilaç keşfine yönelik olarak yürütülen biyolojik çalışmalarda önemli bir yere sahiptir.

2.3. DNA-İlaç Etkileşim Türleri

2.3.1. Kovalent etkileşimler

DNA'daki kovalent bağlanma geri döndürülemez ve DNA fonksiyonlarının tamamen inhibisyonuna ve ardından hücre ölümüne yol açar. Kovalent bağlayıcıların en önemli avantajı bu ajanların yüksek bağlanma gücüdür. Ayrıca, genetik materyale kovalent bağlanan ajanlar, hem transkripsiyonu hem de replikasyonu etkileyebilen DNA omurga bozulmasına neden olabilir (Liu ve Sadler, 2011; Aleksić ve Kapetanović, 2014).

DNA'ya kovalent bağlanmanın üç modu mümkündür: azotlu bazların yapısının değiştirilmesi, zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlanma ve azotlu bazların alkilasyonu. En ünlü kovalent bağlayıcı, antikanser ilacı olarak kullanılan sisplatindir. Klinik uygulamalarda sisplatin intravenöz olarak uygulanır. Cisplatin hücre zarını geçtiğinde, hücre içi klorür konsantrasyonu az olduğu için, cis- $[Pt(H_2O)(NH_3)_2Cl]+$ ve cis-$[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$ oluşturmak üzere klorido ligandları su molekülleri ile yer değiştirir. Bu iki katyonun, DNA üzerindeki N-donör ligandları gibi elektronca zengin bölgelere kovalent olarak bağlandığı bilinmektedir (Berners-Price ve Appleton, 2000). Bu reaksiyonun, kanser hücresinin apoptsis/nekrozunu indükleyebilen cisplatinin antikanser etkisinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Jakupec vd., 2003). Cisplatinin yanı sıra, klinik uygulaması bulunan başka iki antitümör antibiyotik ajan bulunmaktadır. Bunlar mitomisin C ve antramisin'dir. Mitomisin C, guanin bazı ile yalnızca indirgenmiş durumda iken kovalent olarak etkileşime girer. Aktive edilmiş

antibiyotik, bitişik DNA dizileri üzerindeki guanin bazları arasında çapraz bağlantı yapısı oluşturarak tek zincir oluşumunu inhibe eder. Antramisin ise, DNA molekülünün küçük oluğunda yer alan guaninin N2 azotuna kovalent olarak bağlanır. Diğer bir kovalent bağlayıcı türü ise alkilleyici ajanlardır. Bu ajanlar, DNA'ya bir alkil grubu ekleyerek eklenti oluşturma yeteneğine sahiptir (Sirajuddin vd., 2013). Temozolomid, klorambusil ve nimustin gibi alkilleyici ilaçlar, antikanser ilaçlarının en eski sınıfıdır, ancak yine de çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.2. Non-kovalent bağlanma

İlaçların DNA'ya non-kovalent bağlanması geri dönüşümlü bir bağlanmadır ve ilaç metabolizması ve potansiyel toksik etkileri göz önüne alındığında kovalente göre daha fazla tercih edilir. Bununla birlikte, kovalent olmayan DNA etkileşim ajanları, DNA konformasyonunu, DNA burulma gerilimini değiştirebilir, protein-DNA etkileşimini kesintiye uğratabilir ve potansiyel olarak DNA zincir kırıklarına yol açabilir. DNA kimyasının temel ilkelerinden biri, moleküllerin (küçük veya büyük) seçici olarak birbirini tanıdığı süreç olan moleküler tanımadır. Moleküler tanıma, elektrostatik, hidrojen bağları ve van der Waals (dipol-dipol) etkileşimi gibi çeşitli etkileşimlerle gerçekleşir ve meydana gelen DNA-ilaç kompleksinin kararlılığı bu etkileşimlerin yoğunluğuna bağlıdır (Aleksic ve Kapetanovic, 2014).

2.3.2.1. İnterkalatörler

Bazı küçük aromatik moleküller DNA çift sarmalında minör ve majör oluklardan farklı olarak çift sarmal içindeki baz çiftleri arasına istiflenebilir (Blackburn vd., 2006). Bu tür moleküller interkalatörler olarak bilinir. İnterkalatif bağlanma, aromatik interkalatör ve DNA baz yığını arasındaki hidrojen bağı, yük transferi ve hidrofobik etkileşimler ile stabilize edilir (Strekowski ve Wilson, 2007). Araya giren ligandın π-orbitalleri ile baz çiftlerininki arasındaki etkileşimler, baz çiftleri arasındaki boşlukları genişletir ve sonuç olarak DNA molekülünün gevşemesi ve bükülmesinin yanında uzunluğunda da bir artış meydana getirir (Lippard, 1978; Zeglis vd., 2007; Richards ve Rodger, 2007). Etidyum bromür (EB) ve antikanser ilacı daunomisin organik

interkalatörlere örnek olarak verilebilir (Rabbani vd., 2005; Richards ve Rodger, 2007). Daunomisinin bağlanması, daunomisin glikon halkasının hidroksil grubu ile bitişik bir guanin bazı arasında hidrojen bağlarının oluşmasıyla daha da stabilize hale gelir. Bu hidrojen bağlarının daunomisinin biyolojik aktivitesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Cashman vd., 2003). Birçok interkalatörün ayrıca dsDNA ile elektrostatik bağlanma etkileşimlerini kolaylaştıran pozitif bir yüke sahip olduğu bulunmuştur (Beck vd., 2001; Rabbani vd., 2005).

2.3.2.2. Oluk bağlayıcılar

Majör ve minör oluklar hidrojen bağlama özellikleri, elektrostatik potansiyel, hidrasyon derecesi, boyut ve şekil bakımından farklılık gösterdiğinden, bazı moleküllerin bir oluğa bağlanmayı diğerine göre tercih tercih ettiği bulunmuştur. Örneğin, hilal şeklindeki küçük organik moleküllerin küçük oluk bağlayıcılar olarak hareket ettiği, proteinler ve oligonükleotitlerin ise büyük oluk bağlayıcılar olarak hareket ettiği gözlenmiştir (Gupta vd., 2004).

DNA ve oluk bağlanma molekülleri arasındaki etkileşimler arasında van der Waals, elektrostatik ve hidrofobik etkileşimler ve ayrıca DNA baz çiftleri ile hidrojen bağlanması yer alır (Wemmer, 2001; Blackburn vd., 2006; Ghosh vd., 2006; Nelson vd., 2007).

Doğal antibiyotikler olan distamisin ve netropsin, dsDNA minör oluk bağlayıcılarına örnek olarak verilebilir (Ghosh vd., 2006). Bu moleküllerin AT açısından zengin DNA dizileriyle etkileşime girmeyi tercih ettikleri bulunmuştur. Bu bağlanma tercihi, AT açısından zengin bölgelerin sterik açıdan serbest olması ve güçlü elektrostatik bağlanma etkileşimlerine katılabilmesi gerçeğine dayandırılır (Nelson vd., 2007). Diğer taraftan, minör oluk bağlayıcıların GC açısından zengin dsDNA dizileri ile etkileşimi, guaninlerin amino grubu ile GC baz çiftlerinde sitozin kalıntılarının karbonil oksijen atomları arasında hidrojen bağlarının oluşması nedeniyle, sterik nedenlerle engellenir (Blackburn ve Gait, 2006).

2.3.2.3. Elektrostatik bağlanma

Bazı bileşikler, anyonik DNA fosfat omurgası ile spesifik olmayan, dış kenar istifleme etkileşimleri oluşturma yeteneğine sahiptir. Bazı metal kompleksleri, dış bağlanma yoluyla DNA ile etkileşime girer. Bu birleşme modu $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ için önerilmiştir, çünkü bu kompleksin DNA'ya bağlanması üzerine lüminesans güçlendirmesi iyonik güce güçlü bir şekilde bağlıdır. Mg^{2+} gibi katyonlar da genellikle bu şekilde etkileşir (Kelly vd., 1985).

2.3.3. DNA kesme

DNA'nın bölünmesi, genetik bilginin transferinde anahtar bir süreçtir. DNA molekülünü parçalayabilen ajanların geliştirilmesi, son otuz yıldır araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir. Bu ajanlar iki sınıfa ayrılmıştır. Birincisi hücrede doğal olarak meydana gelir ve DNA molekülündeki fosfat ester bağını parçalayan enzimler ve katalitik RNA yapıları olan ribozimlerinden oluşur. Antibiyotik ajanlar, redoks reaksiyonu ile DNA molekülünü parçalar. Nükleotid birimini oksitlerler ve DNA omurgasını kırarlar. Sentetik parçalayıcı maddeler, DNA'nın oksidatif bozunmasına neden olan oksijen radikalleri üreterek fizyolojik koşullar altında çalışır. DNA'nın oksidasyonu kesme ajanlarının yanı sıra oksitleyicilerin ilavesi ya da fotokimyasal olarakda gerçekleştirilir. Redoks aktif kimyasal nükleazlar indirgen maddelerin veya H_2O_2'nin varlığında etkili DNA kesme ajanlarıdır (Wender vd., 1991).

2.4. DNA-İlaç Etkileşimlerini Araştırma Yöntemleri

DNA-İlaç etkileşimleri IR, UV-Vis, floresans, NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak incelenebilmektedir. Bunlara ek olarak makromoleküler x-ray kristalografi, AFM, elektroforez, kütle spektrometrisi, vizkozite ölçümleri, termal denatürasyon çalışmaları, voltammetri, raman ve döngüsel dikroizm gibi ileri teknikler de DNA-ilaç etkileşimi çalışmalarında kullanılan diğer tekniklerdir. Tüm bu teknikler, DNA-ilaç komplekslerini ve bağlanmanın DNA yapısı üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemede kullanılmaktadır. Tez çalışması kapsamında DNA-ilaç

etkileşimlerini incelemek amacıyla UV-Vis, floresans spektroskopi, viskozimetri ve elektroforez teknikleri kullanılmıştır.

2.4.1. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi

UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi, hem DNA'nın stabilitesini hem de küçük ligand molekülleri ile etkileşimlerini incelemek için en basit ve yaygın olarak kullanılan enstrümantal tekniklerden biridir. Bu teknikte, serbest ilacın UV-Vis absorpsiyon spektrumları, genellikle serbest ilaçtan farklı olan ilaç-DNA komplekslerinin spektrumları ile karşılaştırılır. Eğer bu etkileşimde DNA baz çiftleri arasına küçük bir molekül girmişse, interkalatörün aromatik bir kromoforu ile bir DNA baz çifti arasındaki istifleme etkileşiminden kaynaklanan hipokromizm (azaltılmış absorbans) ve batokromizm (kırmızıya kayma) meydana gelir. Batokromizm (kırmızıya kayma) görülmesinin sebebi, DNA baz çiftlerinin π-orbitallerinin, küçük moleküllerin π*-orbitaliyle birleşmesi ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçiş enerjisinin azalmasıdır. Bu nedenle küçük molekülün absorpsiyonu kırmızıya kayma gösterir. Eşzamanlı olarak, boş π*-orbitali kısmen elektronlarla doldurulur ve bu da geçiş olasılığını azaltır ve bu da hipokromizme yol açar (Sirajuddin vd., 2013).

DNA ve küçük moleküller arasında elektrostatik çekim olması durumunda, kompleks-DNA etkileşimi gerçekleştikten sonra DNA'nın konformasyonu ve yapısındaki karşılık gelen değişikliklerden kaynaklanan bir hiperkromik etki meydana gelmelidir. Hiperkromik etki, DNA'nın denatürasyonuna bağlı olarak absorbansındaki olağanüstü artışı ifade eder (Duncan vd., 2008).

2.4.2. Floresans spektroskopi

Floresan spektroskopisi, küçük ligand molekülleri ve DNA arasındaki etkileşimleri gösterebilen başka bir yaygın tekniktir. Bu tekniğin diğer tekniklere göre avantajları yüksek hassasiyet, seçicilik ve geniş konsantrasyon aralığıdır. Düşük enerjili π-π geçiş seviyelerine sahip aromatik fonksiyonel gruplar içeren bileşikler, alifatik ve alisiklik karbonil yapıları veya konjuge çift bağ yapıları içeren bileşiklere kıyasla çok sayıda olası elektronik geçişe sahiptir (Böhm vd., 2004).

Bu tür katı yapılar genellikle fazla enerjiyi floresan formunda ışık olarak yeniden yayarlar. Bu nedenle aromatik sistemler genellikle en yoğun ve en kullanışlı floresan sinyallerini verir. Floresan emisyonuna dayalı bu teknik kullanılarak ilaç-DNA bağlama modu belirlenebilir. DNA-ilaç arasındaki etkileşim türü interkalasyon olduğunda da, DNA'ya bağlanan ilaçlar genellikle floresans emisyonunda önemli bir artış meydana getirir. Ancak oluk bağlama, elektrostatik, hidrojen bağlama veya hidrofobik etkileşimler gibi diğer etkileşimlerde ilaçlar şeker-fosfat omurgasına yakındır; bu nedenle ışınımsal olmayan enerji kaybı nedeniyle floresan yoğunluğunda bir azalma gözlemlemek mümkündür. Floresans sönümleme tekniği, ilaçların DNA'ya bağlanma modu hakkında daha fazla bilgi sağlayan bir yöntemdir. Bu teknikte kullanılan etidyum bromür (EB), yaygın florofor problarından biridir. DNA'ya güçlü bir şekilde bağlanarak floresan yoğunluğunda artışa neden olan bir interkalatördür.

EB varlığında artan floresan, ortama ikinci bir molekülün eklenmesiyle söndürülebilir. Buradan hareketle DNA'ya ikinci bir molekülün eklenmesiyle, EB-DNA'nın floresan yoğunluğunun azalması eklenen ikinci molekülün DNA ile bağlanmada EB ile rekabet ettiğini ve muhtemel bir interkalatör olduğunu gösterir. Aynı yarışmalı teknik metil green (MG), DAPI gibi oluk bağlayıcılar ile de test edilebilir (Duncan vd., 2008; Sirajuddin vd., 2013).

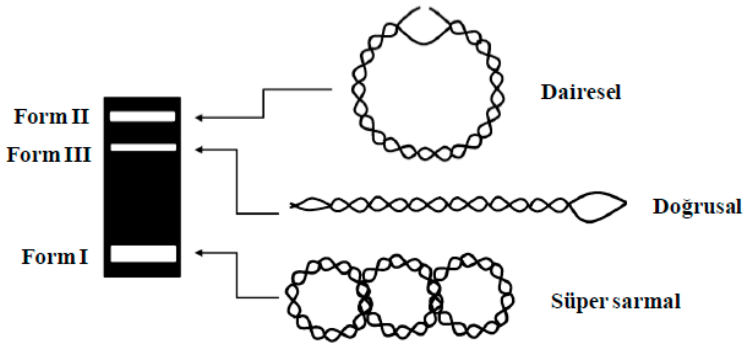
2.4.3. Viskozimetri

Optik yöntemler, DNA-ilaç etkileşimi hakkında çok önemli bilgiler sağlar, ancak yine de bazen bir bağlanma modelini desteklemek için yeterli veri sunamayabilirler. Viskozite ölçümleri, kristalografik yapısal verilerin yokluğunda çözelti ortamındaki bir DNA-ilaç etkileşimi hakkında kritik veriler sağlayabilir. Viskozite ölçümü, molekül uzunluğundaki değişime duyarlı olan hidrodinamik bir deneydir. Bir ilacın DNA'ya interkalasyonu sırasında, baz çiftleri ilacı araya yerleştirmek için ayrıldığından DNA sarmalında uzama meydana gelir ve bu da DNA viskozitesinin artmasına neden olur. Diğer taraftan, elektrostatik etkileşim durumunda, DNA'da agregasyon meydana gelebilir. Agregasyon, bağımsız olarak hareket eden DNA moleküllerinin sayısını azaltır ve bu da DNA çözeltisinin viskozitesinin düşmesine neden olur. Oluk bağlayıcı ilaçlar ise DNA çözeltisi viskozitesinde bir azalmaya veya değişmemesine neden olur (Suh ve Chaires, 1995). Viskozite ölçümleri, numune

çözeltileri termal dengeye ulaştıktan sonra akış sürelerinin Oswald veya Ubbelohde tipi viskozimetre ile ölçülmesiyle yapılır.

2.4.4. Agaroz jel elektroforezi

Jel elektroforezinde ligand ve/veya komplekslerin plazmid DNA kesme reaksiyon ürünlerinin yanı sıra kesilmemiş plazmid DNA da kontrol olarak yürütülür. Süper sarmal plazmid DNA'nın agaroz jel elektroforezi sonrasında UV ışık altındaki görüntüsünde süpersarmal formun (Form I), nicked form (Form II) ve lineer forma (Form III) dönüşümünün kontrol edilmesiyle kesme aktiviteleri takip edilir. Bunlardan birincisi olan Form I plazmid DNA'nın kesilmemiş halidir ve jel üzerinde en hızlı ilerler. Eğer kesme plazmid DNA'nın tek zincirinden meydana gelirse, plazmidin sarmal yapısı gevşeyerek daha yavaş ilerleyen Form II' ye (nicked form) dönüşür. Plazmid DNA'nın İki zincirin birlikte kesildiği durumda ise plazmid DNA Form II ve Form I arasında hareket eden doğrusal bir form olan Form III' e dönüşür (Şekil 2.3.) (Akerman ve Cole, 2002; Navarro vd., 2003).

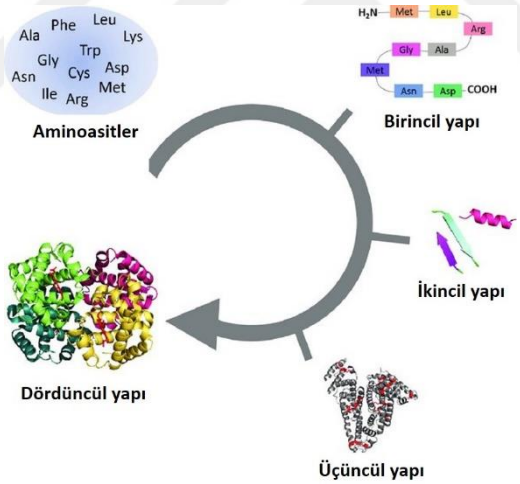


Şekil 2.3. DNA Kesme reaksiyon ürünlerinin agaroz jel üzerindeki görüntüleri

2.5. Protein Yapısı ve Özellikleri

Proteinler; karbon, hidrojen, oksijen, azot, kükürt atomlarından oluşan, peptid bağlarıyla bir arada tutulan yapı taşları olan amino asitlerce oluşturulmuş polipeptid yapılardır. Yapısal olarak dört farklı şekilde (Şekil 2.4.) ifade edilirler:

Birincil (primer) yapı, amino asitlerin peptid bağları oluşturarak birbirine bağlanması ile oluşan düz zincirli yapıdır. Bu zincirinin bir ucu serbest $-NH_3^+$ grubu diğer ucu ise serbest $-COO^-$ grubuna sahiptir. İkincil (sekonder) yapı, polipeptit zincirlerinin bükülmeleri ve katlanmaları sonucunda ortaya çıkan yapılardır. Meydana gelen bu üç boyutlu yapıların α- heliks, β-tabaka ve rastgele dönmelerden oluştuğu belirlenmiştir. Sekonder yapıyı bir arada tutan kuvvetin aminoasitlerin oluşturduğu hidrojen bağları olduğu bilinmektedir. Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapısı, polipeptid zinciri meydana getiren amino asitlerin kalıntılarında yer alan fonksiyonel grupların birbiri ile etkileşmesi sonucunda meydana gelen katlanma veya kıvrılmalar ile oluşmaktadır. Proteinlerde tersiyer yapının oluşumunda rol oynayan etkileşimler protein kararlılığı bakımından da oldukça önemlidir. Protein kararlılığında rol oynayan kovalent etkileşimler peptid ve disülfid bağlarından oluşurken, kovalent olmayan etkileşimler iyonik bağ, H-bağı, hidrofobik ve van der waals etkileşimlerdir. Dördüncül (kuarterner) yapı ise üçüncül yapıya sahip olan proteinlerin, diğer proteinler ile bir araya gelerek oluşturdukları makromoleküler yapılardır.



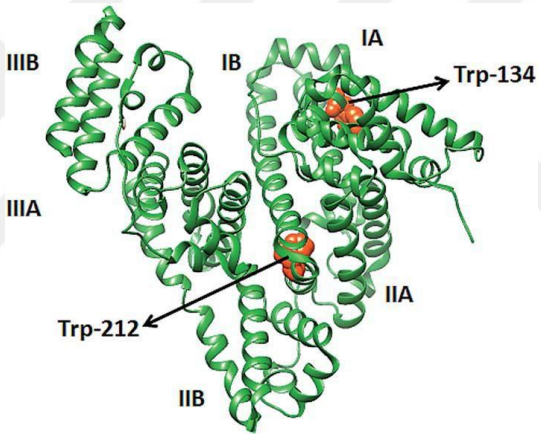
Şekil 2.4. Proteinlerin yapısal gösterimleri

2.6. BSA Yapısı ve Özellikleri

Genellikle serum albumin veya plazma albumin olarak da ifade edilen albüminler, suda çözünebilen bir protein grubudur. Serum albüminler kan plazmasında en çok bulunan proteindir ve tipik olarak 50 g/lt kosantrasyonda ihtiva eder. Serum albüminler kanda çözünmeyen yağ asitlerinin başlıca taşıyıcısıdır. Aynı zamanda diğer endojen

ve eksojen maddenin vücut içerisindeki dağılımında önemli rol oynayan bir proteindir. Serum albuminin diğer bir önemli işlevi ise kanın osmatik basıncının düzenlenmesidir.

Sığır serum albumin (BSA) temel amino asit tanımına iyi bir uyum gösteren ortalama molekül ağırlığı 66400 Da olan küresel bir proteindir. BSA, 582 aminoasitten oluşan tek zincirli bir yapıdadır. Bu yapı domain I, domain II ve domain III olarak isimlendirilen üç farklı etki alanından oluşmaktadır (Şekil 2.5.). Bu etki alanlarının her biri peptid zinciri ile birbirine bağlanmış 190 aminoasit kalıntısına sahiptir. Dokuz sarmal ve sarmallar arasında 17 disülfit bağı ile birbirine bağlı olan bu etki alanlarının her biri A ve B ile gösterilen iki alt etki alanından (subdomain A, subdomain B) meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalar BSA'nın sekonder yapısının %48.7 α-heliks, 0% β-tabaka, 10.9% dönüşlü ve 30.7% rastgele helik yapıdan oluştuğunu göstermiştir (Oberg ve Uversky 2001).



Şekil 2.5. BSA'nın üçüncül yapısı ve yapıda yer alan iki triptofan kalıntısı

BSA, triptofan 134 (trp-134) ve triptofan 212 (trp-212) olmak üzere iki triptofan kalıntısına sahiptir.

Trp-134, domain I'de molekülün yüzey kısmında yer alırken Trp-121, domain II'de proteinin iç kısmında yer alan hidrofobik bağlanma bölgesinde yer alır. Bağlanma alanı I başlıca hidrofobik etkileşimlere afinite gösterirken, bağlanma alanı II hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlere de afinite göstermektedir (Jisha vd., 2006).

2.7. Protein-İlaç Etkileşimlerinin Önemi

İlaçların hedef proteinler tarafından moleküler olarak nasıl tanındığı ve bağlandığının tespit edilmesi, bu ilaçların karmaşık biyolojik etkilerini çözmede önemli adımlardan biridir. Bu amaçla kullanılan serum albuminler, kan plazmasında en fazla bulunan proteindir. En bilinen rollerinden biri, endojen ve eksojen bileşikleri kan yoluyla taşımaktır (Merlot vd. 2014). Sığır serum albümini (BSA), insan serum albümini (HSA) ile olan yaklaşık %78 yapısal benzerliği nedeniyle en kapsamlı çalışılan serum albüminidir ve uzun yıllardır ilaç-protein etkileşimlerini anlamada kullanılan model bir proteindir (Sevilla vd., 2007). Proteinlere güçlü bağlanan bir molekülün salım süresi uzayacağı için tedavi gücü azalabilirken, zayıf bağlanan bir molekülünde taşınması ve aktif bölgelere ulaşması zor olacağından dolayı terapötik etkisi azalacaktır (Gao vd., 2004; Tan vd., 2005; Ang vd., 2007). Bu nedenlerden dolayı sentezlenecek bileşiklerin BSA bağlanma yetenekleri terapötik etkinlikleri hakkında bilgi sağlayacağı gibi bu moleküllerin diğer proteinlerle etkileşimlerini açıklamada da yararlı olacaktır.

2.8. Protein-İlaç Etkileşimlerini Araştırma Yöntemleri

BSA'nın elektronik absorpsiyon spektrumlarında ilaç varlığında meydana gelen absorbans ve/veya dalga boyunda değişimleri kullanılarak floresans sönümleme mekanizması tespit edilebilmektedir. Bunun için aynı konsantrasyonda BSA ve BSA+ligand/kompleks içeren çözeltilerin absorpsiyon spektrumları alınarak, tek başına BSA çözeltisi ile BSA+ilaç içeren çözeltinin spektrumları karşılaştırılır.

BSA'ya ligand/kompleks ilavesi sonrasında çözeltinin absorbans ve dalga boyunda farklılıklar gerçekleşiyorsa sönümleme türü statik sönümleme, farklılık yok ise dinamik sönümlemedir (Parsekar vd., 2020).

Floresans spektroskopi yönteminde ise protein-ligand/kompleks etkileşimi sonrasında proteinlerin mikroçevresinde, yapısında ve konformasyonunda meydana gelen değişiklikler hassas bir şekilde tespit edilebilmektedir. Genellikle bir protein, yaklaşık olarak %3,5 fenilalanin, %3,5 tirozin ve %1,1 triptofan kalıntısı içermektedir.

Proteinin özellikle 250-300 nm dalga boyu aralığında ortaya çıkan absorpsiyon ve floresans özelliklerinin belirlenmesi çoğunlukla bu üç aromatik amino asit sayesinde olur. Triptofan, 280 nm'de uyarıldığında yaklaşık 340 nm'de emisyon gösterir ve triptofanın ligand veya komplekslerle etkileşime girdiğinde değişen mikroçevresi nedeniyle emisyonunda değişiklikler ortaya çıkar (Shi vd., 2016).

BSA ile ligand veya kompleks arasındaki etkileşimlerin ardından BSA'nın floresans şiddetinde meydana gelen sönümleme, BSA proteininin mikroçevresi ve yapısı hakkında bilgiler vermektedir. Floresans sönümleme, dinamik sönümleme ve statik sönümleme ve her ikisinin birlikte görüldüğü kombine sönümleme olmak üzere üçe ayrılabilir. Dinamik sönümlemede sönümleyici ve florofor arasında çarpışmalı etkileşim vardır, statik sönümlemede sönümleyici ile florofor arasındaki bir kompleks oluşumu gözlenir. Kombine sönümleme mekanizmasında ise aynı sönümleyici florofor ile hem çarpışmaya hemde kompleks oluşumuna neden olur. Statik ve dinamik sönümlemeyi birbirinden ayırmanını üç yolu vardır. Bunlar sıcaklık, viskozite ve floresans yaşam ömrü ölçümleridir (Lakowicz, 2006; Valeur ve Berberan-Santon, 2012;).

Uyarılmış halde gerçekleşen bir diğer mekanizma (FRET) dir. Bu mekanizmada, verici floroforun (proteinin) emisyon spektrumu, etkileşime giren diğer alıcı molekülün (ligand/kompleks) absorpsiyon spektrumu ile örtüşmektedir. Förster rezonans enerji transferi, floresans özellik gösteren bir verici molekülün uyarılmış halinden, floresans özellik gösteren bir alıcı moleküle dipol-dipol etkileşimiyle enerji transferinin meydana geldiği fotofiziksel bir prosestir (Lakowicz, 2006). Enerji transferinin boyutu verici ile alıcı arasındaki mesafeye ve spektral örtüşmenin boyutuna bağlıdır. BSA ve ligand/metal kompleksi arasında enerji transferinin gerçekleşebilmesi için alıcı ve verici arasındaki mesafenin 8 nm'den küçük olması gerekmektedir (İnci vd., 2017).

2.9. Topoizomerazlar

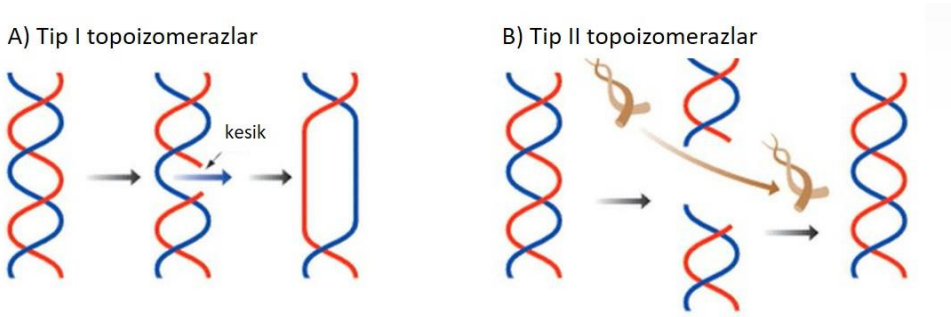
DNA topoizomerazları, DNA'nın sarmal, dupleks yapısına özgü olan ve DNA metabolizması ve gen ekspresyonu sırasında ortaya çıkan topolojik sorunları çözme

işlevi görür. Bu enzimler, DNA süper-sarmallarının gevşemesini ve DNA sarmallarının ve ipliklerinin düğümlerinin çözülmesini katalizler. Bu nedenle, DNA topoizomerazları, DNA replikasyonu, transkripsiyon ve onarımında ve mitoz sırasında kromozomların yoğunlaşması ve ayrılmasında önemli roller oynar (Wang, 2002; Vos vd., 2011; Pommier vd., 2016;).

Ökaryotik topoizomerazlar, bu reaksiyon döngüsü sırasında geçici olarak bölünen dubleks DNA'daki ipliklerin sayısına göre tip I veya tip II enzimler olarak sınıflandırılır (Champoux, 2001; Wang, 2002; Vos vd., 2011).

Tip IA ve tip IB topoizomerazlar, dubleks DNA sarmalını parçalayan monomerik enzimlerdir. Bu enzimler yapısal benzerlikleri paylaşmazlar, farklı fosfotirozil bağlantıları oluşturur ve farklı DNA süper sarmal gevşeme mekanizmaları ile çalışırlar (Şekil 2.6.). Tip II topoizomerazlar, çift zincirli bir kırılmayı indükler, dimer olarak işlev görürler. Tip II topoizomerazların DNA iplik geçişini yapabilmesi için ATP hidrolizi gereklidir.

DNA topoizomerazları, DNA topolojisindeki değişiklikleri katalize edebilmek amacıyla nicked DNA ile geçici bir fosfotirozil bağı oluşturmak için DNA fosfodiester omurgası üzerindeki nükleofilik saldırıda aktif bölge tirozinin etki ettiği ardışık transesterifikasyonları kullanır. Bu enzim-DNA kovalent kompleksi, denatüre edici ajanlarla geri dönüşümsüz olarak tuzaklanabileceğinden, bu kompleks "bölünebilir kompleks" olarak adlandırılır.



Şekil 2.6. Tip I ve Tip II DNA topoizomerazların çalışma mekanizmaları

DNA'daki topolojik suş daha sonra tip IA ve tip II enzimler için topoizomerazın aracılık ettiği iplik geçişi yoluyla veya tip IB enzimler için enzim kontrollü iplik rotasyonu mekanizması ile salınır. DNA zincirinin yeniden bağlanması, fosforiltirozin bağını çözmek için DNA ucunun serbest −OH grubunun nükleofilik saldırısını içeren

ikinci bir transesterifikasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilir. Bu reaksiyonlarda, bir su molekülünün genel bir asit-baz katalizörü olarak hareket ettiği öne sürülmüştür (Redinbo vd., 2000; Champoux, 2001).

2.10. Topoizomeraz IIα İnhibisyonu ve Önemi

Temel hücresel replikasyon, rekombinasyon, transkripsiyon ve kromozom segregasyonu süreçleri sırasında üretilen DNA ipliklerinin ve sarmalların iç içe geçmesi, hücre canlılığını ve genom stabilitesini korumak için çözülmelidir. DNA topoizomerazları, bu tür topolojik problemlerin ortadan kaldırılması için önemli bir çözüm sağlar. Bunu, kendi içinde potansiyel olarak toksik bir lezyon olan kovalent bir enzim-DNA reaksiyon ara maddesinin oluşumu yoluyla yaparlar. Gerçekten de, oluşan bu topoizomeraz-DNA komplekslerinin hedeflenmesi, antibakteriyel ve antikanser kemoterapötiklerin tanımlanması ve geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang, 2002; Pommier, 2013; Tse-Dinh, 2016). Kanser hücreleri gibi hızlı büyüyen hücrelerde topoizomerazlar daha yüksek yoğunlukta bulunurlar. Hücre proliferasyonunda gerekli olan topoizomeraz enzimlerinin inhibisyonu, kontrolsüz ve hızlı olarak bölünen kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurabilir (Shao vd., 2001; Nitiss, 2009).

Topoizomeraz aktivitesini inhibe edici ajanlar inhibisyon mekanizmalarına göre genellikle iki sınıfa ayrılırlar. Bunlar topoizomeraz zehirleri ve topoizomeraz inhibitörleridir.

Topoizomeraz zehirleri, DNA-topoizomeraz kovalent kompleksini (bölünebilir kompleksi) kararlı hale getirerek DNA' da meydana gelen geçici kırığın yeniden birleştirilmesini bloke eden ajanlardır. Normal şartlarda topoizomeraz-DNA bölünebilir kompleksi kolayca geri dönüşebilen ve kısa ömürlü bir yapıdır. Ancak ortamda bir topoizomeraz zehiri var ise DNA-topoizomeraz bölünebilir kompleksinin hücre içindeki konsantrasyonu artar ve bu nedenle bozulan çeşitli mutajenik olaylar nedeniyle programlı hücre ölümü (apoptoz) tetiklenir ve hücre ölür (Baguley ve Ferguson, 1998).

Topoizomeraz katalitik inhibitörleri ise DNA' ya veya topoizomerazlara bağlanarak Enzimin DNA'ya bağlanmasını engelleyebildikleri gibi topoizomeraz katalitik döngüsündeki basamaklardan herhangi birini durdurarak DNA'da meydana gelen süper kıvrılmaların, düğümlerin ya da karışıkların çözülmesine engel olarak mitotik ve mayotik süreçlerde başarısızlıklara neden olmaktadırlar. Ayrıca, topoizomeraz II' nin katalitik döngüsü sırasında ATP' nin bağlanması veya serbest bırakılmasını engelleyen maddeler de katalitik inhibitörler arasında yer almaktadır (Fortune vd., 1998; Syrovets vd. 2000).

Tüm hücreler topoizomerazlara sahip olduğu halde kanserle mücadelede bu enzimlerin hedef alınmasında başlıca üç unsur öne çıkmaktadır. Bunlardan birincisi, kanser hücrelerde hızlı çoğalmaya bağlı olarak genellikle topoizomerazların bu hücrelerde çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasıdır. Bu nedenle de topoizomeraz hedefli ilaçlar, topoizomerazların daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu kanserli hücrelerde daha etkili olmaktadır. İkincisi, topoizomerazlar tarafından DNA'da meydana getirilen ve normal şartlarda geçici olan DNA kırıkları kalıcı hale geldiğinde onarım proseslerini baskılayıp hücre ölüm yollarını indükler. Kanser hücrelerinde hızlı DNA replikasyonuna girerken (bu nedenle aynı anda DNA üzerinde oldukça fazla seviyede replikasyon kompleksi bulunur), bölünebilir komplekslerin kalıcı DNA kırıklarına dönüştürülme olasılığı oldukça yüksek olmaktadır. Üçüncü unsur ise, bozulmuş hücre döngüsü kontrol noktaları veya DNA onarım yollarına daha çok sahip olan kanserli hücrelerin DNA hasarı oluşturan ajanların etkilerine karşı sağlıklı hücrelere kıyasla daha hassas olmalarıdır.

Hücre bölünmesinin G2/M fazı sırasında ekspresyonu en üst seviyeye çıkan ve mitozun sonunda azalan, hücre döngüsüne bağlı bir enzim olan topo IIα'nın antikanser çalışmalarında topo I'e kıyasla daha çok hedef alınan bir enzim olmasını sebebi topo IIα'nın aşırı ekspresyonunun yalnızca proliferasyona uğrayan hücrelerde gözlenmesidir. Bu nedenle topo IIα, anti kanser ilaçlarının tasarlanmasında hücre çoğalması için Topo I'den daha önemli bir hedef noktasıdır (Karki vd., 2014).

2.11. Topoizomeraz IIα İnhibisyonu Araştırma Yöntemleri

İlaç adayı bileşiklerin topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri plazmid DNA'nın relaksasyonu ve katene DNA'nın dekatenasyonu yöntemleriyle incelenebilmektedir. Dekatenasyon reaksiyonunun topoIIα enzimine spesifik olması nedeniyle tez çalışmasında topoIIα inhibisyon aktiviteleri kDNA'nın dekatenasyonu yöntemi ile incelenmiştir. Bu yöntem doğrudan bileşiklerin topoizomeraz IIα'nin katene DNA (kDNA)'yı dekatene DNA formlarına (NOC kDNA, CC kDNA) çevirme aktivitesi üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Reaksiyon dekatanesyon ürünleri olan nicked open circular dekatene kDNA (NOC DNA) veya closed circular dekatene kDNA (CC DNA) oluşumunun jel elektroforezi ile görüntülenmesiyle takip edilir.

Jel elektroforezinde kDNA en yavaş ilerler ve hatta kuyucuklardan içeriye giremez. CC DNA jelde en hızlı ilerlerken NOC DNA bu iki formun arasında ilerler. Topoizomeraz IIα'nin aktivitesini normal bir şekilde gösterdiği durumda jelde en üstteki kDNA nın yok olması (kuyucuktan aşağı inmesi) ve NOC DNA ile CC DNA formlarının ortaya çıkması beklenir. NOC DNA ve CC DNA'nın jelde görülmemesi topoizomeraz IIα'nın inhibe olduğunun göstergesidir.

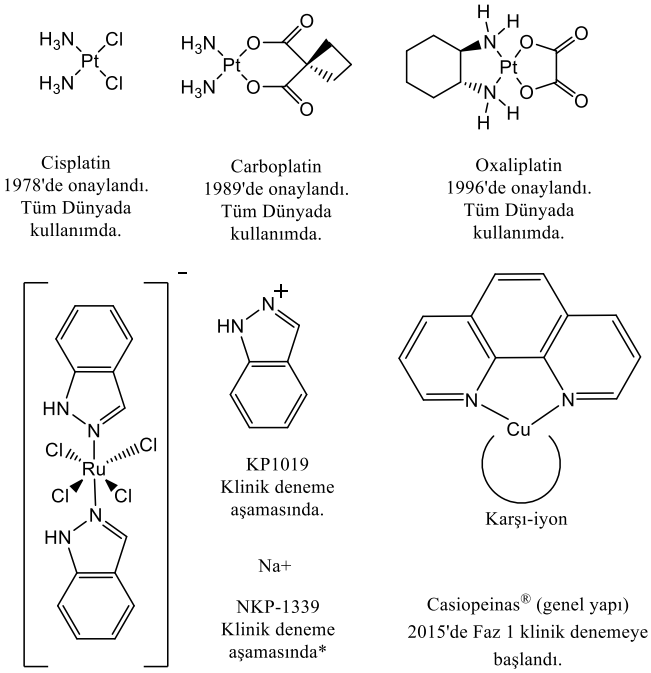
2.12. Antikanser Koordinasyon Bileşiklerinin Önemi

Metal iyonları, birçok metalloenzimde kofaktör olarak yer almanın yanında elektrolit dengesinin düzenlenmesi, oksijen taşınması, elektron transferi, kataliz gibi biyolojik sistemlerde hayati işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynar (Duckett vd., 1990; Lippard, 1993; Huxford vd., 2010;). Birçok geçiş metal iyonu (Mn, Fe, Cu, Co, Ru, vb.) değişken ve fizyolojik olarak erişilebilir oksidasyon durumları nedeniyle canlı sistemlerin redoks reaksiyonlarında kendine yer bulur (Jungwirth vd., 2011; Romero-Canelon ve Sadler, 2013; Riccardi vd., 2018;). Geleneksel karbon bazlı ilaç bileşikleri, doğrusaldan oktahedrale kadar değişen çeşitli geometrilere sahip olabilen metal iyonlarının aksine, genellikle sp^3 (tetrahedral), sp^2 (trigonal planar) ve sp (doğrusal) hibridizasyon tarafından kısıtlanan belirli geometrilere sahiptirler.

Karbon bazlı ilaçların aksine koordinasyon bileşikleri, metal iyonu çevreleyen ligandların modifikasyonu yoluyla kompleksin sterik, elektronik ve topolojik özelliklerinin değiştirilmesine ve bu sayede hedef spesifikliği ve seçiciliğe, iyileştirilmiş suda çözünürlük ve lipofiliklik gibi farmakolojik özelliklere müdahale imkanı verir. Buna ek olarak, metal bazlı terapötiklerin istenen özellikleri, tıbbi önemi bilinen seçici ve özel olarak tasarlanmış bir organik ligand farmakoforunun bağlanmasıyla ona kazandırılabilir (Renfrew, 2014). Bu nedenle koordinasyon bileşikleri, çeşitli hastalıkları tedavi ve teşhis etmek için kapsamlı bir şekilde araştırılan ve tıpta önemli role sahip bir bileşik grubudur.

Rosenberg'in ilk antikanser metal kompleksi (Rosenberg vd., 1969) ve hala onkolojide en çok kullanılan üç ilaçtan biri olan cis-platin'i keşfi koordinasyon bileşiklerinin kanser tedavisinde kullanımı konusunda en çok göze çarpan gelişmedir. Cis-platin'den sonra, daha iyi toksikolojik profile (karboplatin, daha az nefrotoksik etki) ve farklı aktivite spektrumuna (oksaliplatin, kolon kanseri için) sahip iki yeni kompleks daha otoritelerce onaylanarak tüm dünyada kullanıma sunulmuştur. Diğer kompleksler Güney Kore (heptaplatin), Çin (lobaplatin) ve Japonya'da (nedaplatin) yerel otoritelerce onaylanarak bu ülkelerde kullanıma sunulmuştur. Bazı metal kompleksleri ise klinik araştırma safhasındadır (Galindo-Murillo vd., 2015; Trondl vd., 2014;).

Ülkemizde ise patenti alınmış metal kompleksleri (İçsel vd., 2017) olmakla beraber henüz klinik denemeleri geçerek piyasaya sunulmuş yerli bir kanser ilacını bulunmamaktadır (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. 1978'den günümüze keşfedilen antikanser etkili koordinasyon bileşiklerinden bazıları

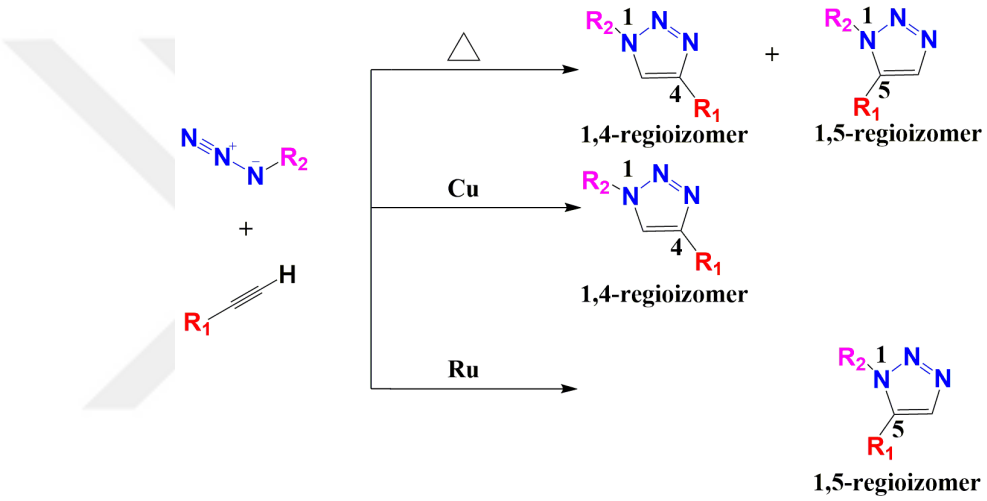
Cis-platinin, cis-platin dönemi öncesi terapötik organik bileşiklerle kombinasyon halinde bir antikanser ajanı olarak keşfi, çoğu kanser türünde tedavi oranını %10'dan ortalama en az %90'a ve özellikle testis kanseri için %100'e kadar çıkarmıştır. Bununla birlikte, cis-platinin doz sınırlayıcı yan etkileri (nörotoksisite, hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi) ve rutin tedavinin ardından tedaviye karşı gelişen direnç nedeniyle bir antitümör ilaç olarak klinik kullanımı sınırlıdır (Bruijnincx ve Sadler, 2008).

2.14. Çalışma Kapsamında Seçilen Ligandlar

2.14.1. 1,2,3-Triazoller

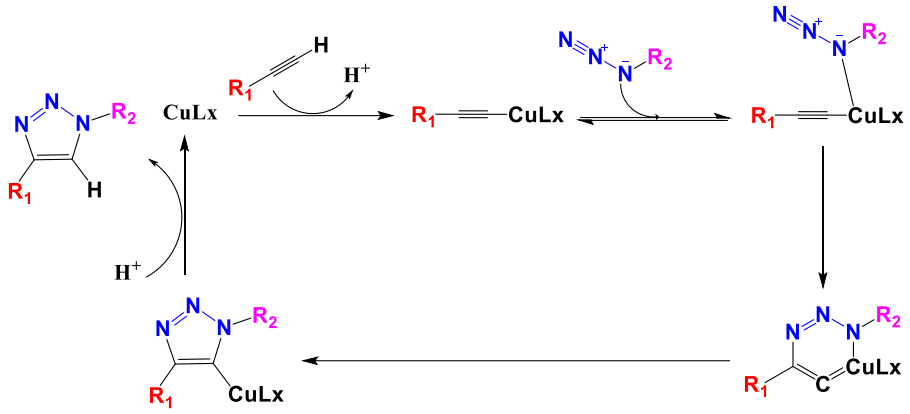
Tez çalışmasında ligand dizaynı için seçmiş olduğumuz 1,2,3-triazol bileşikleri etkili birer farmakofordur. CuAAC reaksiyonunda üretilen 1,2,3-triazol yapısal motifi, pasif bir bağlayıcı birimden çok daha fazlasıdır ve ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan fonksiyonel bir grup olan amid için güvenli bir biyoizoster olarak kabul edilir (Agalave vd., 2011).

1,2,3-triazollerin sentezini detaylı olarak inceleyen ilk kişi 1960'ların başlarında Huisgen oldu. Huisgen çalışmalarıyla bir alkin ve azidin 1,4- ve 1,5-disubstituted triazol regioisomerler vermesine yol açan reaksiyon olan Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunu ortaya koydu (Huisgen, 1963). Daha sonra bu reaksiyondaki regioseçiciliği kontrol etmek amacıyla geçiş metalleri de içeren birçok metodoloji geliştirildi. Bu denemeleri birbirinden bağımsız olarak yapan Sharpless ve Meldal tarafından geliştirilen bakır katalizli azid alkin siklokatılma reaksiyonunun (CuAAC) 1,4-regioizomerin regioseçici oluşumunu sağlarken, rutenyum katalizli siklokatılma reaksiyonunun ise 1,5-regioizomer verdiği ortaya koyuldu (Şekil 2.8.) (Rostovtsev vd., 2002; Tornoe vd., 2002; Zhang vd., 2005; Rasmussen vd., 2007).



Şekil 2.8. Bir azid ve alkin arasında gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun regioseçiciliği

Bir azid ve alkin arasındaki gerçekleşen bakır katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu (CuAAC), basitliği ve yüksek seçiciliği nedeniyle klik kimyasında en sık kullanılan yöntemdir (Şekil 2.9.). Bu yöntem için standart koşullar oda sıcaklığında organik bir çözücü (genellikle su ve tert-bütil alkol) içerisinde Cu(I) veya indirgeyici bir ajan (sodyum askorbat gibi) varlığında Cu(II) tuzlarından meydana gelir (Rostovstrev vd., 2002).



Şekil 2.9. 1,2,3-triazollerin bakır katalizli azid–alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC) için önerilen mekanizma

CuAAC yönteminin tıbbi kimya ve kimyasal biyoloji alanlarında kullanımı hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu reaksiyonun son zamanlarda bioortogonal kimyada hücre etiketleme çalışmalarında kullanımı da popülerlik kazanmıştır (Sletten ve Bertozzi, 2011). CuAAC yöntemini geliştiren Sharpless, Meldal ve bakırsız klik kimyasını bioortagonal uygulamalar ile birleştiren Bertozzi 2022 yılında bu çalışmaları nedeniyle Nobel Kimya Ödülü almıştır.

CuAAC ile elde edilen 1,2,3-triazol halkasına sahip bileşiklerin benzer diğer bileşik gruplarına kıyasla çeşitli avantajlar vardır;

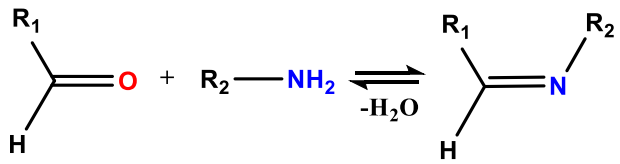
Birincisi, kimyasal dayanıklılığı ilaç tasarım çalışmalarında kullanılabilmesi için elverişlidir. İkincisi, 1,2,3-triazol yapısının ılımlı bir dipol momenti vardır (5 Debye) ve N2 ve N3'teki iki H-bağ alıcısı, daha kolay H-bağı oluşturma (amide kıyasla), dipol etkileşimleri veya π-π yığın etkileşimleri yoluyla biyomoleküler hedeflerle etkileşime girebilir. Üçüncü olarak ise, 1,2,3-triazol, asidik ve bazik ortamlar ile oksidatif ve indirgeyici koşullar da dahil olmak üzere biyolojik ortamlarda yüksek kimyasal kararlılığa sahiptir. Dolayısıyla 1,2,3-triazol birimleri, metabolik bozulmalara karşı kararlı, biyomoleküllere bağlanabilme ve çözünürlükte etkili olan hidrojen bağları oluşturabilme yeteneğini sahip oldukları için oldukça ilgi çekici moleküllerdir (Huang vd., 2018).

2.14.3. Schiff bazları

Schiff bazlarının, antibiyotikler ve antikanser maddeler gibi önemli ilaçların sentezinde başlangıç maddeleri olarak kullanıldığı bilinmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin antioksidan (Aziz vd., 2014), antikonvülsan analjezik (Chinnasamy vd., 2010), antitüberklotik (Pandey vd., 2011) ve diüretik (Mishra vd., 1995) aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir. Bunların yanında koordinasyon kimyası alanında şelatlama ligandları olarak sıklıkla kullanılan Schiff bazları, tıp (Fan vd., 2003), kataliz (Kajiwara vd., 2016), lüminesans (Cui vd., 2012) ve sensörler (Xie vd., 2010) gibi çok sayıda potansiyel uygulama amacıyla koordinasyon kimyası alanında sıklıkla kullanılmaktadır.

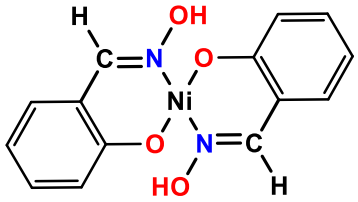
Schiff bazları, primer bir amin (R-NH_2) ve aktif bir karbonil (CHO) veya (R-CO-R) grubunun kondenzasyonundan elde edilen ve azometin grubu içeren bileşikler sınıfıdır (Orgel, 1960). Schiff bazlarının yapısında yer alan karbon-azot çift bağından oluşan fonksiyonel gruba "azometin" grubu adı verilir.

Schiff bazlarında yer alan azometin grubundaki azota elektron verici bir alkil ya da aril grubu bağlandığında, bu bileşiklerin kararlılığı artmaktadır. Azot atomunda OH bulunan oksimler, -NH bulunan fenilhidrazonlar, alkil ya da aril sübstitüenti taşıyan Schiff bazlarına kıyasla hidrolize karşı daha dayanıklıdır. Karbonil bileşikleri ve primer aminlerin kondensasyon reaksiyonundan meydana gelen N-alkil veya N-aril sübstitüe imin formundaki Schiff bazları ise hidrolize karşı aynı seviyede dayanıklı değillerdir. Schiff bazı reaksiyonu çift yönlüdür ve genel olarak hızlı gerçekleşir (Şekil 2.10.). Hidroksilamin, semikarbazit, hidrazin gibi azot atomunda en az bir tane çiftleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminlerle reaksiyon yapıldığı takdirde ise tek yönlü ilerler. Böyle bir durumda reaksiyon sonucu ortaya çıkan ürün kolaylıkla hidroliz olmayacağından ürün verimi yüksek olacaktır (Dede, 2007).



Şekil 2.10. Schiff bazı oluşumu

Schiff bazları koordinasyon kimyasında ligand olarak sıklıkla kullanılır. Yapılarında yer alan donör atomlarının sayısına bağlı olarak monodentat, bidentat veya polidentat olarak davranabilirler. Herhangi bir Schiff bazı ligandın yapısında azometin bağına komşu orto konumunda OH, SH gibi gruplar var ise bu gruplar metal iyonuyla altılı bir halkasal yapı oluşturabildikleri için sonuç olarak kararlılığı yüksek metal kompleksleri meydana gelir (Şekil 2.11.) (Ancın vd., 2002).



Şekil 2.11. Oksim-Ni(II) kompleksi örneği

Schiff bazlarının kullanılarak elde edilen koordinasyon bileşikleri genel olarak renkli maddeler olduğu için Schiff bazı metal kompleksleri özellikle boya endüstrisinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Serin, 1980).

Schiff bazı koordinasyon bileşiklerinin antikanser aktivite başta olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteler göstermesi nedeniyle tıbbi uygulamalardaki önemi artarak deam etmekte ve bu tür bileşiklerin özellikle kansere karşı mücadelede kullanımı güncelliğini korumaktadır (Liu ve Hamon, 2019; Arunadevi ve Raman, 2020; Ghanghas vd., 2021; Pervaiz vd., 2021).

2.15. Çalışma Kapsamında Seçilen Metal İyonları

2.15.1. Bakır (Cu)

Platinin ardından üzerinde en çok çalışma yapılmış olan metallerden biridir (Marloye vd., 2016). Bakır metali, birçok biyolojik proseste ve enzimatik katalitik işlemlerde gerekli olan biyolojik olarak önemli bir elementtir (Santini vd., 2014; Ndagi vd., 2017; Zhang vd., 2017). Vücuttaki bakır konsantrasyonu, serbest bakır iyonlarının redoks kimyaları nedeniyle ROS oluşumuna yol açabilme potansiyeli bulunduğundan dolayı yüksek düzeyde kontrol altındadır (do Lago vd., 2011; Ginotra vd., 2016).

Bakır, metiyonin, histidin ve sistein gibi birçok peptit kalıntısı ile kolayca bağlanabildiği için hücre zarlarında etkili bir şekilde taşınabilir (Öhrvik ve Thiele, 2014). Bakırın hücrelerin sağlıklı işleyişindeki önemi ve kanser hücrelerindeki değişen metabolik olaylar araştırmacıların bakır kompleksinin antikanser ajan olarak kullanımı konusunda araştırma yapmaya itmiştir (Ndagi vd., 2017; Zhang vd., 2017).

Bakırın farklı koordinasyon sayıları, geometriler, oksidasyon durumları ve farklı ligand sınıflarına sahip kompleksler oluşturma yeteneği, kanser tedavisi bağlamında birçok bileşiğin hazırlanmasını mümkün kılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda komplekslerin birçoğunun interkalasyon veya oluğa bağlanma yoluyla DNA'yı hedeflediği, topoizomeraz enzimlerini inhibe edebildiği, bazılarının ise fotodinamik terapide kullanılabildiği bulunmuştur (Santini vd., 2014; Bhattacharyya vd., 2016).

2.15.2. Kobalt (Co)

Kobalt tüm canlılarda bulunan esansiyel bir eser elementtir. Kobalt, biyolojik olarak önemli birçok süreçte çok önemli bir rol oynar ve genellikle B12 vitamini (kobalamin) formunda bulunur (Sigel vd., 2013). Kobaltın biyolojik süreçlerdeki bu önemli rolü göz önüne alındığında, insan vücudu biyolojik sistemlerini kobaltın aşırısına karşı korumak amacıyla çeşitli sistemler geliştirmiştir (Donaldson ve Beyersmann, 2000). Bu nedenle kobalt, insanlar için platin gibi esansiyel olmayan metallerden daha az toksiktir ve bu gerçek, araştırmacıları kobalt içeren bileşikleri platin bazlı antikanser ilaçlara göre daha az toksik alternatifler olarak araştırmaya sevk etmiştir.

Günümüze kadar kobalt kompleksleri açısından en önemli tıbbi gelişme Herpes labialis (herpes simplex virus 1) virüsüne karşı geliştirilen Doxovir (CTC-96) isimli ilaçtır (Schwartz vd., 2001). Doxovir, eksende koordine olmuş iki 2-metilimidazol liganda sahip bir bis(asetilaseton)etilendiimin kobalt(III) kompleksidir.

Literatürde kobalt(II) ve kobalt(III) Schiff bazı komplekslerinin iyi derecede antikanser aktivite gösterdiği çok sayıda çalışma yer almaktadır. Bunlardan birinde 2,6-bis(2,6-dietilfeniliminometil)piridin içeren bir kobalt(II) kompleksi, kolorektal adenokarsinom (HCT-15) ve serviks adenokarsinomu (HeLa) hücrelerine karşı 45-100 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile etkili sitotoksisite sergilemiştir (Martinez -Bulit

vd., 2015). Bir diğer çalışmada ise salisilaldehit ve etilendiaminin reaksiyonundan türetilen üç dişli bir Schiff bazı ligandını içeren kobalt(III) kompleksi, insan meme kanseri hücrelerine (MCF-7) karşı orta düzeyde aktivite (IC_{50} < 100 μM) sergilediği rapor edilmiştir (Kirubavathy vd., 2015). Yine başka bir çalışmada iki 2-(2-hidroksibenzilidenamino)fenol ligandı taşıyan kobalt(III) kompleksi, HeLa hücre büyümesini inhibe etmiş, ancak sisplatinden daha düşük bir aktivite göstermiştir (Ghosh vd., 2015).

2.16. Literatür Araştırması

Xu vd., (2019), etoposit ve 5-florourasil ile 1,2,3-triazol taşıyan hibrit bileşiklerin kanser hücre hatları üzerindeki antikanser etkilerinin cisplatinle karşılaştırmalı olarak incelendiği çalışmalarda dahil olmak üzere bir çok çalışmayı (2015-2019 yılları arasında yapılan) derleyerek, 1,2,3-triazole türevlerinin çeşitli kanser hücre hatları üzerinde referans bileşiklerle kıyaslanabilir düzeyde hatta daha yüksek düzeyde etkili olduklarını raporlamış, bu değerli derleme çalışmasında ilgili bileşiklerin etki mekanizmaları ile yapı-aktivite ilişkilerini detaylı bir biçimde açıklamıştır.

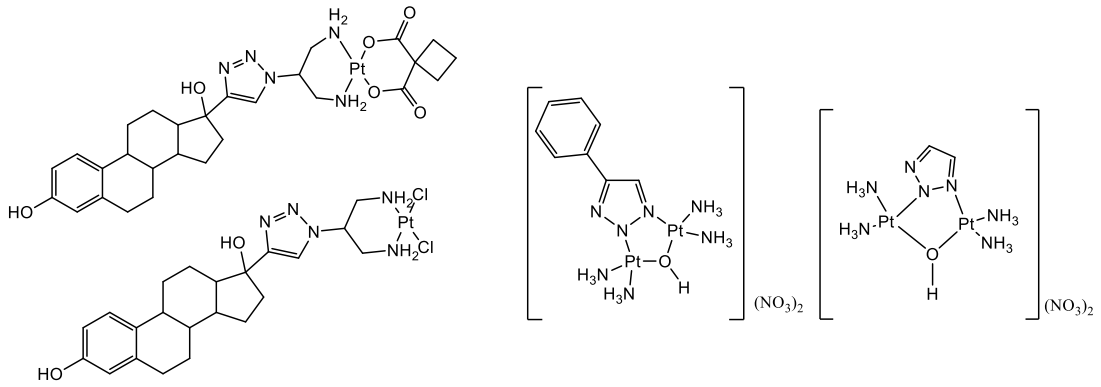
Kitteringhama vd., (2019), 1,4-disübstitüe 1,2,3 triazol türevi olan östrojen temelli bir ligand ve 2 yeni Pt(II) kompleksi sentezleyerek çeşitli kanser hücre hatlarında (A431, MCF-7, 2008, A2780, kolon kanseri ve HCT-15) cis-platin ile karşılaştırmalı olarak sitotoksisitelerini incelemiştir. İn vitro sitotoksisite çalışmalarında 1,2,3-triazol-östrojen bağlı Pt(II) komplekslerinin her ikisinininde cis-platinden çok daha iyi aktivite gösterdiğini raporlamıştır.

Rono vd., (2019), 1,2,3-triazol ligandlar ile rutenyum(II), rodyum(III) ve iridyum(III), osmium(II) kompleksleri sentezlemiş ve HeLa, HEK293, A549 ve MT4 kanser hücre hatlarında antikanser aktivitelerini incelemiştir. Rodyum(III) ve iridium(III) komplekslerinin A549 hücre hattında auranofin ile karşılaştırıldığında iyi sitotoksik aktivite gösterdiğini (CC_{50} = 4−6 μM) raporlamıştır.

Singh vd., (2019), 1,2,3-triazol içeren platin kompleksleri sentezlemiş ve insan osteosarkomu (MG-63) ve meme kanseri (MDA-MB-231) hücrelerine karşı cis-platinden daha iyi antiproliferatif etki gösterdiğini raporlamıştır. Çalışma sonucunda

sentezledikleri platin komplekslerinini cis-platinden yaklaşık 3 kat daha etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Komeda vd., (2002), triazol ligandlarıyla iki tane binükleer platin kompleksi sentezlemiştir. Bileşiklerin, tümör hücrelerine karşı cis-platinden daha iyi antikanser aktivitesine (18 kat daha fazla sitotoksik) sahip olduğu rapor edilmiştir.



(Kitteringhama vd., 2019) (Komeda vd., 2002)

Şekil 2.12. Literatürde yer alan antikanser etkili bazı 1,2,3-triazol koordinasyon bileşiklerinin yapıları

Cristiano vd., (2006), 1,2,3-triazol taşıyan p-substitue aldehitlerin aril aminler ile reaksiyonundan bir seri Schiff bazı sentezlemiş ve sıvı kristal özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmada metal kompleksi sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları yer almamıştır.

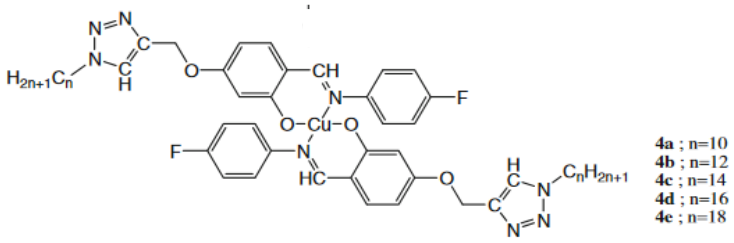
Yeap ve Heng, (2013) ile Heng vd. (2015), 1,2,3-triazol temelli hareket edebilen terminal alkil zincire sahip bidentat Schiff bazı ligandları ve bunların Cu(II) komplekslerini sentezleyerek bu komplekslerin sıvı kristal özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmalarda biyolojik aktivite çalışmaları yer almamıştır.

Wang vd., (2018a), isatinin tetraetilen glikol bağlı 1,2,3-triazol bis-Schiff bazı türevlerini sentezleyerek bileşiklerin in-vitro antikanser özelliklerini incelemişlerdir. 9e kodlu bileşik hariç tüm maddelerin Hela, HCT-116 ve A549 kanser hücre hatlarında 9.79–48.75 μM IC_{50} aralığında etopositten daha etkili olduğunu raporlamıştır ancak çalışma metal kompleksi içermemektedir.

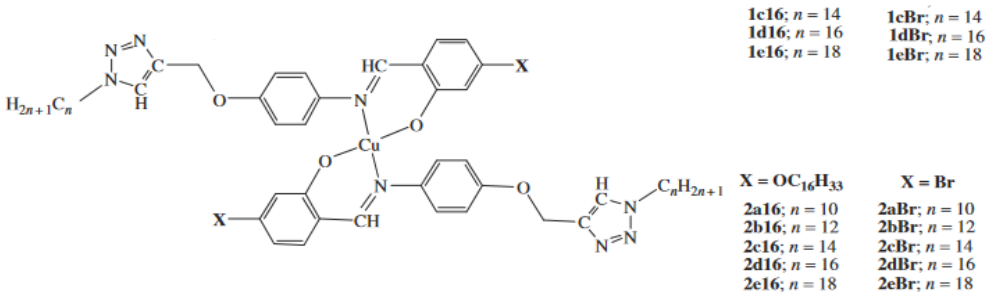
Nasli-esfahani vd., (2019), alfa-glukozidaz inhibitörü olan bir seri 1,2,3-triazol Schiff bazı sentezlemiş ve standart ilaç olan akarboz'dan 2-7 kat arası daha etkili olduklarını

raporlamıştır. Çalışmada metal kompleksi sentezi yer almadığı gibi topoizomeraz etkileşimi ve antikanser aktivite çalışmalarıda yer almamaktadır.

Jiang vd., (2019), 1,2,3-triazol içeren yeni paeonol Schiff bazı bileşikleri sentezleyerek bu bileşiklerin HeLa, A549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksisitelerini araştırmıştır. (4c) ve (4i) kodlu bileşiklerin A549 hücre hattında sırasıyla (IC_{50}= 45.1 µM ve 78.9 µM) sitotoksik etki gösterdiğini ve 1,2,3-triazol taşıyan paeonol Schiff bazı türevlerinin akciğer kanserine karşı güçlü potansiyel taşıyan bir bileşik grubu olduğunu öne sürmüşlerdir.



Yeap ve Heng, (2013)



Heng vd., (2015)

Şekil 2.13. Literatürde yer alan topoizomeraz II inhibisyon aktivitesine sahip bazı 1,2,3-triazol bileşiklerinin yapıları

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Tez çalışması boyunca başlangıç maddelerinin, ligandların ve metal komplekslerinin sentezinde kullanılan kimyasallar, DNA/BSA etkileşimi çalışmalarında kullanılan kimyasal ve biyolojik malzemeler Merck, Sigma-Aldrich, Isolab, Thermo Scientific ve Topogen markalarından temin edildi ve saflaştırılmadan kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrofotometresi: Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Thermo-Scientific, Nicolet iS10-ATR model spektrofotometrede alındı.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi: Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR (decoupled veya APT) spektrumları ODTÜ-MERLAB NMR Laboratuvarı'nda ve Giresun Üniversitesi GRUMLAB NMR Laboratuvarı'nda bulunan Bruker AVANCE III 400 MHz model cihaz ile DMSO_*d6* veya $CDCI_3$ çözeltisinde alındı.

Tek Kristal X-Işını Kırınımı: Tek kristali elde edilen bileşiklerin X-ışını kırınımı analizleri Sinop Üniversitesi SÜBİTAM X-ışınları Laboratuvarı'nda bulunan Bruker D8 QUEST cihaz ile yapıldı.

Erime Noktası Tayini: Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan (doğrulanmamış) Electrothermal marka cihaz ile belirlendi.

Manyetik Moment Ölçümü: Sentezlenen komplekslerin manyetik moment ölçümleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Scientific MK1 Model Gouy manyetik duyarlık ölçüm cihazı ile yapıldı.

Elementel Analiz: Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N) ODTÜ-MERLAB Polimer Analiz Laboratuvarı'nda LECO CHNS-932 marka cihaz ile ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Kimya Bölümünde yer alan GBC-Avanta marka AAS cihazı ile yapıldı.

UV-Visible Spektrofotometre: Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis analizleri kullanılarak yapılan biyolojik aktivite çalışmaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Schimadzu UV-1601 ve Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde bulunan Thermo Scientific Multiskan Go cihazı ile yapıldı.

Kütle Spektrofotometresi: Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları ODTÜ-MERLAB Kütle Analiz Laboratuvarı'nda ve Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nde Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı ile alındı.

Floresans Spektrofotometre: Sentezlenen bileşiklerin DNA/BSA etkileşimlerinin araştırılmasında emisyon spektrumları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Perkin Elmer LS55 model floresans spektrofotometre ile ve Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü'nde bulunan Molecular Devices Spectramax i3 cihazı ile alındı.

Jel Elektroforezi: Sentezlenen bileşiklerin DNA etkileşimlerinin araştırılmasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Biocom model jel elektroforez tankı ve Consort EV231 model güç kaynağı kullanıldı.

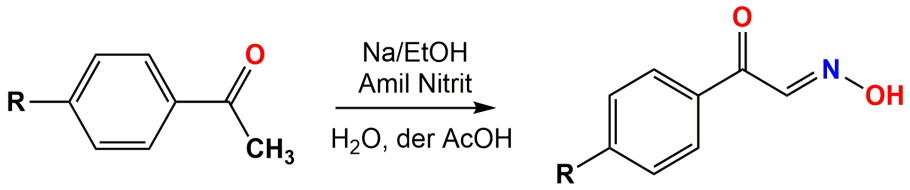
Jel Görüntüleme: Sentezlenen bileşiklerin DNA kesme aktivitelerinin ve topoziomeraz inhibisyon aktivitelerinin araştırılmasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde bulunan Vilber Lourmat marka gel görüntüleme sistemi kullanıldı.

3.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.3.1. p-substitüe isonitrosoasetofenon sentezi

Na metali (2.51 g, 109 mmol), -5^{o}C 'deki 75 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine amil nitrit (10.75 mL, 80 mmol) yarım saat boyunca damla damla ilave edildi. Çözelti 20 dakika karıştırıldıktan sonra keton bileşiği (*p*-H; *p*-CH_3; *p*-CI asetofenon) (77

mmol) 20 mL etanolde çözülerek 1 saat boyunca damla damla ilave edildi. Çözelti -5°C' de yarım saat daha karıştıktan buz banyosundan çıkarılarak oda sıcaklığına gelene kadar karışmaya devam ettirildi ve ardından 1 gece çökmeye bırakıldı. Oluşan koyu kırmızı renkli çökelek süzülerek dietil eter ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Elde edilen katı madde minimum miktarda suda çözülerek çözeltinin pH'sı asetik asit/HCI ile 4-5 civarına getirildi ve ürün çökmeye başladı. Çöken ürün süzülerek su ile yıkandı, kurutuldu ve ethanol:su (1:2) karışımında kristallendirildi (Uysal vd., 2007) (Şekil 3.1.)



R: -H; -CH_3; -Cl

Şekil 3.1. p- substitüe isonitrosoasetofenon bileşiklerinin sentezi

Isonitrosoasetofenon (H-INAP): $C_8H_7NO_2$, 149.15 g/mol. **Verim:** 78%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 124-126 °C. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3268 (-OH), 1676 (C=O), 1596 (C=N), 984 (N-O).

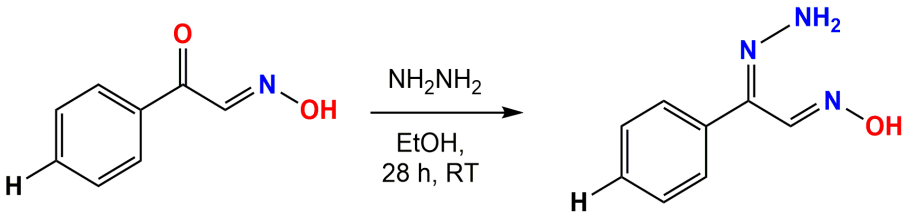
***p*-CH_3 isonitrosoasetofenon (Me-INAP):** $C_9H_9NO_2$, 163.18 g/mol. **Verim:** 76%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 85-88 °C. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3412 (-OH),1673 (C=O), 1595 (C=N), 960 (N-O).

***p*-CI isonitrosoasetofenon (CI-INAP):** $C_8H_6CINO_2$, 183.59 g/mol. **Verim:** 85%. **Renk:** Açık sarı. **Erime noktası:** 158 °C. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3412 (-OH), 1673 (C=O), 1595 (C=N), 960 (N-O).

3.3.2. p-substitüe isonitrosofenil hidrazinlerin sentezi

p-H isonitrosofenil hidrazin sentezi; *p*-H isonitrosoasetofenon (0.82 g, 5.47 mmol) etanol (15 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (1.10 mL, 22.68 mmol) ilave edilerek 28 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile etil asetat/hekzan (1:2) çözücü çifti kontrol edildi. Başlangıç maddesinin tükendiği görüldükten sonra saf su (35 mL) eklendi ve karışım 2 saat boyunca buz-aseton-tuz

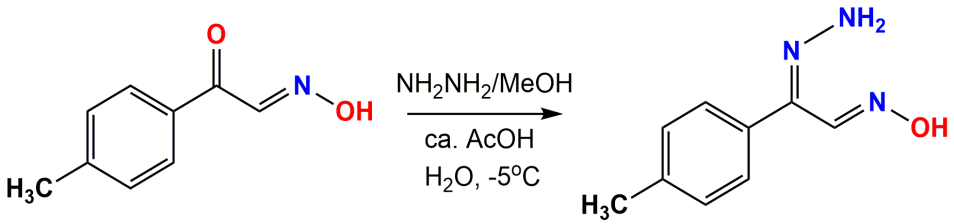
banyosunda (<-10 °C) bekletilerek ürünün çökmesi sağlandı. Çöken ürün süzüldü ve kurumaya bırakıldı (Coogan vd., 2015) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. *p*-H isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi

Isonitrosofenilhidrazin (H-INPH): $C_8H_9N_3O$, 163.18 g/mol. **Verim:** 90%. **Renk:** Beyaz. **Erime noktası:** 107-109 °C. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3300-2800 (-OH), 3232 (-NH_2), 1588 (N=C-C=N), 1018 (N-O).

p-CH_3 isonitrosofenil hidrazin sentezi; *p*-CH_3 isonitrosoasetofenonun (3.26 g, 20 mmol) 20 mL metanol içerisindeki çözeltisi tuz-buz banyosunda alındı ve -5°C'ye soğutuldu. Karışımın üzerine hidrazinhidratın (5.13 mL, 80 mmol) metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi ve 5 dakika boyunca karışmaya bırakıldı. Ardından üzerine katalitik miktarda (5-6 damla) asetik asit ilave edildi. Yarım saat buz banyosunda karıştıktan sonra oda sıcaklığına alındı ve 4 saat boyunca karışmaya bırakıldı. 4 saatin ardından karışım su ilave edilerek seyreltildi ve bir gece buzdolabında bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek bol su ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakıldı (Koçak vd., 2012) (Şekil 3.3.)

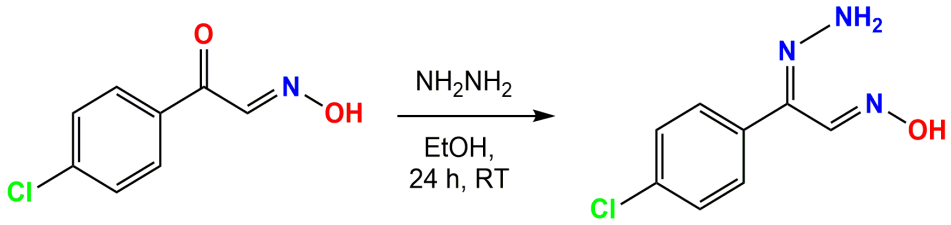


Şekil 3.3. *p*-CH_3 isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi

***p*-CH_3 isonitrosofenilhidrazin (Me-INPH):** $C_9H_{11}N_3O$, 177.21 g/mol. **Verim:** 56%. **Renk:** Krem. **Erime noktası:** 116-120 °C. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3277 (-NH_2), 3132-2971 (-OH), 1608 (N=C-C=N), 1020 (N-O),

p-CI isonitrosofenil hidrazin sentezi; *p*-CI isonitrosoasetofenon (1.85 g, 10.08 mmol) etanol (40 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine hidrazinhidrat (2.45 mL, 50.51 mmol) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile etil

asetat/hekzan (1:3) çözücü çifti kullanılarak kontrol edildi Başlangıç maddesinin tükendiği görüldükten sonra karışıma saf su (95 mL) eklendi ve bu sırada çöken ürün süzülerek kurumaya bırakıldı (Coogan vd., 2015) (Şekil 3.4.).

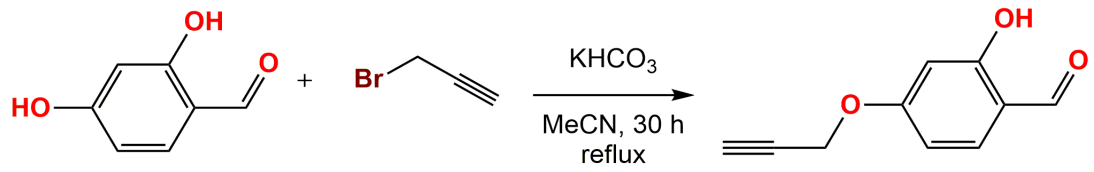


Şekil 3.4. *p*-CI isonitrosofenil hidrazin bileşiğinin sentezi

***p*-CI isonitrosofenilhidrazin (CI-INPH):** $C_8H_8ClN_3O$, 197.62 g/mol. **Verim:** 92%. **Renk:** Açık sarı. **Erime noktası:** 128-129 ^oC. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3281 (-NH_2), 3133-3038 (-OH), 1594 (N=C-C=N), 1024 (N-O).

3.3.3. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit sentezi

2,4-dihidroksibenzaldehit (1.38g, 10 mmol) 30 mL asetonitrilde çözülerek üzerine kuru $KHCO_3$ (1.0g, 10mmol) ilave edildi ve 45 dakika reflüks yapıldı. Daha sonra üzerine propargil bromür (1.78g, 15 mmol) ilave edilerek 30 saat reflüks yapıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile tespit edildikten sonra karışım oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Balon içerisinde geriye kalan siyah katı madde kloroform ve 3M HCl çözeltisi ile üç kez ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu birleştirilen organik fazlar susuz $NaSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra kahverengi renkli katı madde elde edildi. Elde edilen madde hekzan:etil asetat (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Selvarani vd., 2013; Güngör vd., 2020) (Şekil 3.5.).

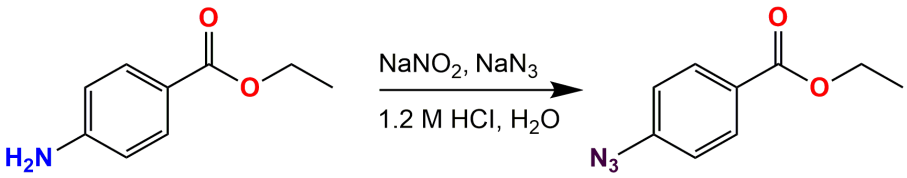


Şekil 3.5. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit bileşiğinin sentezi

4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (PBA): $C_{10}H_8O_3$, 176.17 g/mol. **Verim:** 47%. **Renk:** Beyaz. **Erime noktası:** 72-74 ºC. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3239 (OH), 2128 (-C≡CH), 1634 (C=O), 1453 $(C=C)_{aromatik}$, 1360 $(C-O)_{fenolik}$. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCI_3$) δ (ppm): 11.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

3.3.4. Azid türevi bileşiklerin sentezi

Etil 4-azido benzoat: Etil 4-amino benzoat (1.80 g, 11 mmol) 1.2 M HCI (44 mL) içerisinde çözüldü ve buz banyosunda 0 ºC'ye kadar soğutuldu. Karışan çözelti içerisine su (5 mL) içerisinde hazırlanmış $NaNO_2$ (0.90 g, 13 mmol) çözeltisi ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0 ºC'de karıştırıldı. Daha sonra üzerine suda (5 mL) hazırlanmış NaN_3 (1.06 g, 16.30 mmol) damla damla ilave edildi ve elde edilen karışım oda sıcaklığına alınarak 1 saat karıştırıldı. Elde edilen çözelti etil asetat (20 mL x 2) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildikten sonra $MgSO_4$ üzerine kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uçuruldu. Etil 4-azidobenzoat sarı renkli sıvı olarak elde edildi (Babin vd., 2021) (Şekil 3.6.).

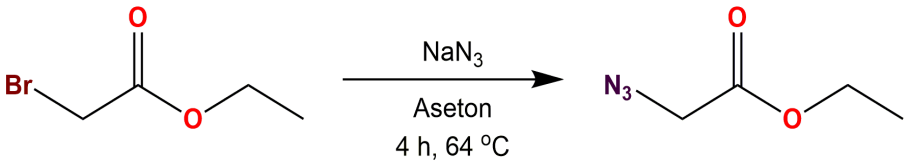


Şekil 3.6. Etil 4-azido benzoat bileşiğinin sentezi

Etil 4-azido benzoat (AZ^1): $C_9H_9N_3O_2$, 191.19 g/mol. **Verim:** 91%. **Renk:** Açık sarı. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 2120 (N_3), 1713 (C=O), 1265 (C-O). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCI_3$) δ (ppm): 8.03 (d, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 3H).

Etil 2-azido asetat: etil bromo asetat bileşiğinin (1.77 mL, 16 mmol) -5 ºC asetondaki (20 mL) çözeltisine, NaN_3 (2.60 g, 40 mmol) sudaki (15 mL) çözeltisi damla damla eklendikten sonra reaksiyon karışımı su banyosunda yaklaşık 63 ºC'de 4 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutularak diklorometan (6 x 5 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar sırası ile doygun $NaHCO_3$ (2 x 5 mL)

ve saf su (2 x 5 mL) ile yıkanarak susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Süzüntünün çözücüsü uzaklatırılarak ürün renksiz sıvı halde elde edildi (Zhang vd., 2011) (Şekil 3.7.).

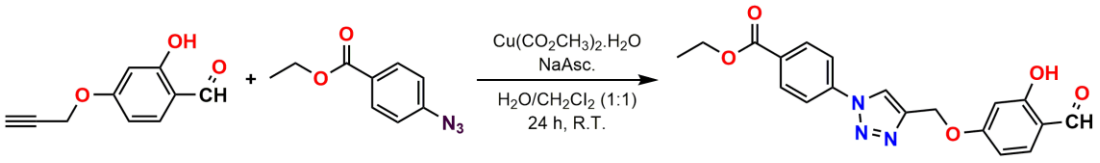


Şekil 3.7. Etil 2-azido asetat bileşiğinin sentezi

Etil 2-azido asetat (AZ^2): $C_4H_7N_3O_2$, 129.12 g/mol. **Verim:** 87%. **Renk:** Renksiz. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 2103 (N_3), 1740 (C=O), 1191 (C-O). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 4.19 (t, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H, -OC*H*$_2$-CH$_3$), 4.09 (s, 2H, N_3-C*H*$_2$-), 1.24 (t, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 3H, -C*H*$_3$).

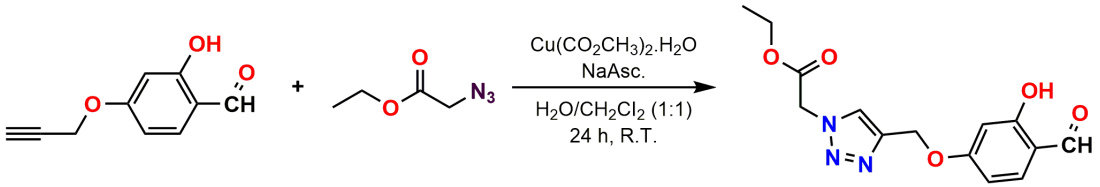
3.3.5. 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin sentezi

Etil 4-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (TZ^1) ve etil 2-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat (TZ^2) bileşiklerinin sentezi için 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (0.176 g, 1 mmol) ve azid türevi bileşiğin (1.20 mmol) 10 mL H_2O:DCM (1:1) içerisindeki çözeltisi üzerine sırasıyls 0.5 mL suda çözünmüş $Cu(CO_2CH_3)_2 \cdot H_2O$ (0.040 g, 0.20 mmol) ve 0.5 mL suda çözünmüş sodyum askorbat (0.079 g, 0.40 mmol) eklendi ve karışım 24 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. İTK ile başlangıç maddesinin kaybolduğu görüldükten sonra çözelti üzerine 10 mL DCM:H_2O (1:1) ilave edildi ve organik faz ayırma hunisi ile ayrıldı. Ayrılan organik faz bir defa saf su, üç defa 1 M EDTA ve iki defa doygun tuzlu su çözeltileri ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutularak süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı madde en az miktarda diklorometan ile çözüldü ve üzerine aşırı miktarda hekzan ilave edilerek 1,2,3-triazol türevi bileşik çöktürüldü. Çöken ürün az miktarda hekzan ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakıldı (Göktürk vd., 2021) (Şekil 3.8.-Şekil 3.9.).



Şekil 3.8. TZ[1] kodlu 1,2,3-triazol türevi bileşiğin sentezi

Etil 4-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (TZ[1]): $C_{19}H_{17}N_3O_5$, 367.36 g/mol. **Verim:** 88%. **Renk:** Beyaz. **Erime noktası:** 160-162 ºC. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3156 $(C\text{-}H)_{tz}$, 3121-2983 (Ar-H), 1235 (C-O), 1706 $(C{=}O)_{ester}$, 1653 $(C{=}O)_{aldehit}$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.49 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO_d6) δ (ppm): 191.54 (C=O), 165.27, 164.94, 163.40, 144.04 $(C4)_{tz}$, 140.09, 132.68, 131.39, 130.21, 123.74 (C5)tz, 120.47, 117.03, 108.22, 102.25, 61.79, 61.60, 14.60. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 62.12/62.11; H, 4.66/4.70; N, 11.44/11.40.



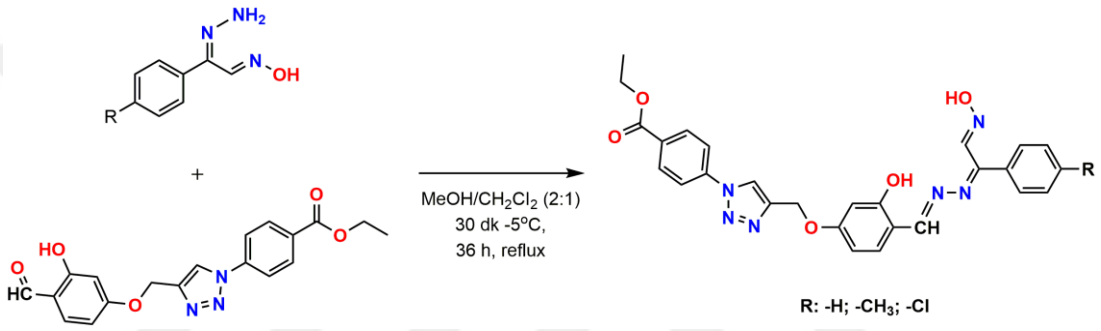
Şekil 3.9. TZ[2] kodlu 1,2,3-triazol türevi bileşiğin sentezi

etil 2-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat (TZ[2]): $C_{14}H_{15}N_3O_5$, 305.29 g/mol. **Verim:** 82%. **Renk:** Beyaz. **Erime noktası:** 82-83 ºC. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3126 $(C\text{-}H)_{tz}$, 3086-2831 (Ar-H), 1219 (C-O), 1744 $(C{=}O)_{ester}$, 1654 $(C{=}O)_{aldehit}$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.45 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 194.58 (C=O), 166.21, 165.26, 164.27, 143.27 $(C4)_{tz}$, 135.45, 124.60 $(C5)_{tz}$, 115.51, 108.54, 101.70, 62.56, 62.07, 50.93, 14.05. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 55.08/55.05; H, 4.95/4.91; N, 13.76/13.77.

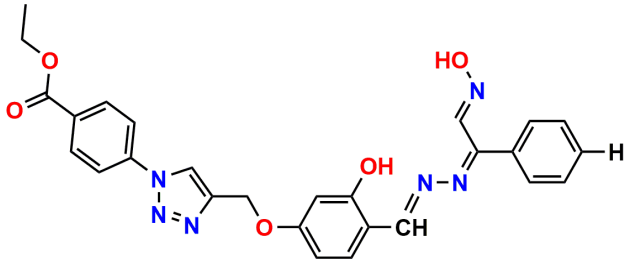
3.4. Schiff Bazı Ligandların Sentezi

3.4.1. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan schiff bazı ligandların sentezi

1,2,3-triazol türevi bileşik (0.10 mmol) diklorometan (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra -5 ^{o}C de buz banyosuna alındı ve üzerine metanol (10 mL) içerisinde çözülmüş *p*-substitüe isonitrosofenilhidrazin (0.11 mmol) damla damla ilave edildi. Çözelti 30 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 36 saat boyunca reflux altında karışmaya bırakıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü, az miktarda soğuk metanol ve dietileter ile yıkanarak kurutuldu (Şekil 3.10.).



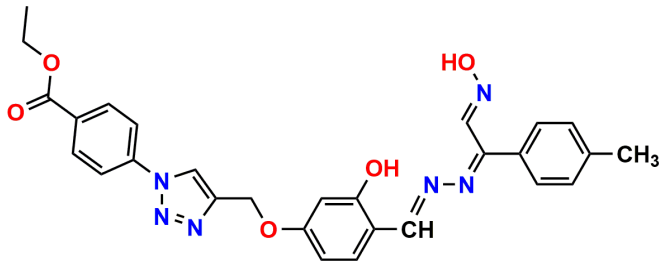
Şekil 3.10. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların sentezi



Şekil 3.11. L^{1} Schiff bazı ligandının yapısı

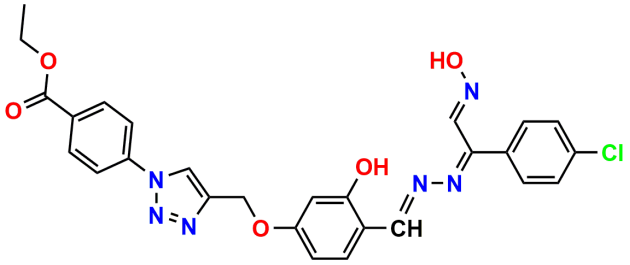
Etil 4-(4-((3-hidroksi-4-((E)-(((1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-feniletiliden) hidraziniliden)metil)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (L^{1}): $C_{27}H_{24}N_6O_5$, 512.53 g/mol. **Verim:** 76%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 202-204 ^{o}C. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 272, 313, 357. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3231 (N-OH), 3184 $(C\text{-}H)_{tz}$, 3060-2872 (Ar-H), 1705 $(C{=}O)_{ester}$, 1629-1599 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2

Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165.31, 162.77, 162.05, 161.18, 159.63, 144.28, 143.43, 140.11, 135.73, 132.92, 131.46, 130.65, 130.22, 129.62, 128.51, 123.69, 120.50, 112.79, 108.15, 102.33, 61.65, 61.63, 14.61. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 63.27/63.18; H, 4.72/4.70; N, 16.40/16.34.



Şekil 3.12. L^2 Schiff bazı ligandının yapısı

etil 4-(4-((3-hidroksi-4-((E)-(((1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-(p-tolil)etiliden) hidraziniliden)metil)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (L^2): $C_{28}H_{26}N_6O_5$, 526.55 g/mol. **Verim:** 84%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 202-205 ºC. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 272, 309, 361. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3279 (N-OH), 3156 (C-H)$_{tz}$, 3046-2850 (Ar-H), 1705 (C=O)$_{ester}$, 1625-1601 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.22 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 12.9, 8.2 Hz, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165.25, 162.71, 162.10, 161.23, 159.30, 144.27, 140.53, 140.09, 133.08, 132.84, 131.39, 130.14, 129.52, 129.10, 123.58, 120.36, 112.77, 108.07, 102.33, 61.69, 61.56, 21.44, 14.58. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 63.87/63.75; H, 4.98/4.92; N, 15.96/15.92.

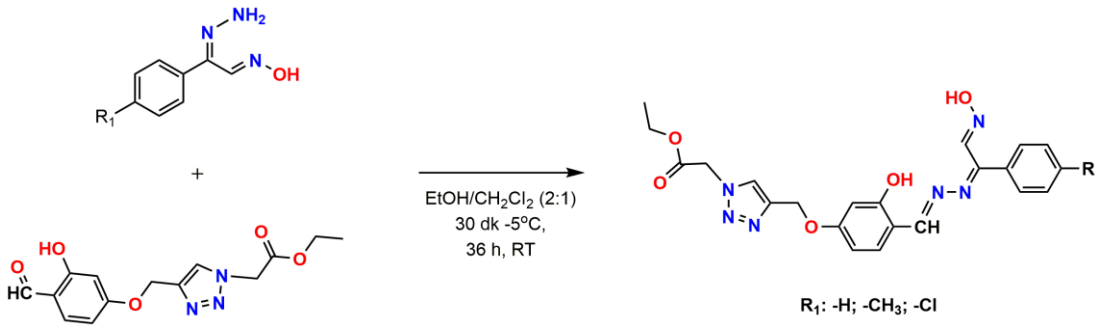


Şekil 3.13. L^3 Schiff bazı ligandının yapısı

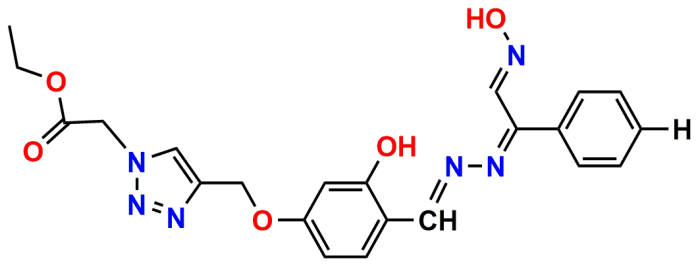
etil 4-(4-((4-((E)-(((1Z,2E)-1-(4-klorofenil)-2-(hidroksiimino)etiliden) hidraziniliden)metil)-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (L^3): $C_{27}H_{23}ClN_6O_5$, 546.97 g/mol. **Verim:** 80%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 214-215 ^oC. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 272, 313, 358. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3383 (N-OH), 3156 $(C\text{-}H)_{tz}$, 2995-2830 (Ar-H), 1712 $(C{=}O)_{ester}$, 1632-1604-1567 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165.27, 162.86, 162.21, 161.21, 158.45, 144.24, 143.18, 140.08, 135.42, 134.48, 132.86, 131.40, 131.38, 130.17, 128.56, 123.60, 120.41, 112.78, 108.15, 102.32, 61.66, 61.59, 14.58. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 59.29/59.30; H, 4.24/4.21; N, 15.37/15.28.

3.4.2. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan schiff bazı ligandların sentezi

1,2,3-triazol türevi bileşik (0.10 mmol) diklorometan (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra -5 ^oC de buz banyosuna alındı ve üzerine etanol (10 mL) içerisinde çözülmüş p-substitüe isonitrosofenilhidrazin (0.11 mmol) damla damla ilave edildi. Çözelti 30 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 36 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü, az miktarda soğuk metanol ve dietileter ile yıkanarak kurutuldu (Şekil 3.14.).

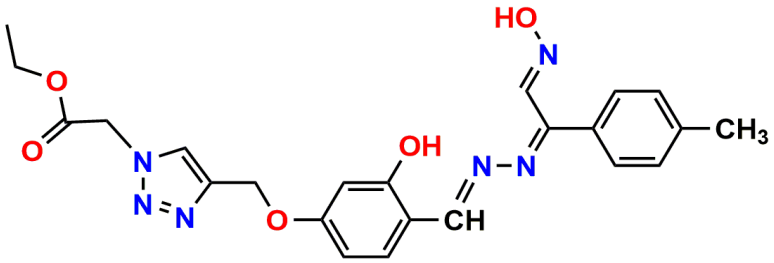


Şekil 3.14. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligandların sentezi



Şekil 3.15. L^4 Schiff bazı ligandının yapısı

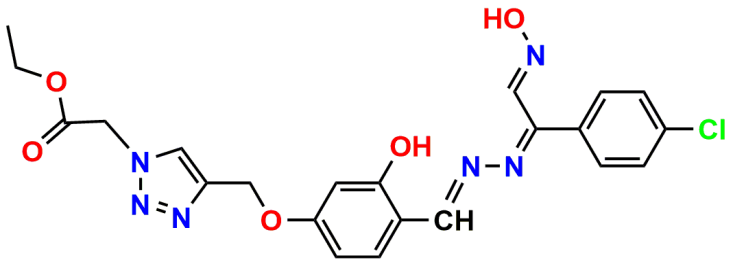
etil 2-(4-((3-hidroksi-4-((E)-(((1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-feniletiliden) hidraziniliden)metil)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat (L^4): $C_{22}H_{22}N_6O_5$, 450.46 g/mol. **Verim:** 40%. **Renk:** Açık sarı. **Erime noktası:** 144-146 °C. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 268, 313, 356. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3154 $(C\text{-}H)_{tz}$, 2995-2830 (Ar-H), 1749 $(C{=}O)_{ester}$, 1633-1606-1564 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 6.73 – 6.66 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 167.71, 162.90, 162.26, 161.25, 159.56, 143.42, 142.71, 135.76, 133.00, 130.62, 129.62, 128.49, 126.70, 112.62, 108.20, 102.26, 62.02, 61.69, 50.89, 14.43. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 58.66/58.64; H, 4.92/4.91; N, 18.66/18.54.



Şekil 3.16. L^5 Schiff bazı ligandının yapısı

etil 2-(4-((3-hidroksi-4-((E)-(((1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-(p-tolil)etiliden) hidraziniliden)metil)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat (L^5): $C_{23}H_{24}N_6O_5$, 464.48 g/mol. **Verim:** 76%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 155-160 °C. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 270, 311, 356. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3401 (N-OH), 3142 $(C\text{-}H)_{tz}$, 3105-2970 (Ar-H), 1731 $(C{=}O)_{ester}$, 1628-1609 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.20 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (t, *J* =

7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 167.70, 162.82, 162.13, 161.24, 159.29, 143.54, 142.70, 140.56, 133.06, 132.86, 129.51, 129.13, 126.69, 112.62, 108.16, 102.24, 62.01, 61.68, 50.88, 21.45, 14.43. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 59.48/59.45; H, 5.21/5.19; N, 18.09/18.01.



Şekil 3.17. L^6 Schiff bazı ligandının yapısı

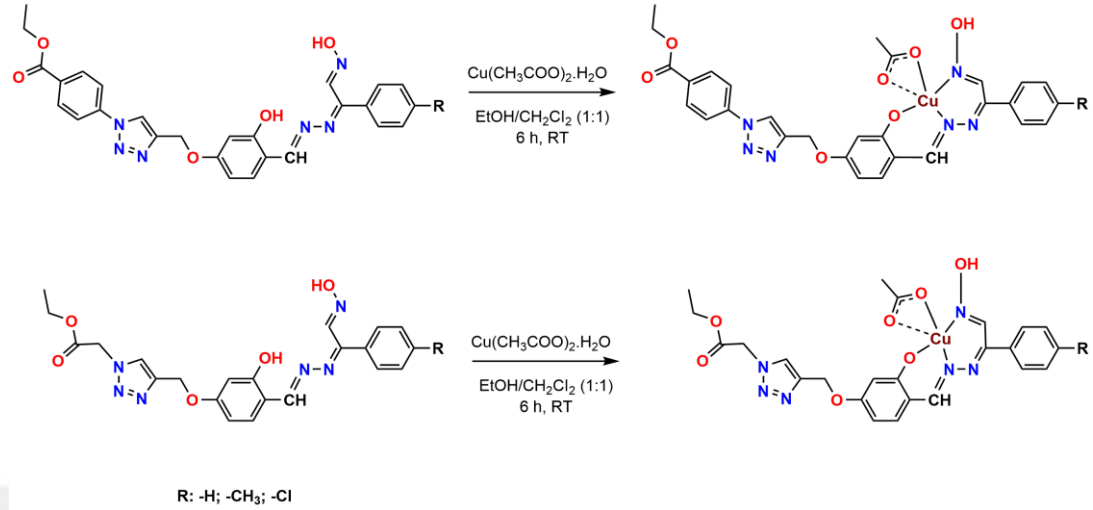
etil 2-(4-((4-((E)-(((1Z,2E)-1-(4-klorofenil)-2-(hidroksiimino)etiliden) hidraziniliden)metil)-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat (L^6): $C_{22}H_{21}ClN_6O_5$, 484.90 g/mol. **Verim:** 76%. **Renk:** Sarı. **Erime noktası:** 178-180 ^oC. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, DMF): 268, 315, 358. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3255 (N-OH), 3148 $(C\text{-}H)_{tz}$, 2978-2878 (Ar-H), 1742 $(C{=}O)_{ester}$, 1628-1608 (C=N). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.33 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C APT-NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 167.71, 162.99, 162.27, 161.23, 158.42, 143.18, 142.67, 135.40, 134.53, 132.81, 131.40, 128.59, 126.70, 112.63, 108.24, 102.24, 62.00, 61.68, 50.88, 14.44. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 54.49/54.35; H, 4.37/4.36; N, 17.33/17.25.

3.5. Metal Komplekslerinin Sentezi

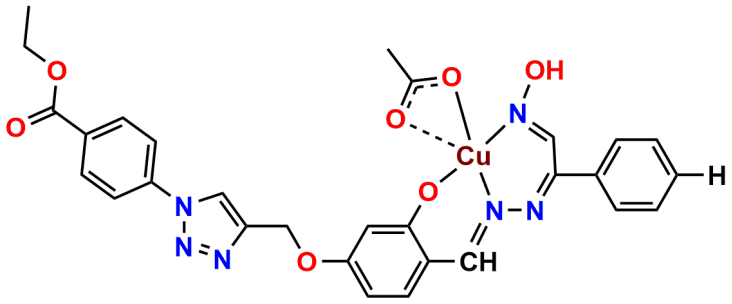
3.5.1. Cu(II) komplekslerinin sentezi

Schiff bazı ligandının (0.1 mmol) diklorometan (10 mL) içerisinde karışan çözeltisine etanol (10 mL) içerisinde hazırlanmış $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$ (0.1 mmol) damla damla

ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı ve süzüldü. Çözücü uçuruldu ve katı ürün su ve dietil eter ile yıkanarak kurumaya bırakıldı.

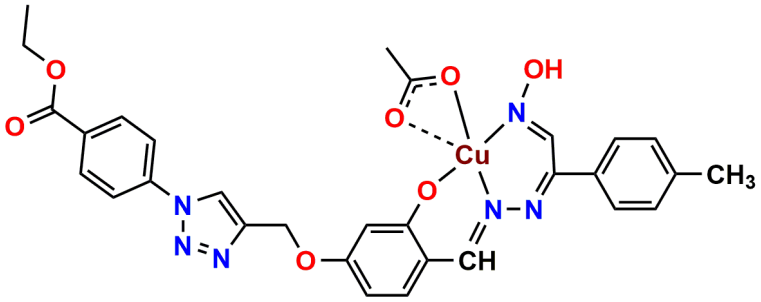


Şekil 3.18. Cu(II) komplekslerinin sentezi



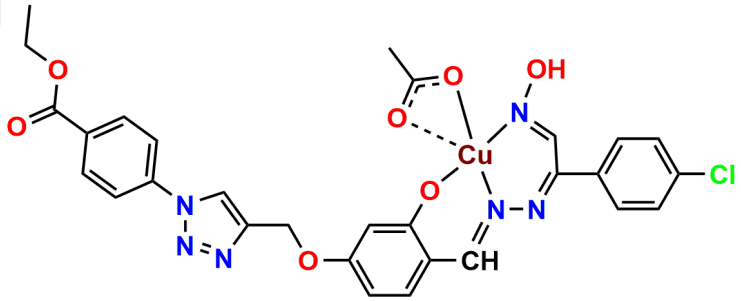
Şekil 3.19. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin yapısı

[Cu(L^1)OAc]: $C_{29}H_{26}CuN_6O_7$, 634.1080 g/mol. **Verim:** 65%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 237-238 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 54.93/54.85; H, 4.13/4.02; N, 13.25/13.29. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.78. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 275, 310, 361(sh), 470, 602. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3152 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1710 $(C{=}O)_{ester}$, 1607 (C=N), 1576 $(C{=}O)_{sym}$, 1417 $(C{=}O)_{asym}$. **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 634.108/634.504 $[M]^+$, 575.063/572.319 $[M\text{-}(CH_3COO)\text{-}3H]^+$



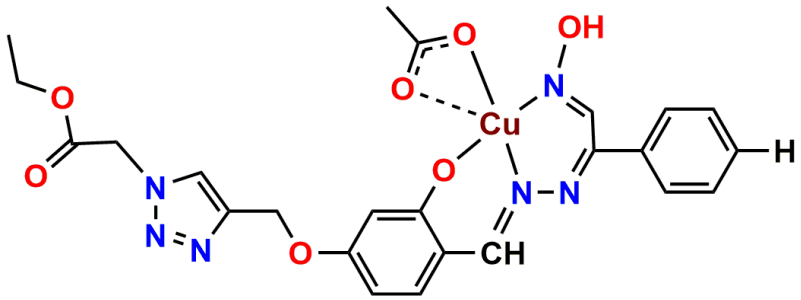
Şekil 3.20. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin yapısı

[Cu(L^2)OAc]: $C_{30}H_{28}CuN_6O_7$, 648.1350 g/mol. **Verim:** 52%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 268-270 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 55.59/54.48; H, 4.35/4.23; N, 12.97/13.05. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.90. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 276, 314, 360(sh), 467, 595. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3151 $(C\text{-}H)_{tz}$**,** 1711 $(C{=}O)_{ester}$, 1607 (C=N), 1568 $(C{=}O)_{sym}$, 1421 $(C{=}O)_{asym}$**. Kütle** (MALDI-TOF-MS**)** (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 648.135/648.963 $[M+H]^+$, 589.090/588.243 $[M\text{-}(CH_3COO)]^+$, 525.544/526.194 $[M\text{-}(CH_3COO)\text{-}Cu]^+$



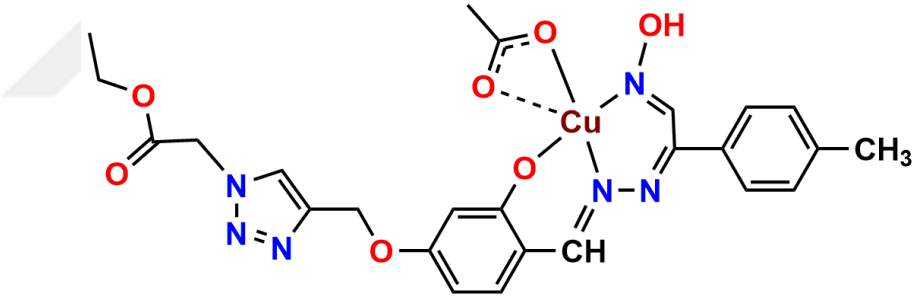
Şekil 3.21. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin yapısı

[Cu(L^3)OAc]: $C_{29}H_{25}ClCuN_6O_7$, 668.5500 g/mol. **Verim:** 76%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 255-259 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 52.10/52.18; H, 3.77/3.68; N, 12.57/12.60. **Molar iletkenlik** (Λ_M, $Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.83. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 275, 305, 364(sh), 467, 590. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3155 $(C\text{-}H)_{tz}$**,** 1714 $(C{=}O)_{ester}$, 1607 (C=N), 1569 $(C{=}O)_{sym}$, 1420 $(C{=}O)_{asym}$. **Kütle** (MALDI-TOF-MS**)** (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 668.549/669.971 $[M+H]^+$, 609.505/609.863 $[M\text{-}(CH_3COO)]^+$, 545.959/547.621 $[M+2H\text{-}(CH_3COO)\text{-}Cu]^+$



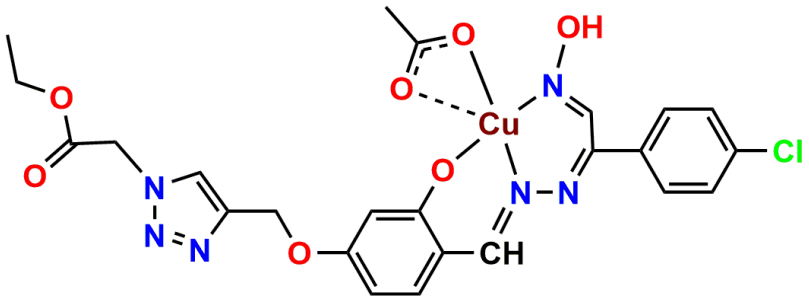
Şekil 3.22. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin yapısı

[Cu(L^4)OAc]: $C_{24}H_{24}CuN_6O_7$, 572.0370 g/mol. **Verim:** 68%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 187-190 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 50.39/50.41; H, 4.23/4.28; N, 14.69/14.65. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.81. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 271, 299, 378(sh), 416, 653. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3143 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1745 $(C{=}O)_{ester}$, 1606 (C=N), 1574 $(C{=}O)_{sym}$, 1417 $(C{=}O)_{asym}$. **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 572.037/572.945 $[M+H]^+$, 512.993/514.593 $[M\text{-}(CH_3COO)]^+$, 449.447/450.815 $[M+H\text{-}(CH_3COO)\text{-}Cu]^+$



Şekil 3.23. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin yapısı

[Cu(L^5)OAc]: $C_{25}H_{26}CuN_6O_7$, 586.0640 g/mol. **Verim:** 55%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 205-209 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 51.24/51.06; H, 4.47/4.45; N, 14.34/14.28. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.92. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 275, 310, 361(sh), 447, 600. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3149 $(C\text{-}H)_{trz}$, 1739 $(C{=}O)_{ester}$, 1610 (C=N), 1567 $(C{=}O)_{sym}$, 1417 $(C{=}O)_{asym}$. **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 586.064/588.243 $[M+2H]^+$, 527.020/528.873 $[M+2H\text{-}(CH_3COO)]^+$

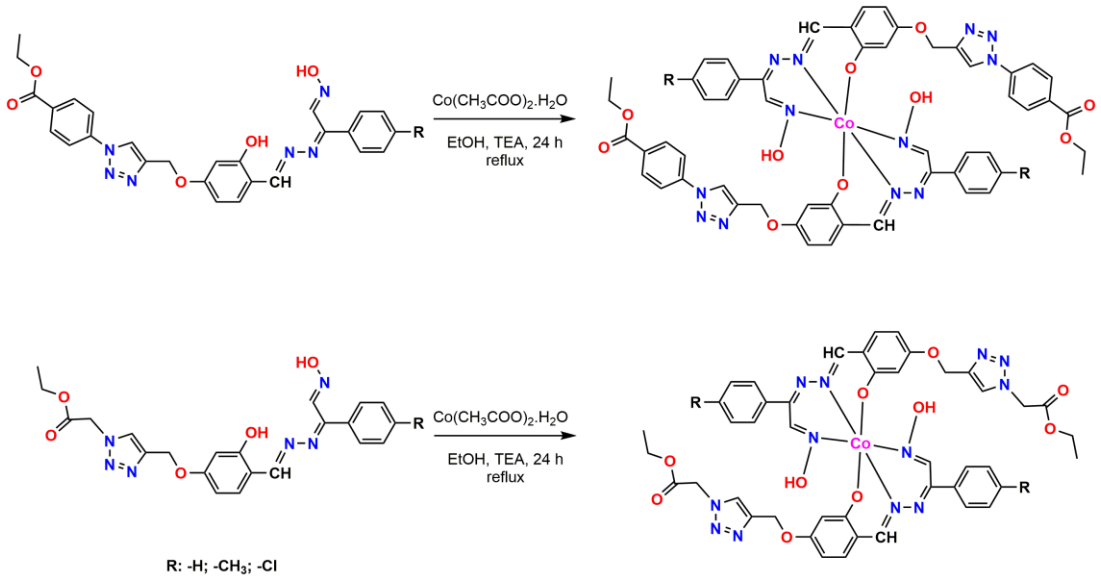


Şekil 3.24. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin yapısı

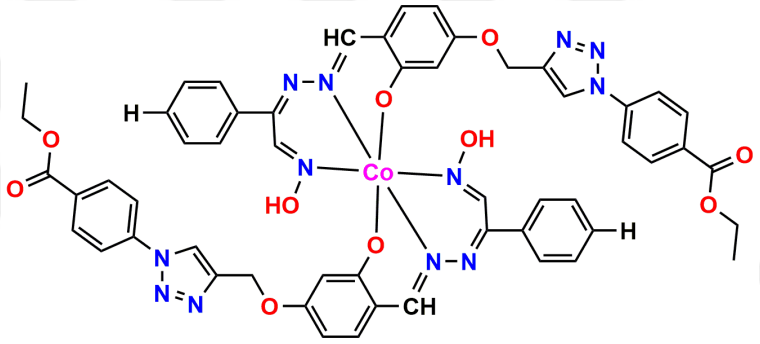
[Cu(L^6)OAc]: $C_{24}H_{23}ClCuN_6O_7$, 606.4790 g/mol. **Verim:** 67%. **Renk:** Kahverengi. **Erime noktası:** 198-202 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 47.53/47.50; H, 3.82/3.86; N, 13.86/13.91. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 13.16. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 1.86. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $5x10^{-5}$ M, DMF): 274, 311, 360(sh), 470, 594. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3154 $(C\text{-}H)_{trz}$, 1744 $(C{=}O)_{ester}$, 1613 (C=N), 1569 $(C{=}O)_{sym}$, 1412 $(C{=}O)_{asym}$. **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 606.479/606.731 $[M]^+$, 547.435/550.991 $[M\text{-}(CH_3COO)+3H]^+$.

3.5.2. Co(II) komplekslerinin sentezi

Schiff bazı ligandın (0.2 mmol) etanol (10 mL) içerisindeki karışan çözeltisine 2 mmol TEA ilavesinin ardından reaksiyon karışımına $Co(CH_3COO)_2.H_2O$ (0.1 mmol) katı halde ilave edildi. Elde edilen çözelti 24 saat refluks altında karışmaya bırakıldı ve bu sürenin sonunda karışım süzüldü. Ürün çökmesi halinde süzüldü, etanol ve dietileter ile yıkandıktan sonra 60 ^oC'de kurutuldu. Çökmediği durumda çözücü uçuruldu, elde edilen katı madde dietileter ile yıkandıktan sonra 60 ^oC'de kurutuldu.

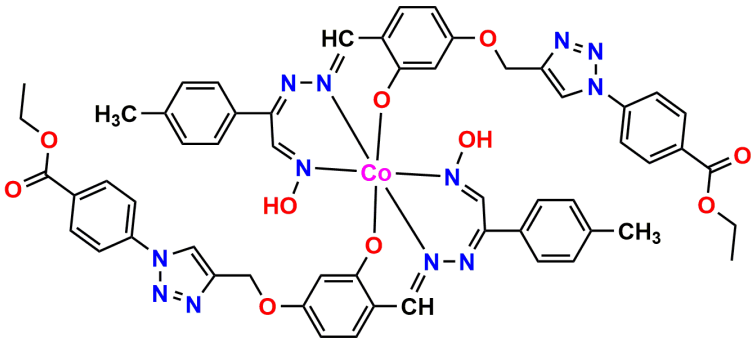


Şekil 3.25. Co(II) komplekslerinin sentezi



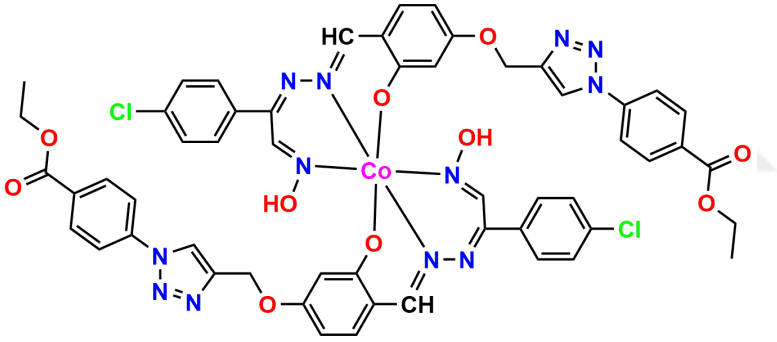
Şekil 3.26. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin yapısı

$[Co(L^1)_2]$: $C_{54}H_{46}CoN_{12}O_{10}$, 1081.969 g/mol. **Verim:** 73%. **Renk:** siyah-mor. **Erime noktası:** 210-212 °C. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 59.95/59.92; H, 4.29/4.30; N, 15.54/15.47. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 9.26. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.92. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 270, 362, 481. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3151 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1707 $(C{=}O)_{ester}$, 1605 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 1081.969/1081.866 $[M]^+$.



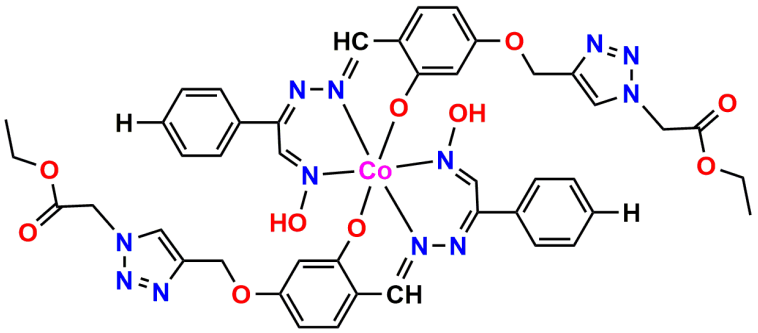
Şekil 3.27. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin yapısı

[Co(L^2)$_2$]: $C_{56}H_{50}CoN_{12}O_{10}$, 1110.023 g/mol. **Verim:** 81%. **Renk:** Siyah-mor. **Erime noktası:** 250-251 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 60.59/60.60; H, 4.54/4.55; N, 15.14/15.07. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 16.21. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.78. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 272, 367, 480. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3157 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1707 $(C{=}O)_{ester}$, 1605 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 1110.023/1111.050 $[M+H]^+$.



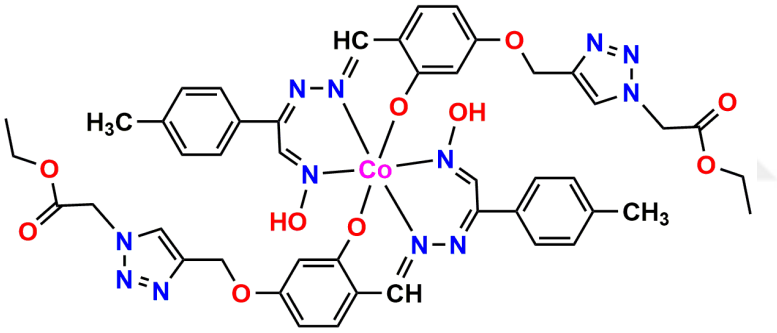
Şekil 3.28. [Co (L^3)$_2$] kompleksinin yapısı

[Co(L^3)$_2$]: $C_{54}H_{44}Cl_2CoN_{12}O_{10}$, 1150.853 g/mol. **Verim:** 79%. **Renk:** Siyah-mor. **Erime noktası:** 212-214 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 56.36/56.35; H, 3.85/3.82; N, 14.61/14.58. **Molar iletkenlik** (Λ_M, $Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 12.56. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.82. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 268, 361, 480. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3155 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1712 $(C{=}O)_{ester}$, 1602 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 1150.853/1151.296 $[M+H]^+$.



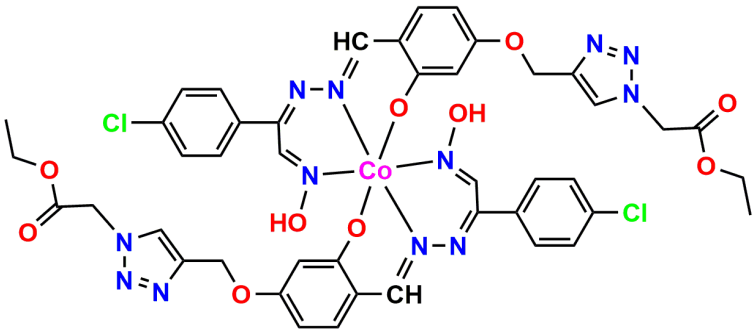
Şekil 3.29. [Co(L^4)$_2$] kompleksinin yapısı

[Co(L^4)$_2$]: $C_{44}H_{42}CoN_{12}O_{10}$, 957.827 g/mol. **Verim:** 62%. **Renk:** Siyah-mor. **Erime noktası:** 223-225 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 55.18/55.22; H, 4.42/4.46; N, 17.55/17.62. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 10.85. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.91. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 273, 305, 483. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3154 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1746 $(C{=}O)_{ester}$, 1604 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 957.827/959.827 $[M+2H]^+$.



Şekil 3.30. [Co(L^5)$_2$] kompleksinin yapısı

[Co(L^5)$_2$]: $C_{46}H_{46}CoN_{12}O_{10}$, 985.881 g/mol. **Verim:** 84%. **Renk:** Siyah-mor. **Erime noktası:** 218-220 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 56.04/56.12; H, 4.70/4.82; N, 17.05/17.08. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 11.27. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.86. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 273, 322, 480. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3148 $(C\text{-}H)_{tz}$, 1738 $(C{=}O)_{ester}$, 1606 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS) (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 985.881/986.112 $[M+H]^+$.



Şekil 3.31. [Co (L^6)$_2$] kompleksinin yapısı

[Co(L^6)$_2$]: $C_{44}H_{40}Cl_2CoN_{12}O_{10}$, 1026.711 g/mol. **Verim:** 78%. **Renk:** Siyah-mor. **Erime noktası:** 242-244 ^oC. **Elementel analiz** (hesaplanan/bulunan, %): C, 51.47/51.36; H, 3.93/3.98; N, 16.37/16.46. **Molar iletkenlik** ($Ohm^{-1}.cm^2.mol^{-1}$, DMF): 10.64. **Manyetik moment** (μ, B.M.): 4.94. **UV-Vis** (λ_{max}, nm, $2x10^{-5}$ M, DMF): 274, 314, 485. **FTIR** (ν, cm^{-1}): 3157 $(C-H)_{tz}$, 1746 $(C=O)_{ester}$, 1600 (C=N). **Kütle** (MALDI-TOF-MS**)** (hesaplanan/bulunan, *m/z*): 1026.721/1026.305 $[M]^+$.

3.6. X-ışını Kırınımı Yöntemi ile Yapıların Aydınlatılması

TZ^2 bileşiğinin metanol-diklorometan (1:1) karışımında oda sıcaklığında, L^2 ve L^4 ligandının DMF-eter difüzyon tekniği ile oda sıcaklığında, L^6 ligandının kloroform-etil asetat (10:1) karışımında +4 ^oC'de çözücünün yavaş buharlaşması ile, [Co(L^1)$_2$] kompleksinin ise DMF-Eter difüzyon yöntemi ile tek kristalleri elde edildi. Ligandın ve kompleksin elde edilen tek kristallerinin kristalografik verileri Bruker APEX II Quazar Three-circle X-ışını tek kristal kırınım cihazı kullanılarak toplandı. Molekül yapılarının çözümünde SHELXT 2018/2 (Sheldrick, 2015a) ve arıtımında ise SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2015b) paket bilgisayar programları kullanıldı. Molekül diyagramlarının çizimlerinde ORTEP-3 (Farrugia, 2012) ve paketlenme diyagramlarının çiziminde ise PLATON (Spek, 2020) programları kullanıldı.

3.7. DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması

Ligand ve komplekslerin CT-DNA bağlanma özelliklerinin UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisi ve viskozimetri yöntemleriyle incelenmesi sırasında 10 mM Tris-HCI (pH 7.4) tamponu kullanıldı. CT-DNA stok çözeltisi, CT-DNA'nın Tris-HCl tamponu içerisinde +4 ^{o}C'de 24 saat boyunca bekletilerek çözülmesiyle hazırlandı. Hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu, 260 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değeri ve CT-DNA sönüm katsayısı olan 6600 $M^{-1}cm^{-1}$ değeri kullanılarak hesaplandı. CT-DNA stok çözeltisinin A_{260}/A_{280} değerinin 1.80-2.00 aralığında olup olmadığı kontrol edilerek CT-DNA'nın RNA ya da protein kontaminasyonu içermediğini teyit edildi (Marmur, 1961).

CT-DNA bağlanma özellikleri incelencek olan ligand ve komplekslerin stok çözeltileri deneyden bir gün önce 1 mM derişimde DMF içerisinde hazırlandı. Deneyler sırasında ihtiyaç duyulan konsantrasyonlar stok çözeltinin 10 mM Tris-HCI (pH 7.4) ile seyreltilmesiyle elde edildi. Floresans spektroskopisi yöntemi ile yer değiştirme çalışmalarında ve viskozimetri çalışmalarında kullanılan EB, MG ve DAPI stok çözeltileri 1 mM derişimde saf su içerisinde hazırlandı ve karanlık ortamda +4 ^{o}C'de muhafaza edildi.

3.7.1. UV-Vis spektroskopi çalışmaları

Sentezlenen ligand veya komplekslerin 800 µL hacimde sabit derişimdeki çözeltisi üzerine artan konsantrasyonlarda CT-DNA ilavesi yapıldı. Her bir ilaveden sonra hafifçe karıştırılan çözelti 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra 200-800 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı. Elde edilen veriler kullanılarak bileşiklerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti K_b, Wolfe-Shimmer eşitliği (3.1.) kullanılarak hesaplandı (Wolfe vd., 1987).

$$\frac{[DNA]}{(\varepsilon_a-\varepsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b-\varepsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\varepsilon_b-\varepsilon_f)} \qquad (3.1.)$$

Bu eşitliğe göre her bir DNA konsantrasyonuna ([DNA]) karşı $[DNA]/(\varepsilon_a-\varepsilon_f)$ grafiği çizildi. Grafik kullanılarak elde edilen doğrunun eğimi $1/(\varepsilon_b-\varepsilon_f)$'yi, kesim noktası ise $1/K_b(\varepsilon_b-e_f)$ göstermektedir.

Bu iki değerin birbirine oranlanması ile bileşiklerin DNA bağlanma sabiti (K_b) hesaplandı. Eşitlikte yer alan ε_f, serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını, ε_b, DNA bağlı bileşiğin sönüm katsayısını, ε_a ise A/[bileşik]' yi ifade eder.

Her bir DNA ilavesi sonrasında bileşiklerin absorbans şiddetindeki değişim yüzde cinsinden aşağıdaki eşitlik (3.2.) kullanılarak hesaplandı.

$$\%H = \left[\frac{(A_i - A_s)}{A_i}\right] x\ 100 \qquad (3.2.)$$

Eşitlikte yer alan A_i, DNA eklenmeden önce bileşiğin absorbans değerini, A_s ise maksimum konsantrasyonda DNA ilave edildikten sonra bileşiğin absorbans değerini ifade eder.

3.7.2. Floresans spektroskopi çalışmaları

Floresans spektroskopi çalışmalarında sentezlenen bileşiklerin DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen EB, DNA'ya minor oluklardan bağlandığı bilinen DAPI ve DNA'ya majör oluktan bağlandığı bilinen MG ile yarışmalı yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi (Dash vd., 2015).

Yer değiştirme çalışmalarında 25 μM CT-DNA + 5 μM bağlanma ajanı içeren çözeltilere artan derişimlerde ligand/kompleks (0-150 μM) çözeltisi ilave edilerek her bir ilaveden sonra çözelti karışımı EB için 510 nm dalga boyunca uyarılarak 500-700 nm dalga boyu aralığında, MG için 633 nm dalga boyunda uyarılarak 660-800 nm dalga boyu aralığında ve DAPI için 358 nm dalga boyunca uyarılarak 350-600 nm dalga boyu aralığında emisyon spektrumları alındı.

Floresans spektroskopisi çalışmalarından elde edilen spektrumlardan, aşağıda verilen eşitlik (3.3.) kullanılarak K_{sv} (komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini belirten Stern-Volmer sabiti), her üç yer değiştirme deneyi için hesaplandı (Lakowicz ve Weber, 1973; Lee vd., 1993).

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q] \qquad (3.3.)$$

Eşitlikte verilen F_0; ortama ligand/kompleks eklenmeden önceki bağlanma ajanı+DNA çözeltilerinin floresans şiddetini, F; ortama ligand/kompleks eklendikten

sonraki bağlanma ajanı+DNA çözeltilerinin floresans şiddetini K_{sv}; Stern-Volmer sabitini ve [Q]; sönümleyicinin (ligandın/kompleksin) derişimini ifade eder. [Q] değerlerine karşı F_o/F değerleri grafiğe geçirilerek elde edilen doğrunun eğiminden K_{sv} değerleri hesaplanır (Karlin vd., 1987).

3.7.3. Viskozimetri ölçümleri

Viskozimetri çalışmaları Ubbelohde Viskozimetresi kullanılarak yapıldı. İlk olarak %5 DMF içeren 10 mM Tris-HCl tamponunun akış zamanı ölçüldü. Ardından 25 μM DNA içeren çözeltinin akış zamanı tespit edildi. Son olarak sabit derişimdeki CT-DNA (25 μM) üzerine artan konsantrasyonlarda (0-100 μM) ligand veya kompleks ve kontrol olarak EB/DAPI ilave edilerek bir seri CT-DNA+ligand veya kompleks çözeltisi hazırlandı ve akış zamanları digital kronometre ile ölçüldü. Elde edilen veriler kullanılarak aşağıdaki ifade (3.4.) uyarınca $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ – [Bileşik] eğrisi çizildi.

$$(\eta/\eta^0)^{1/3} - [ligand\ veya\ kompleks]/[DNA] \qquad (3.4.)$$

Eşitlikte yer alan η^0 serbest DNA'nın tampon içerisindeki viskozitesini, η ise ligand veya kompleksin farklı konsantrasyonlardaki ilavesi sonrasında elde edilen viskozite değerini ifade etmektedir. η değeri aşağıdaki eşitlik (3.5.) kullanılarak hesaplandı.

$$\eta = t - t_0/t_0 \qquad (3.5.)$$

Eşitlikte yer alan t_0 sadece tampon çözeltinin akış zamanını, t ise madde (önce DNA, ardından ligand veya kompleks) ilavesiyle değişen akış süresini ifade eder. Hesaplamaların sonunda oluşan grafik DNA+EB veya DAPI çözeltileri ile elde edilen grafikler ile karşılaştırılarak bileşiklerin DNA bağlanma türü yorumlandı (Sun vd., 2011).

3.8. DNA Kesme Aktivitelerinin Araştırılması

Sentezlenen ligand ve komplekslerin DNA kesme aktivtelerinin araştırılmasında stok pBR322 plazmid DNA (0.5 μg/μL) 5 mM Tris-HCI (pH 7.4) ile 1:1 oranında

seyreltilerek 0.25 µg/µL konsantrasyonda kullanıldı. Kesme aktivteleri incelencek olan ligand ve komplekslerin stok çözeltileri deneyden bir gün önce 1 mM derişimde DMF içerisinde hazırlandı. Deneyler sırasında ihtiyaç duyulan konsantrasyonlar stok çözeltinin 5 mM Tris-HCI (pH 7.4) ile seyreltilmesiyle elde edildi. Bileşiklerin DNA kesme aktiviteleri, reaksiyon karışımının 37 °C' de istenen süre boyunca inkübe edilmesi, ardından 3 µL 6x jel yükleme boyası (0.25% bromophenol blue, 0.25% cylene cyanol, 30% gliserol, 10 mmol EDTA) ilavesi sonrasında agaroz jel elektroforezinde yürütülmesi ile incelendi. 5 µL etidiyum bromür (10 mg/mL) içeren 0.8%'lik agaroz jelin hazırlanması ve elektroforezin yürütülmesinde 1X TBE (89 mM Tris-Borat ve 2 mM EDTA, pH 8.3) tamponu kullanıldı. Jelde yer alan her bir kuyucuğa 10 µL örnek yüklenerek 100 volt akımda 1 saat yürütüldü. Yürütme işleminin bitmesinin ardından jel içerisindeki DNA'lar fotoğraf makinesi eklentili transilüminatör kullanılarak UV ışık altında görüntülendi.

Bileşiklerin DNA kesme aktivitesine inkübasyon süresinin etkisinin belirlenmesi amacıyla reaksiyon şartlarının optimizasyonu çalışmaları yapıldı. Ön optimizasyon çalışmaları sonrasında uygun reaksiyon koşullarının; 1 µL plasmid DNA (0,25 µg/µL), x µL sentez ürünü (1 veya 5 mM bileşik DMF içerisinde çözülmüş) (x bileşiğin seçili konsantrasyonuna göre değişmektedir), 5 µL H_2O_2 (1.5 mM, oksidatif şartlarda kesme aktivitesinin çalışıldığı durumlarda kullanıldı) ve y µL Tris-HCI tamponu (toplam hacmi 30 µL' ye tamamlayacak şekilde) olmak üzere toplam 30 µL reaksiyon karışımından oluştuğu belirlendi. Uygun reaksiyon koşullarında hazırlanan karışım ligandlar için 200 µM, metal kompleksleri için 100 µM konsantrasyonlarda olmak üzere 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 saat boyunca inkübe edildi. Zamana bağlı kesme aktiviteleri yukarıda belirtilen elektroforez prosedürüne göre incelendi.

Bileşiklerin DNA kesme aktivitesine konsantrasyon etkisinin incelenmesi deneylerinde, uygun reaksiyon koşullarında artan konsantrasyonlarda sentez ürünü daha önce belirlenmiş optimum inkübasyon zamanı süresince plazmid DNA ile inkübe edildi. Konsantrasyona bağlı kesme aktiviteleri yukarıda belirtilen elektroforez prosedürüne göre incelendi.

Bileşiklerin DNA kesme mekanizmalarının incelenmesi deneylerinde, bileşikler daha önce belirlenen konsantrasyonda belirlenen inkübasyon süresi boyunca plazmid DNA ile çeşitli radikal süpürücüler varlığında inkübe edildi. Mekanizma çalışmalarında

DMSO (200 μM, hidroksil radikal süpürücü), KI (150 μM, süperoksit radikal süpürücü), NaN_3 (150 μM, singlet oksijen tutucu), katalaz (15 U, hidrojen peroksit tutucu) kullanıldı. DNA kesme aktivitesinde metal merkezin rolünü belirlemek için şelatlayıcı ajan olarak EDTA (200 μM) kullanıldı. Çeşitli indirgeyici ajanlar varlığında DNA kesme aktiviteleri yukarıda belirtilen elektroforez prosedürüne göre incelendi (Göktürk vd., 2022).

3.9. BSA Etkileşimlerinin Araştırılması

Ligand ve komplekslerin BSA bağlanma özelliklerinin UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi ve floresans spektroskopisi yöntemleriyle incelenmesi sırasında 10 mM Tris-HCI (pH 7.4) tamponu kullanıldı. BSA stok çözeltisi, BSA'nın Tris-HCl (pH 7.4) tamponu içerisinde +4 ºC'de 24 saat boyunca bekletilerek çözülmesiyle hazırlandı ve çalışılmak istenen konsantrasyon BSA stok çözeltisinin tampon çözelti ile seyreltilmesiyle elde edildi. Hazırlanan BSA çözeltisinin konsantrasyonu BSA'nın molekül kütlesi 66.500 g/mol alınarak hesaplandı.

BSA bağlanma özellikleri incelenecek olan ligand ve komplekslerin stok çözeltileri deneyden bir gün önce 1 mM derişimde DMF içerisinde hazırlandı. Deneyler sırasında ihtiyaç duyulan konsantrasyonlar stok çözeltinin 10 mM tris-HCI (pH 7.4) ile seyreltilmesiyle elde edildi.

3.9.1. UV-Vis spektroskopi çalışmaları

Sadece BSA'nın (10 μM) çözeltisi ile BSA'nın ligand/kompleks (10 μM) içeren çözeltisinin 200-400 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı (Guo vd., 2009).

3.9.2. Floresans spektroskopi çalışmaları

Sabit derişimdeki BSA (5 μM) çözeltisi üzerine farklı derişimlerde ligand çözeltisi (L^3 için 0-5 μM ve L^{1-2}, L^{4-6} için 0-10 μM) ve kompleks çözeltisi (0-10 μM) ilave ederek hazırlanan ligand/kompleks+BSA çözeltileri 280 nm dalga boyunda uyarılarak

floresans şiddetindeki değişimler 300-500 nm dalgaboyu aralığında kaydedildi. Elde edilen floresans sönümleme verileri ile aşağıda yer alan Stern-Volmer eşitliği (3.6.) kullanılarak bileşiklerin sönümleme mekanizmaları belirlendi.

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q] = 1 + K_q\tau_0[Q] \quad (3.6.)$$

Eşitlikte F, ölçüm yapılan dalga boyundaki floresans şiddetini, F_0, ortama ligand/kompleks ilave edilmeden önceki BSA'nın floresans şiddetini, [Q] ligand/kompleks derişimini, K_{sv} ise Stern-Volmer sönümleme sabitini, τ_0 ise proteinin sönümleyici madde yokken floresans ömrünü göstermektedir. Elde edilen veriler kullanılarak F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafiklerinin eğimlerinden K_{sv} ve K_q biyomoleküler sönümleme hız sabiti değerleri hesaplandı.

Literatüre göre, biyomolekül için τ_0 değeri, 10^{-8} s kabul edilmektedir (Wang vd., 2006) ve dinamik sönümleme için biyomoleküler sönüm sabiti olan K_q üst limitinin biyomoleküllerin varlığında 10^{10} $M^{-1}s^{-1}$ olduğu kabul edilmektedir (Guo vd., 2009). Biyomoleküller için çarpışmalı (dinamik) sönüm sabiti, K_q, maksimum değeri $2x10^{10}$ $M^{-1}s^{-1}$'dir.

Bileşiklerin BSA ile etkileşimleri sonucu floresans sönümleme mekanizması statik sönümleme olan bileşikler için aşağıdaki eşitlikten faydalanarak log[Q]'e karşılık log(F_0-F)/F değişimleri grafiğe geçirildi, ligandların/komplekslerin BSA'ya bağlanma sabitleri ve bağlanma bölgelerinin sayısı belirlendi (Guo vd., 2009).

$$\log[(F_0 - F)/F] = \log K_{bin} + n\log[Q] \quad (3.7.)$$

Eşitlikte yer alan K_{bin} ve n sırası ile bağlanma sabiti ve bağlanma bölgelerinin sayısını göstermektedir. Gibbs serbest enerji değeri (ΔG) ise aşağıdaki eşitlik (3.8.) kullanılarak hesaplandı. Formülde yer alan R değeri 8.314 j/K.mol, T ise 298 ^oK alınmıştır.

$$\Delta G = -RTlnK_{bin} \quad (3.8.)$$

3.9.3. FRET analizi

Ligand ve metal komplekslerinin Förster rezonans enerji transferi çalışmalarında, BSA ve BSA+ligand/kompleks içeren çözeltiler hazırlandı ([BSA]=[Ligand/kompleks]=5 μM). Tek başına BSA'nın 280 nm de uyarılmış emisyon spektrumu ve tek başına ligandların/komplekslerin 200-500 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı.

BSA'nın emisyon spektrumu ile ligandların/komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları arasındaki örtüşen kısmın alanını veren J değerleri spektroskopik veriler ve aşağıdaki eşitlik (3.9.) kullanılarak hesaplandı.

$$\mathrm{J} = \sum F(\lambda)\,.\,\varepsilon(\lambda).\lambda 4.\Delta\lambda / \sum F(\lambda).\Delta\lambda \qquad (3.9.)$$

R_0 enerji transfer verimliliğin %50'sinin gerçekleştiği durumdaki Förster mesafesi ise aşağıdaki eşitlik (3.10.) kullanılarak hesaplandı.

$$R_0 = 0.2108(K^2.\phi.\mathrm{J}.N^{-4})^{1/6} \qquad (3.10.)$$

Hesaplanan J ve R_0 değerleri kullanılarak komplekslerin enerji transfer verimliliği (E) ve enerji transferinin gerçekleştiği mesafe (r) değerleri ise aşağıdaki eşitlik (3.11.) yardımıyla bulundu.

$$\mathrm{E} = 1 - (F/F_0) = R_0^6/(R_0^6 + r^6) \qquad (3.11.)$$

Eşitliklerde yer alan R_0 enerji transfer verimliliğinin %50'sinin gerçekleştiği durumdaki förster mesafesini, r parametresi ise enerji transferin gerçekleştiği mesafeyi, F(λ) BSA'nın floresans şiddetini, ε(λ) ligandın/kompleksin molar sönüm katsayısını, J, BSA ve ligand/kompleks arasındaki örtüşen kısmın alanını, ϕ parametresi çözelti ortamında ligand/kompleks bulunmadığı durumda BSA'nın kuantum verimini, K^2 ligand/kompleks ve BSA'ya ait geçiş dipollerini ve N ortamın kırılma indisini ifade etmektedir. Eşitlikte yer alan, kuantum verimi (ϕ) BSA için 0.118, K^2= 2/3, kırılma indisi N ise 1.336 olarak alındı (Lakowicz 1983).

3.10. Topoizomeraz IIα İnhibisyon Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen ligand ve komplekslerin topoizomeraz inhibisyon aktivitelerinin araştırılmasında TopoGen firmasından temin edilen TopoIIα drug screening kit kullanılarak deneyler üretici firma tarafından verilen protokole ve literatüre uygun olarak yapıldı (Yao vd., 2015; He vd., 2015). Deneyler öncesinde enzim aktivitesini belirlemek amacıyla 1-6 ünite enzim aralığında kDNA varlığında titrasyon yapılarak kullanılması gereken enzim miktarı belirlendi. Deneylerde topoizomeraz IIα enzimi için pozitif inhibitör olarak 25 µM etoposit kullanıldı.

Topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri incelencek olan ligand ve komplekslerin stok çözeltileri deneyden bir gün önce 1 mM derişimde DMF içerisinde hazırlandı. Deneyler sırasında ihtiyaç duyulan konsantrasyonlar stok çözeltinin reaksiyon ortamında seyreltilmesiyle elde edildi.

3.10.1. Topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi

Ligand ve komplekslerin topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri üç farklı madde konsantrasyonunda (5, 10, 25 µM) incelendi. Reaksiyon tamponu (5X) stabil olmadığı için her deney öncesinde taze olarak tampon A (0.5 M Tris-HCl (pH 8.0), 1.50 M NaCl, 100 mM $MgCl_2$, 5 mM Dithiothreitol, 300 µg BSA/mL) ve tampon B'nin (steril saf su içerisinde 20 mM ATP) nin 1:1 oranında istenen miktarda karıştırılmasıyla elde edildi ve tamamı kullanıldı. Pozitif kontrol olarak kullanılan etopositin DMSO'da hazırlanmış 10 mM stok çözeltisi tampon çözelti ile (10 mM Tris-HCI, pH 7.5) 1 mM kosantrasyona seyreltildi ve reaksiyon ortamında stok olarak 1 mM çözeltisi kullanıldı.

Topoizomeraz inhibisyon aktiviteleri saf su (x µL, son hacim 20 µL olacak şekilde tamamlanır), 4 µL reaksiyon tamponu (5X), 1 uL kDNA (0.2 µg), ligand/kompleks (x µL, istenen konsantrasyonda ilave edilir.), 2 uL topoizomeraz IIα (1 U/µL) enziminde oluşan reaksiyon karışımının 30 dakika boyunca 37ºC' de inkübe edilmesiyle incelendi. Reaksiyon 2 µL %10 SDS ilavesiyle durduruldu. 2 µL yükleme tamponu (0.25% bromfenol mavisi ve 50% gliserol) ilavesinden sonra örnekler etidiyum bromür (0.5 µg/ml) içeren %1'lik agaroz jelde 40 mM Tris-Borat ve 1 mM EDTA (pH 8.0) içerisinde 100 voltta ve 30 dakika yürütüldü. Örnekler jelde yürüdükten sonra jel

elektroforez tankından dışarı alındı ve 20 dakika boyunca saf su içerisinde boya giderimi yapıldı. Bu işlemin ardından jel ultraviyole ışık altında fotoğraflandı (Shi vd., 2011).

3.10.2. Topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarının belirlenmesi

Sentezlenen ligandların ve komplekslerin topoizomeraz inhibisyon mekanizmalarını belirlemek amacıyla bölüm 3.10.1'de anlatılan protokole ek olarak 2 µL 10% SDS ile durduran reaksiyon ortamına jel yükleme boyası ilave edilmeyip onun yerine 4 µL proteinaz K (50 µg/mL) ilave edildi ve inkübasyona 15 dakika daha devam edildi, bu sürenin sonunda 2 µL yükleme tamponu (0.25% bromfenol mavisi ve 50% gliserol) ilavesi yapıldı ve jel yürütme protokolü benzer şekilde uygulandı.

3.11. Sitotoksik Aktivitelerin Belirlenmesi

Sentezlenen ligand ve komplekslerin antikanser aktivitelerinin belirlenmesinde kanser hücre hatları olarak, Caco2 kolon kanseri, MDA-MB-231 meme kanseri, LNCaP prostat kanseri ve sağlıklı hücre hattı olarak HEK-293 embriyonik böbrek hücre hattı kullanıldı.

Hücreler penisilin G (100 U/mL), streptomisin (100 µg/ml), L-glutamin ve 10% heat-inactivated fetal bovine serumla (FBS) zenginleştirilmiş Dulbecco's modified Eagle (DMEM) besi ortamında 37 ^{0}C'de %5 CO_2 ve %95 nem içeren etüvde kültüre edildi.

3.11.1. MTT metodu

Bileşiklerin sitotoksik dozları MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) sitotoksisite testi ile belirlendi.

MTT testi için 96 kuyucuklu plaklara 200 µl besiyeri içinde $5x10^3$ hücre/kuyucuk (3 tekrarlı) olacak şekilde Caco2, MDA-MB-231, LNCaP kanser hücre hatları ve HEK-293 sağlıklı hücre hattı ekildi. Pozitif kontrol olarak cisplatin ve etoposit kullanıldı. 24 saat sonunda hücreler farklı dozlarda ligand/kompleksler muamele edildi.

24, 48, 72 saat inkübasyon sonunda her kuyucuğa 20 µl MTT ilave edildi ve 3 saat süreyle 37 ^{0}C' de etüvde inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kuyucuklardaki tüm besiyerleri boşaltıldıktan sonra kuyucuklara 100 µl DMSO eklendi ve 20 dakika sonunda oluşan renk şiddeti ELISA Plate Reader'da 540 nm'de ölçüldü. Bu absorbsiyon değerleri kullanılarak kontrol grubuna göre karşılaştırılıp %50 öldüren konsantrasyonu (inhibisyon konsantrasyonu, IC_{50}) belirlendi. Deneyler üçlü tekrar şeklinde gerçekleştirildi.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında Schiff bazı ligandın oksim ucunu oluşturan 3 farklı isonitrosoasetofenon (H-INAP, Me-INAP, CI-INAP) ve daha sonra bunların hidrazin türevleri olan isonitrosofenil hidrazinler (H-INPH, Me-INPH, CI-INPH) sentezlendi.

Ligandlarda yer alan 1,2,3-triazol gruplarının sentezi için ilk önce 2,4-dihidroksibenzaldehit bileşiği bazik ortamda yürütülen reaksiyon ile para poziyonundan propargillendi ve bileşik (PBA) kolon kromatografisi ile saflaşlaştırıldı.

Amin ve halojen taşıyan bileşiklerden zayıf asidik ortamda NaN_3 ile azid türevi bileşikler (AZ^1, AZ^2) elde edildi. Elde edilen bileşikler saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanıldı. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (PBA) bileşiği ve azid türevi bileşiklerin Cu(I) katalizörlüğünde yürütülen klik reaksiyonu ile iki farklı 1,2,3-triazol türevi bileşik (TZ^1, TZ^2) sentezlendi.

Elde edilen 1,2,3-triazol bileşikler ile isonitrosofenil hidrazinlerin (H-INPH, Me-INPH, CI-INPH) Schiff bazı reaksiyonu sonucunda altı Schiff bazı ligand (L^{1-6}) sentezlendi.

Son olarak elde edilen Schiff bazı ligandların Co(II) ve Cu(II) kompleksleri sentezlendi.

Literatürde yer alan bileşiklerin karakterizasyonu FTIR ve erime noktası tayini ile gerçekleştirilirken, literatürde yer almayan bileşiklerin karakterizasyonları FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (decoupled/APT), Kütle (MALDI-TOF-MS), elementel analiz, Uv-Vis, manyetik moment, molar iletkenlik ve tek kristali elde edilen bileşikleri için X-ışını kırınım analizleri ile yapıldı ve elde edilen verilere dayanarak yapısal formüller önerildi.

Tez kapsamında sentezlenen Schiff bazı ligandlar ve metal komplekslerinin DNA etkileşimleri (DNA bağlanma, DNA kesme), BSA bağlanma aktiviteleri, topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri ve mekanizmaları ile meme, prostat, kolon kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri (MTT) incelendi. Tez boyunca sentezlenen bileşikler çizelge 4.1.'de verildi.

Çizelge 4.1. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşikler

Kısaltma	Sentezlenen Bileşiğin Tanımı
H-INAP	p-H isonitrosoasetofenon
Me-INAP	p-CH_3 isonitrosoasetofenon
CI-INAP	p-CI isonitrosoasetofenon
H-INPH	p-H isonitrosofenilhidrazin
Me-INPH	p-CH_3 isonitrosofenilhidrazin
CI-INPH	p-CI isonitrosofenilhidrazin
PBA	4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit
AZ^1	Etil 4-azido benzoat
AZ^2	Etil 2-azido asetat
TZ^1	Etil 4-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat
TZ^2	Etil 2-(4-((4-formil-3-hidroksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)asetat
L^1	Oksim ucunda p-H ve 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligand
L^2	Oksim ucunda p-CH_3 ve 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligand
L^3	Oksim ucunda p-CI ve 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligand
L^4	Oksim ucunda p-H ve 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligand
L^5	Oksim ucunda p-CH_3 ve 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligand
L^6	Oksim ucunda p-CI ve 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligand
$[Co(L^1)_2]$	L^1 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Co(L^2)_2]$	L^2 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Co(L^3)_2]$	L^3 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Co(L^4)_2]$	L^4 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Co(L^5)_2]$	L^5 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Co(L^6)_2]$	L^6 Schiff bazı ligandının Co(II) kompleksi
$[Cu(L^1)OAc]$	L^1 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi
$[Cu(L^2)OAc]$	L^2 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi
$[Cu(L^3)OAc]$	L^3 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi
$[Cu(L^4)OAc]$	L^4 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi
$[Cu(L^5)OAc]$	L^5 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi
$[Cu(L^6)OAc]$	L^6 Schiff bazı ligandının Cu(II) kompleksi

4.1. Başlangıç Maddelerinin ve Ligandların Yapılarının Aydınlatılması

4.1.1. Fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen başlangıç maddelerinin ve Schiff bazı ligandların molekül kütlesi, elementel analiz sonuçları, erime noktaları, renkleri ve verim yüzdeleri çizelge 4.2.'te verildi.

Çizelge 4.2. Başlangıç maddelerinin ve ligandların fiziksel özellikleri

Bileşik	Molekül Kütlesi (g/mol)	%C	%H	%N	E.N. (°C)	Renk	% Verim
H-INAP	149.15	-	-	-	124-126	Sarı	78
Me-INAP	163.18	-	-	-	85-88	Sarı	76
CI-INAP	183.59	-	-	-	158	Açık Sarı	85
H-INPH	163.18	-	-	-	107-109	Beyaz	90
Me-INPH	177.21	-	-	-	116-120	Krem	56
CI-INPH	197.62	-	-	-	128-129	Açık Sarı	92
PBA	176.17	-	-	-	72-74	Beyaz	47
AZ^1	191.19	-	-	-	-	Açık Sarı	91
AZ^2	129.12	-	-	-	-	Renksiz	87
TZ^1	367.36	62.11 (62.12)	4.70 (4.66)	11.40 (11.44)	160-162	Beyaz	88
TZ^2	305.29	55.05 (55.08)	4.91 (4.95)	13.77 (13.76)	82-83	Beyaz	82
L^1	512.53	63.18 (63.27)	4.70 (4.72)	16.34 (16.40)	202-204	Sarı	76
L^2	526.55	63.75 (63.87)	4.92 (4.98)	15.92 (15.96)	202-205	Sarı	84
L^3	546.97	59.30 (59.29)	4.21 (4.24)	15.28 (15.37)	214-215	Sarı	80
L^4	450.46	58.64 (58.66)	4.91 (4.92)	18.54 (18.66)	144-146	Sarı	40
L^5	464.48	59.45 (59.48)	5.19 (5.21)	18.01 (18.09)	155-160	Sarı	76
L^6	484.90	54.35 (54.49)	4.36 (4.37)	17.25 (17.33)	178-180	Sarı	76

*Elementel analiz için hesaplanan değerler parantez içerisinde verildi.

Schiff bazı ligandların sentezlenebilmesi için ikisi orijinal olan onbir adet başlangıç maddesi sentezlendi. Daha önce literatürde raporlanmış bileşikler olan H-INAP, Me-INAP, CI-INAP, H-INPH, Me-INPH, CI-INPH, PBA, AZ^1 ve AZ^2 için karakterizasyon erime noktalarının, IR spektrumlarının ve/veya ^{1}H-NMR sonuçlarının literatürde verilen değerler ile karşılaştırılması yoluyla yapıldı.

Sentezlenen Schiff bazı ligandların reaksiyon verimleri %40-84 aralığında bulundu. Sentezlenen orijinal başlangıç maddeleri (TZ^1, TZ^2) ve Schiff bazı ligandların

elementel analiz (C, H, N) sonuçları hesaplanan değerlere yakın ve hedeflenen yapılar ile uyumlu bulundu.

4.1.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç maddelerinin ve Schiff bazı ligandların FTIR spektrumları ATR ile alındı. Bileşiklere ait FTIR verileri materyal metot bölümünde verildi.

İsonitrosoasetofenon türevi bileşiklerin IR spektrumları (Ek 1-3) incelendiğinde maddelerin yapısında bulunan -OH titreşim bandı yaklaşık 3200 cm^{-1}'' de gözlenirken ν(C=O) amid-I gerilme titreşimleri ise ortalama 1673 cm^{-1}'' de şiddetli bir pik olarak ortaya çıktı. Oksim yapısının oluştuğunun kanıtı niteliğinde ortaya çıkan yeni azometin ν(C=N) titreşim bantları H-INAP, Me-INAP, CI-INAP bileşikleri için sırasıyla 1596, 1595 ve 1588 cm^{-1}'' de gözlendi. Oksimlerdeki bir diğer titreşim olan ν(N-O) gerilme titreşimleri 960 ile 984 cm^{-1} aralığında ortaya çıktı.

p-sübstitüe isonitrosoasetofenon bileşiklerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu ile elde edilen p-sübstitüe isonitrosofenil hidrazinlerin FTIR spektrumları (Ek 4-6) incelendiğinde başlangıç maddeleri olan H-INAP, Me-INAP ve CI-INAP için 1676, 1673, ve 1674 cm^{-1}''de görülen ν(C=O) titreşim bantlarının kaybolduğu ve bu bantlar yerine H-INPH, Me-INPH ve CI-INPH için sırasıyla 1588, 1608 ve 1594 cm^{-1}''de azometin grubuna ait titreşim bantlarının geldiği görüldü. Ayrıca 3230 cm^{-1} civarında ν(NH_2) titreşim bantları ortaya çıktı. IR spektrumlarındaki bu değişimler isonitroasetofenon bileşiklerinin hidrazin hidrat ile karbonil grubu üzerinden reaksiyona girdiğini ve isonitrosofenil hidrazinleri oluşturduğunu gösterdi.

Yapılara ait diğer titreşim bantları çizelge 4.3.'de verilmiş olup elde edilen veriler literatür ile uyumludur (Usluer ve Güp, 2007; Uysal vd., 2007).

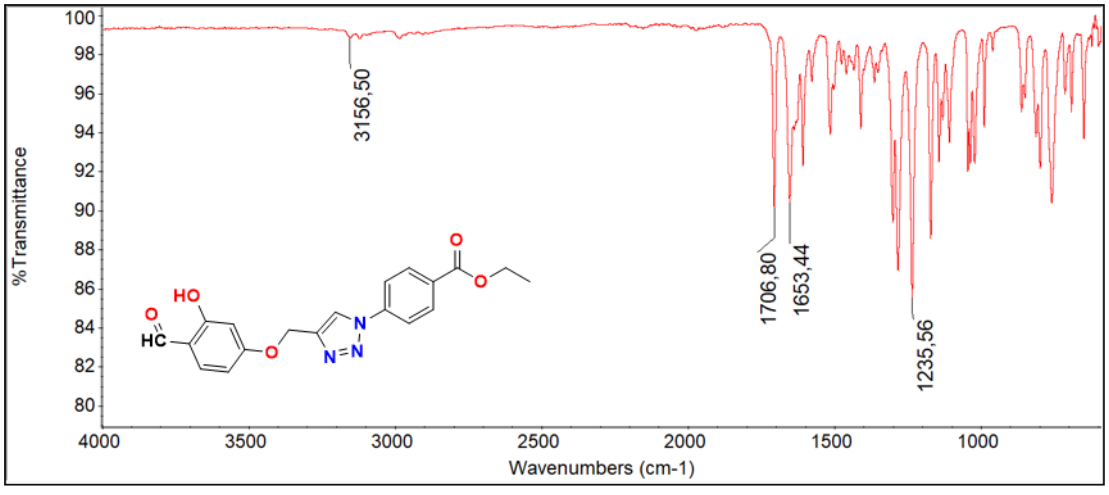
Çizelge 4.3. INAP ve INPH türevi bileşiklerin seçilmiş IR spektrum verileri

Bileşik	ν(-NH_2)	ν(-OH)	ν(C=O)	ν(-C=N-)	ν(N-O)
H-INAP	-	3268	1676	1596	984
Me-INAP	-	3412	1673	1595	960
CI-INAP	-	3224	1674	1588	973
H-INPH	3232	3300-2800	-	1588	1018
Me-INPH	3277	3132-2971	-	1608	1020
CI-INPH	3281	3133-3038	-	1594	1024

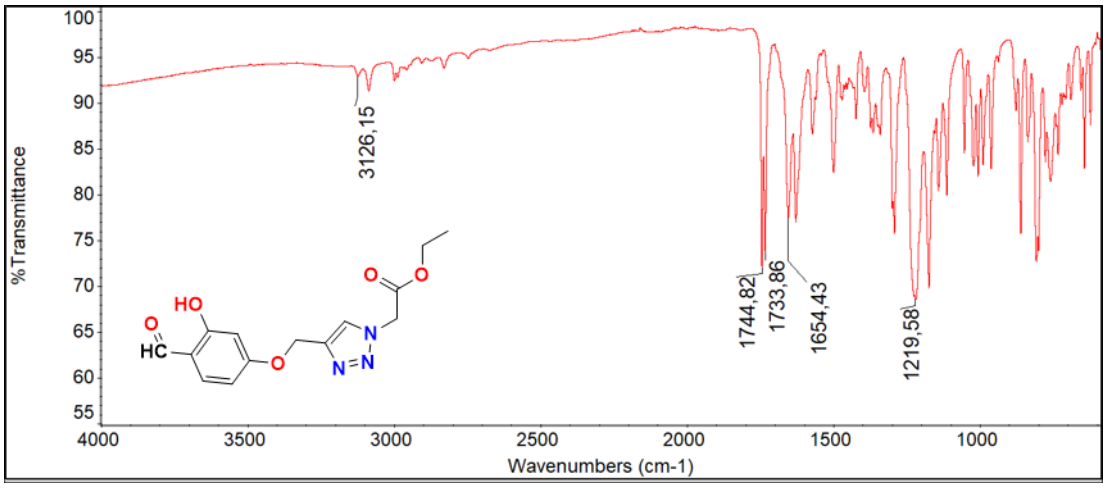
1,2,3-triazol bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olan 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (PBA) bileşiğinin IR spektrumu (Ek 7) incelendiğinde fenol -OH titreşim bandının beklenildiği gibi 3239 cm^{-1} civarında oluştuğu görüldü. Terminal alkinlerin karakteristik titreşim bandı propargil uç grubuna ν(-C≡C-) aittir ve bu pik 2128 cm^{-1} de ortaya çıktı. Yapıdaki karbonil grubuna ait pik 1634 cm^{-1} de ortaya çıktı.

Sentezlenen azid türevi bileşiklerin (AZ^1, AZ^2) IR spektrumlarında (Ek 8-9) azid grubu ν(-N=N=N-) titreşim bandı beklenildiği gibi 2100 cm^{-1} civarında ortaya çıktı. Ester karbonil ν(-C=O) grubuna ait pikler AZ^1 ve AZ^2 bileşikleri için sırasıyla 1713 ve 1740 cm^{-1} de ortaya çıktı. Azid türevlerinde 2120 ve 2103 cm^{-1} de spesifik titreşim bandının ortaya çıkması beklenen yapının oluştuğunu gösterdi. PBA, AZ^1 ve AZ^2 kodlu bileşikler için elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü. (Zhang vd., 2011; Selvarani vd., 2013; Güngör vd., 2020).

4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit ve azid türevi bileşikleri kullanarak klik reaksiyonu ile sentezlenen 1,2,3-triazol türevi orijinal bileşiklerin (TZ^1, TZ^2) IR spektrumlarında (Şekil 4.1.-Şekil 4.2.) propargil uç grubuna ait titreşim bandı ve azid grubuna ait titreşim bantlarının gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğine işaret etmektedir. Sentezlenen 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin IR spektrumlarında $\nu(C=O)_{ester}$ gerilme bandı TZ^1 için 1706 ve TZ^2 için 1744 cm^{-1} de ortaya çıktı. Benzaldehit karbonil grubuna ait ν(C=O) gerilme titreşimleri ise her iki bileşik için de 1650 cm^{-1} civarında tespit edildi.



Şekil 4.1. TZ^1 bileşiğinin IR spektrumu



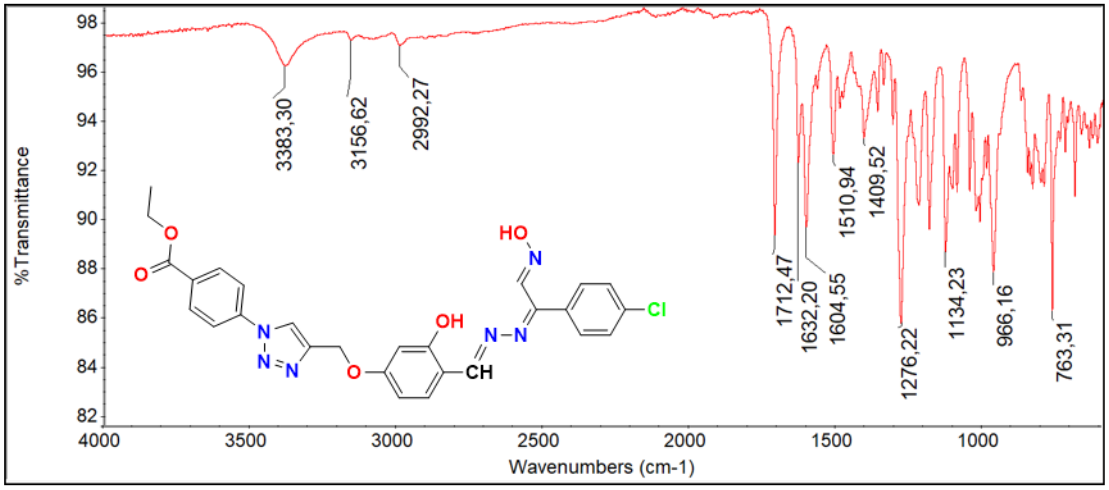
Şekil 4.2. TZ^2 bileşiğinin IR spektrumu

Ligand sentezi için gerekli olan başlangıç maddelerinden 4-propargiloksi benzaldehit (PBA), etil 4-azido benzoat (AZ^1), etil 2-azido asetat (AZ^2), 1,2,3-triazol taşıyan aldehitler (TZ^1, TZ^2) için seçilmiş IR bantları çizelge 4.4.'de verildi.

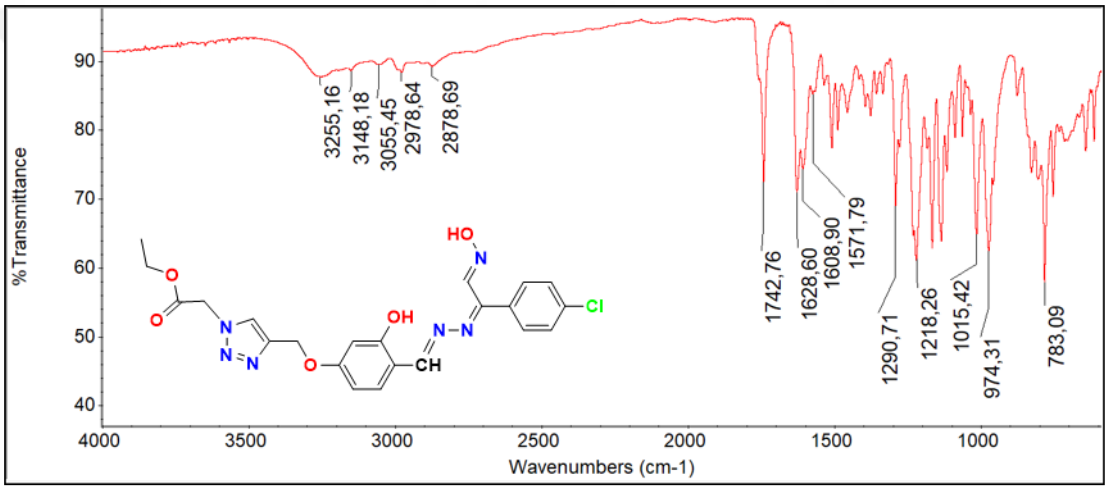
Çizelge 4.4. PBA, AZ^1, AZ^2, TZ^1 ve TZ^2 bileşiklerinin seçilmiş IR bantları

Bileşik	ν(-OH)	ν(-C≡C-)	ν(─N=N-N─)	ν(C-O)	ν(C-H)$_{tz}$	ν(C=O)$_{ester}$	ν(C=O)$_{aldehit}$
PBA	3239	2128	-	1215	-	-	1634
AZ1	-	-	2120	1265	-	1713	-
AZ2	-	-	2103	1191	-	1740	-
TZ1	-	-	-	1235	3156	1706	1653
TZ2	-	-	-	1219	3126	1744	1654

Schiff bazı ligandların sentezi 1,2,3-triazol grubu taşıyan aldehitler ile p-sübstitüe isonitrosofenil hidrazinlerin kondenzasyon reaksiyonu ile yapıldı. Schiff bazı ligandların IR spektrumları incelendiğinde 3300 cm^{-1} civarlarında yer alan pikin yapıdaki ν(-OH)$_{oksim}$ ait olduğu değerlendirildi. L^4 kodlu bileşikte oksim hidroksiline ait titreşim ve fenolik hidroksil grubuna ait titreşim bandı molekül içi hidrojen bağı nedeniyle IR spektrumunda belirgin değildir ve bu nedenle çizelge 4.5'de yer verilmedi. Schiff bazı ligandların 1,2,3-triazol grubunun taşıdığı ν(C=O)$_{ester}$ grubuna ait titreşim bantları 1705-1740 cm^{-1} civarında görüldü. Bileşiklerin 1630-1567 cm^{-1} aralığında gözlemlenen titreşim bandı azometin ν(-C=N-) gruplarına aittir. L^3 ve L^6 Schiff bazı ligandlarına ait IR spektrumları sırasıyla şekil 4.3. ve şekil 4.4.'de verildi.



Şekil 4.3. L^3 Schiff bazı ligandının IR spektrumu



Şekil 4.4. L^6 Schiff bazı ligandının IR spektrumu

L^1, L^2, L^4 ve L^5 kodlu ligandların IR spektrumları sırasıyla Ek 10-13'de verildi. Tüm ligandların seçili titreşim bantları ise çizelge 4.5.'de verildi.

Çizelge 4.5. Schiff bazı ligandların (L^{1-6}) seçilmiş IR spektrum bantları

Bileşik	$\nu(-OH)_{oksim}$	$\nu(-C=N-)$	$\nu(C-H)_{tz}$	$\nu(C=O)_{ester}$
L^1	3231	1629-1599	3184	1705
L^2	3279	1625-1601	3156	1705
L^3	3383	1632-1567	3156	1712
L^4	-	1633-1571	3154	1749
L^5	3401	1628-1609	3142	1731
L^6	3255	1628-1608	3148	1742

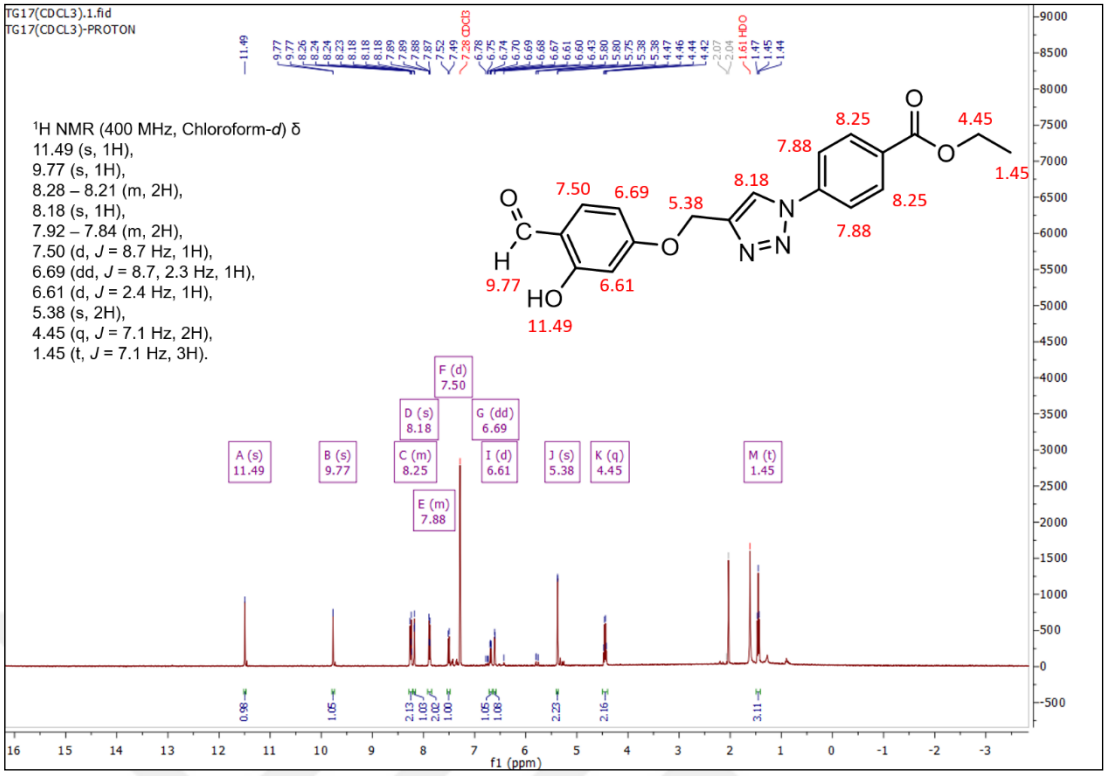
4.1.3. ^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç maddelerinin (AZ^1, AZ^2, PBA, TZ^1, TZ^2) ve Schiff bazı ligandların ^{1}H-NMR spektrumları DMSO-d_6 ve $CDCI_3$ içinde alındı. Bileşiklere ait ^{1}H-NMR verileri materyal metot bölümünde verildi.

Sentezlenen azid türevi etil-4 azido benzoat (AZ^1) ve etil 2-azido asetat (AZ^2) bileşiklerine ait ^{1}H-NMR spektrumları sırasıyla Ek 14 ve Ek 15'da verildi.

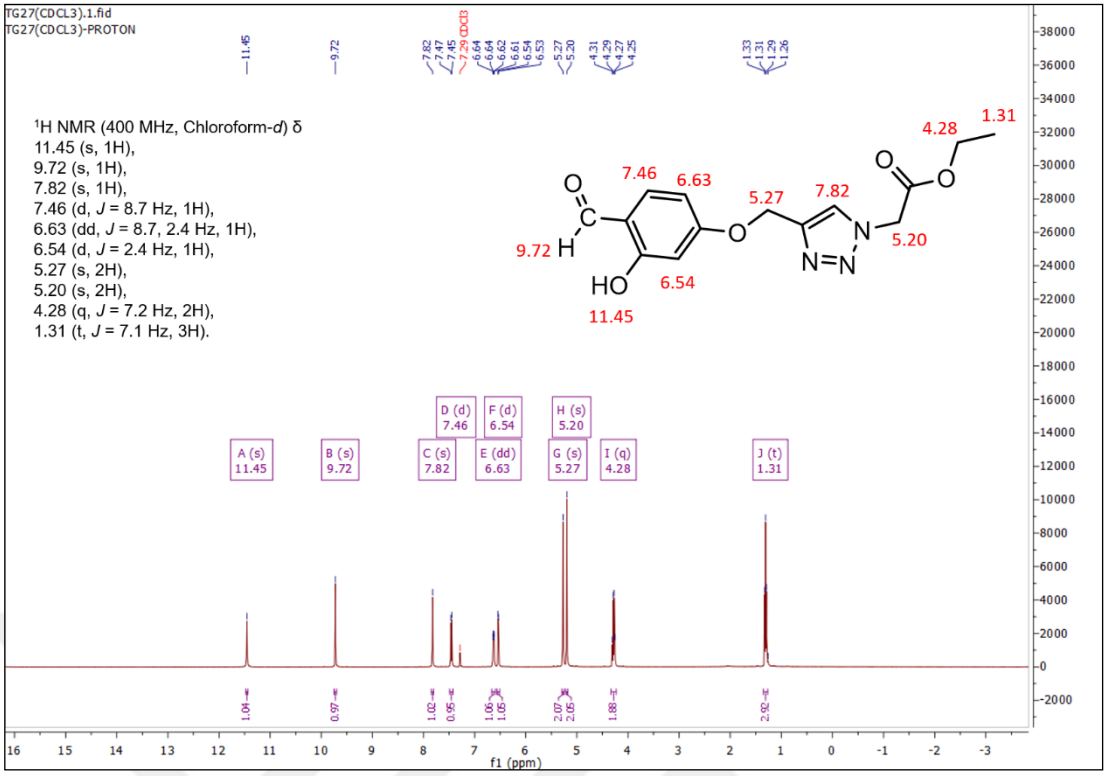
4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu Ek 16'te verildi. ^{1}H-NMR spektrumunda δ 2.60 ppm'de 1 hidrojene karşılık gelen triplet sinyal asetilenin uç (-C≡CH) grubuna ait proton sinyalidir. Karbonil (-HC=O) grubu protonu δ 9.76 ppm'de, fenolik hidroksil (-OH) protonu ise δ 11.47 ppm'de 1 hidrojene karşılık gelen singlet olarak gözlendi. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit bileşiğinin ^{1}H-NMR verilerinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü (Selvarani vd., 2013; Güngör vd., 2020).

1,2,3-triazol grubu taşıyan ve ilk defa tez kapsamında literatüre kazandırılan başlangıç maddeleri olan TZ^1 ve TZ^2 bileşiklerine ait ^{1}H-NMR spektrumları sırasıyla şekil 4.5. ve şekil 4.6.'da verildi. TZ^1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda molekülün benzaldehit parçasına bağlı metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonlar δ 5.38 ppm'de singlet, benzoat motifinde yer alan metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonlar δ 4.45 ppm'de kuartet, metil (-CH_3) grubuna ait protonlar 1.45 ppm'de 3 hidrojene karşılık gelen triplet sinyaller olarak gözlendi. δ 6.61, δ 6.69 ve δ 7.50 ppm'deki sinyaller fenolik halka protonlarına aittir. δ 7.84-7.92 ve δ 8.21-8.28 ppm'de ki multiplet sinyalleri benzoat halkasına ait protonlardan gelmektedir. 1,2,3-triazol halka protonuna ait karakteristik pik δ 8.18 ppm'de ortaya çıktı (Bistrović ve ark., 2018). Karbonil (-HC=O) grubu protonu δ 9.77 ppm'de 1 hidrojene karşılık gelen singlet olarak gözlendi. δ 11.49 ppm'deki singlet ise fenol hidroksil (-OH) protonuna aittir.



Şekil 4.5. TZ[1] bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

TZ[2] bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda molekülün benzaldehit parçasına bağlı metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 5.27 ppm'de singlet, 1,2,3-triazol halkasına komşu (-CH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 5.20 ppm'de gözlendi. Asetat ucunda yer alan metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonlar δ 4.28 ppm'de kuartet, metil (-CH_3) grubuna ait protonlar 1.31 ppm'de 3 hidrojene karşılık gelen triplet sinyaller olarak gözlendi. δ 6.54, δ 6.63 ve δ 7.46 ppm'deki sinyaller fenolik halka protonlarına aittir. 1,2,3-triazol halka protonuna ait karakteristik pik δ 7.82 ppm'de singlet olarak ortaya çıktı (Bistrović ve ark., 2018). Karbonil (-HC=O) grubu protonu δ 9.72 ppm'de 1 hidrojene karşılık gelen singlet olarak gözlendi. δ 11.45 ppm'deki singlet ise fenol hidroksil (-OH) protonuna ait sinyaldir.



Şekil 4.6. TZ² bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

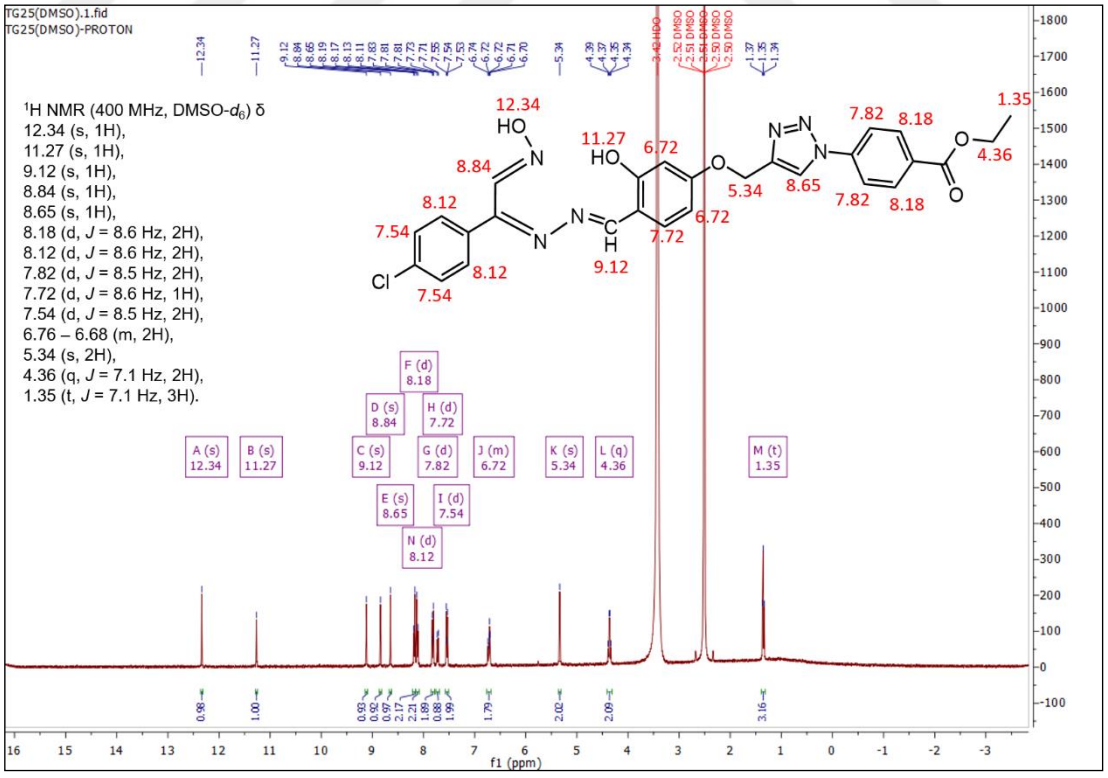
PBA, AZ¹, AZ², TZ¹ ve TZ² bileşiklerinin seçili ¹H-NMR sinyalleri çizelge 4.6'de verildi.

Çizelge 4.6. PBA, AZ¹, AZ², TZ¹ ve TZ² bileşiklerinin seçilmiş ¹H-NMR spektrum verileri

δ (ppm)	PBA	AZ¹	AZ²	TZ¹	TZ²
(-C≡CH)	2.60 (s, 1H)	-	-	-	-
$(-OH)_{fenol}$	11.47 (s, 1H)	-	-	11.49 (s, 1H)	11.45 (s, 1H)
(-HC=O)	9.76 (s, 1H)	-	-	9.77 (s, 1H)	9.72 (s, 1H)
$(C-H)_{tz}$	-	-	-	8.18 (s, 1H)	7.82 (s, 1H)
$(-OCH_2-)_{fenol}$	4.76 (d, 2H)	-	-	5.38 (s, 2H)	5.27 (s, 2H)
$(-OCH_2-)_{asetat}$	-	4.36 (q, 2H)	4.19 (t, 2H)	4.45 (q, 2H)	4.28 (q, 2H)
$(-OCH_2-)_{tz}$	-	-	-	-	5.20 (s, 2H)
$(-CH_3)$	-	1.39 (t, 3H)	1.24 (t, 3H)	1.45 (t, 3H)	1.31 (t, 3H)
$(Ar-H)_{fenol}$	6.55 (d, 1H) 6.63 (dd, 1H) 7.48 (d, 1H)	-	-	6.61 (d, 1H) 6.69 (dd, 1H) 7.50 (d, 1H)	6.54 (d, 1H) 6.63 (dd, 1H) 7.46 (d, 1H)
(Ar-H)	-	7.05 (d, 2H) 8.03 (d, 2H)	-	7.92-7.84 (m, 2H) 8.28-8.21 (m, 2H)	-

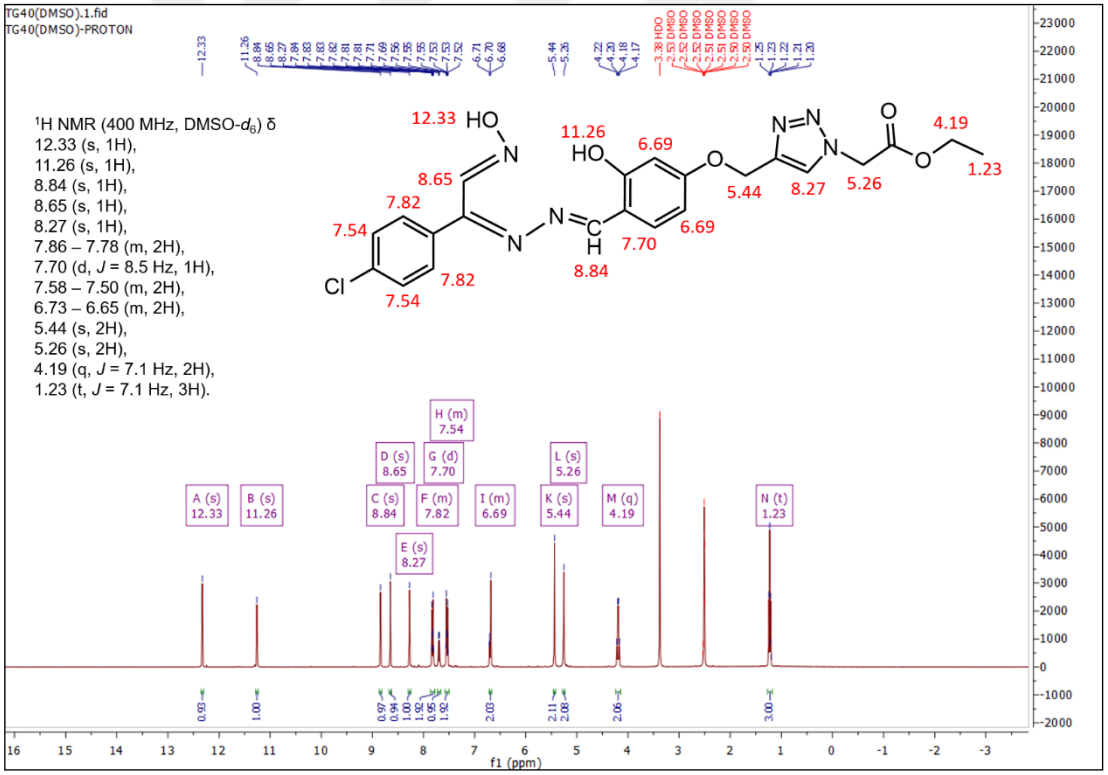
İlk defa tez kapsamında sentezlenerek literatüre kazandırılan Schiff bazı ligandlardan L^3 ve L^6 ligandlarının ^{1}H-NMR spektrumları sırasıyla şekil 4.7. ve şekil 4.8.'de, L^1, L^2, L^4 ve L^5 ligandlarının ^{1}H-NMR spektrumları sırasıyla Ek 17-20'de verildi.

L^1, L^2 ve L^3 Schiff bazı ligandlarının ^{1}H-NMR spektrumlarında moleküllerin fenolik hidroksile sahip benzen parçasına bağlı metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 5.33-5.34 ppm civarında singlet, benzoat parçasında yer alan metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 4.35-4.36 ppm civarında kuartet olarak gözlendi. Metil (-CH_3) protonları δ 1.35 ppm'de, L^2 için oksim grubuna bağlı metil protonları δ 2.36 ppm'de sinyal verdi. δ 6.68-6.76 ve δ 7.72 ppm civarındaki sinyaller fenolik halka protonlarına, δ 7.78 ve δ 8.18 ppm civarındaki sinyaller benzoat halkasına ait protonlara, δ 7.26 ve δ 8.12 ppm civarındaki sinyaller oksim grubu taşıyan hakla protonlarına aittir. 1,2,3-triazol halka protonuna ait karakteristik pik L^1, L^2 ve L^3 için sırasıyla δ 8.64, 8.61 ve 8.65 ppm'de ortaya çıktı. Azometin (-N=CH-) grubu protonu δ 9.12 ppm'de singlet olarak gözlendi. Oksim grubuna komşu (-CH-) protonu 8.84 ppm civarında, oksim hidroksiline ait proton ve fenol hidroksil protonu ise L^1, L^2, L^3 için sırasıyla δ 12.28, 12.22, 12.34 ppm'de ve δ 11.34, 11.38, 11.27 ppm'de singlet olarak sinyal verdi.



Şekil 4.7. L^3 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu

L^4, L^5 ve L^6 Schiff bazı ligandlarının ^{1}H-NMR spektrumlarında moleküllerin fenolik hidroksile sahip benzen parçasına bağlı metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 5.43-5.44 ppm civarında singlet, asetat ucunda yer alan metoksi (-OCH_2-) grubuna ait protonların sinyali δ 4.19-4.20 ppm civarında kuartet olarak gözlendi. Metil (-CH_3) grubuna ait protonların sinyali δ 1.23 ppm'de 3 hidrojene karşılık gelen triplet olarak gözlenirlen L^5 için oksim grubuna bağlı metil protonları 2.37 ppm'de singlet olarak gözlendi. δ 6.64-6.73 ve δ 7.69 ppm civarındaki sinyaller fenolik halka protonlarına, δ 7.20-7.58 ve δ 7.61-7.86 ppm civarındaki sinyaller oksim grubu taşıyan hakla protonlarına aittir. 1,2,3-triazol halka protonuna ait karakteristik pik L^4, L^5 ve L^6 için sırasıyla δ 8.27, 8.26 ve 8.27 ppm'de ortaya çıktı. Azometin (-N=CH-) grubu protonu δ 8.84 ppm civarında 1 hidrojene karşılık gelen singlet olarak gözlendi. Oksim grubuna komşu (-CH-) protonu 8.64 ppm civarında, oksim hidroksiline ait proton ve fenol hidroksil protonu ise L^4, L^5, L^6 için sırasıyla δ 12.33, 12.33, 12.33 ppm'de ve δ 11.36, 11.36, 11.26 ppm'de singlet olarak sinyal verdi.



Şekil 4.8. L^6 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu

Schiff bazı ligandların seçili ^{1}H-NMR sinyalleri çizelge 4.7.'de verildi.

Çizelge 4.7. Schiff bazı ligandların seçilmiş ^{1}H-NMR spektrum verileri

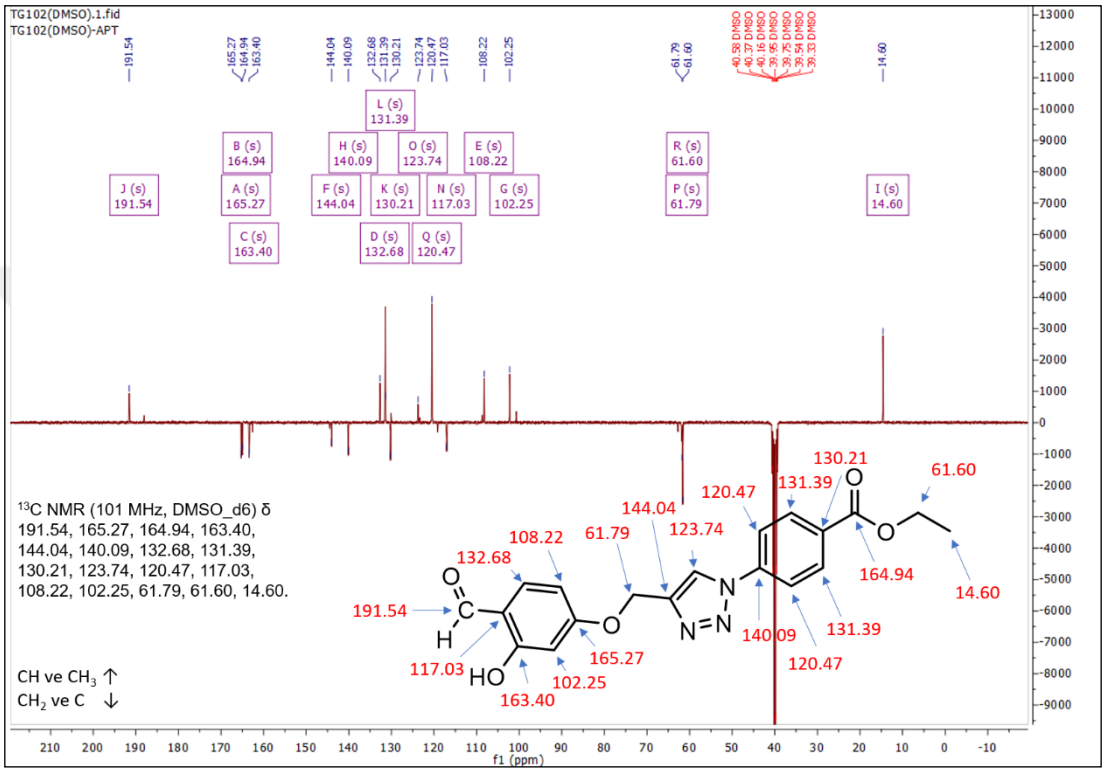
δ (ppm)	L^1	L^2	L^3	L^4	L^5	L^6
$(-OH)_{oksim}$	12.28 (s,1H)	12.22 (s,1H)	12.34 (s,1H)	12.33 (s,1H)	12.33 (s,1H)	12.33 (s,1H)
$(-OH)_{fenol}$	11.34 (s,1H)	11.38 (s,1H)	11.27 (s,1H)	11.36 (s,1H)	11.36 (s,1H)	11.26 (s,1H)
$(-CH-)_{imin}$	9.12 (s,1H)	9.12 (s,1H)	9.12 (s,1H)	8.84 (s,1H)	8.82 (s,1H)	8.84 (s,1H)
(-N=CH-)	8.84 (s,1H)	8.82 (s,1H)	8.84 (s,1H)	8.64 (s,1H)	8.60 (s,1H)	8.65 (s,1H)
$(C-H)_{tz}$	8.64 (s,1H)	8.61 (s,1H)	8.65 (s,1H)	8.27 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.27 (s,1H)
$(-OCH_2-)_{fenol}$	5.34 (s,2H)	5.33 (s,2H)	5.34 (s,2H)	5.44 (s,2H)	5.43 (s,2H)	5.44 (s,2H)
$(-OCH_2-)_{asetat}$	4.36 (q,2H)	4.35 (q,2H)	4.36 (q,2H)	4.19 (q,2H)	4.20 (q,2H)	4.19 (q,2H)
$(-OCH_2-)_{tz}$	-	-	-	5.26 (s,2H)	5.25 (s,2H)	5.26 (s,2H)
$(-CH_3)$	1.35 (t,3H)	1.35 (t,3H)	1.35 (t,3H)	1.23 (t,3H)	1.23 (t,3H)	1.23 (t,3H)
$(-CH_3)_{oksim}$	-	2.36 (s,3H)	-	-	2.37 (s,3H)	-
$(Ar-H)_{fenol}$	6.68-6.77 (m,2H)	6.71-6.76 (m,2H)	6.68-6.76 (m,2H)	6.66-6.73 (m,2H)	6.64-6.73 (m,2H)	6.65-6.73 (m,2H)
(Ar-H)	7.71 (d,1H) 7.78 (dd,2H) 8.18 (d,2H)	7.70 (dd,3H) 7.70 (dd,3H) 8.16 (d,2H)	7.72 (d,1H) 7.82 (d,2H) 8.18 (d,2H)	7.69 (d,1H) -	7.61-7.79 (m,3H) -	7.70 (d,1H) -
$(Ar-H)_{oksim}$	7.42-7.7.53 (m,3H) 8.12 (d,2H)	7.26 (d,2H) 8.11 (d,2H)	7.54 (d,2H) 8.12 (d,2H)	7.42-7.54 (m,3H) 7.75-7.82 (m,2H)	7.20-7.32 (m,2H) 7.61-7.79 (m,3H)	7.50-7.58 (m,2H) 7.78-7.86 (m,2H)

4.1.4. ^{13}C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

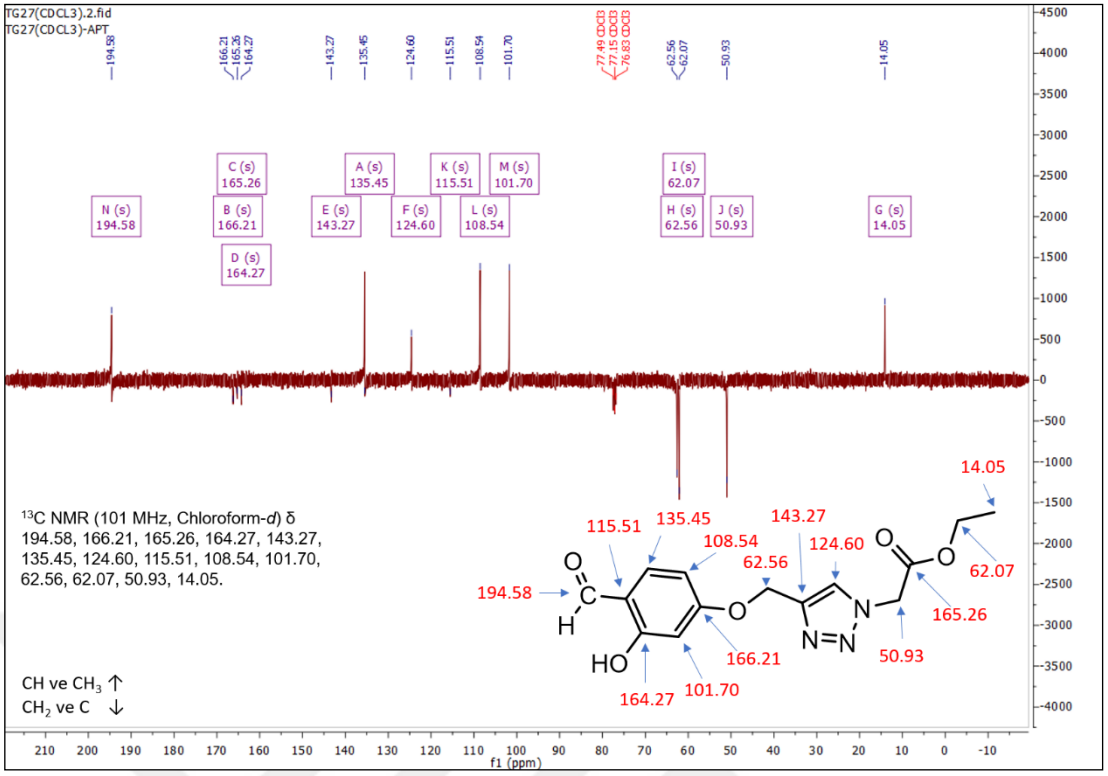
^{13}C-NMR (decoupled/APT) spektrumları DMSO-d_6 veya $CDCI_3$ içinde alındı. Bileşiklere ait ^{13}C-NMR verileri materyal metot bölümünde verildi. APT tekniği ile alınan ^{13}C-NMR spektrumlarında CH ve CH_3 karbonlarına ait sinyaller pozitif, C ve CH_2 karbonlarına ait sinyaller ise negatif tarafta sinyal vermektedir.

TZ^1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu şekil 4.9.'da verildi. Spektrumda δ 61.79 ppm'de gözlemlenen sinyal fenolik halka oksijeni üzerinden 1,2,3-triazol halkasının bağlandığı metoksi (-OCH_2-) grubuna ait sinyaldir. 1,2,3-triazol halkasının C4 ve C5 atomlarının karakteristik sinyalleri olan ve halka oluşumunu doğrulayan sinyaller sırasıyla δ 144.04 ve δ 123.74 ppm'de gözlendi (Negrón-Silva ve ark., 2013). δ 102.25, 108.22, 117.03, 132.68, 163.40 ve 165.27 ppm'deki sinyaller fenol halkasında bulunan karbon atomlarına aittir. δ 120.47, 130.21, 131.39 ve 140.09 ppm'de gözlemlenen sinyalleri ise benzoat halkasında bulunan karbonlara aittir. δ 191.54 ppm'deki sinyal fenol halkasında yer alan, 164.94 ppm'deki sinyal ise benzoat halkasında yer alan karbonil (-HC=O) grubu karbon atomuna ait sinyaldir.

TZ[2] bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu (Şekil 4.10.) incelendiğinde, TZ[1] bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumuyla (Şekil 4.9.) benzer olduğu görüldü. TZ kodlu bileşiklerde propargil uç (-C≡CH) gruplarına ait sinyallerin gözlenmemesi, 1,2,3-triazol halkasına ait karakteristik ait sinyaller ve yapıları oluşturan diğer gruplara ait sinyallerin gözlenmesi 1,2,3-triazol grubu bileşiklerin önerilen yapılarını doğruladı. Ayrıca karbon sinyallerinin pozitif/negatif yönelimleri de karbon tipleri ile uyumlu bulundu.



Şekil 4.9. TZ[1] bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu



Şekil 4.10. TZ^2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

1,2,3-triazol bileşiklere ait seçili ^{13}C-NMR verileri çizelge 4.8.'de verildi.

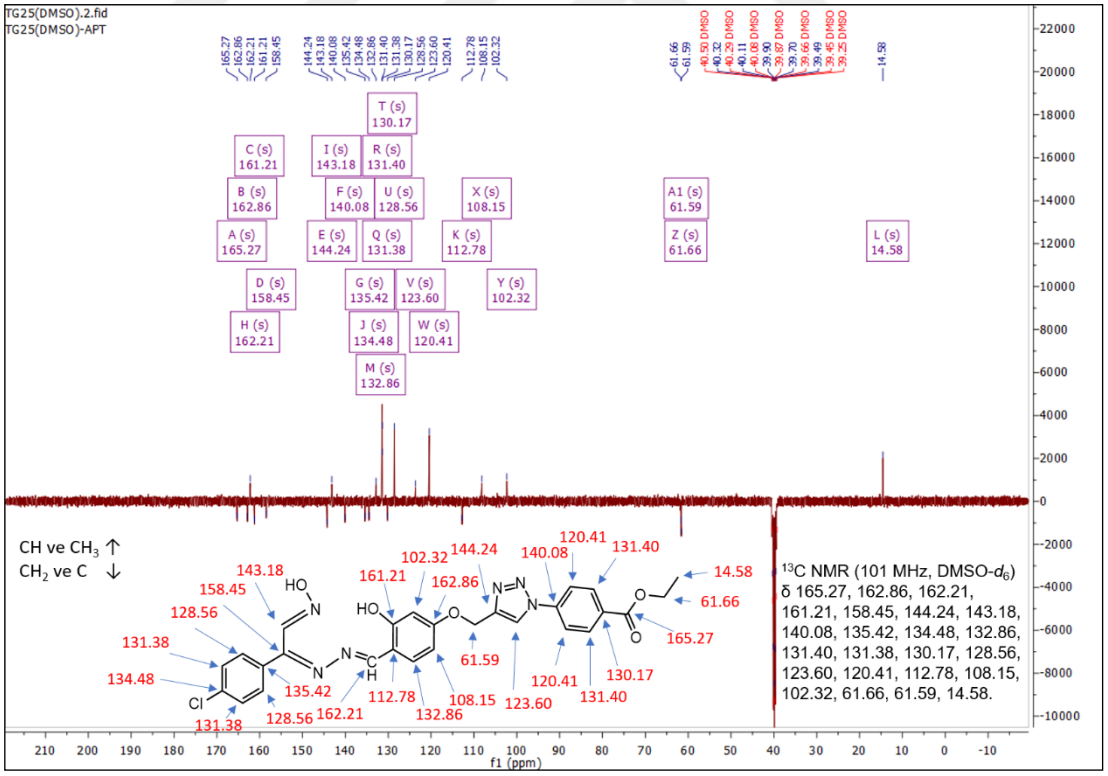
Çizelge 4.8. 1,2,3-triazol bileşiklerin seçilmiş ^{13}C-NMR spektrum verileri

δ (ppm)	TZ^1	TZ^2
$(C=O)_{aldehit}$	191.54	194.58
(C=O)	164.94	165.26
$(C4)_{tz}$	144.04	143.27
$(C5)_{tz}$	123.74	124.60
$(-OCH_2-)_{fenol}$	61.79	62.56
$(-OCH_2-)$	61.60	62.07
$(-CH_2-)$	-	50.93
$(-CH_3)$	14.60	14.05
$(Ar-C)_{fenol}$	102.25, 108.22, 117.03, 132.68, 163.40, 165.27	101.70, 108.54, 115.51, 135.45, 164.27, 166.21
(Ar-C)	120.47, 130.21, 131.39, 140.09	-

L^3 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu şekil 4.11.'de, L^1 ve L^2 Schiff bazı ligandlarının ^{13}C-NMR spektrumları Ek 21 ve Ek 22'de verildi. L^3 kodlu Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumunda δ 61.59 ppm'de gözlenen sinyal fenolik halka oksijeni üzerinden 1,2,3-triazol halkasının bağlandığı metoksi $(-OCH_2-)$ grubuna aittir.

1,2,3-Triazol halkasının C4 ve C5 atomlarının karakteristik sinyalleri olan ve halka oluşumunu doğrulayan sinyaller δ 144.24 ve 123.60 ppm'de gözlendi (Negrón-Silva ve ark., 2013). δ 162.21 ppm'de gözlenen sinyal imin (-N=C-) karbonuna ait sinyaldir. Oksim grubuna bağlı karbon atomu (C=NOH) 143.18 ppm'de sinyal vermiştir. δ 102.32, 108.15, 112.78, 132.86, 161.21 ve 162.86 ppm'deki sinyaller fenol halkasında bulunan karbon atomlarına aittir. δ 120.41, 130.17, 131.40, 140.08 ppm'de gözlemlenen sinyaller benzoat halkasında bulunan karbonlara, δ 128.56, 131.38, 134.48 ve 135.42 ppm'de gözlemlenen sinyaller oksim grubunun bağlı olduğu halkada yer alan karbon atomlarına aittir. 165.27 ppm'deki sinyal ise benzoat halkasında yer alan karbonil (-HC=O) grubu karbon atomuna ait sinyaldir.

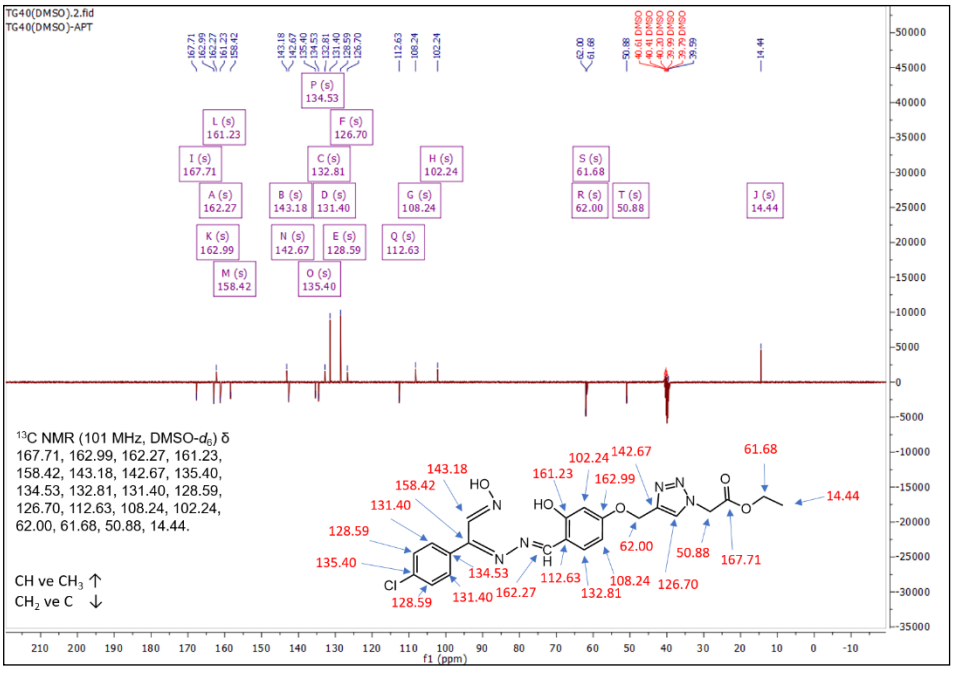
L^1 ve L^2 Schiff bazı ligandlarına ait ^{13}C-NMR spektrumlarının L^1 bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumuyla benzer olduğu görüldü. L^1, L^2 ve L^3 Schiff bazı ligandlarının ^{13}C-NMR spektrumunda TZ^1 kodlu bileşiğin $(-C=O)_{aldehit}$ grubuna ait δ 191.54 ppm'deki sinyalin gözlenmemesi, 1,2,3-triazol halkasına ait sinyaller ve oksim grubuna ait sinyallerin gözlenmesi Schiff bazı ligandların önerilen yapılarını doğrulamaktadır.



Şekil 4.11. L^3 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu

L^6 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu şekil 4.12.'de, L^4 ve L^5 Schiff bazı ligandlarının ^{13}C-NMR spektrumları Ek 23 ve Ek 24'te verildi. L^6 ligandının ^{13}C-NMR spektrumunda δ 62.00 ppm'de gözlenen sinyal fenolik halka oksijeni üzerinden 1,2,3-triazol halkasının bağlandığı metoksi (-OCH_2-) grubuna aittir. 1,2,3-Triazol halkasının C4 ve C5 atomlarının karakteristik sinyalleri olan ve halka oluşumunu doğrulayan sinyaller δ 142.67 ve 126.70 ppm'de gözlendi (Negrón-Silva ve ark., 2013). δ 162.27 ppm'de gözlenen sinyal imin (-N=C-) karbonuna ait sinyaldir. Oksim grubuna bağlı karbon atomu (C=NOH) 143.18 ppm'de sinyal vermiştir. δ 102.24, 108.24, 112.63, 132.81, 161.23 ve 162.99 ppm'deki sinyaller fenol halkasında bulunan karbon atomlarına aittir. δ 128.59, 131.40, 134.53 ve 135.40 ppm'de gözlemlenen sinyaller oksim grubunun bağlı olduğu halkada yer alan karbon atomlarına aittir. 167.71 ppm'deki sinyal ise asetat ucunda yer alan karbonil (-HC=O) grubu karbon atomuna ait sinyaldir.

L^4 ve L^5 Schiff bazı ligandlarına ait ^{13}C-NMR spektrumlarının L^6 ligandına ait ^{13}C-NMR spektrumuna benzer olduğu görüldü. L^4, L^5 ve L^6 Schiff bazı ligandlarında TZ^2 bileşiğinin $(-C=O)_{aldehit}$ grubuna ait δ 194.58 ppm'deki sinyalin gözlenmemesi, 1,2,3-triazol halkasına ait karakteristik sinyaller ve oksim grubuna ait sinyallerin gözlenmesi Schiff bazı ligandların önerilen yapılarını doğruladı. Sentezlenen tüm Schiff bazı ligandların seçili karbon sinyalleri çizelge 4.9.'de verildi.



Şekil 4.12. L^6 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu

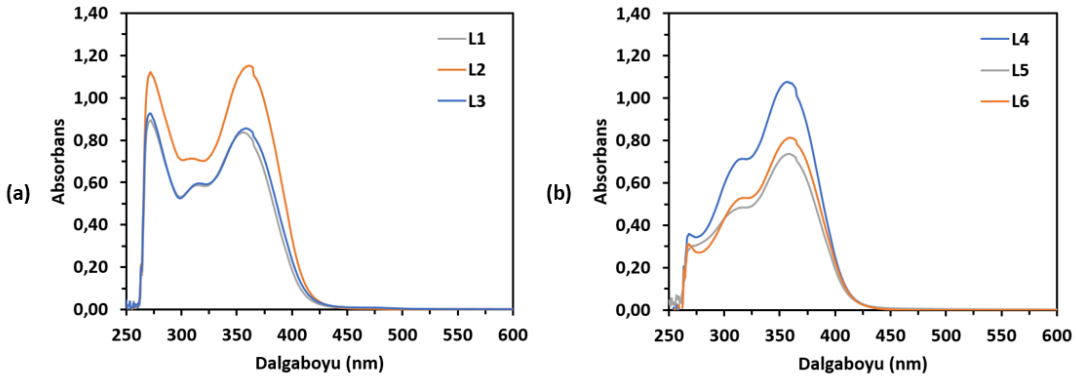
Çizelge 4.9. Schiff bazı ligandların seçilmiş ^{13}C-NMR spektrum verileri

δ (ppm)	**L^1**	**L^2**	**L^3**	**L^4**	**L^5**	**L^6**
(C=O)	165.31	165.25	165.27	167.71	167.70	167.71
(C=N)	159.63, 162.05	159.30, 162.10	158.45, 162.21	159.56, 162.26	159.29, 162.13	158.42, 162.27
(C=NOH)	143.43	133.08	143.18	143.42	143.54	143.18
$(C4)_{tz}$	144.28	144.27	144.24	142.71	142.70	142.67
$(C5)_{tz}$	123.69	120.36	123.60	126.70	126.69	126.70
$(-OCH_2-)_{fenol}$	61.65	61.69	61.59	62.02	62.01	62.00
$(-OCH_2-)$	61.63	61.56	61.66	61.69	61.68	61.68
$(-CH_2-)$	-	-	-	50.89	50.89	50.88
$(-CH_3)$	14.61 -	14.58 21.44	14.58 -	14.43 -	14.43 21.45	14.44 -
$(Ar-C)_{fenol}$	102.33, 108.15, 112.79, 132.92, 161.18, 162.71.	102.33, 108.07, 112.77, 123.58, 161.23, 162.71.	102.32, 108.15, 112.78, 132.86, 161.21, 162.86.	102.26, 108.20, 112.62, 130.62, 161.25, 162.90.	102.24, 108.16, 112.62, 132.86, 161.24, 162.82.	102.24, 108.24, 112.63, 132.81, 161.23, 162.99
$(Ar-C)_{oksim}$	128.51, 129.62, 130.22, 130.65.	130.14, 131.39, 140.53.	128.56, 131.38, 134.48, 135.42	128.49, 129.62, 133.00, 135.76	129.43, 129.51, 133.06, 140.56	128.59, 131.40, 134.53, 135.40
$(Ar-C)_{benzoat}$	120.50, 129.10, 129.10, 131.46, 140.11.	129.10, 129.52, 132.84, 140.09.	120.41, 130.17, 131.40, 140.08.	-	-	-

4.1.5. UV-Vis. spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen ligandların DMF içerisinde çözeltileri (30 μM) hazırlandı ve UV-Vis. spektrumları alındı (Şekil 4.13.). Elektronik absorpsiyon spektrumlarından elde edilen veriler çizelge 4.10.'da verildi.

Schiff bazı ligandların UV-Vis. spektrumları incelendiğinde, 270 nm dalgaboyu civarında gözlenen absorbansların π→π* elektronik geçişlerine, 300-360 nm dalgaboyu arasında gözlenen absorbansların ise n→π* elektronik geçişlerine ait olduğu değerlendirildi.



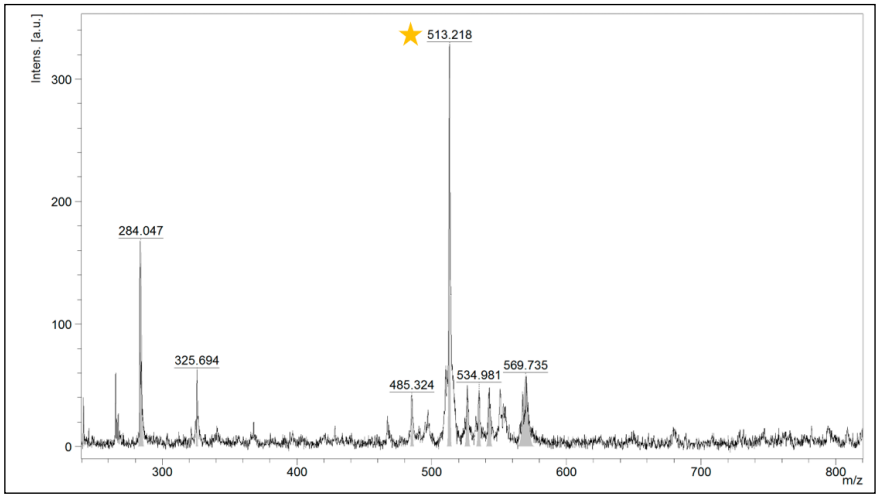
Şekil 4.13. Schiff bazı ligandların UV-Vis. spektrumları

Çizelge 4.10. Schiff bazı ligandların UV-Vis. spektrum verileri

Bileşik	Çözücü	λ (nm)
L^1	DMF	272-313-355
L^2	DMF	272-309-362
L^3	DMF	272-316-358
L^4	DMF	268-316-356
L^5	DMF	272-318-358
L^6	DMF	268-317-359

4.1.6. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

L^1, L^3 ve L^5 Schiff bazı ligandlarının kütle spektrumları MALDI-TOF tekniği ile alındı. L^1 ligandının kütle spektrumunda (Şekil 4.14.) 513.218 *m/z*, L^3 ligandının kütle spektrumunda (Ek 25) 547.759 *m/z de* gözlemlenen pik $[M+H]^+$ ifade ederken L^5 ligandının kütle spektrumunda (Ek 26) 464.558 m/z'de gözlenen pik $[M]^+$ ifade etmektedir. Kütle spektrumları bileşiklerin önerilen yapıları ile uyumludur.

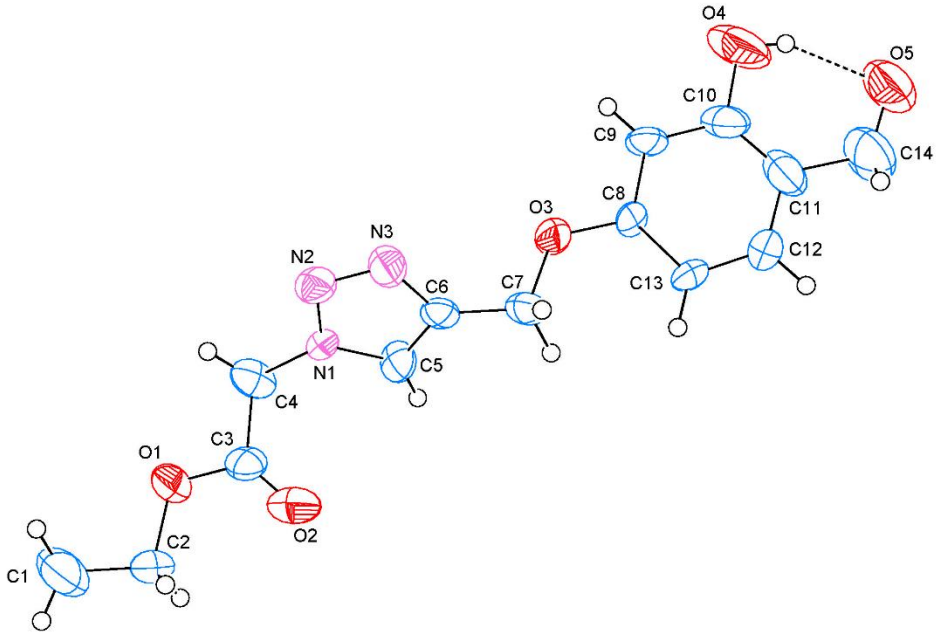


Şekil 4.14. L^1 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu

4.1.7. X-ışını kırınımı sonuçlarının değerlendirilmesi

TZ^2 bileşiğinin metanol-diklorometan (1:1) karışımında oda sıcaklığında, L^2 ve L^4 ligandının DMF-eter difüzyon tekniği ile oda sıcaklığında, L^6 ligandının kloroform-etil asetat (10:1) karışımında +4 ^oC'de çözücünün yavaş buharlaşması ile tek kristalleri elde edildi ve moleküler yapıları X-ışını kırınımı yöntemiyle belirlendi.

TZ^2 bileşiğinin moleküler yapısı şekil 4.15.'de, hidrojen-bağ geometrisi çizelge 4.11., seçilmiş bağ uzunlukları çizelge 4.12.'de, X-ışını kristalografik verileri ise Ek 27'de verildi. Bileşik monoklinik kristal sisteminde $P2_{1/n}$ uzay grubunda kristallenmiştir. Asimetrik birimde bir tane TZ^2 molekülü vardır. TZ^2 molekülü, benzaldehit motifi ve buna bağlı asetat taşıyan bir 1,2,3-triazol halkası içermektedir. Bileşik için karbonil bağ uzunluğu (O5-C14) 1.259 (14) Å ve (O2C3) 1.143 (10) Å'dur. 1,2,3-triazol halkasındaki bağ uzunlukları (N1-N2) 1.373 (8) Å, (N2-N3) 1.300 (9) Å, (N1-C5) 1.352 (9) Å, (N3-C6) 1.373 (9) Å ve bağ açıları (N1-N2-N3-C5-C6) literatürde rapor edilmiş benzer yapılar ile uyumludur. Moleküler yapıda molekül içi O—H···O hidrojen bağı (Şekil 4.16.) mevcuttur.



Şekil 4.15. TZ^2 bileşiğinin asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir.

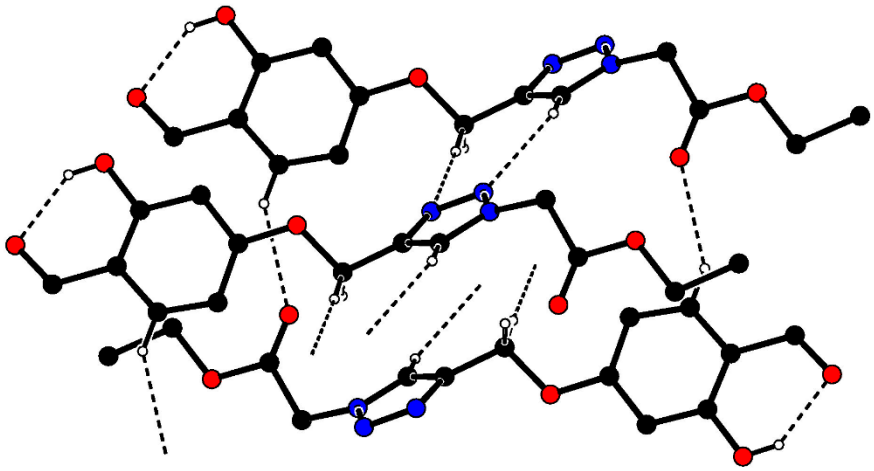
Çizelge 4.11. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º)

D—H···*A*	*D*—H	H···*A*	*D*···*A*	*D*—H···*A*
O4—H41···O5	0.84 (7)	1.95 (7)	2.676 (14)	144 (6)
C5—H5···N2^{i}	0.93	2.60	3.374 (10)	141
C7—H7*B*···N3^{i}	0.97	2.50	3.463 (11)	174
C12—H12···O2^{ii}	0.93	2.55	3.368 (12)	147

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

Çizelge 4.12. TZ^2 için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)*

O1—C3	1.362 (9)	O5—C14	1.259 (14)
O1—C2	1.480 (10)	N1—C5	1.352 (9)
O2—C3	1.143 (10)	N1—N2	1.373 (8)
O3—C8	1.380 (8)	N1—C4	1.444 (9)
O3—C7	1.453 (9)	N2—N3	1.300 (9)
O4—C10	1.368 (11)	N3—C6	1.373 (9)
O4—H41	0.83 (7)	C1—C2	1.549 (14)



Şekil 4.16. TZ^2 bileşiğinin kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası C—O···H ve C—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

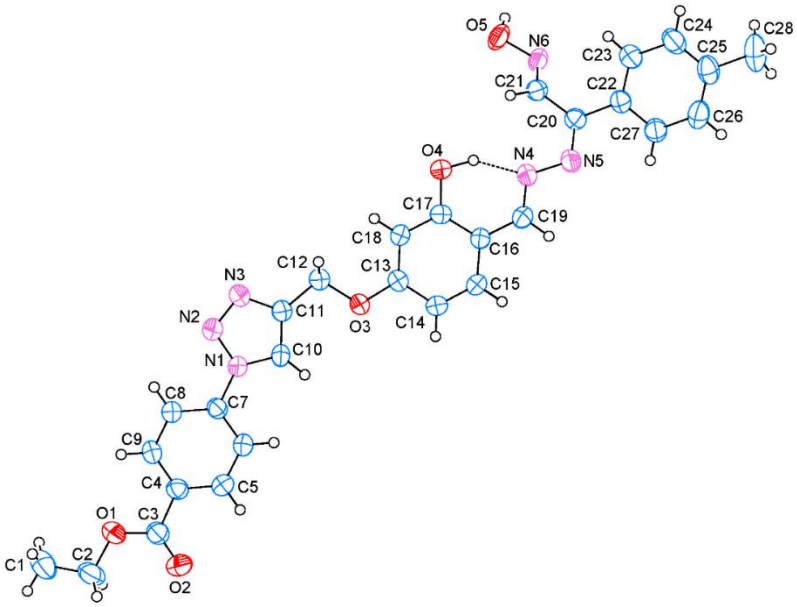
L^2 ligandının moleküler yapısı şekil 4.17.'de, hidrojen bağ geometrisi çizelge 4.13.'de, seçilmiş bağ uzunlukları çizelge 4.14'de, X-ışını kristalografik verileri ise Ek 28'de verildi. Ligand *triklinik* kristal sisteminde *P* -1 uzay grubunda kristallenmiştir. Asimetrik birimde bir tane L^2 ligand molekülü vardır. L^2 ligandı, bir imin bağı ile birbirine bağlı iki fenil halkası ve bunlara bağlı benzoat taşıyan bir 1,2,3-triazol halkası içermektedir. Bileşik için azometin bağ uzunluğu (N4-N5) 1.393 (2) Å'dur. 1,2,3-

triazol halkasındaki bağ uzunlukları (N1-N2) 1.351 (2) Å, (N2-N3) 1.307 (2) Å, (N1-C10) 1.345 (2) Å, (N3-C11) 1.360 (3) Å ve bağ açıları (N1-N2-N3-C10-C11) literatürde rapor edilmiş benzer yapılar ile uyumludur. Moleküler yapıda molekül içi O—H···N hidrojen bağı (Şekil 4.18.) mevcuttur.

Çizelge 4.13. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º)

D*—H···*A	***D*—H**	**H···*A***	***D*···*A***	***D*—H···*A***
O4—H4*A*···N4	1.02(4)	1.69(4)	2.608(2)	147(4)
O5—H5*A*···N6^{i}	0.96(4)	1.88(4)	2.768(3)	157(3)
C10—H10···O5^{ii}	0.93	2.31	3.218(3)	165
C12—H12*B*···O4^{iii}	0.97	2.58	3.402(3)	142
C18—H18···O2^{iv}	0.93	2.59	3.364 (3)	141
C21—H21···N3^{iii}	0.98 (3)	2.60 (3)	3.467 (4)	146.6 (18)

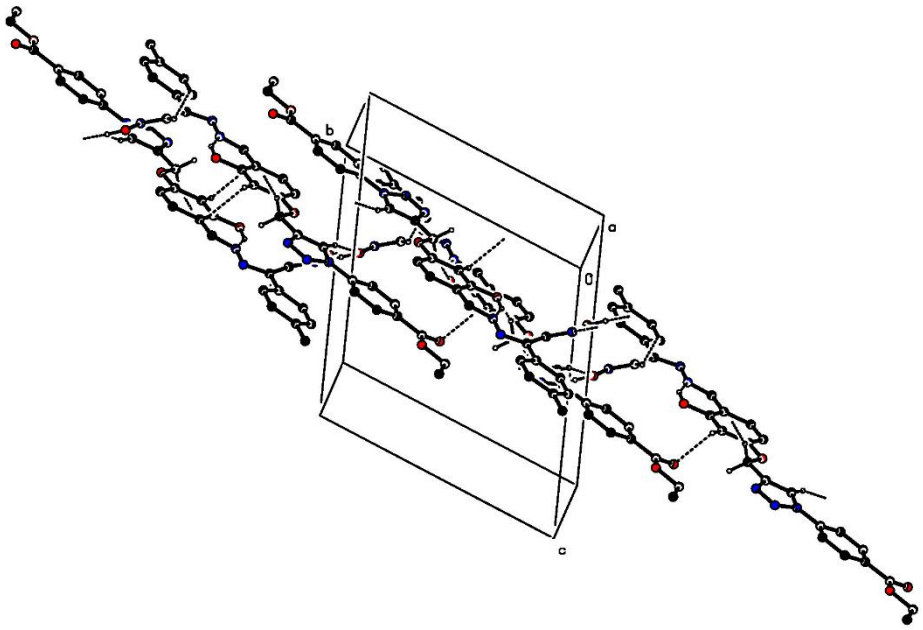
Simetri kodları: (i) −*x*+1, −*y*+2, −*z*+1; (ii) *x*, *y*−1, *z*; (iii) −*x*+2, −*y*+1, −*z*+1; (iv) *x*, *y*+1, *z*.



Şekil 4.17. L^2 ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir.

Çizelge 4.14. L^2 ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)*

O1—C3	1.333 (3)	N1—C10	1.345 (2)
O1—C2	1.448 (3)	N1—N2	1.351 (2)
O2—C3	1.203 (3)	N1—C7	1.424 (2)
O3—C13	1.364 (2)	N2—N3	1.307 (2)
O3—C12	1.431 (2)	N3—C11	1.360 (3)
O4—C17	1.354 (2)	N4—C19	1.289 (3)
O4—H4A	1.02 (3)	N4—N5	1.393 (2)
O5—N6	1.400 (2)	N5—C20	1.294 (2)
O5—H5A	0.95 (3)	N6—C21	1.261 (3)



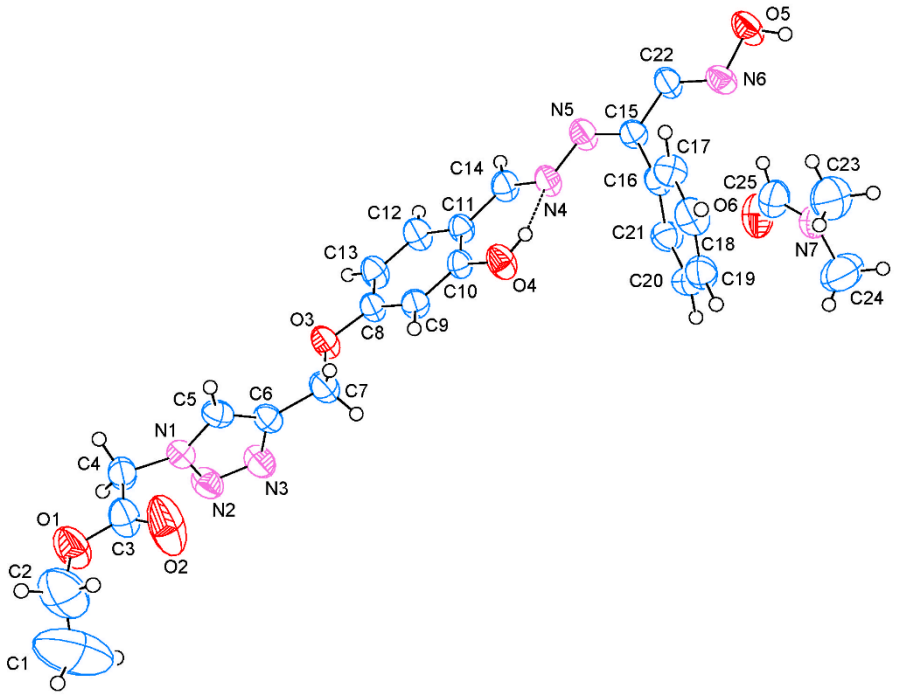
Şekil 4.18. L^2 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası O—H···O ve O—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

L^4 ligandının moleküler yapısı şekil 4.19.'da, hidrojen-bağ geometrisi çizelge 4.15., seçilmiş bağ uzunlukları çizelge 4.16.'da, X-ışını kristalografik verileri ise Ek 29'da verildi. Ligand *triklinik* kristal sisteminde *P* -1 uzay grubunda kristallenmiştir. Asimetrik birimde bir tane L^4 ligand molekülü ve bir tane kristallendirmede kullanılan DMF molekülü vardır. L^4 ligandı, bir imin bağı ile birbirine bağlı iki fenil halkası ve bunlara bağlı asetat taşıyan bir 1,2,3-triazol halkası içermektedir. Bileşik için azometin bağ uzunluğu (N4-N5) 1.407 (3) Å'dur. 1,2,3-triazol halkasındaki bağ uzunlukları (N1-N2) 1.344 (3) Å, (N2-N3) 1.313 (4) Å, (N1-C5) 1.340 (4) Å , (N3-C6) 1.364 (4) Å olarak bulunmuştur. Moleküler yapıda molekül içi O—H···N hidrojen bağı (Şekil 4.20.) mevcuttur.

Çizelge 4.15. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º)

D*—H···*A	***D*—H**	**H···*A***	***D*···*A***	***D*—H···*A***
O4—H41···N4	0.86 (4)	1.83 (4)	2.614 (4)	149 (4)
O5—H51···O6^{i}	0.88 (4)	1.79 (4)	2.667 (4)	170 (5)
C14—H14···O5^{ii}	0.99 (3)	2.37 (3)	3.330 (5)	163 (2)

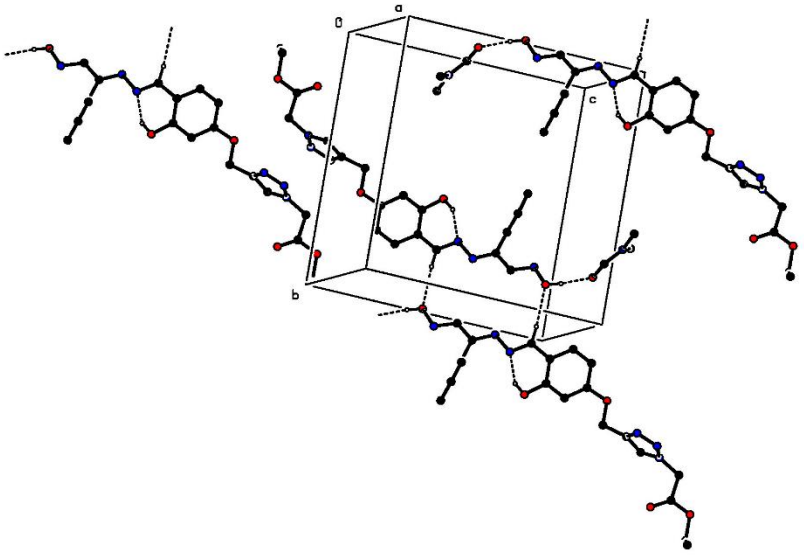
Simetri kodları: (i) *x*−1, *y*, *z*; (ii) −*x*, −*y*, −*z*+1.



Şekil 4.19. L^4 ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir.

Çizelge 4.16. L^4 ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)*

O1—C3	1.316 (4)	N1—C4	1.447 (4)
O1—C2	1.470 (5)	N2—N3	1.313 (4)
O2—C3	1.183 (4)	N3—C6	1.364 (4)
O3—C8	1.375 (3)	N4—C14	1.288 (4)
O3—C7	1.433 (4)	N4—N5	1.407 (3)
O4—C10	1.352 (3)	N5—C15	1.294 (4)
O4—H41	0.86 (4)	N6—C22	1.291 (4)
O5—N6	1.399 (3)	N7—C25	1.305 (5)
O5—H51	0.881 (19)	N7—C24	1.433 (5)
O6—C25	1.233 (5)	N7—C23	1.461 (5)
N1—C5	1.340 (4)	C1—C2	1.388 (8)
N1—N2	1.344 (3)	C1—H1A	0.9600



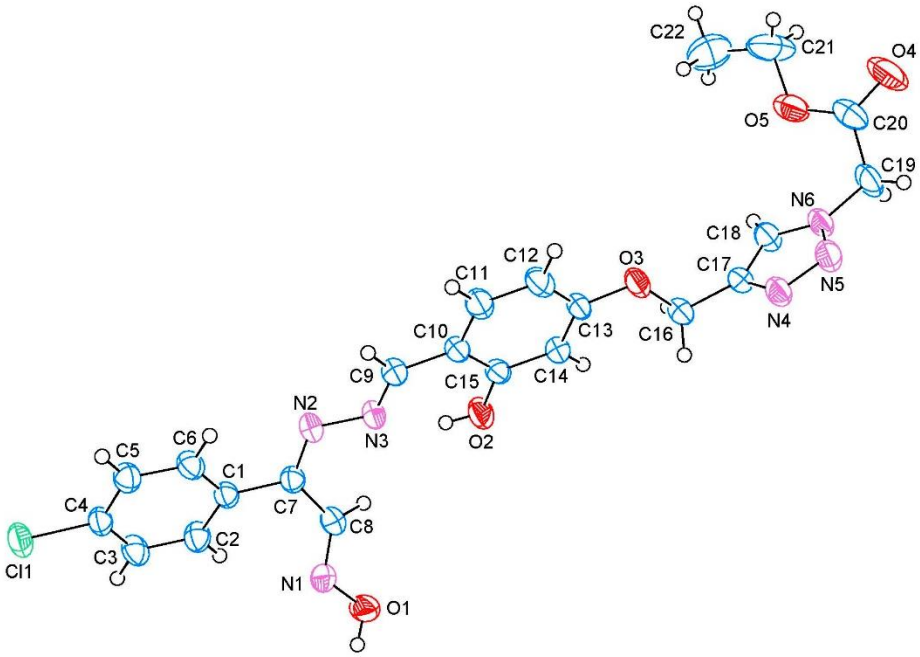
Şekil 4.20. L^4 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası C—H···O hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

L^6 ligandının moleküler yapısı şekil 4.21.'de, hidrojen-bağ geometrisi çizelge 4.17.'de, seçilmiş bağ uzunlukları çizelge 4.18.'de, X-ışını kristalografik verileri ise Ek 30'da verildi. Ligand *triklinik* kristal sisteminde *P* -1 uzay grubunda kristallenmiştir. Asimetrik birimde bir tane L^6 ligand molekülü vardır. L^6 ligandı, bir imin bağı ile birbirine bağlı iki fenil halkası ve bunlara bağlı asetat taşıyan bir 1,2,3-triazol halkası içermektedir. Bileşik için azometin bağ uzunluğu (N3-C9) 1.283 (3) Å'dur. 1,2,3-triazol halkasındaki bağ uzunlukları (N4-N5) 1.313 (2) Å, (N5-N6) 1.340 (2) Å, (N6-C18) 1.339 (2) Å , (N4-C17) 1.359 (2) Å ve bağ açıları (N4-N5-N6-C17-C18) literatürde rapor edilmiş benzer yapılar ile uyumludur. Moleküler yapıda molekül içi O—H···N hidrojen bağı (Şekil 4.22.) mevcuttur. Düzlemsel *A* (C1—C6), *B* (C10—C15) ve *C* (N4—N6/C17/C18) halkalarının yönelimleri *A/B* = 2.80 (7)°, *A/C* = 72.29 (7)° ve *B/C* = 69.56 (7)° dihedral açılarıyla verilmiştir. Dolayısıyla *A* ve *B* halkaları hemen hemen aynı düzlemdedirler. Cl1, C7, O2, O3, C9, C16 ve C19 atomları bağlandıkları halkaların enküçük-kareler düzlemlerinden sırasıyla -0.0375 (6) Å, 0.0166 (20) Å, 0.0039 (17) Å, 0.0183 (16) Å, 0.0477 (22) Å, -0.0447 (20) Å ve 0.0392 (23) Å uzaklıkta olup karşılık gelen halkalar ile hemen hemen aynı düzlemde bulunmaktadırlar.

Çizelge 4.17. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º)

D—H···*A*	*D*—H	H···*A*	*D*···*A*	*D*—H···*A*
O1—H1···N4^{i}	0.82	2.00	2.781 (2)	158
O2—H2···N3	0.82	1.94	2.657 (2)	146
O1—H1···N4^{i}	0.82	2.00	2.781 (2)	158

Simetri kodları: (i) −x+1, −y−2, −z+2.

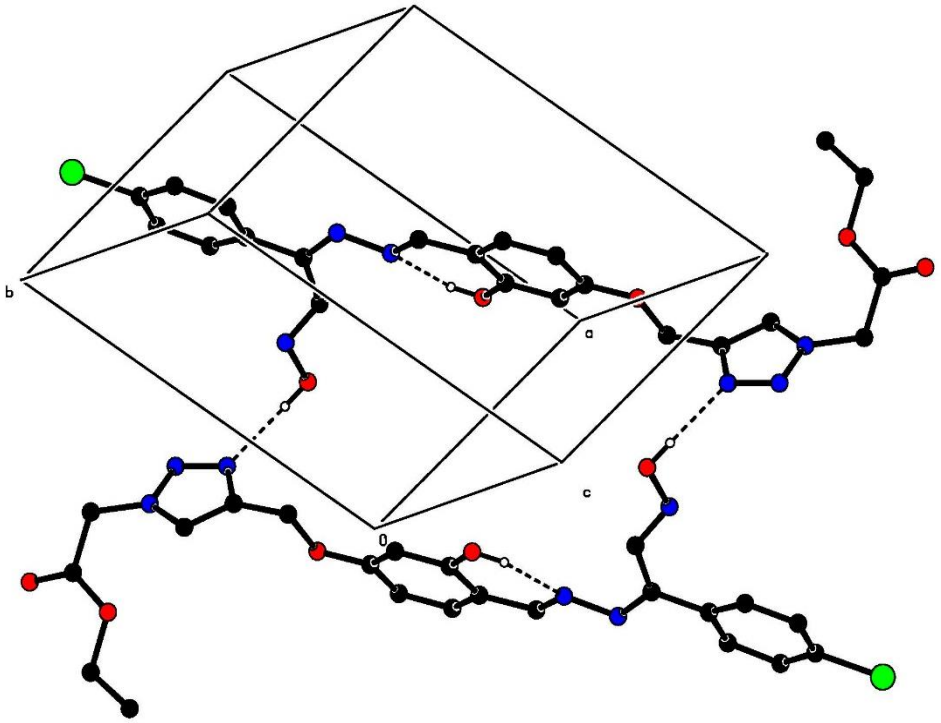


Şekil 4.21. L^{6} ligandının asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir.

Çizelge 4.18. L^{6} ligandı için seçilmiş atomlar arası mesafeler *(Å, º)*

Cl1—C4	1.7449 (18)	N1—C8	1.270 (2)
O1—N1	1.383 (2)	N2—C7	1.289 (2)
O1—H1	0.8200	N2—N3	1.404 (2)
O2—C15	1.349 (2)	N3—C9	1.283 (3)
O2—H2	0.8200	N4—N5	1.313 (2)
O3—C13	1.366 (2)	N4—C17	1.359 (2)
O3—C16	1.435 (2)	N5—N6	1.340 (2)
O4—C20	1.195 (2)	N6—C18	1.339 (2)
O5—C20	1.312 (3)	N6—C19	1.460 (2)
O5—C21	1.457 (3)	C7—C8	1.464 (3)

Ligandın kristal yapısında moleküller arası O—H···N hidrojen bağları (Çizelge 4.17.) molekülleri, R22(32) halka motifleri ile, simetri merkezli dimerler oluşturacak şekilde bağlarlar (Şekil 4.22.).



Şekil 4.22. L^6 ligandının kısmi paketlenme diyagramı. Moleküller arası O—H···O ve O—H···N hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

4.2. Co(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması

4.2.1. Fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi

Sentezlenen Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin molekül kütlesi, elementel analiz sonuçları, erime noktaları, molar iletkenlik değerleri ve manyetik momentleri çizelge 4.19.'da verildi.

Çizelge 4.19. Metal komplekslerinin fiziksel özellikleri

Bileşik	Molekül Kütlesi (g/mol)	%C	%H	%N	E.N. (°C)	Λ_M (Ω^{-1}. $cm^2.mol^{-1}$	μ (B.M.)
$[Co(L^1)_2]$	1081.969	59.92 (59.95)	4.30 (4.29)	15.47 (15.54)	210-212	9.26	4.92
$[Co(L^2)_2]$	1110.023	60.60 (60.59)	4.55 (4.54)	15.07 (15.14)	250-251	16.21	4.78
$[Co(L^3)_2]$	1150.853	56.35 (56.36)	3.82 (3.85)	14.58 (14.61)	212-214	12.56	4.82
$[Co(L^4)_2]$	957.827	55.22 (55.18)	4.46 (4.42)	17.62 (17.55)	223-225	10.85	4.91
$[Co(L^5)_2]$	985.881	56.12 (56.04)	4.82 (4.70)	17.08 (17.05)	218-220	11.27	4.86
$[Co(L^6)_2]$	1026.711	51.36 (51.47)	3.98 (3.93)	16.46 (16.37)	242-244	10.64	4.94
$[Cu(L^1)OAc]$	634.108	54.85 (54.93)	4.02 (4.13)	13.29 (13.25)	237-238	6.75	1.78
$[Cu(L^2)OAc]$	648.135	55.48 (55.59)	4.23 (4.35)	13.05 (12.97)	268-270	6.08	1.90
$[Cu(L^3)OAc]$	668.550	52.18 (52.10)	3.68 (3.77)	12.60 (12.57)	255-259	11.40	1.83
$[Cu(L^4)OAc]$	572.037	50.41 (50.39)	4.28 (4.23)	14.65 (14.69)	187-190	8.25	1.81
$[Cu(L^5)OAc]$	586.064	51.06 (51.24)	4.45 (4.47)	14.28 (14.34)	205-209	12.50	1.92
$[Cu(L^6)OAc]$	606.479	47.50 (47.53)	3.86 (3.82)	13.91 (13.86)	198-202	15.26	1.86

*Elementel analiz için hesaplanan değerler parantez içerisinde verilmiştir.

4.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin FTIR spektrumları ATR ile alındı. Komplekslere ait FTIR verileri materyal metot bölümünde verildi.

FTIR, koordinasyon bileşiklerinde ligandlar ile asetat, klor gibi labil grupların metal merkeze nasıl koordine olduğunu anlamada kullanılan önemli bir tekniktir. Asetat gruplarında simetrik ve antisimetrik C-O gerilimleri sırasıyla $\sim 1415 \pm 20$ ve $\sim 1570 \pm 20$ cm^{-1} de ortaya çıkar. Bu iki karakteristik IR bandı farklı koordinasyon modları ile konum ve şekil değiştirirler. Eğer asetat tek dişli (unidentat) davranış gösterirse oksijenlerden biri metal merkeze bağlanırken diğeri antisimetrik gerilmeye neden olan ve 1590-1650 cm^{-1}'de bir pik veren (C=O) çift bağı olarak kalır. Antisimetrik banttaki büyük artış ve simetrik banttaki buna karşılık gelen azalma, bu iki emisyon arasındaki frekans farkını artırır. Asetat grubun çift dişli (bidentat) bağlandığı durumda ise her iki

C-O gerilimi eşit olarak kalır ve gerilmelerinde bir artış olmaz (Alcock vd., 1976; Alcock ve Tracy, 1976).

Bir metal iyonuna birden fazla asetat bağlanırsa, farklı asetat grupları arasındaki etkileşimler 1400-1550 cm^{-1} aralığında çoklu bantlara yol açar. Ayrıca köprü oluşumu da uni ve bidentat koordinasyon modlarının arasında bir bağlanma modu olarak bu tür çoklu bantlara neden olabilir (Vranty vd., 1961). Çözelti içinde tek başına olan bir asetat ligandı iyonlar halinde bulunur ve serbest asetat iyonu için iki C-O gerilme bandı ($C=O$; $C-O^-$) beklendği gibi eşdeğerdir.

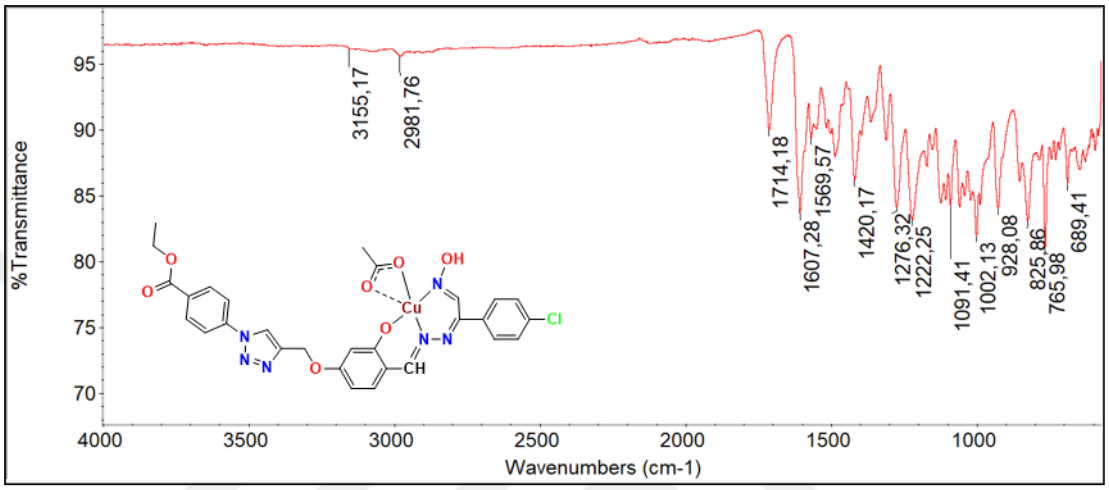
Cu(II) komplekslerinin IR spektrumları incelendiğinde yaklaşık yaklaşık 1417 cm^{-1} ve 1570 cm^{-1} de ortaya çıkan titreşim bantları arasındaki farkın ortalama 155 cm^{-1} civarında olduğu görüldü. Yaklaşık 155 cm^{-1} fark, asetat ligandının Cu(II) merkeze çift dişli davranarak bağlandığını gösterdi. 1570 cm^{-1} civarındaki gerilme bandının 1417 cm^{-1}'de gerilme bandına kıyasla daha zayıf oluşu ise baskın bağlanmanın asetat ligandın ($C-O^-$) ucundan gerçekleştiğini düşündürdü (Alcock vd., 1976; Alcock ve Tracy, 1976; Seguel vd., 2005)

Schiff bazı ligandların IR spektrumlarında 1,2,3-triazol grubunun taşıdığı $\nu(C=O)_{ester}$ grubuna ait titreşim bantlarının Cu(II) komplekslerinde yine 1705-1740 cm^{-1} civarında ortaya çıkması ve 1,2,3-triazol grubuna ait karakteristik C-H gerilme bandının da Cu(II) komplesklerinde değişmeden kalması bu grubun Cu(II) ile koordinasyona girmediğinin göstergesidir. Ligandların azometin ν(-C=N-) gruplarına ait 1630-1567 cm^{-1} aralığında gözlenen titreşim bantları ise [Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^3)OAc] kompleksleri için 1607 cm^{-1}'de, [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] kompleksleri için de 1610 cm^{-1} civarında tek bir titreşim bandı olarak ortaya çıktı. Bu durum bakır(II) metal iyonunun, ligand azometin azotundan koordinasyona girdiğini göstermektedir.

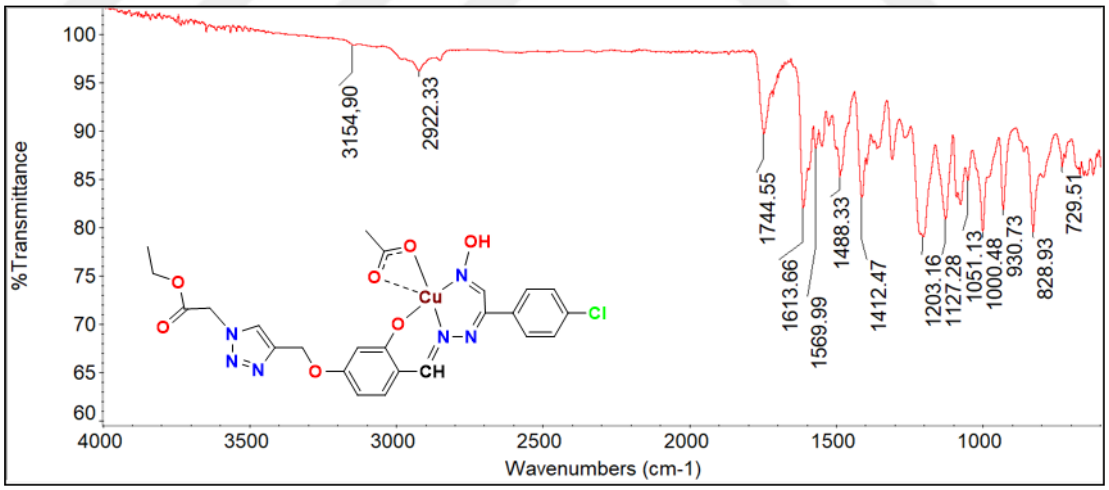
Benzer şekilde Co(II) komplekslerinin IR spektrumlarında Schiff bazı ligandların yapısında yer alan 1,2,3-triazol grubunun taşıdığı $\nu(C=O)_{ester}$ grubuna ait titreşim bantlarının ve 1,2,3-triazol grubuna ait karakteristik C-H gerilme bantlarının pozisyonunda bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu durum karbonil ve 1,2,3-triazol grubunun Co(II) ile koordinasyona girmediğini gösterdi. Ligandların azometin ν(-C=N-) gruplarına ait 1630-1567 cm^{-1} aralığında gözlemlenen titreşim bantları Co(II) kompleksleri için 1600-1605 cm^{-1} civarında tek bir titreşim bandı olarak ortaya çıktı.

Bu durum kobalt iyonunun, ligand azometin azotundan koordinasyona girdiğini göstermektedir.

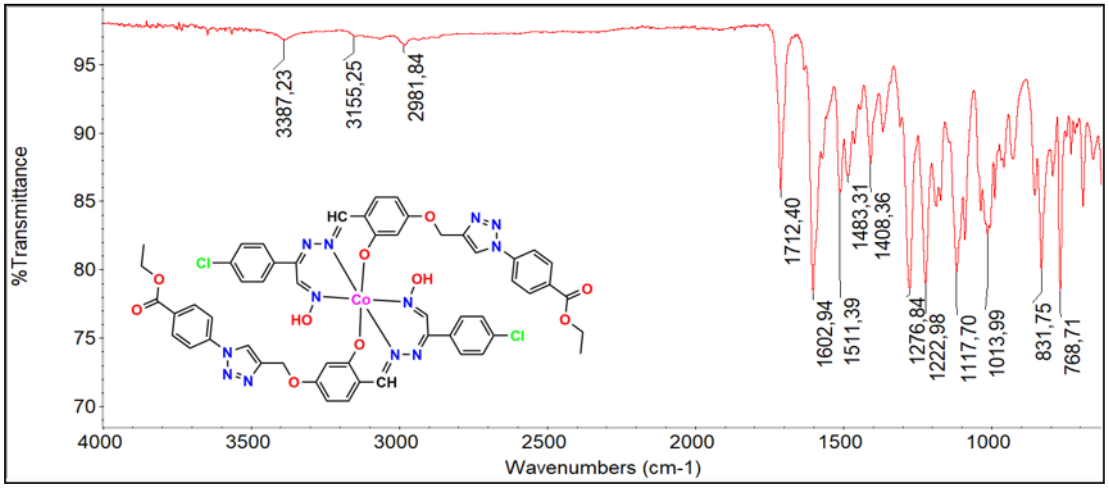
[Cu(L^3)OAc], [Cu(L^6)OAc], [Co(L^3)$_2$], [Co(L^6)$_2$] komplekslerine ait IR spektrumları şekil 4.23.-4.26.'da, diğer Co(II) ve Cu(II) komplekslerine ait IR spektrumları Ek 31-38'de verildi. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin seçili titreşim bantları ise çizelge 4.20.'de verildi.



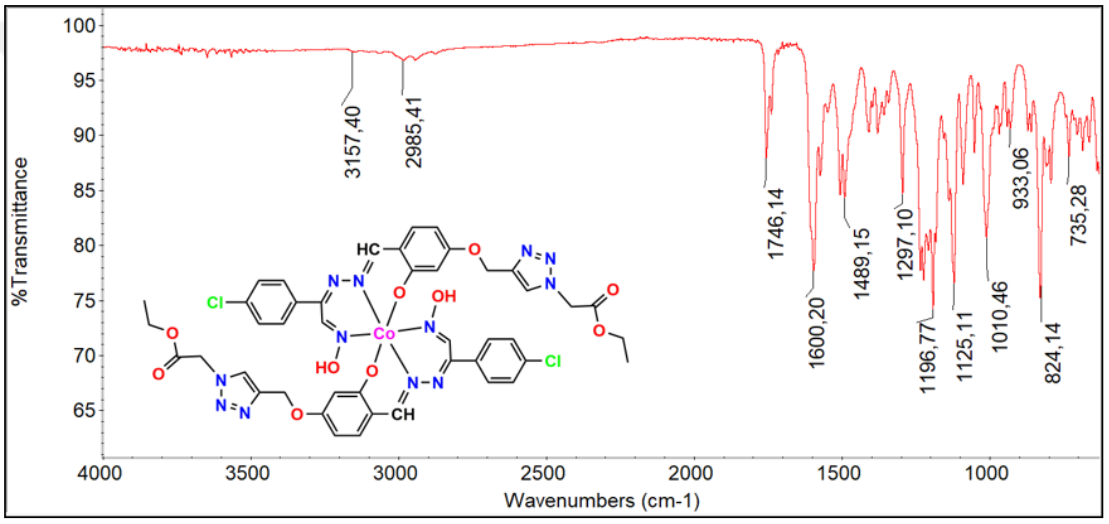
Şekil 4.23. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.24. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.25. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.26. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin IR spektrumu

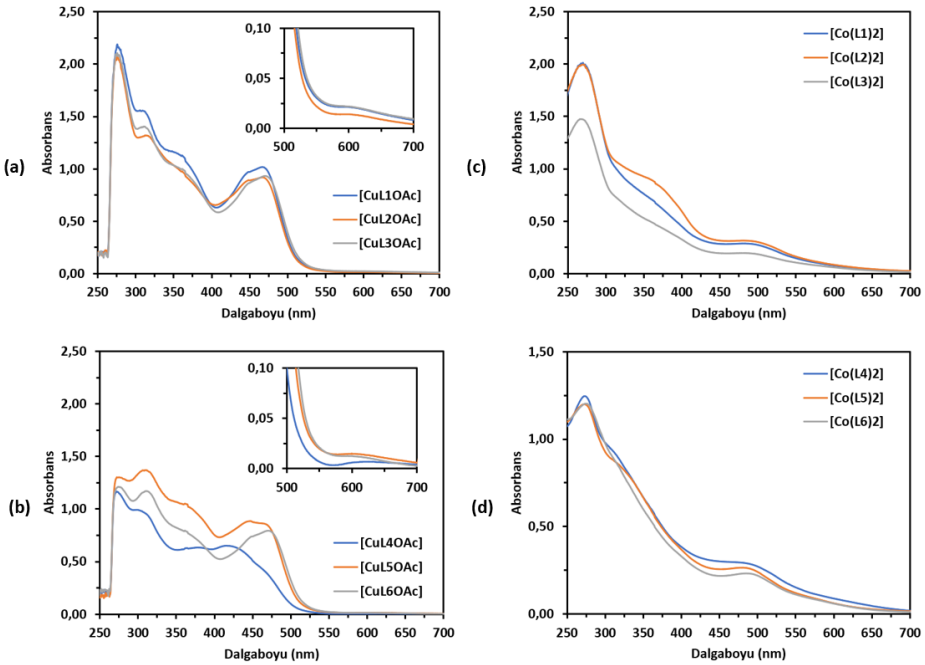
Çizelge 4.20. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin seçilmiş IR gerilme titreşimleri

Bileşik	$\nu(C=O)_{sym}$	$\nu C=O)_{asym}$	$\Delta\nu(C=O)_{sym-asym}$	ν(-C=N-)	$\nu(C-H)_{tz}$	$\nu(C=O)_{ester}$
$[Co(L^1)_2]$	-	-	-	1605	3151	1707
$[Co(L^2)_2]$	-	-	-	1605	3137	1707
$[Co(L^3)_2]$	-	-	-	1602	3155	1712
$[Co(L^4)_2]$	-	-	-	1604	3154	1746
$[Co(L^5)_2]$	-	-	-	1606	3148	1738
$[Co(L^6)_2]$	-	-	-	1600	3157	1746
$[Cu(L^1)OAc]$	1576	1417	159	1607	3152	1710
$[Cu(L^2)OAc]$	1568	1421	147	1607	3151	1711
$[Cu(L^3)OAc]$	1569	1420	149	1607	3155	1714
$[Cu(L^4)OAc]$	1574	1417	157	1606	3143	1745
$[Cu(L^5)OAc]$	1567	1417	150	1610	3149	1739
$[Cu(L^6)OAc]$	1569	1412	157	1613	3154	1744

4.2.4. UV-Vis. spektrumlarının değerlendirilmesi

Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrumları DMF'de (Co(II) için 2 x 10^{-5} M, Cu(II) için 5 x 10^{-5} M,) alındı ve sırasıyla şekil 4.27'de ve çizelge 4.21'de verildi. Elde edilen spektrumlar metal komplekslerinin yapısı hakkında bilgi vermektedir. Komplekslerinin UV-Vis. spektrumunda 270 nm civarında gözlenen absorbans bandı komplekslerin yapısındaki benzen halkaları, imin ve karbonil grubuna ait π→π* geçişlerine aittir. 300-350 nm arasında gözlenen absorbanslar ise komplekslerin n→π* elektronik geçişlerine aittir.

Görünür bölgede gözlenen (400-440 nm arası) elektronik geçişlerin ise komplekslerin ligand-metal-yük transfer (LMCT) geçişlerininden kaynaklanmaktadır. Genellikle 590-650 nm civarında ortaya çıkan d-d geçişlerine ait absorbans bantları Co(II) komplekslerinde şiddetli ligand-metal-yük transfer geçişleri nedeniyle perdelendi (Annara vd., 2016). Komplekslere ait UV-Vis. spektrumları ile ligandların UV-Vis. spektrumları karşılaştırıldığında, Cu(II) komplekslerinde 400-450 nm ve 600-650 nm civarında ortaya çıkan yeni absorbans bantları ile Co(II) kompleklerinde 450-500 nm civarında ortaya çıkan yeni absorbans bantları metal iyonu ve ligand arasında kompleks oluşumunu destekler niteliktedir (Savcı vd., 2022).



Şekil 4.27. (a) ve (b) Cu(II) komplekslerinin, (c) ve (d) Co(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrumları

Cu(II) iyonunun kare piramit geometriye sahip bileşikleri genellikle görünür bölgede (590-780 nm) geniş bir absorpsiyon bandı gösterirken üçgen bipiramit geometriye sahip bileşikleri λ>800 nm'de tek bir d-d bandı gösterir (Mautner vd., 2020). Elde edilen Cu(II) komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumları literatürde rapor edilen beş koordinasyonlu düzgün ve bozulmuş kare piramit geometriye sahip Cu(II) komplekslerine ait UV-Vis. spektrumları ile uyumlu bulundu (Zengin vd., 2019; Patel vd., 2021; Mestizo vd., 2021).

Çizelge 4.21. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrum verileri

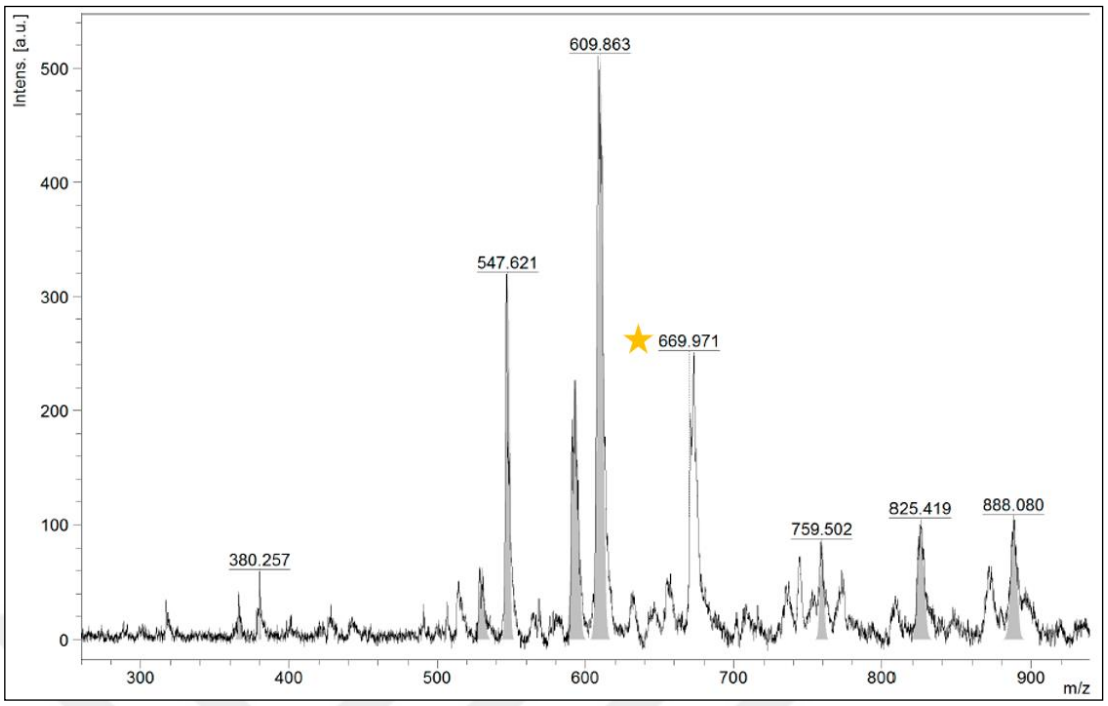
Bileşik	Çözücü	λ (nm)
$[Co(L^1)_2]$	DMF	270-362(sh)-481
$[Co(L^2)_2]$	DMF	272-367(sh)-480
$[Co(L^3)_2]$	DMF	268-361(sh)-480
$[Co(L^4)_2]$	DMF	273-305(sh)-483
$[Co(L^5)_2]$	DMF	273-322(sh)-480
$[Co(L^6)_2]$	DMF	274-314(sh)-485
$[Cu(L^1)OAc]$	DMF	275-310-361(sh)-470-602
$[Cu(L^2)OAc]$	DMF	276-314-360(sh)-467-595
$[Cu(L^3)OAc]$	DMF	275-305-364(sh)-467-590
$[Cu(L^4)OAc]$	DMF	271-299-378(sh)-416-653
$[Cu(L^5)OAc]$	DMF	275-310-361(sh)-447-600
$[Cu(L^6)OAc]$	DMF	274-311-360(sh)-470-594

*sh: omuz

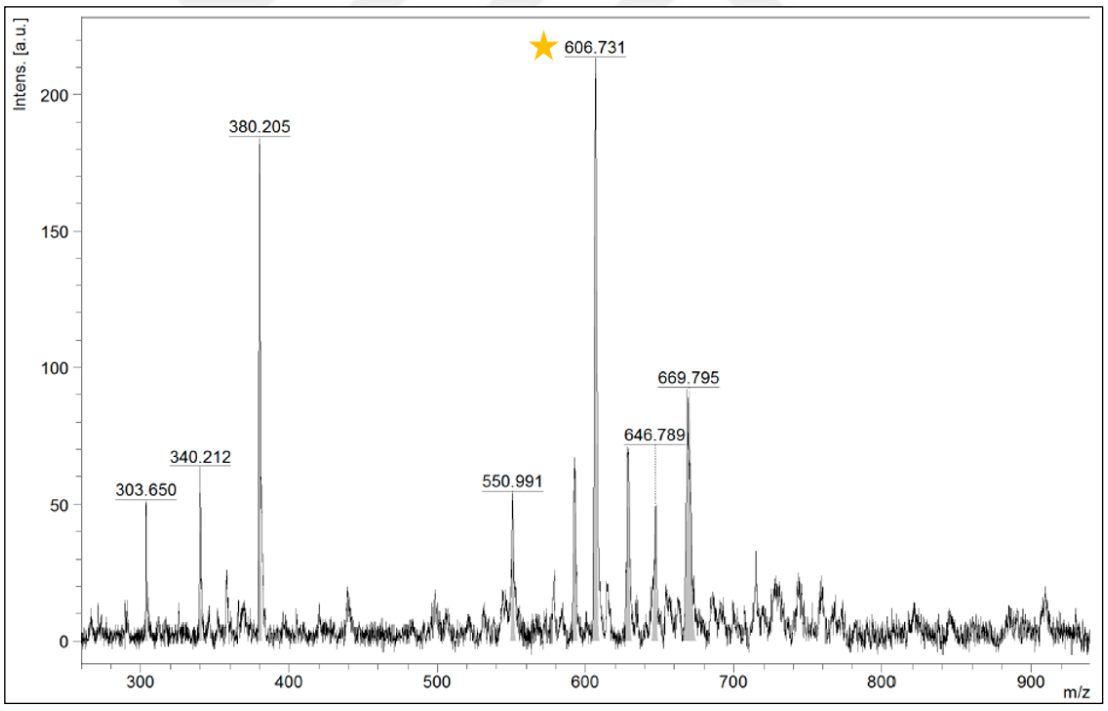
4.2.5. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Koordinasyon bileşiklerinin önerilen yapılarını doğrulamak için kullanılan en önemli analiz yöntemlerinden biri de kütle analizidir. Metal komplekslerinin kütle spektrumlarından elde edilen veriler materyal metod bölümünde verildi. $[Cu(L^3)OAc]$ ve $[Cu(L^6)OAc]$ komplekslerine ait kütle spektrumları şekil 4.28.-4.29.'da, diğer Cu(II) komplekslerine ait kütle spektrumları Ek 39-42'de verildi. Cu(II) komplekslerinin iyonizasyon koşullarında ayrılan grupları ve hesaplanan/bulunan kütleleri ise çizelge 4.22.'de verildi.

Cu(II) kompleksleri için moleküler iyon pikleri sırasıyla $[Cu(L^1)OAc]$ kompleksi için *m/z* 634.504 $[M]^+$, $[Cu(L^2)OAc]$ kompleksi için *m/z* 648.963 $[M+H]^+$, $[Cu(L^3)OAc]$ kompleksi için *m/z* 669.971 $[M+H]^+$, $[Cu(L^4)OAc]$ kompleksi için *m/z* 572.945 $[M+H]^+$, $[Cu(L^5)OAc]$ kompleksi için *m/z* 588.243 $[M+2H]^+$, $[Cu(L^6)OAc]$ kompleksi için *m/z* 606.731 $[M]^+$'da gözlendi.



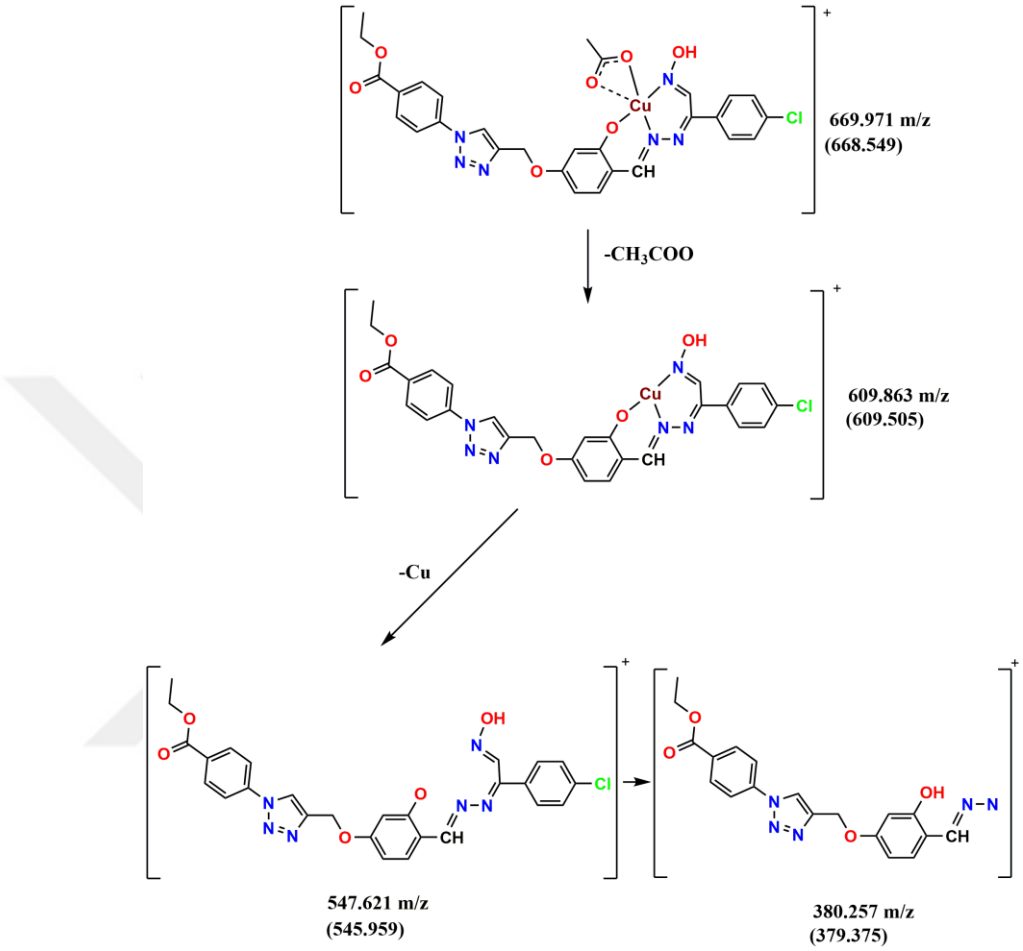
Şekil 4.28. [Cu(L[3])OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



Şekil 4.29. [Cu(L[6])OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu

Cu(II) komplekslerinin tümünde koordinasyon küresinde yer alan asetat ligandının MALDI-TOF iyonizasyon koşullarında uzaklaşmış olduğu görüldü.

[Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc] komplekslerinde ise asetat ligandının ayrıldığı ve komplekslerin demineralizasyonu sonucu sadece ligandın ve diğer parçalanma ürünlerinin var olduğu görüldü. Şekil 4.24.'de [Cu(L^3)OAc] kompleksine ait parçalanma yolu verildi.



Şekil 4.30. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS şartlarında parçalanma ürünleri

Komplekslerin kütle spektrumlarında tespit edilen asetat grubunun ayrılması, Cu(II) komplekslerinde metal merkezin ayrılması gibi parçalanma yolları literatürde yer alan asetat bağlı Cu(II) komplekslerinin parçalanma ürünleri ile benzerlik göstermekte olup (Zengin vd., 2019; Singh vd., 2023) önerilen yapıların doğruluğunu desteklemektedir. Çizelge 4.22.'de deneysel ve hesaplanan iyon pikleri (*m/z*) ile MALDI-TOF-MS iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar verildi.

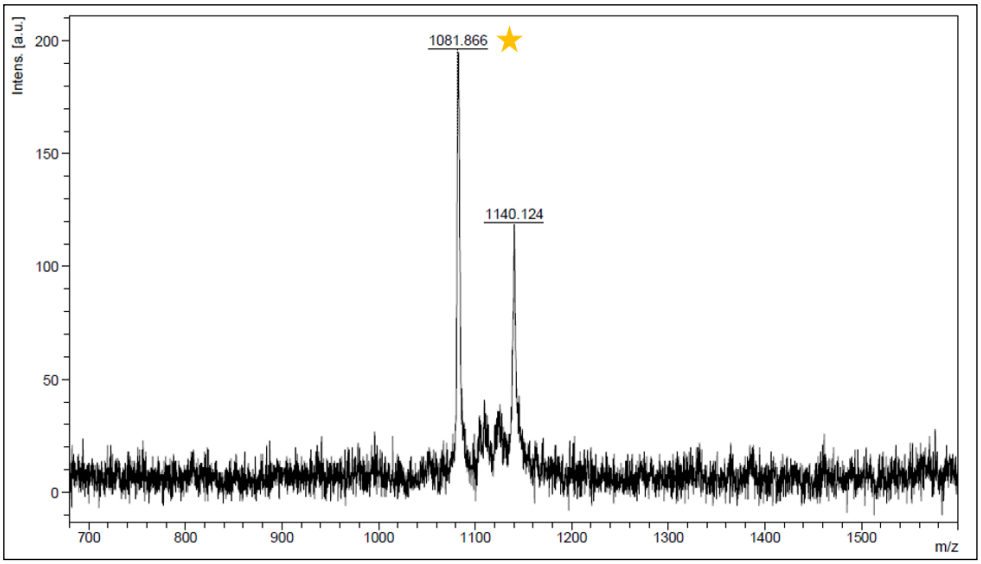
Çizelge 4.22. Cu(II) komplekslerinin MALDI-TOF-MS iyonizasyon koşullarında ayrılan grupları ve hesaplanan/bulunan değerler

Kompleks	İyon piki (*m/z*)	Ayrılan grup
[Cu(L^1)OAc]	634.504 (634.107)	
	572.319 (575.063)	- (CH_3COO)
[Cu(L^2)OAc]	648.963 (648.134)	
	588.243 (589.090)	- (CH_3COO)
	526.194 (525.544)	- Cu
[Cu(L^3)OAc]	669.971 (668.549)	
	609.863 (609.505)	- (CH_3COO)
	547.621 (545.959)	- Cu
[Cu(L^4)OAc]	572.945 (572.037)	
	514.593 (512.993)	- (CH_3COO)
	450.815 (449.447)	- Cu
[Cu(L^5)OAc]	588.243 (586.064)	
	528.873 (527.020)	- (CH_3COO)
	468.814 (463.474)	- Cu
[Cu(L^6)OAc]	606.731 (606.479)	
	550.991 (547.435)	- (CH_3COO)

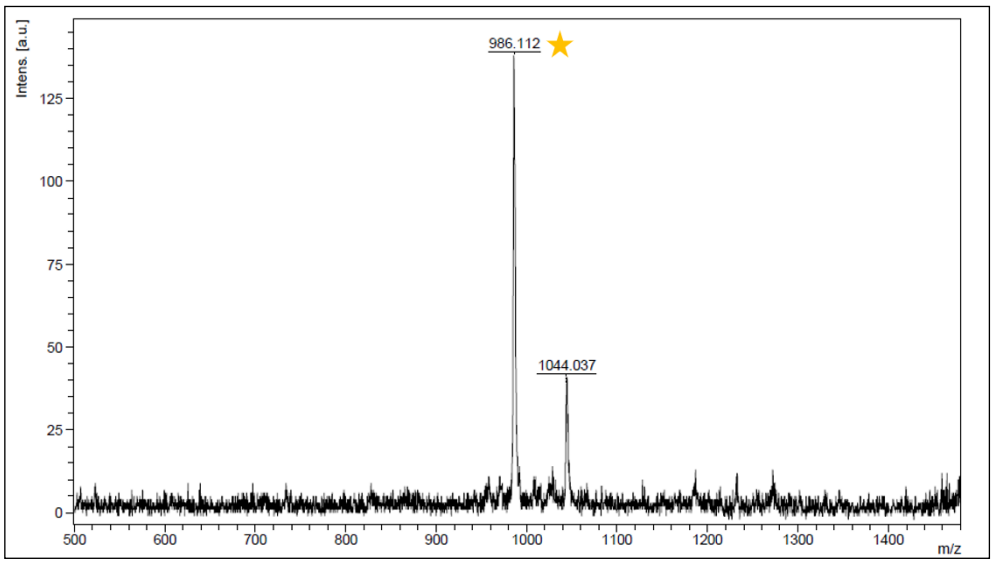
*Hesaplanan değerler parantez içinde verildi..

[Co(L^1)$_2$] ve [Co(L^5)$_2$] komplekslerine ait kütle spektrumları şekil 4.31.-4.32.'de, diğer Co(II) komplekslerine ait kütle spektrumları Ek 43-46'da verildi. Co(II) komplekslerinin hesaplanan/bulunan kütleleri ise çizelge 4.23.'de verildi.

Co(II) kompleksleri için moleküler iyon pikleri sırasıyla [Co(L^1)$_2$] kompleksi için m/z 1081.866 $[M]^+$, [Co(L^2)$_2$] kompleksi için m/z 1111.050 $[M+H]^+$, [Co(L^3)$_2$] kompleksi için 1151.296 m/z $[M+H]^+$, [Co(L^4)$_2$] kompleksi için m/z 959.429 $[M+2H]^+$, [Co(L^5)$_2$] kompleksi için m/z 986.112 $[M]^+$, [Co(L^6)$_2$] kompleksi için m/z 1026.305 $[M]^+$ da gözlendi.



Şekil 4.31. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



Şekil 4.32. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu

Kütle spektrumlarında önerilen yapıların doğruluğunu desteklemektedir. Çizelge 4.23.'de deneysel ve hesaplanan iyon pikleri (m/z) verildi.

Çizelge 4.23. Co(II) komplekslerinin MALDI-TOF-MS iyonizasyon koşullarında hesaplanan/bulunan değerler

Kompleks	İyon piki (*m/z*)
$[Co(L^1)_2]$	1081.866 (1081.969)
$[Co(L^2)_2]$	1111.050 (1110.023)
$[Co(L^3)_2]$	1151.296 (1150.853)
$[Co(L^4)_2]$	959.429 (957.827)
$[Co(L^5)_2]$	986.112 (985.881)
$[Co(L^6)_2]$	1026.305 (1026.721)

*Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

4.2.6. Manyetik moment ve molar iletkenlik ölçümlerinin değerlendirilmesi

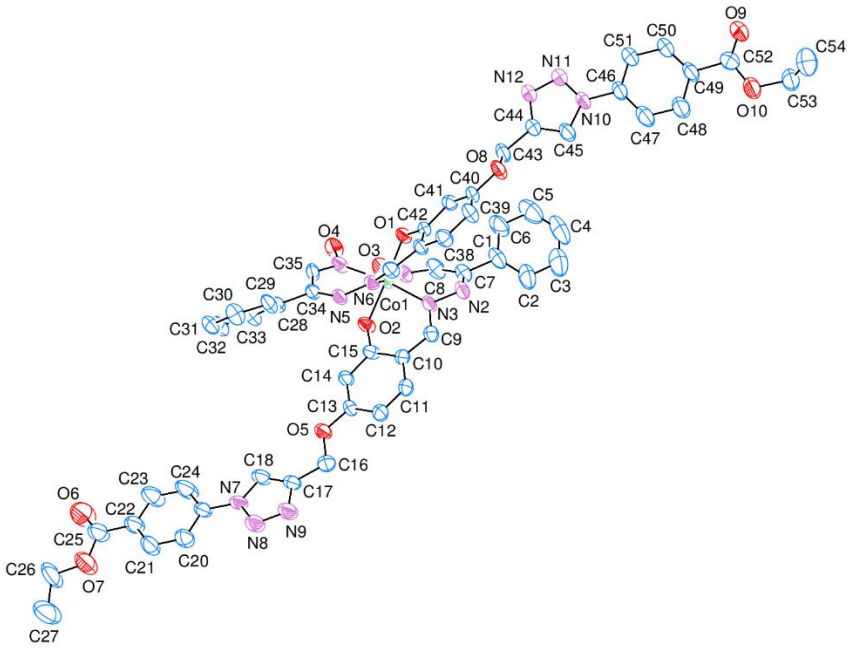
Mononükleer Cu(II) komplekslerinin manyetik momentleri genellikle 1.7-2.2 B.M. aralığında bir değere sahiptir. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin gözlenen manyetik moment değeleri beklendiği gibi 1.78-1.92 B.M. aralığında oldu. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin diamanyetik olması durumunda Cu(I) varlığı değerlendirilebilirdi ancak elde edilen bu değerler bileşiğin mononükleer Cu(II) yapısında olduğunu doğruladı. Yine elde edilen manyetik moment değerinin 1.73 B.M.'nin altında olmaması yapıda antiferromanyetik etkileşime neden olacak dinükleer bir yapının olmadığını gösterdi.

d^7 yapılı Co(II) komplekslerinin gözlenen manyetik moment değerleri düşük-spin oktahedral geometride 1.70-1.85 B.M. aralığında, yüksek-spin oktahedral geometride 3.90-5.20 B.M. aralığında bulunmaktadır (Abd El-Wahed vd., 2008; Vivekanand vd., 2015; Buldurun vd., 2020). Sentezlenen Co(II) komplekslerinin gözlenen manyetik moment değerleri 4.78-4.94 aralığında olmuştur. Bu değerler Co(II) komplekslerinin yüksek spin oktahedral yapıda olduğunu doğrulamaktadır. Elde edilen veriler literatür ile uyumludur (Turan vd., 2019; Abouzayed vd., 2020; Chioma vd., 2020).

Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin 25 ^oC'de $1.0x10^{-3}$ M konsantrasyonda DMF içerisindeki molar iletkenlik değerleri (6.08-16.21) komplekslerin elektrolit olmadığını, bakır kompleksinin yapısında yer alan asetat iyonunun Cu(II) merkez atomuna kovalent bağlı olduğunu gösterdi (Ali vd., 2013).

4.2.7. Komplekslerin X-ışını kırınımı sonuçlarının değerlendirilmesi

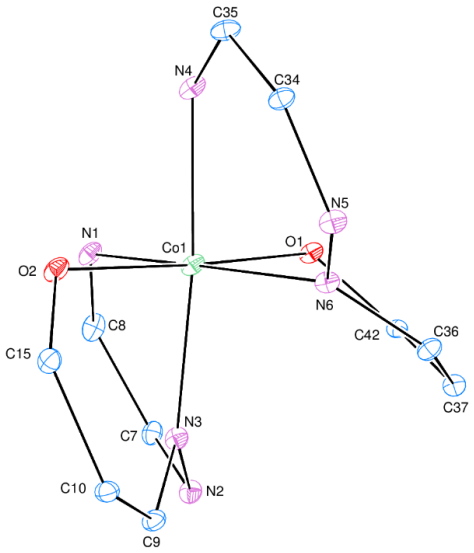
$[Co(L^1)_2]$ kompleksinin DMF-Eter difüzyon yöntemi ile oda sıcaklığında tek kristalleri elde edildi ve moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemiyle belirlendi. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin moleküler yapısı şekil 4.33.'de, X-ışını kristalografik verileri Ek 47'de verildi.



Şekil 4.33. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin asimetrik biriminin ORTEP diyagramı. Termal elipsodiler %50 olasılıkla çizilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

Kompleks triklinik kristal sisteminde *P* -1 uzay grubunda kristallenmiştir. Asimetrik birimde bir tane $[Co(L^1)_2]$ kompleks molekülü vardır. Moleküler yapıda molekül içi O—H···O ve O—H···N hidrojen bağları mevcuttur.

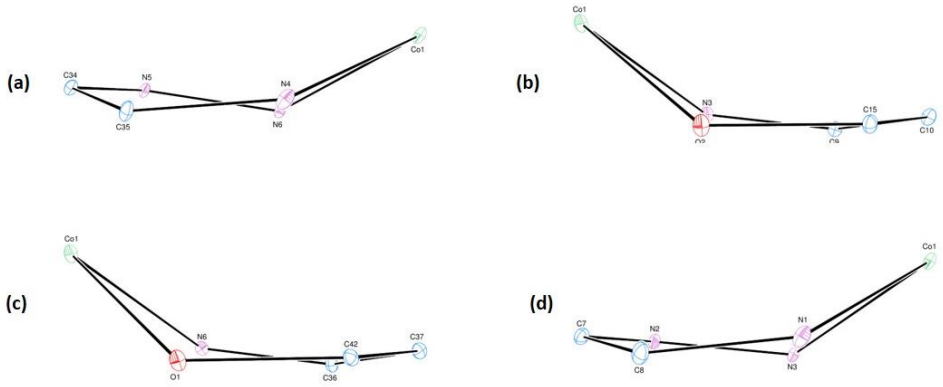
O1, O2, N3 ve N4 atomları merkezi Co1 atomu etrafında Co1—O1 [1.908 (3) Å], Co1—O2 [1.909 (3) Å], Co1—N3 [1.924 (4) Å], Co1—N4 [1.933 (4) Å] bağları ve O1—Co1—O2 [176.97 (13)°], O1—Co1—N3 [94.37 (14)°], O2—Co1—N3 [88.13 (15)°], O1—Co1—N4 [93.88 (14)°], O2—Co1—N4 [83.65 (14)°], N3—Co1—N4 [171.73 (16)°] bağ açıları ile hemen hemen bir kare düzlem oluştururlar. Diğer taraftan N1 ve N6 atomları ise merkezi Co1 atomuna Co1—N6 [1.917 (4) Å] ve Co1—N1 [1.943 (4) Å] bağları ve O1—Co1—N6 [88.29 (14)°], O2—Co1—N6 [93.34 (14)°], N6—Co1—N3 [92.15 (15)°], O1—Co1—N4 [93.88(14)°], O2—Co1—N4 [83.65 (14)°], N6—Co1—N4 [87.50 (16)°], O1—Co1—N1 [83.50 (15)°], O2—Co1—N1 [94.96 (15)°], N6—Co1—N1 [171.53 (16)°], N3—Co1—N1 [86.41 (17)°], N4—Co1—N1 [95.12 (17)°] bağ açıları yapacak şekilde aksiyel konumda bağlanmış olup merkezi Co1 atomu etrafında oktahedral bir koordinasyon küresi oluştururlar (Şekil 4.34.).



Şekil 4.34. Merkezi Co1 atomu etrafındaki koordinasyon küresi

Merkezi Co1 atomunu içeren halkalar (Şekil 4.35.a-d): (Co1/N4---N6/C34/C35) [QT = 0.4797 (34) Å, θ = 117.19 (49)°, φ = 158.0 (6)°], (Co1/O1/N6/C36/C37/C42) [QT = 0.5684 (32) Å, θ = 64.07 (42)°, φ = 10.3 (5)°], (Co1/N1---N3/C7/C8) [QT = 0.5231 (35) Å, θ = 117.75 (48)°, φ = 162.7 (6)°] ve (Co1/O2/N3/C9/C10/C15) [QT = 0.5455

(32) Å, θ = 64.19 (45)°, φ = 9.1 (5)°] verilen buruşma (puckering) parametreleriyle düzleşmiş-kayık (flattened-boat) konformasyonlarına sahiptirler.



Şekil 4.35. Merkezi Co1 atomunu içeren halkaların konformasyonları.

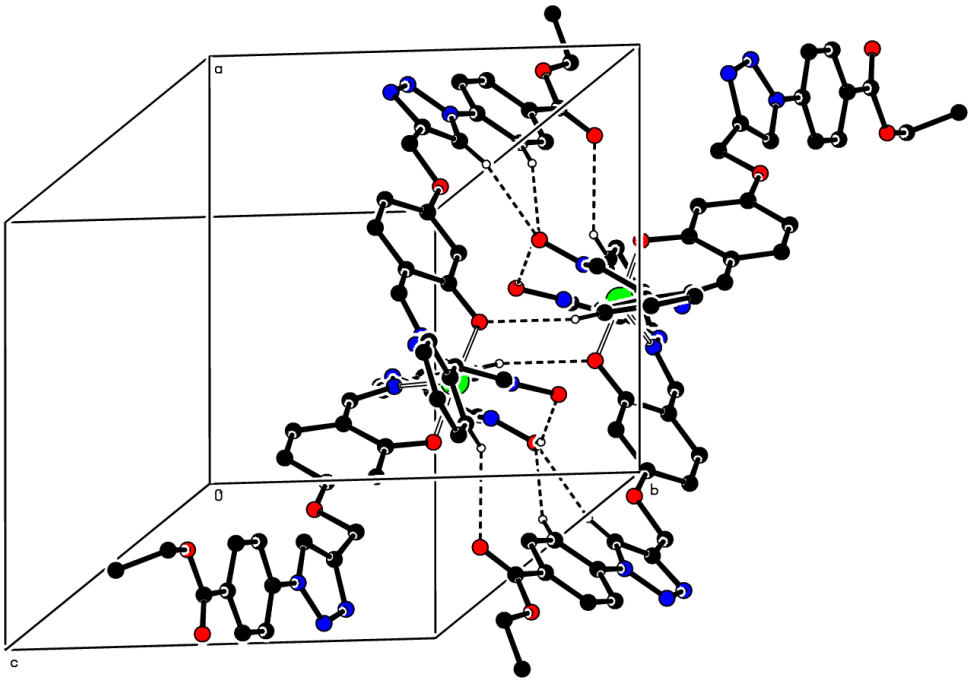
Düzlemsel *A* (C1—C6), *B* (C10—C15), *C* (N7—N9/C17/C18), *D* (C19—C24), *E* (C28—C33), *F* (C37 —C42), *G* (N10—N12/C44/C45) ve *H* (C46—C51) halkaları arasındaki bazı dihedral açılar *A/E* = 77.69 (21) °, *B/C* = 14.28 (14)°, *B/D* = 13.31 (14)°, *C/D* = 1.04 (17)°, *F/G* = 52.03 (15)°, *F/H* = 66.42 (16)° ve *G/H* = 14.44 (19)° şeklinde verilebilir.

Kompleksin kristal yapısında ise moleküller arası C—H···O hidrojen bağları (çizelge 4.24.) molekülleri, bifurcated hidrojen bağları aracılığıyla, c-ekseni boyunca sonsuz çift zincirler oluşturacak şekilde bağlarlar (Şekil 4.36.). Kristal yapıda zayıf bir C—H···π etkileşmesi de gözlenmiştir.

Çizelge 4.24. Hidrojen-bağ geometrisi (Å, º)

D*—H···*A	***D*—H**	**H···*A***	***D*···*A***	***D*—H···*A***
O4—H4···O3	0.82	1.76	2.419 (5)	136
O4—H4···N1	0.82	2.34	2.927 (6)	129
C6—H6···O6^{i}	0.93	2.58	3.298 (8)	134
C18—H18···O4^{i}	0.93	2.55	3.378 (6)	148
C24—H24···O4^{i}	0.93	2.32	3.188 (7)	155
C32—H32···O2^{i}	0.93	2.50	3.321 (6)	148
C20—H20···*Cg*10^{vi}	0.93	2.85	3.471 (6)	126

Simetri kodları: (i) −*x*+1, −*y*, −*z*+1; (vi) *x*+1, *y*, *z*.
Cg10 (C28—C33) halkasının merkezidir.



Şekil 4.36. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin kısmi paketlenme diyagramı. Molekül içi O—H···O ve O—H···N ile moleküller arası C—H···O hidrojen bağları kesikli çizgiler ile gösterilmişlerdir. Diyagramın anlaşılabilir nitelikte olması için bağ yapmayan hidrojen atomları çizimde gösterilmemişlerdir.

4.4. Bileşiklerin DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması

4.4.1. UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi çalışmaları

DNA bağlanma özelliklerinin incelenmesi için kullanılan elektronik absorpsiyon titrasyon metodu DNA-ligand/kompleks etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en etkili yollardan birisidir.

Absorpsiyon titrasyon deneyleri, ligand/kompleks derişiminin sabit tutulup, CT-DNA'nın derişiminin kademeli olarak arttırılması prensibine dayanarak yapıldı. Absorpsiyon spektrumları ölçülürken her bir ligandın/kompleksin 50 µM çözeltisine (L^3 için 30 µM, Co(II) kompleksleri için 20 µM) artan konsantrasyonda CT-DNA ilave edildi ve karışım 5 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 200-800 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumları alındı. Ölçümleri CT-DNA'nın kendi aborbansından kurtarmak için her eklemede aynı miktarda CT-DNA köre de eklendi. Ligandların CT-DNA ile etkileşimleri sonucu dalgaboyu ve absorbanslarındaki

değişimleri gösteren UV-Vis. spektrumları şekil 4.37.'de verildi. Şekilde yer alan kesikli çizgi CT-DNA ilavesi olmadan önceki absorbans spektrumunu, okların yönü ise sabit konsantrasyonda ligand çözeltisi üzerine CT-DNA'nın artan konsantrasyonda ilavesi ile absorbans şiddetindeki değişimi ifade eder.

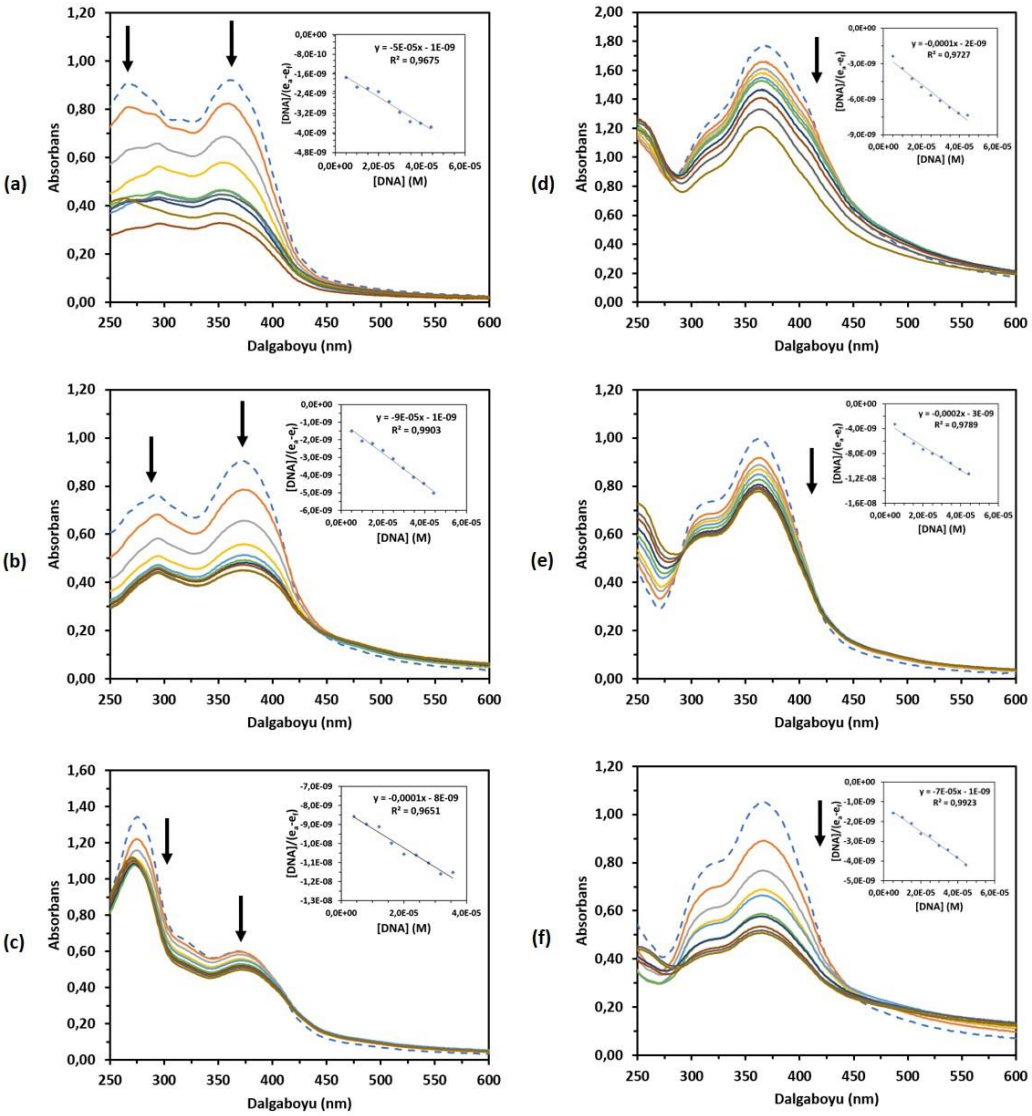
Bileşiklerin DNA'ya bağlanma sabiti olan K_b, Wolfe–Shimmer eşitliği kullanılarak hesaplandı. Buna göre her bir DNA konsantrasyonuna ([DNA]) karşı [DNA]/(ε_a-e_f) değerleri grafiğe geçirildi. Grafikten elde edilen doğrunun eğimi 1/(ε_b-ε_f)' yi, kesim noktası ise 1/K_b(ε_b-ε_f) olarak bulundu ve iki değer birbirine oranlanarak bağlanma sabitleri K_b hesaplandı. Hesaplanan K_b değerleri çizelge 4.25.'de, hesaplamalarda kullanılan grafikler inset olarak şekil 4.37.'de ve ayrıca Ek 48'de verildi.

Tüm ligandlar 365 nm civarında maksimum absorbans gösterdi ve artan DNA konsantrasyonuyla beraber ligandların maksimum absorbans değerlerinde azalma (hipokromizm) gözlendi.

L^1 ligandının 361 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 59.94%'lük hipokromizm ve 14 nm maviye kayma gösterdi. L^2 ligandının 373 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 50.13%'lük hipokromizm gösterirken dalga boyunda bir değişim olmadı. L^3 ligandının ise serbest haldeyken 367 nm'de yer alan absorpsiyon piki artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle 371 nm'ye kayma gösterdi ve absorpsiyon şiddetinde %17.27'lik bir hipokromizm meydana geldi. L^4 ligandının 369 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 27.18%'lik hipokromizm ve 5 nm maviye kayma gösterdi. L^5 ligandının ise serbest haldeyken 362 nm'de yer alan absorpsiyon piki artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle 361 nm'ye kayma gösterdi ve absorpsiyon şiddetinde 22.00%'lik bir hipokromizm meydana geldi. L^6 ligandının 365 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 51.53%'lik hipokromizm gösterirken dalga boyunda bir değişim olmadı. L^2, L^3, L^5 ve L^6 ligandlarının CT-DNA ile titrasyonu sonucunda isobestik nokta oluşumu gözlendi.

1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan L^1, L^2 ve L^3 Schiff bazı ligandların CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde CT-DNA'ya bağlanma sabitleri L^2 ($9.00x10^4$ M^{-1}) > L^1 ($5.00x10^4$ M^{-1}) > L^3 ($1.25x10^4$ M^{-1}) olarak sıralandı. L^2 ligandının oksim ucunda taşıdığı metil grubunun hidrofobik etkisinin bağlanmayı kolaylaştırdığı düşünüldü. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan L^4, L^5 ve L^6 Schiff bazı

ligandların CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde ise L^6 ($7.00x10^4$ M^{-1}) > L^5 ($6.67x10^4$ M^{-1}) > L^4 ($5.00x10^4$ M^{-1}) olarak sıralanmaktadır. L^6 ve L^5 ligandının oksim ucunda taşıdığı metil ve klor gruplarının hidrofobik etkisinin bağlanmayı kolaylaştırdığı düşünülebilir.



Şekil 4.37. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 Schiff bazı ligandların UV-Vis. titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri (inset).

Tüm ligandların CT-DNA bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında ise L^2 ($9.00x10^4$ M^{-1}) > L^6 ($7.00x10^4$ M^{-1}) > L^5 ($6.67x10^4$ M^{-1}) > L^4 ($5.00x10^4$ M^{-1}) = L^1 ($5.00x10^4$ M^{-1}) > L^3 ($1.25x10^4$ M^{-1}) sıralaması olduğu görüldü. Genel olarak 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan ligandların benzoat taşıyan ligandlara göre bağlanma sabitlerinin yüksek olduğu tespit edildi. Genellikle DNA ile interkalasyon yolu ile bağlanan moleküllerin

absorpsiyon spektrumunda hipokromizm (>35%) ile birlikte batokromizm (>15 nm) bir arada gözlenir. Oluk bağlayıcı moleküllerde ise batokromizm ya çok küçük (< 8 nm) olur ya da hiç gözlenmez (Arjmand vd., 2012; Wang vd., 2013; Rehman vd., 2015). L^3 ligandının maksimum absorpsiyon bandında 4 nm batokromik kayma gözlenmesine rağmen hipokromizm yüzdesinin 17.27% oluşu L^3 ligandının oluk bağlayıcı olarak davrandığını, ancak oluk bağlanmanın yanında kısmi interkalasyonunda bağlanmaya eşlik edebileceğini gösterdi (Wang vd., 2013). $L^{1,}$ L^2 ve L^6 ligandlarının hipokromizm yüzdesi >35% olmasına rağmen maksimum absorpsiyon bantlarında kayma olmaması ya da maviye kayma olması, L^4, L^5 ligandlarının hem hipokromizm yüzdesinin <35% olması, hem de maksimum absorpsiyon bantlarında maviye kayma olması bu ligandların oluk bağlayıcı olduğunu gösterdi. Tüm bunlara ek olarak, bağlanma sabitlerinin 10^4 mertebesinde hesaplanması da ligandların DNA'ya oluklar üzerinden bağlandığını destekler niteliktedir. Ligandların hesaplanan K_b değerleri ($x10^4$) etidyum bromür, $[Ru(phen)_2\ DPPZ]^{2+}$ (phen=phenanthroline, DPPZ =dipyridophenazine) gibi klasik interkalasyon ajanlarının 10^6-10^7 mertebelerinde rapor edilen bağlanma sabitlerinden oldukça düşük bulundu (Cory vd., 1985; Hiort vd., 1993). Bununla birlikte ligandların K_b değerleri oluk bağlayıcı ilaçlar olan 2-imidazolidinethion (K_b: $1.40x10^3$ M^{-1}) (Ahmadi vd., 2010), levetiracetam (K_b: $4.90x10^3$ M^{-1}) (Shahabadi ve Hadidi, 2012), methotrexate (K_b: $1.00x10^3$ M^{-1}) (Hajian ve Tavakol, 2012), amsacrin (K_b: $1.20x10^4$ M^{-1}) (Shahabadi vd., 2011) ve moxifloxacin (K_b: $9.40x10^4$ M^{-1}) (Mallappa vd., 2014) ile yakın bulundu.

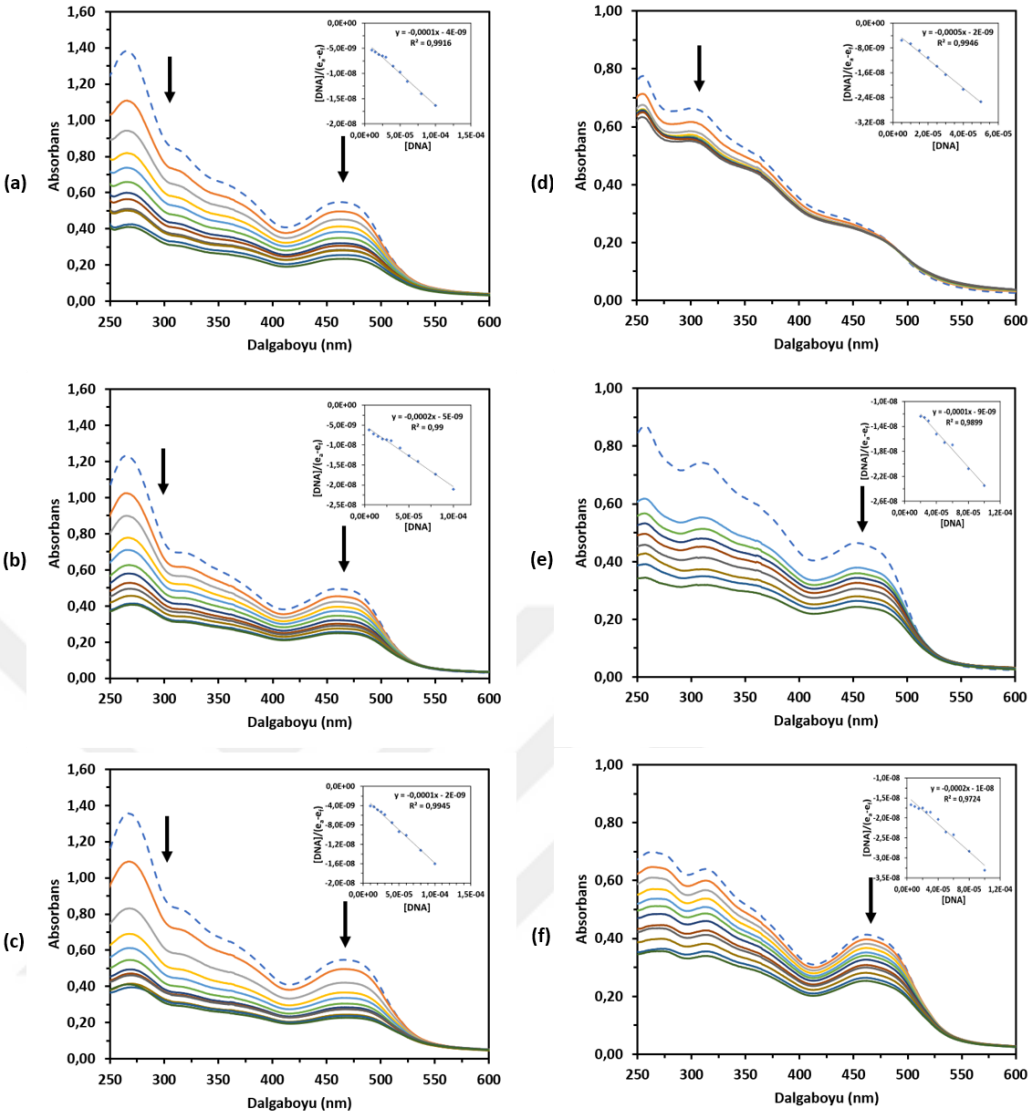
Çizelge 4.25. Ligandların hesaplanan CT-DNA bağlanma verileri

Ligand	λ_{max} (nm)		Δλ (nm)	Hypo (%)	$K_b(M^{-1})$	İsobestik Nokta (nm)
	Serbest	Bağlı				
L^1	361	347	-14	59.94	5.00×10^4	-
L^2	373	373	0	50.13	9.00×10^4	450
L^3	367	371	4	17.27	1.25×10^4	420
L^4	369	364	-5	27.18	5.00×10^4	-
L^5	362	361	-1	22.00	6.67×10^4	290-420
L^6	365	365	0	51.53	7.00×10^4	450

Cu(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşimleri sonucu dalgaboyu ve absorbanslarındaki değişimleri gösteren UV-Vis. spektrumları şekil 4.38.'de verildi.

Komplekslerin hesaplanan K_b değerleri çizelge 4.26.'da, hesaplamalarda kullanılan grafikler inset olarak şekil 4.38'de ve ayrıca Ek 49'da verildi.

Tüm Cu(II) komplekslerinin maksimum absorbans değerlerinde artan DNA konsantrasyonuyla beraber azalma (hipokromizm) gözlendi. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin 462 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 57.22%'lük hipokromizm ve 3 nm kırmızıya kayma gösterdi. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin 460 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 49.66%'lık hipokromizm gösterirken dalga boyunda 1 nm kırmızıya kayma gözlendi. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin ise serbest haldeyken 466 nm'de yer alan absorpsiyon piki artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle 469 nm'ye kayma gösterdi ve absorpsiyon şiddetinde %58.48'lik bir hipokromizm meydana geldi. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların Cu(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde CT-DNA'ya bağlanma sabitleri [Cu(L^3)OAc] ($5.00x10^4$ M^{-1}) > [Cu(L^2)OAc] ($4.00x10^4$ M^{-1}) > [Cu(L^1)OAc] ($2.50x10^4$ M^{-1}) olarak sıralandı. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin 302 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 16.94%'lük hipokromizm ve 5 nm maviye kayma gösterdi. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin 453 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 47.67%'lık hipokromizm gösterirken dalga boyunda bir değişim ortaya çıkmadı. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin ise serbest haldeyken 462 nm'de yer alan absorpsiyon piki artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle 461 nm'ye kayma göstermiş ve absorpsiyon şiddetinde %38.70'lik bir hipokromizm meydana gelmiştir. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligandların Cu(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde CT-DNA'ya bağlanma sabitleri [Cu(L^4)OAc] ($2.50x10^5$ M^{-1}) > [Cu(L^6)OAc] ($2.00x10^4$ M^{-1}) > [Cu(L^5)OAc] ($1.11x10^4$ M^{-1}) olarak sıralanmaktadır. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin 495 nm dalga boyunda isobestik nokta oluşumu gözlendi.

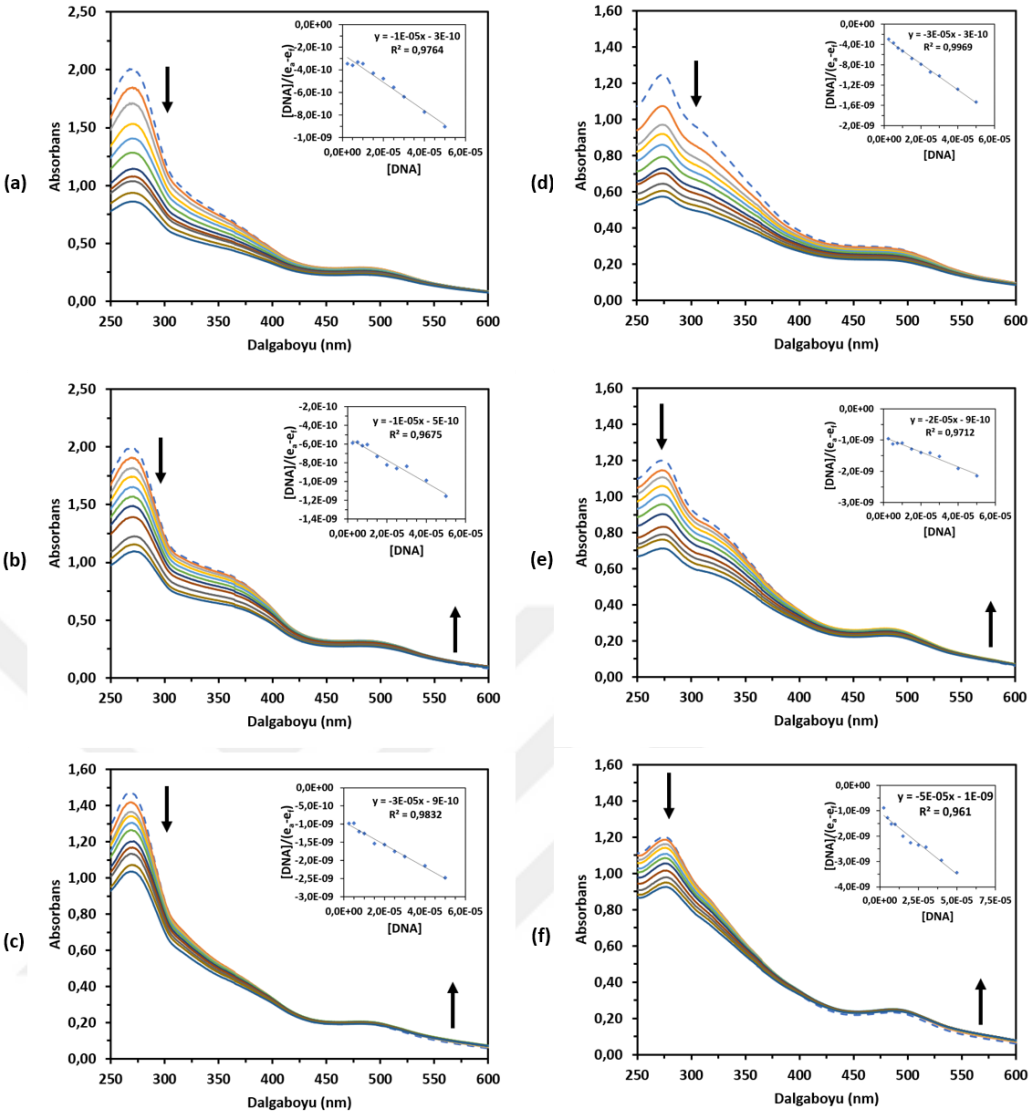


Şekil 4.38. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin UV-titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafiği (inset).

Sentezlenen Co(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşimleri sonucu dalgaboyu ve absorbanslarındaki değişimleri gösteren UV-Vis. spektrumları şekil 4.39.'da verildi. Komplekslerin hesaplanan K_b değerleri çizelge 4.26.'da, hesaplamalarda kullanılan grafikler inset olarak şekil 4.39.'da ve ayrıca Ek 50'de verildi.

Tüm Co(II) komplekslerinin maksimum absorbans değerlerinde artan DNA konsantrasyonuyla beraber azalma (hipokromizm) gözlendi. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin 270 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 57.23%'lük hipokromizm gösterdi. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin 272 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 45.09%'luk hipokromizm gösterirken

dalga boyunda 1 nm maviye kayma gözlendi. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin ise serbest haldeyken 268 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle kayma göstermedi ve absorpsiyon şiddetinde 29.65%'lik bir hipokromizm meydana geldi. 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların Co(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde bağlanma sabitleri $[Co(L^1)_2]$ ($3.33x10^4$ M^{-1}) = $[Co(L^2)_2]$ ($3.33x10^4$ M^{-1}) > $[Co(L^3)_2]$ ($2.00x10^4$ M^{-1}) olarak sıralandı. $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin 273 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan DNA ilavesiyle birlikte 53.96%'lık hipokromizm ve 1 nm maviye kayma gösterdi. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin 273 nm'de gözlemlenen maksimum absorbansı ise artan DNA ilavesiyle birlikte 40.63%'lük hipokromizm gösterirken dalga boyunda 1 nm kırmızıya kayma gözlendi. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin ise serbest haldeyken 274 nm'de yer alan absorpsiyon bandı artan konsantrasyonlarda DNA ilavesiyle 276 nm'ye kayma gösterdi ve absorpsiyon şiddetinde 23.00%'lük bir hipokromizm meydana geldi. 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan Schiff bazı ligandların Co(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşim kuvvetleri kendi aralarında değerlendirildiğinde bağlanma sabitleri $[Co(L^4)_2]$ ($1.00x10^5$ M^{-1}) > $[Co(L^6)_2]$ ($5.00x10^4$ M^{-1}) > $[Co(L^5)_2]$ ($2.22x10^4$ M^{-1}) olarak sıralanmaktadır. $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^4)_2]$ kompleksleri için 550 nm civarında, $[Co(L^3)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ kompleksleri için sırasıyla 450 ve 400 nm dalgaboyları civarlarında isobestik nokta oluşumu gözlendi.



Şekil 4.39. (a) [Co(L^1)$_2$], (b) [Co(L^2)$_2$], (c) [Co(L^3)$_2$], (d) [Co(L^4)$_2$], (e) [Co(L^5)$_2$], (f) [Co(L^6)$_2$], komplekslerinin UV-titrasyon eğrileri ve K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafiği (inset).

Genel olarak Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin K_b değerleri birbirine yakın bulundu. Her iki metal grubunda da L^4 ligandı ile sentezlenen komplekslerin K_b değeri (x10^5) diğerlerine göre (10^4) daha yüksek bulundu. [Cu(L^4)OAc], [Co(L^3)$_2$], [Co(L^6)$_2$] dışına komplekslerin hipokromizm yüzdesi >35% olmasına karşı tüm komplekslerin maksimum absorpsiyon bantlarında hiç kayma olmaması, maviye kayma olması veya kırmızıya kaymanın interkalasyon tipi bağlanmadan gözlenmesi beklenen kayma değerinden (>15 nm) oldukça küçük olması komplekslerin oluk bağlayıcı olarak davrandığını, ancak küçükte olsa batokromizm gözlenen [Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^3)OAc], [Co(L^5)$_2$], [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin DNA bağlanmasında oluk

üzerinden bağlanmanın yanında kısmi interkalasyonunda bağlanmaya eşlik edebileceği düşünüldü (Wang vd., 2013). Tüm bunlara ek olarak, bağlanma sabitlerinin genel olarak 10^4-10^5 mertebesinde hesaplanması da komplekslerin DNA'ya oluklar üzerinden bağlandığını destekler niteliktedir. Komplekslerin hesaplanan K_b değerleri etidyum bromür, $[Ru(phen)_2\ DPPZ]^{2+}$ (phen=phenanthroline, DPPZ =dipyridophenazine) gibi klasik interkalasyon ajanlarının 10^6-10^7 mertebelerinde rapor edilen bağlanma sabitlerinden oldukça düşük bulundu (Cory vd., 1985; Hiort vd., 1993). Bununla birlikte komplekslerin K_b değerleri oluk bağlayıcı ilaçlar olan 2-imidazolidinethion (K_b: $1.40x10^3$ M^{-1}) (Ahmadi vd., 2010), levetiracetam (K_b: $4.90x10^3$ M^{-1}) (Shahabadi ve Hadidi, 2012), methotrexate (K_b: $1.00x10^3\ M^{-1}$) (Hajian ve Tavakol, 2012), amsacrin (K_b: $1.20x10^4\ M^{-1}$) (Shahabadi vd., 2011) ve moxifloxacin (K_b: $9.40x10^4\ M^{-1}$) (Mallappa vd., 2014) ile yakın bulundu.

Çizelge 4.26. Metal komplekslerinin hesaplanan CT-DNA bağlanma verileri

Kompleks	λ_{max} (nm)		Δλ (nm)	Hypo (%)	K_b (M^{-1})	İsobestik Nokta (nm)
	Serbest	Bağlı				
[Co(L^1)$_2$]	270	270	0	57.23	3.33×10^4	-
[Co(L^2)$_2$]	272	271	-1	45.09	2.00×10^4	553
[Co(L^3)$_2$]	268	268	0	29,65	3.33×10^4	453
[Co(L^4)$_2$]	273	272	-1	53.96	1.00×10^5	-
[Co(L^5)$_2$]	273	273	1	40.63	2.22×10^4	545
[Co(L^6)$_2$]	274	276	2	23.00	5.00×10^4	396
[Cu(L^1)OAc]	462	465	3	57.22	2.50×10^4	-
[Cu(L^2)OAc]	460	461	1	49.66	4.00×10^4	-
[Cu(L^3)OAc]	466	469	3	58.48	5.00×10^4	-
[Cu(L^4)OAc]	302	298	-5	16.94	2.50×10^5	495
[Cu(L^5)OAc]	453	453	0	47.67	1.11×10^4	-
[Cu(L^6)OAc]	462	461	-1	38.70	2.00×10^4	-

4.4.2. Floresans spektroskopisi çalışmaları

Ligandların ve komplekslerin DNA'ya bağlanma türünü floresans spektroskopisi çalışmaları ile doğrulamak ve bileşiklerin DNA'ya bağlanma kuvvetlerini elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmak için, DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen EB (etidyum bromür), DNA'ya minor oluktan bağlandığı bilinen DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) ve DNA'ya

majör oluktan bağlandığı bilinen MG (metil green) kullanılarak yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi.

Bağlanma ajanları (EB, MG veya DAPI) DNA'ya bağlandığında bağlanma ajanı + DNA içeren çözelti sisteminin floresansında genellikle bir artış olur. Bağlanma ajanı+DNA çözeltisine başka bir molekül eklendiğinde ise bu ajanlar ile yeni eklenen molekülün yer değiştirdiği düşünülerek bağlanma ajanı+DNA çözelti sisteminin floresansında azalma beklenir (Dhara vd., 2007).

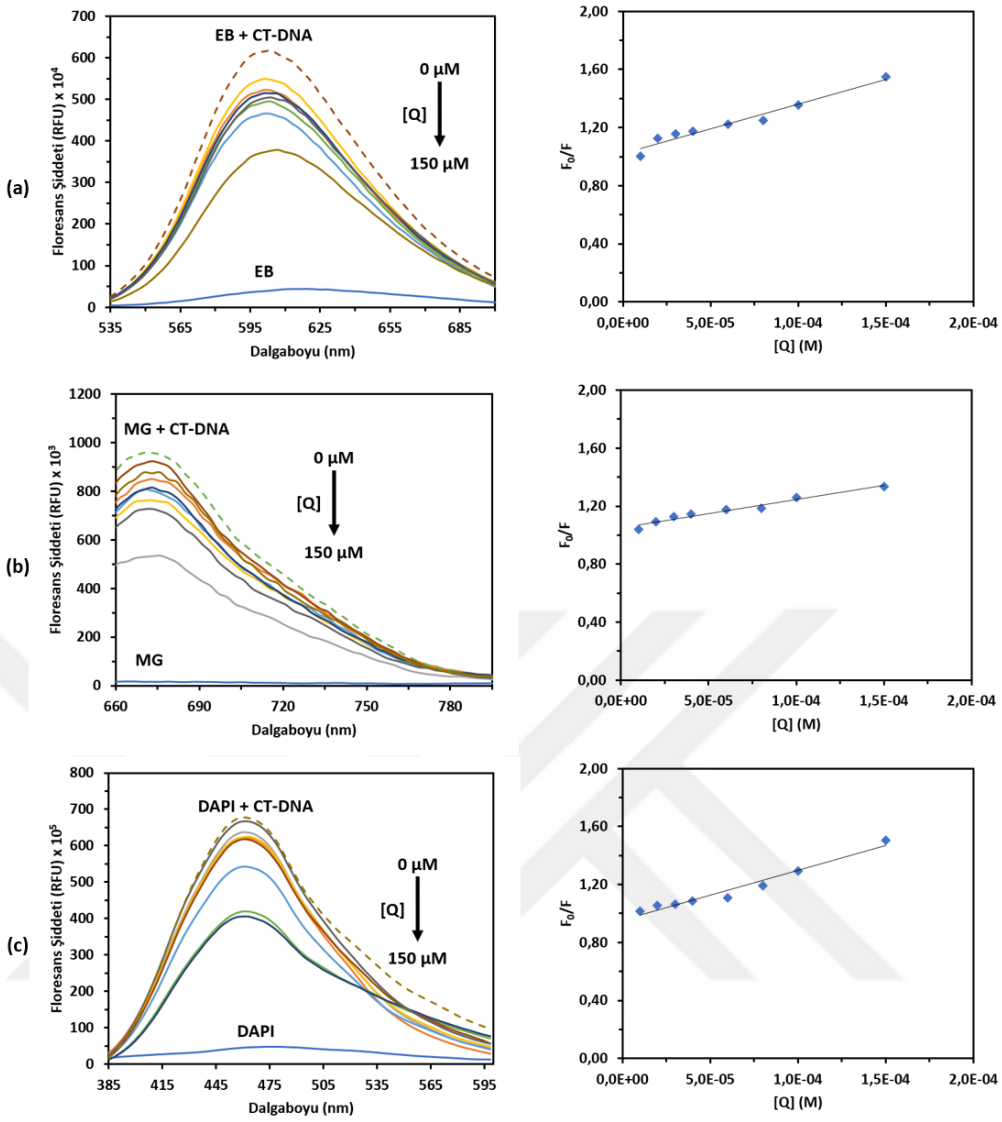
Yer değiştirme çalışmalarında 25 μM CT-DNA + 5 μM bağlanma ajanı (EB, MG veya DAPI) içeren çözeltilere artan derişimlerde ligand veya kompleks çözeltisi (0-150 μM aralığında) ilave edilerek bir dizi CT-DNA+bağlanma ajanı+ligand veya kompleks çözeltileri hazırlandı ve floresans spektrumları alındı. Deneyler 10 mM, pH 7.4 Tris-HCl tampon ortamında yapıldı.

Floresans spektroskopisi çalışmalarından elde edilen spektrumlardan, $F_o/F = 1 + K_{sv}[Q]$ eşitliği kullanılarak K_{sv} (ligand veya komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini belirten Stern-Volmer sabiti) her üç yer değiştirme sonucu için hesaplandı. (Lee vd., 1993, Lakowicz ve Weber, 1973). Bunun için [Q] değerlerine karşı F_o/F değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden faydalanıldı (Lakowicz ve Weber, 1973). Schiff bazı ligandlar için hesaplanan K_{sv} değerleri çizelge 4.27.'de, metal kompleksleri için hesaplanan K_{sv} değerleri çizelge 4.28.'de verildi.

Bağlanma ajanları tek başlarına çok düşük şiddette floresans özellik gösterirken CT-DNA bağlı EB 510 nm dalga boyunda uyarıldığında 597 nm civarında, CT-DNA bağlı MG 633 nm dalga boyunda uyarıldığında 672 nm civarında, CT-DNA bağlı DAPI 358 nm dalga boyunda uyarıldığında 455 nm civarında maksimum emisyon verir. Bu nedenle bağlanma ajanı+CT-DNA ve bağlanma ajanı+CT-DNA+ligand veya kompleks çözeltileri için istenen dalga boyunda uyarma yapılarak belirli dalga boyu aralıklarında floresans spektrumları alındı. Ligand/kompleks derişimi arttırıldıkça, bağlanma ajanı+CT-DNA çözeltilerinin floresans şiddetinde yer değiştirmenin etkinliğine göre değişen düzeylerde azalmalar gözlendi.

L^1, L^2 ve L^3 ligandlarının EB/MG/DAPI ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde, Stern-Volmer sabitlerinin L^1 için EB yer değiştirmede 3.42×10^3,

MG yer değişirmede $1.94x10^3$, DAPI yer değiştirmede $3.43x10^3$ olduğu belirlendi. En etkili yer değiştirmenin EB ve DAPI ile oluşu L^1 ligandının UV-Vis. absorpsiyon titrasyon deneylerinde gösterdiği yüksek hipokromizm (59.94%) ile birlikte değerlendirildiğinde L^1 ligandının minör oluk tercihinin yanında kısmi interkalasyon ile de bağlanma gerçekleştirdiğini düşündürdü. Benzer şekilde en etkili yer değiştirme L^2 için $4.26x10^3$ K_{sv} değeri ile MG'de görüldü. Bu L^2 ligandının majör oluktan bağlandığını düşündürdü, L^3 için $5.29x10^3$ Ksv değeri ile en etkili yer değiştirmenin EB'de görülmesi ve UV-Vis. titrasyon çalışmalarında gösterdiği düşük hipokromizm (17.27%) ve batokromizm (4 nm) birlikte değerlendirildiğinde L^3 ligandının minör oluk üzerinden bağlanmanın yanında ve kısmi interkalasyon yoluyla bağlanmayı da tercih ettiğini gösterdi. En etkili yer değiştirmeler L^4 için $9.56x10^3$ K_{sv} değeri ile DAPI, L^5 için $5.17x10^3$ K_{sv} değeri ile yine DAPI'de görüldü. Bu değerler L^4 ve L^5 ligandlarının minör oluktan bağlanmayı tercih ettiğini gösterdi. L^6 için EB yer değiştirmede (3.16 $x10^3$), MG yer değişirmede $4.01x10^3$, DAPI yer değiştirmede $1.82x10^3$ olduğu belirlendi. En etkili yer değiştirmenin MG ile olması L^6 ligandının minör oluktan bağlanmayı tercih ettiğini düşündürdü. L^1 ligandının EB, MG ve DAPI ile floresans yer değiştirme spektrumları ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafikleri şekil 4.40.'da, diğer ligandlar (L^{2-6}) için elde edilen spektrumlar ve grafikler Ek 51-55'de verildi. Grafiklerde yer alan kesikli çizgi ligand ilavesi olmadan önceki bağlanma ajanı+CT-DNA kompleksinin floresans spektrumunu, okların yönü ise sabit konsantrasyonda bağlanma ajanı+CT-DNA çözeltisi üzerine ligandın artan konsantrasyonda ilavesi ile floresans şiddetindeki değişimi ifade eder.



Şekil 4.40. L^1 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).

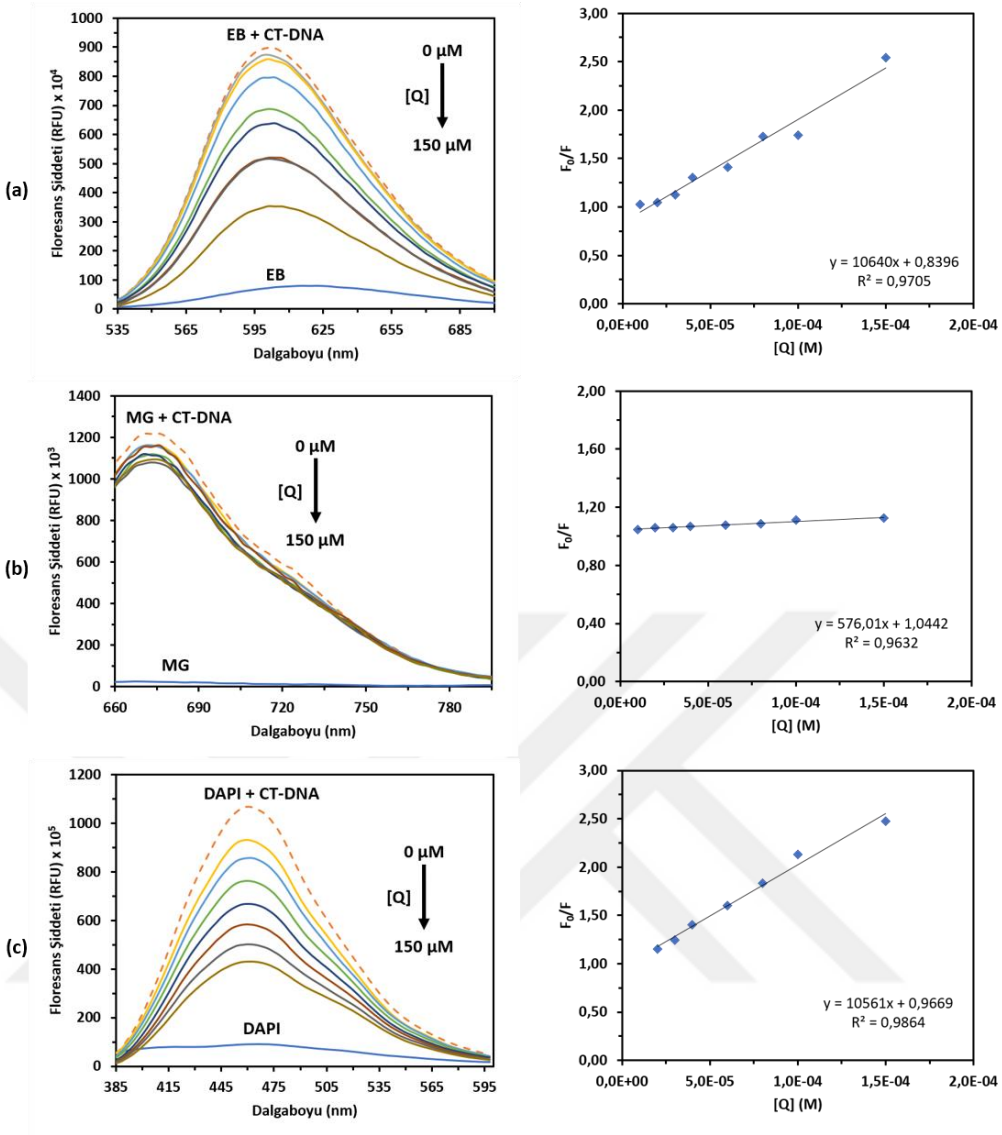
Çizelge 4.27. Schiff bazı ligandların EB/MG/DAPI için hesaplanan K_{sv} değerleri

Bileşik	EB	MG	DAPI
L^1	3.42 x 10^3	1.94 x 10^3	3.43 x 10^3
L^2	1.71 x 10^3	4.26 x 10^3	0.81 x 10^3
L^3	5.29 x 10^3	1.43 x 10^3	2.28 x 10^3
L^4	3.23 x 10^3	4.02 x 10^3	9.56 x 10^3
L^5	3.04 x 10^3	3.29 x 10^3	5.17 x 10^3
L^6	3.16 x 10^3	4.01 x 10^3	1.82 x 10^3

[Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin EB/MG/DAPI ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde, Stern-Volmer sabitlerinin

[Cu(L^1)OAc] için EB yer değiştirmede $1.06x10^4$, MG yer değiştirmede $0.58x10^3$, DAPI yer değiştirmede $1.06x10^4$ olduğu belirlendi. En etkili yer değiştirmeler [Cu(L^2)OAc] için $0.92x10^4$ K_{sv} değeri ile DAPI, [Cu(L^3)OAc] için $1.00x10^4$ K_{sv} değeri ile yine DAPI'de görüldü. Bu değerler UV-Vis. absorpsiyon spektroskopi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin minör oluktan bağlanmasının yanında kısmi interkalasyonun da bağlanmada görüldüğü düşünüldü. Diğer taraftan en etkili yer değiştirmeler [Cu(L^4)OAc] için $1.00x10^4$ K_{sv} değeri ile, [Cu(L^5)OAc] için 0.64 x 10^4 K_{sv} değeri ile, [Cu(L^6)OAc] için $1.08x10^4$ K_{sv} değeri ile DAPI'de görüldü. Bu değerler [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin minor oluktan bağlanmayı tercih ettiğini düşündürürken EB için yine 10^4 mertebesinde hesaplanan K_{sv} değerleri minör oluk bağlanmaya kısmi interkalasyonun eşlik edebileceğini düşündürdü. Komplekslerin sentezinde kullanılan ligandların hilal biçimli oluşu ve uçlarda DNA baz çiftleri arasına girerek π-π etkileşimi yapabilecek fenil halkalarına sahip oluşu nedeniyle oluk bağlanmanın yanında kısmi interkalsyon beklenen bir bağlanma modu olarak değerlendirildi.

[Cu(L^1)OAc] kodlu Cu(II) kompleksi için EB, MG ve DAPI ile floresans yer değiştirme spektrumları ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafikleri şekil 4.41.'de, diğer Cu(II) kompleksleri için elde edilen spektrumlar ve grafikler Ek 56-60'da verildi.

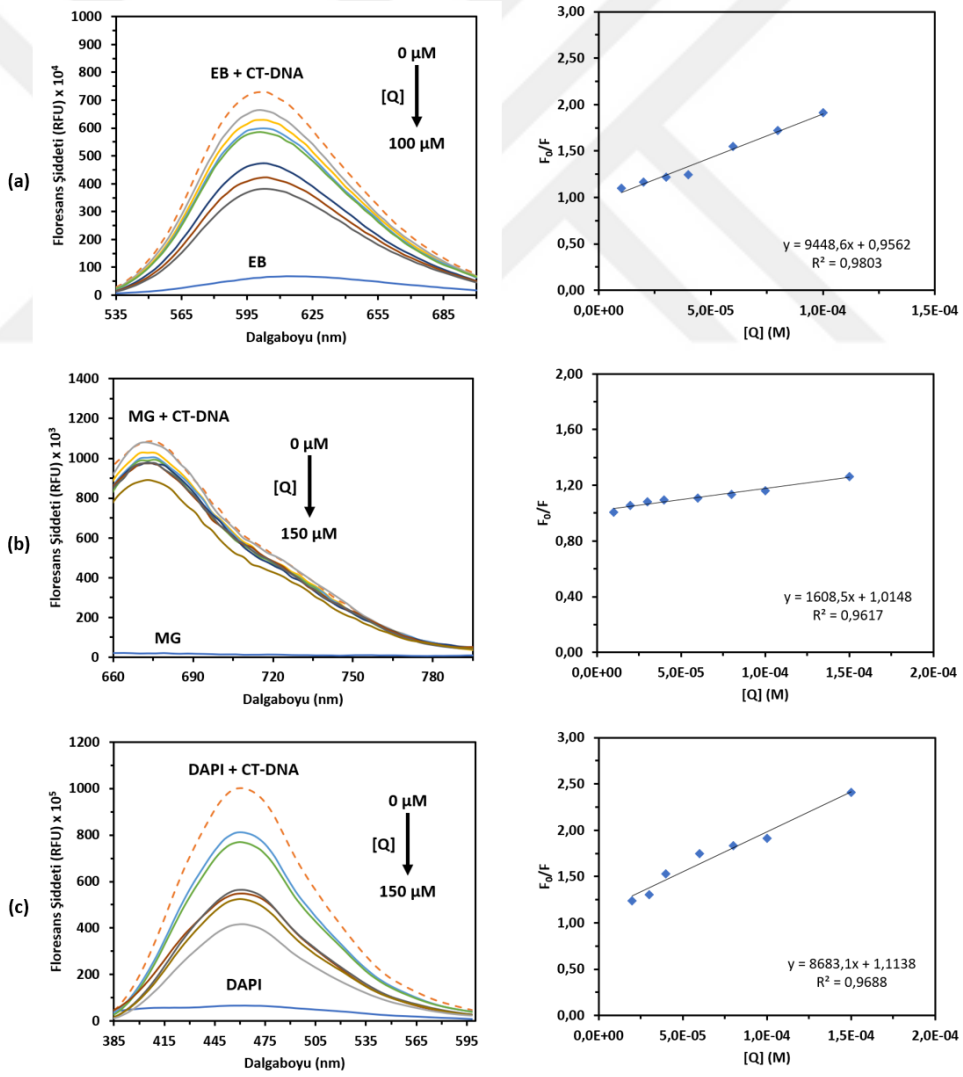


Şekil 4.41. [Cu(L[1])OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve Ksv hesabında kullanılan F0/F karşı [Q] grafiği (sağda).

$[Co(L^1)_2]$, $[Co(L^2)_2]$, $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin EB/MG/DAPI ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde, Stern-Volmer sabitlerinin $[Co(L^1)_2]$ için EB yer değiştirmede $9.40x10^3$, MG yer değiştirmede $1.60x10^3$, DAPI yer değiştirmede $8.68x10^3$ olduğu belirlendi. En etkili yer değiştirmeler $[Co(L^2)_2]$için $1.19x10^4$ K_{sv} değeri ile EB, $[Co(L^3)_2]$ için $1.44x10^4$ K_{sv} değeri ile DAPI'de görüldü. Bu değerler oluklan bağlanmayı öneren UV-Vis. absorpsiyon spektroskopi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde komplekslerin minör oluktan bağlanma (Ksv değerlerine göre) yanında kısmi interkalasyonunda bağlanmaya eşlik ettiği düşünüldü. Diğer taraftan en etkili yer değiştirmeler $[Co(L^4)_2]$ için $1.79x10^4$, $[Co(L^5)_2]$ için $1.99x10^4$ ve $[Co(L^6)_2]$ için $1.97x10^4$ K_{sv} değeri ile DAPI'de görüldü. Bu değerler

komplekslerin minor oluktan bağlanmayı tercih ettiğini düşündürürken EB için yaklaşık hesaplanan K_{sv} değerleri minör oluk bağlanmaya kısmi interkalasyonun eşlik edebileceğini düşündürdü. Bu bağlanma moduna komplekslerin sentezinde kullanılan ligandların oluk bağlanmaya uygun hilal biçimine sahip olması, ligand uçlarında interkalasyon yaparak π-π etkileşimi yapabilecek fenil halkalarına sahip olması nedeniyle oluk bağlanmanın yanında kısmi interkalsyonun beklenen bir bağlanma modu olduğu değerlendirildi. UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi sonuçlarıda bu görüşü destekler niteliktedir.

$[Co(L^1)_2]$ kodlu Co(II) kompleksi için EB, MG ve DAPI ile floresans yer değiştirme spektrumları ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafikleri şekil 4.42.'de, diğer Co(II) kompleksleri için için elde edilen spektrumlar ve grafikler Ek 61-65'de verildi.



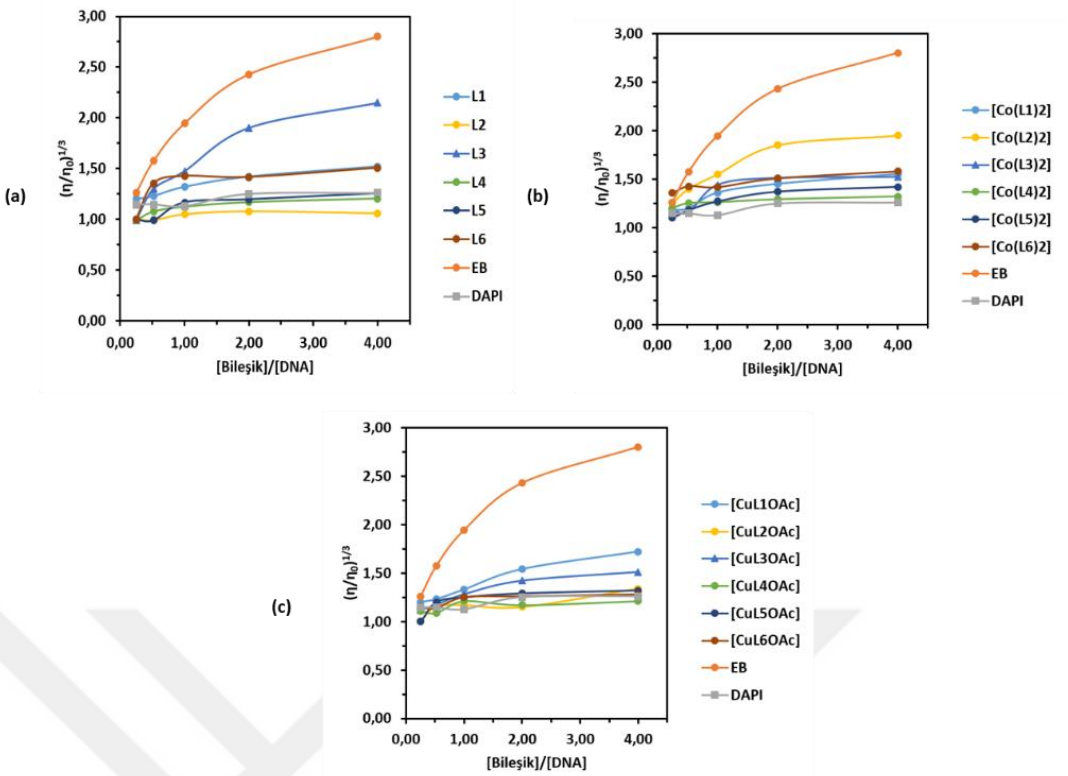
Şekil 4.42. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).

Çizelge 4.28. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin EB/MG/DAPI için hesaplanan K_{sv} değerleri

Bileşik	EB	MG	DAPI
$[Co(L^1)_2]$	9.40×10^3	1.60×10^3	8.68×10^3
$[Co(L^2)_2]$	1.19×10^4	1.86×10^3	9.24×10^3
$[Co(L^3)_2]$	1.25×10^4	0.98×10^3	1.44×10^4
$[Co(L^4)_2]$	1.12×10^4	0.82×10^3	1.79×10^4
$[Co(L^5)_2]$	1.32×10^4	1.22×10^3	1.99×10^4
$[Co(L^6)_2]$	1.38×10^4	1.29×10^3	1.97×10^4
$[Cu(L^1)OAc]$	1.06×10^4	0.58×10^3	1.06×10^4
$[Cu(L^2)OAc]$	0.78×10^4	0.59×10^3	0.92×10^4
$[Cu(L^3)OAc]$	0.63×10^4	1.10×10^3	1.00×10^4
$[Cu(L^4)OAc]$	0.69×10^4	0.53×10^3	1.00×10^4
$[Cu(L^5)OAc]$	0.63×10^4	1.39×10^3	0.64×10^4
$[Cu(L^6)OAc]$	0.57×10^4	0.52×10^3	1.08×10^4

4.4.3. Viskozimetri çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin DNA bağlanma modları hakkında yüksek doğrulukta bilgi veren yöntemlerden biri viskozimetri yöntemidir. Viskozimetri çalışmalarında sabit konsantrasyonda DNA çözeltisi üzerine artan konsantrasyonlarda ligand/kompleks ilavesi sonrasında DNA'nın viskozitesindeki değişimler izlendi. Kontrol olarak interkalasyon ajanı olduğu bilinen EB ve minör oluk bağlayıcı DAPI kullanıldı. Şekil 4.43.'de verilen grafikler incelendiğinde Schiff bazı ligandlar arasında sadece L^3 ligandı ilavesi sonrasında DNA'da gözlenen viskozite artışı, EB ve DAPI ilavesi sonrası gözlenen viskozite artışları arasında bir davranış sergilerken, diğer ligandlar oluk bağlayıcı DAPI ile benzer bir davranış gösterdi. Kompleksler için elde edilen sonuçlar UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi ve floresans yer değiştirme çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu. Bileşikler ile EB ve DAPI'nin maksimum konsantrasyonda hesaplanan $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ değerleri Ek 66'da verildi.



Şekil 4.43. (a) Schiff bazı ligandların, (b) Co(II) komplekslerinin, (c) Cu(II) komplekslerinin EB ve DAPI ile karşılaştırmalı viskozimetri grafikleri.

4.5. Bileşiklerin DNA Kesme Çalışmaları

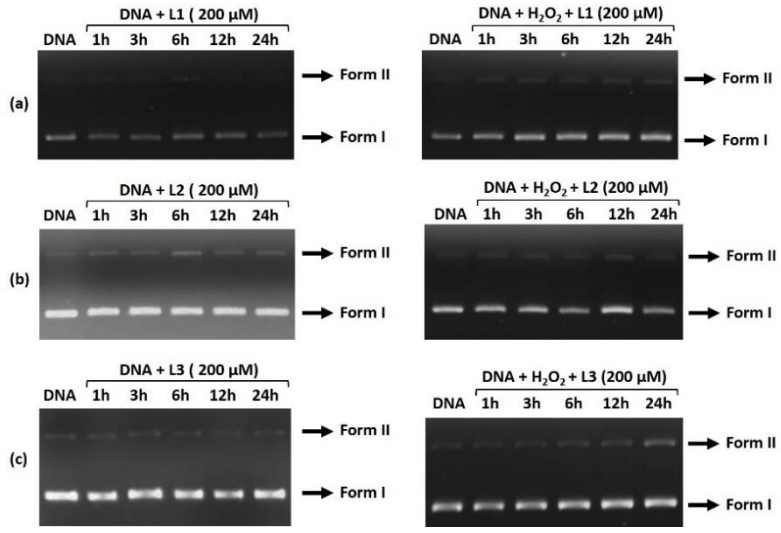
Schiff bazı ligandlar ile Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin plazmid DNA kesme çalışmalarında ilk olarak bileşiklerin zamana bağlı DNA kesme aktiviteleri, daha sonra konsantrasyona bağlı DNA kesme aktiviteleri ve son olarak DNA kesme mekanizmaları araştırıldı. Kesme aktiviteleri jel elektroforezi ile yürütülen kesme ürünlerinin UV ışık altında görüntülenmesi ile değerlendirildi. Kesme, supercoiled formun (Form I), nicked form (Form II) ve lineer forma (Form III) dönüşme oranlarının kontrol edilmesiyle takip edildi. 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 süpersarmal 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.

4.5.1. Schiff bazı ligandların DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi

a) Zamana bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

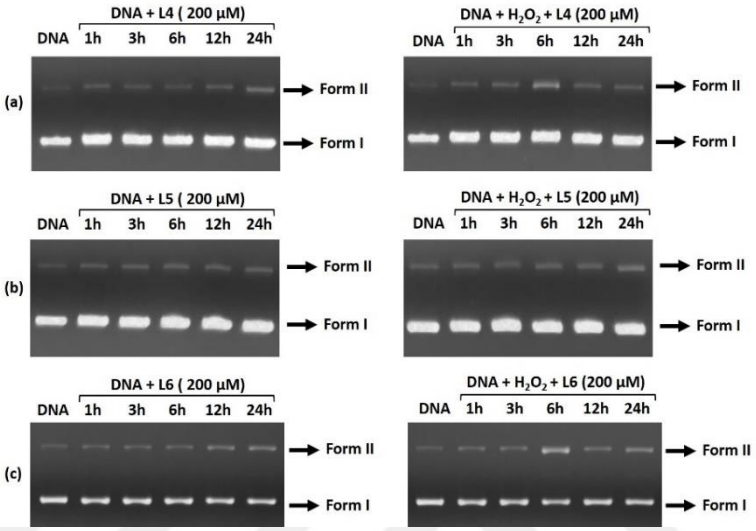
Schiff bazı ligandların DNA kesme aktivtelerinin zamana bağlılığını incelemek amacıyla ilk olarak reaksiyon şartları literatür ve grubumuzun daha önceki çalışmaları temel alınarak pH 7.40, 5 mM Tris-HCI tamponu olarak seçildi. Bileşik başlangıç konsantrasyonu 200 µM olarak belirlendi. Ligandların DNA kesme aktivitelerinin zaman bağlılığı örneklerin 1, 3, 6, 12 ve 24 saat boyunca karanlıkta 37^{o}C'de hidrolitik ve oksidatif reaksiyon şartları altından plazmid DNA ile birlikte inkübe edilmeleriyle incelendi. Schiff bazı ligandların 200 µM sabit konsantrasyonda yapılan inkübasyon süresi çalışmaların DNA kesme aktivitelerinin zamana bağlı olarak dikkate değer oranda artış göstermediği belirlendi.

L^1, L^2 ve L^3 Schiff bazı ligandlarının plazmid DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.44.) incelendiğinde hidrolitik şartlarda L^1 ve L^3 için 24 saat sonunda bile Form I'in Form II'ye dönüşmediği, L^2'de ise çok az oranda Form II'nın oluştuğu, oksidatif şartlarda ise L^1 ve L^3 için DNA kesme aktivitesinin zamana bağlı olarak artış gösterdiği Form II miktarının artışından anlaşıldı. L^2 ise oksidatif şartlarda kesme aktivitesi göstermedi. Bu ligandlar için yüksek konsantrasyonlarda DNA kesme aktivitesi gösterebilecekleri değerlendirilerek farklı konsantrasyonlarda kesme süreleri L^1, L^2 ve L^3 kodlu Schiff bazı ligandlar için hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında 24 saat olarak belirlendi.



Şekil 4.44. (a) L^1 (b) L^2 ve (c) L^3 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

L^4, L^5 ve L^6 Schiff bazı ligandlarının DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.45.) incelendiğinde hem hidrolitik hem de oksidatif şartlarda 24 saat inkübasyon süresinde DNA'nın süpersarmal yapısının bozularak Form I yapısının kısmen Form II yapısına dönüştüğü ve kesmenin zamana bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi. Bu ligandlar için konsantrasyon çalışmalarında kullanılacak kesme süreleri tüm ligandlar için 24 saat olarak belirlendi.



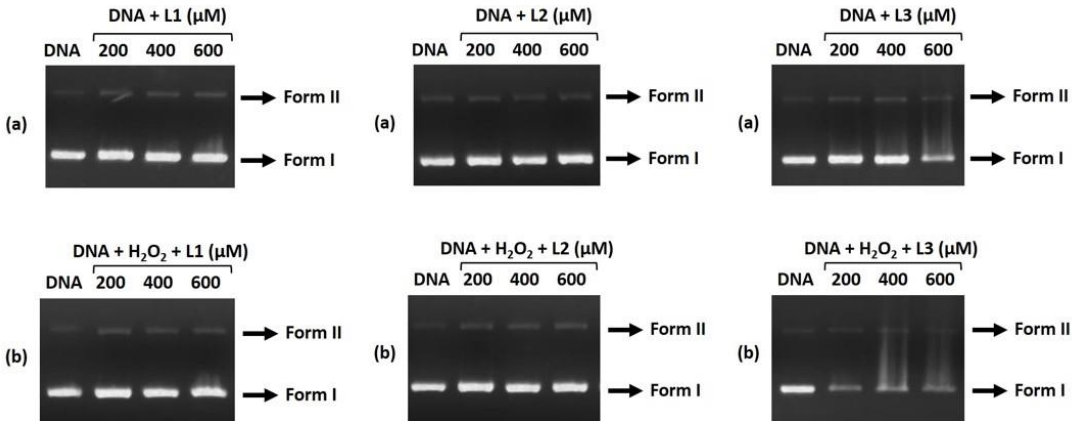
Şekil 4.45. (a) L^4 (b) L^5 ve (c) L^6 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

b) Konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

Schiff bazı ligandların DNA kesme aktivitesinin zamana bağlılığı deneylerinin sonucunda belirlenen inkübasyon süreleri kullanılarak ligandların konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesi araştırıldı. İnkübasyon süresi belirleme çalışmalarıyla aynı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilen deneylerde farklı ligand konsantrasyonuna (200-400-600 µM) sahip örnekler 24 saat boyunca karanlıkta 37ºC'de inkübe edildi.

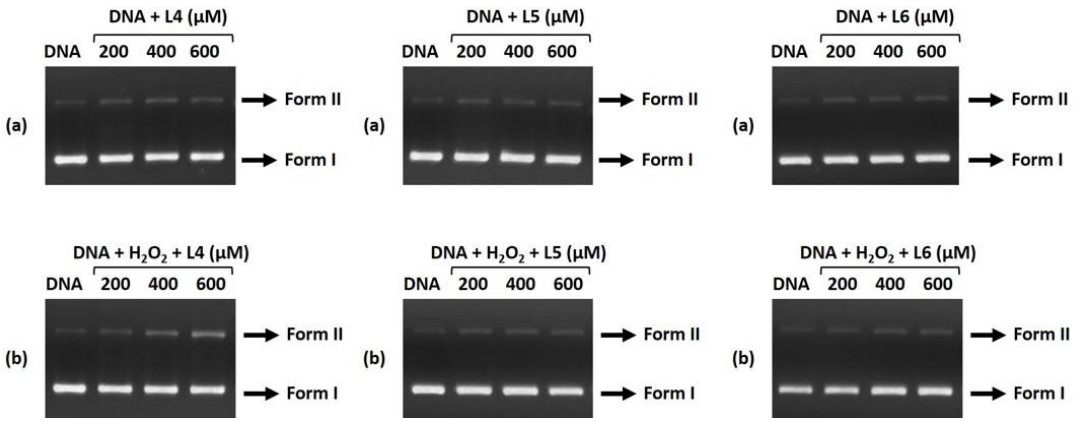
L^1, L^2 ve L^3 Schiff bazı ligandlarının artan konsantrasyonunun DNA kesme aktivitesine etkisini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.46) incelendiğinde L^1 ve L^2 için DNA kesme aktivitesinin hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyon ile artış göstermediği, 600 µM konsantrasyonda bile Form II miktarında dikkate değer artış göstermediği belirlendi. L^3'de ise yine Form II miktarında bir artış olmazken, jel de yürüyen bantların kuyruklu oluşu süper sarmal DNA'da spesikif olmayan parçalanmaların olduğunu düşündürdü. Bu parçalanma

hidrolitik şartlarda 600 µM konsantrasyonda belirginleşirken, oksidatif şartlar altında 400 µM L^3 konsantrasyonunda ortaya çıkmıştır.



Şekil 4.46. L^1, L^2 ve L^3 ligandlarının (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

L^4, L^5 ve L^6 Schiff bazı ligandlarının DNA kesme aktivitesine konsantrasyon etkisini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.47.) incelendiğinde L^5 ve L^6 için DNA kesme aktivitesinin hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyon ile artış göstermediği, 600 µM konsantrasyonda bile Form II miktarında dikkate değer artış göstermediği belirlendi. L^4'de ise hidrolitik şartlarda yine Form II miktarında bir artış olmazken, oksidatif şartlar altında artan ligand konsantrasyonuyla birlikte Form II miktarında artış olduğu görüldü.



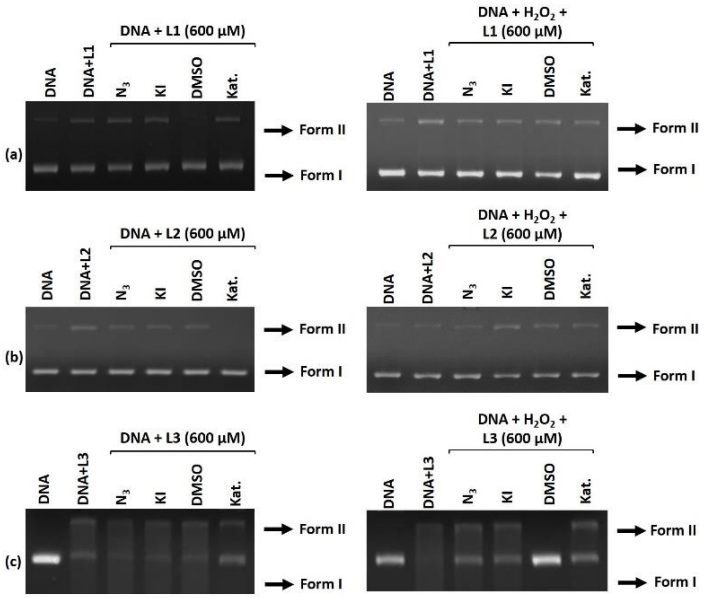
Şekil 4.47. L^4, L^5 ve L^6 ligandlarının (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

c) DNA kesme mekanizmalarının araştırılması

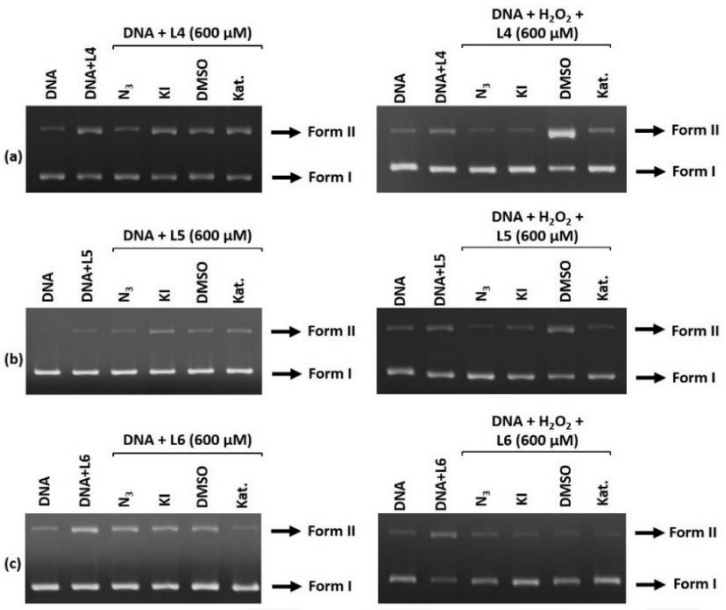
Ligandların DNA kesme mekanizmalarının belirlenmesine yönelik çalışmalarda DMSO; hidroksil radikal giderici, KI; süperoksit radikal giderici, NaN_3; singlet

oksijen radikal giderici ve katalaz; peroksit radikal giderici olarak kullanıldı. Ligandların DNA kesme aktivitelerine radikal süpürücülerin etkilerini gösteren jel elektroforez görüntüleri şekil 4.48. ve şekil 4.49.'da verildi.

Schiff bazı ligandların DNA kesme aktivitelerine radikal gidericilerin etkilerinin incelenmesi sonucunda hidrolitik kesme aktivitesinin L^1 için DMSO, L^2 ve L^3 için katalaz varlığında azaldığı, diğer radikal gidericiler varlığında ise değişmediği gözlemlendi. Bu durumda L^1 ligandını DNA kesme aktivitesine hidroksil radikali, L^2 ve L^3 ligandının DNA kesme aktivitesine peroksit radikalleri etki etmiştir. Oksidatif kesme aktiviteleri incelendiğinde ise L^1 ve L^2 ligandları için oksidatif kesmede herhangi bir radikal oluşumu etki etmezken L^3 ligandının oksidatif DNA kesme aktivitesinde hidroksil radikali baskın olmakla birlikte diğer radikallerinde katkısı olduğu düşünüldü. L^4 ligadının hidrolitik DNA kesme aktivitesinde singlet oksijen radikalinin etkili olduğu görülürken oksidatif DNA kesme aktivitesinin singlet oksijen ve süperoksit radikal gidericiler varlığında azaldığı belirlendi. L^5 ligandını hidrolitik DNA kesme aktivitesinde radikal oluşumu rol almazken oksidatif şartlarda süperoksit, singlet oksijen ve peroksit radikallerinin rol oynadığı belirlendi. L^6 ligandı için ise hidrolitik şartlarda peroksit radikal giderici katalaz varlığında, oksidatif şartlarda ise tüm radikal süpürücülerin varlığında DNA kesme aktivitesinin azaldığı belirlendi.



Şekil 4.48. (a) L^1 (b) L^2 ve (c) L^3 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri



Şekil 4.49. (a) L^4 (b) L^5 ve (c) L^6 ligandlarının hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

4.5.2. Cu(II) komplekslerinin DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi

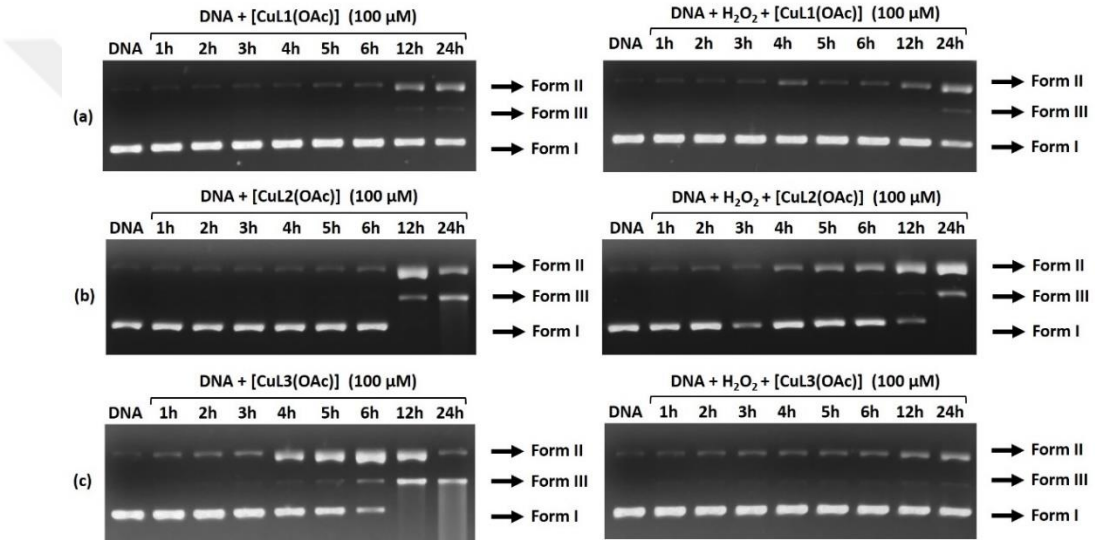
a) Zamana bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

Cu(II) komplekslerinin zamana bağlı DNA kesme aktivtelerini incelemek amacıyla ilk olarak reaksiyon şartları literatür ve grubumuzun daha önceki çalışmaları temel alınarak pH 7.40, 5 mM Tris-HCI tamponu olarak seçildi. Bileşik konsantrasyonu 100 µM olarak belirlendi. Cu(II) komplekslerinin zamana bağlı DNA kesme aktivteleri örneklerin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 ve 24 saat boyunca karanlıkta 37 ^{o}C'de hidrolitik ve oksidatif şartlar altında inkübe edilmeleriyle incelendi.

Cu(II) komplekslerinin 100 µM sabit konsantrasyonda yapılan inkübasyon süresi çalışmaların DNA kesme aktivitelerinin zamana bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi.

[Cu(L^1)OAc)], [Cu(L^2)OAc)], [Cu(L^3)OAc)] komplekslerinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.50.) incelendiğinde tüm komplekslerde artan zamana bağlı olarak DNA kesme aktivitesinin arttığı gözlendi. [Cu(L^1)OAc)] kompleksinin hem hidrolitif hem de oksidatif şartlarda DNA kesme aktivitesine bakıldığında altıncı saate kadar belirgin bir kesme aktivitesi görülmezken 12 ve 24 saat inkübasyonun ardından Form II ve Form III'ün arttığı

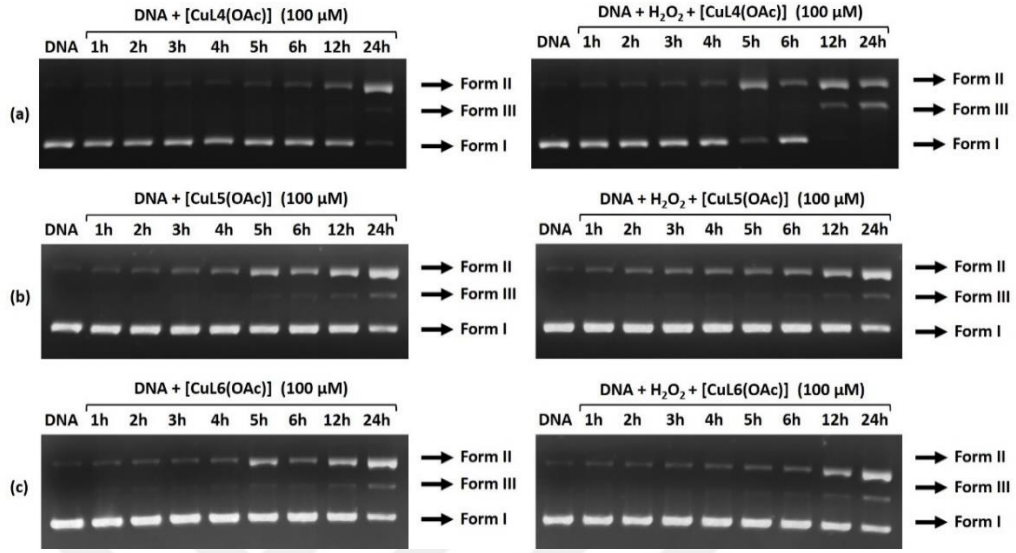
görüldü. [Cu(L^1)OAc)] için hidrolitik kesmede 12 saatin sonunda süpersarmal DNA'nın tamamı Form II ve Form III'e dönüşmüştür. Oksidatif şartlarda ise 24 saatin sonunda reaksiyon ortamında hala supersarmal DNA'nın varlığı görüldü. [Cu(L^2)OAc)] kompleksi ise 12 saat inkübasyon süresinin ardından hidrolitik şartlarda Form I'i tamamen Form II ve Form III'e döüştürürken, oksidatif şartlarda Form I'i ancak 24 saatin ardından Form II ve Form III'e dönüştürebilmiştir. Bu durumda [Cu(L^2)OAc)] için DNA kesme aktivitesinin hidrolitik şartlarda daha iyi olduğu düşünüldü. [Cu(L^3)OAc)] kompleksi agaroz jel elektroforez görüntüsüne bakıldığında hem hidrolitif hem oksidatif şartlar altında birinci saatten itibaren Form III oluşumu gözlendi.



Şekil 4.50. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc] ve (c) [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

[Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.51) incelendiğinde tüm komplekslerde artan zamana bağlı olarak DNA kesme aktivitesinin arttığı gözlendi. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin hem hidrolitif hem de oksidatif şartlarda DNA kesme aktivitesine bakıldığında altıncı saate kadar belirgin bir kesme aktivitesi görülmezken 12 ve 24 saat inkübasyonun ardından Form II ve Form III'ün arttığı görülmektedir. Oksidatif şartlarda 12 saat inkübasyon süresinin ardından Form I'i tamamen Form II ve Form III'e dönüştürürken, hidrolitik şartlarda Form I'i ancak 24 saatin ardından Form II ve Form III'e dönüştürebilmiştir. [Cu(L^5)OAc] ve [Cu(L^6)OAc] komplesklerinin agaroz jel elektroforez görüntüne bakıldığında hem

hidrolitif hem oksidatif şartlar altında 24 saatin sonunda DNA süper sarmalın her iki zincirinden de kesildiği (Form III) ancak reaksiyon ortamında hala supersarmal DNA'nın var olduğu görüldü.



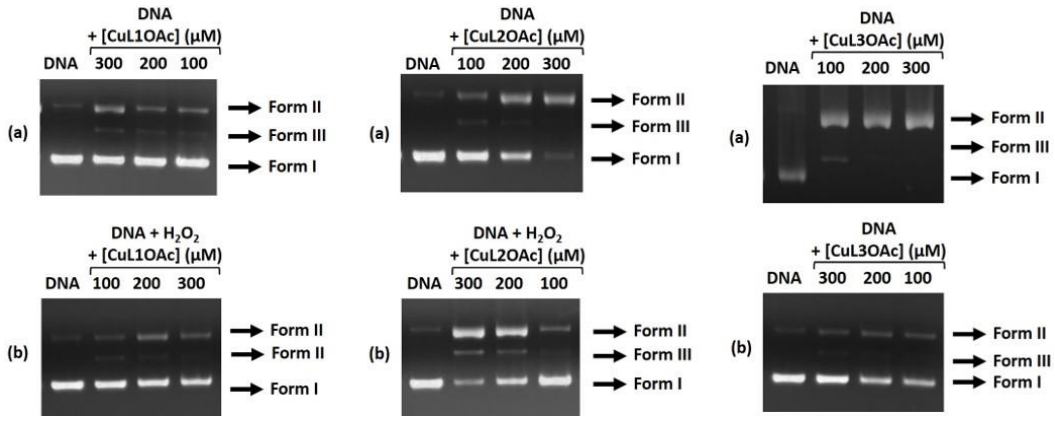
Şekil 4.51. (a) [Cu(L^4)OAc], (b) [Cu(L^5)OAc] ve (c) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

b) Konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

Zamana bağlı DNA kesme aktivitesi çalışmalarında belirlenen inkübasyon süreleri kullanılarak komplekslerin konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesi araştırıldı. İnkübasyon süresi belirleme çalışmalarıyla aynı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilen deneylerde [Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^3)OAc] kompleksleri hidrolitik ve oksidatif şartlar altında sırasıyla 12, 6, 6 saat, [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] kompleksleri hidrolitik ve oksidatif şartlar altında 12 saat (yalnızca [Cu(L^4)OAc] kompleksi oksidatif şartlarda 6 saat inkübe edildi), 100-200-300 µM konsantrasyonda karanlıkta 37 ºC'de inkübe edildi.

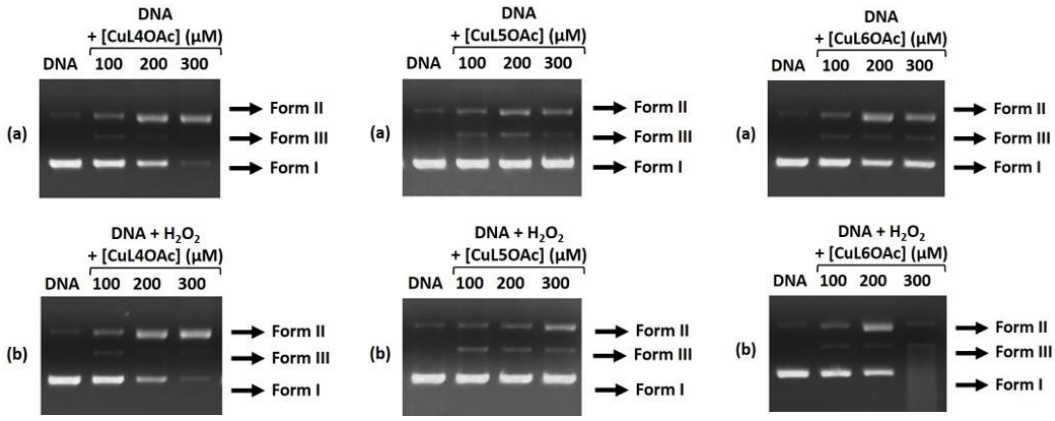
[Cu(L^1)OAc)], [Cu(L^2)OAc)], [Cu(L^3)OAc)] komplekslerinin konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.52.) incelendiğinde [Cu(L^1)OAc)] ve [Cu(L^2)OAc)] için DNA kesme aktivitesinin hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyondaki artışa bağlı olarak artış gösterdiği, [Cu(L^3)OAc)] içinse ise hidrolitik şartlarda konsantrasyona bağlı artış gösteren DNA kesme aktivitesinin oksidatif şartlarda değişmediği, 300 µM konsantrasyonda bile Form II miktarında dikkate değer artış göstermediği belirlendi.

Bununla birlikte bu grup içerisinde 100 µM madde konsantrasyonundan itibaren Form I'in tamamen yok olduğı kompleks yine [Cu(L^3)OAc)] olarak belirlendi.



Şekil 4.52. [Cu(L^1)OAc], [Cu(L^2)OAc] ve [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

[Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.53.) incelendiğinde tüm komplekslerde hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyondaki artışa bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte [Cu(L^6)OAc] için oksidatif şartlarda 300 µM konsantrasyonda spesifik olmayan DNA parçalanması olduğu görüldü. Grup içerisinde Form I'in tamamen kaybolduğu tek bileşik 300 µM konsantrasyonda [Cu(L^4)OAc] olarak tespit edildi.

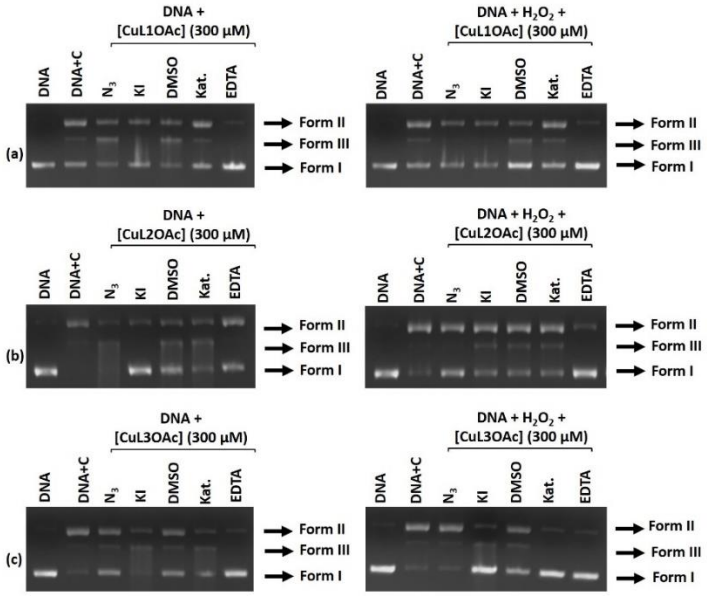


Şekil 4.53. [Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc] ve [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

c) DNA kesme mekanizmalarının araştırılması

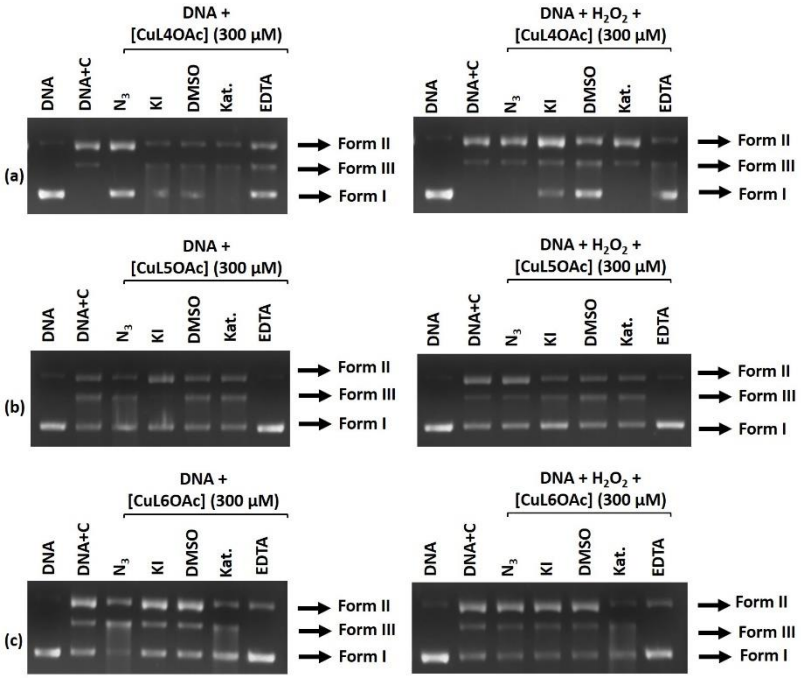
Bakır(II) komplekslerinin DNA kesme mekanizmalarının belirlenmesine yönelik çalışmalarda DMSO; hidroksil radikal giderici, KI; süperoksit radikal giderici, NaN_3; singlet oksijen radikal giderici ve katalaz; peroksit radikal giderici olarak kullanıldı. Metal iyonun kesme aktivitesine katkısını belirlemek amacıyla şelat yapıcı EDTA kullanıldı.

[Cu(L^1)OAc)], [Cu(L^2)OAc)], [Cu(L^3)OAc)] komplekslerinin DNA kesme aktivitelerine radikal süpürücülerin etkilerini gösteren jel elektroforez görüntüleri şekil 4.54.'de verildi. Hidrolitik DNA kesme aktivitesinin [Cu(L^1)OAc)] için singlet oksijen radikal giderici N_3, süperoksit radikal giderici KI ve hidroksil radikal giderici DMSO, [Cu(L^2)OAc)] için KI ve DMSO, [Cu(L^3)OAc)] için ise N_3 ve DMSO varlığında azaldığı, diğer radikal gidericiler varlığında ise değişmediği gözlemlendi. Oksidatif kesme aktiviteleri incelendiğinde ise [Cu(L^1)OAc)] için singlet oksijen radikal giderici N_3, süperoksit radikal giderici KI varlığında Form III oluşumunun kaybolduğu, [Cu(L^2)OAc)] için yalnızca NaN_3 varlığında DNA kesmenin azaldığı, [Cu(L^3)OAc)] için ise KI ve peroksit radikal giderici katalaz varlığında DNA kesme aktivitesinin azalarak Form I miktarının arttığı belirlendi. EDTA varlığında tüm komplekslerde DNA kesmenin azalması Cu(II) iyonu varlığının kesme aktivitesi üzerinde belirleyici rol oynadığı gösterdi.



Şekil 4.54. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc] ve (c) [Cu(L^3)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

[Cu(L^4)OAc], [Cu(L^5)OAc], [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin hidrolitik DNA kesme aktivitelerini gösteren jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.55.) incelendiğinde [Cu(L^4)OAc] ve [Cu(L^5)OAc] komplekleri için singlet oksijen radikallerinin DNA kesmede rol oynadığı, [Cu(L^6)OAc] için singlet oksijen radikallerine ek olarak peroksit radikallerinin de ortamda bulunduğu belirlendi. Oksidatif kesme aktiviteleri incelendiğinde ise [Cu(L^4)OAc] için hidroksil radikal giderici DMSO ve süperoksit radikal giderici KI varlığında Form I'in ortamda hala var olduğu ve kesmenin azaldığı, [Cu(L^5)OAc] için KI, DMSO ve katalaz varlığında Form II miktarında azalma meydana geldiği, [Cu(L^6)OAc] için ise yalnızca peroksit radikal giderici katalaz varlığında DNA kesme aktivitesinin azaldığı belirlendi. EDTA varlığında tüm komplekslerde DNA kesmenin azalması Cu(II) iyonu varlığının kesme aktivitesi üzerinde belirleyici rol oynadığı gösterdi.



Şekil 4.55. (a) [Cu(L^4)OAc], (b) [Cu(L^5)OAc] ve (c) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

4.5.3. Co(II) komplekslerinin DNA kesme aktivitelerinin incelenmesi

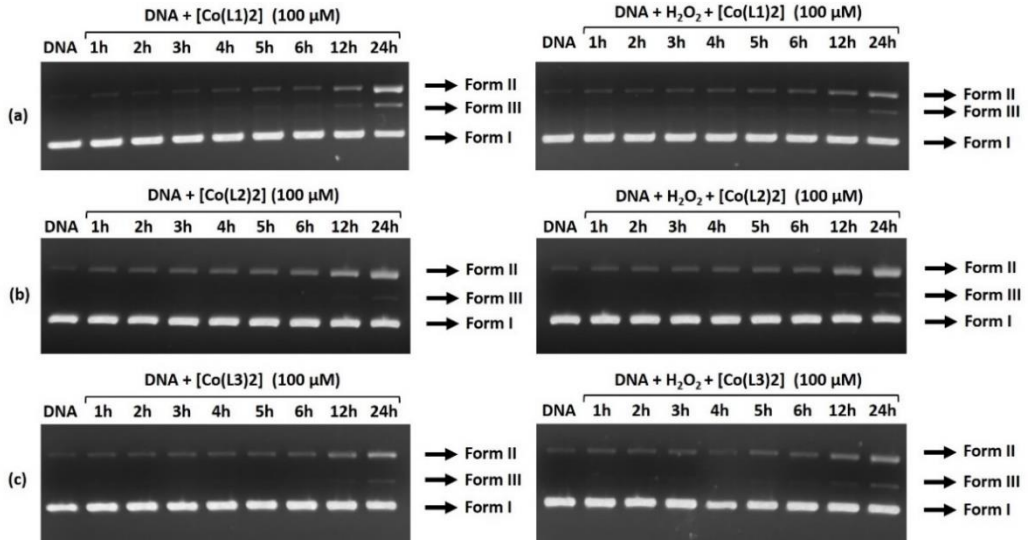
a) Zamana bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

Co(II) komplekslerinin zamana bağlı DNA kesme aktivtelerini incelemek amacıyla ilk olarak reaksiyon şartları literatür ve grubumuzun daha önceki çalışmaları temel

alınarak pH 7.40, 5 mM Tris-HCI tamponu olarak seçildi. Bileşik konsantrasyonu 100 µM olarak belirlendi. Co(II) komplekslerinin zamana bağlı DNA kesme aktivteleri örneklerin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 ve 24 saat boyunca karanlıkta 37 ^{o}C'de hidrolitik ve oksidatif şartlar altında inkübe edilmeleriyle incelendi.

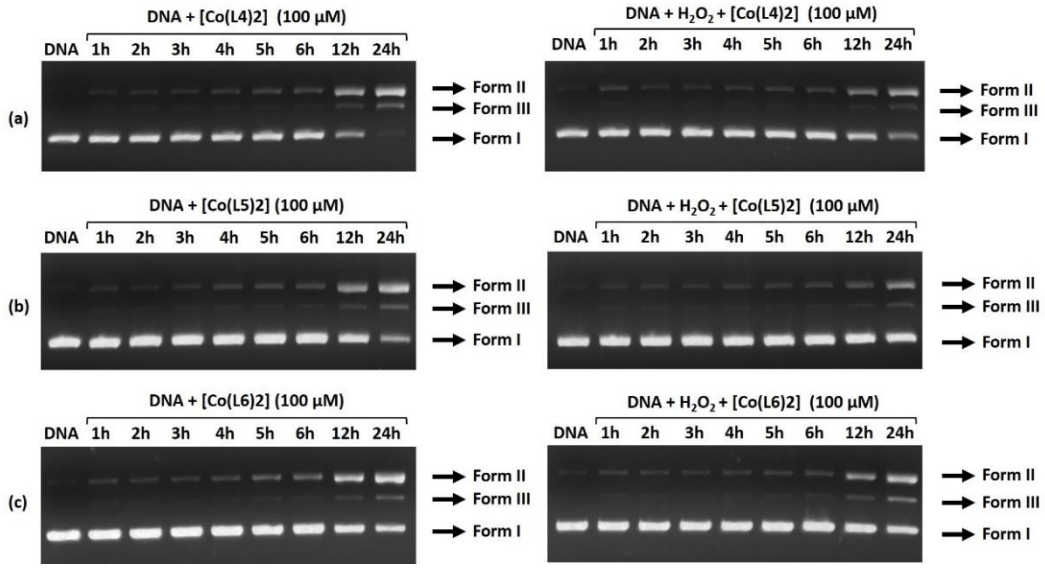
Co(II) komplekslerinin 100 µM sabit konsantrasyonda yapılan inkübasyon süresi çalışmaların DNA kesme aktivitelerinin zamana bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi.

$[Co(L^1)_2]$, $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (şekil 4.56) incelendiğinde tüm komplekslerde artan zamana bağlı olarak DNA kesme aktivitesinin arttığı gözlendi. $[Co(L^1)_2]$ kompleksi agaroz jel elektroforez görüntüne bakıldığında hem hidrolitif hem oksidatif şartlar altında birinci saatten itibaren Form III oluşumu gözlendi. $[Co(L^2)_2]$ kompleksi varlığında Form I'in Form II ve Form II'e dönüşümü ancak 12 saati sonunda başladı. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin DNA kesme aktivitesine bakıldığında beşinci saate kadar belirgin bir kesme aktivitesi görülmezken 12 ve 24 saat inkübasyonun ardından Form II ve Form III'ün arttığı görüldü. Komplesklerin agaroz jel elektroforez görüntülerine bakıldığında hem hidrolitif hem oksidatif şartlar altında 24 saatin sonunda DNA süper sarmalın hem tek zincirden (Form II) hem her iki zincirinden de kesildiği (Form III) ancak reaksiyon ortamında hala supersarmal DNA'nın var olduğu görüldü.



Şekil 4.56. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$ ve (c) $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

$[Co(L^4)_2]$, $[Co(L^5)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin DNA ile inkübasyonu sonrasında elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.57.) incelendiğinde tüm komplekslerde artan zamana bağlı olarak DNA kesme aktivitesinin arttığı gözlendi. $[Co(L^4)_2]$ kompleksi hidrolitik şartlarda 24 saat inkübasyon süresinin ardından Form I'i tamamen Form II ve Form III'e dönüştürürken, oksidatif şartlarda Form I'i tamamen Form II ve Form III'e dönüştüremedi. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin agaroz jel elektroforez görüntüne bakıldığında hem hidrolitif hem oksidatif şartlar altında 24 saatin sonunda DNA süper sarmalın her iki zincirinden de kesildiği (Form III) ancak reaksiyon ortamında hala supersarmal DNA'nın var olduğu görüldü. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin hem hidrolitif hem de oksidatif şartlarda DNA kesme aktivitesine bakıldığında altıncı saate kadar belirgin bir kesme aktivitesi görülmezken 12 ve 24 saat inkübasyonun ardından Form II ve Form III'ün arttığı görülmektedir.

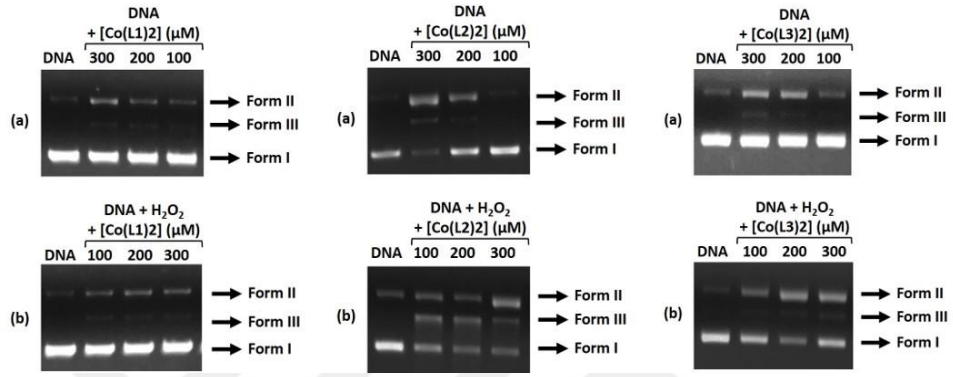


Şekil 4.57. (a) $[Co(L^4)_2]$, (b) $[Co(L^5)_2]$ ve (c) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında zamana bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

b) Konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitelerinin araştırılması

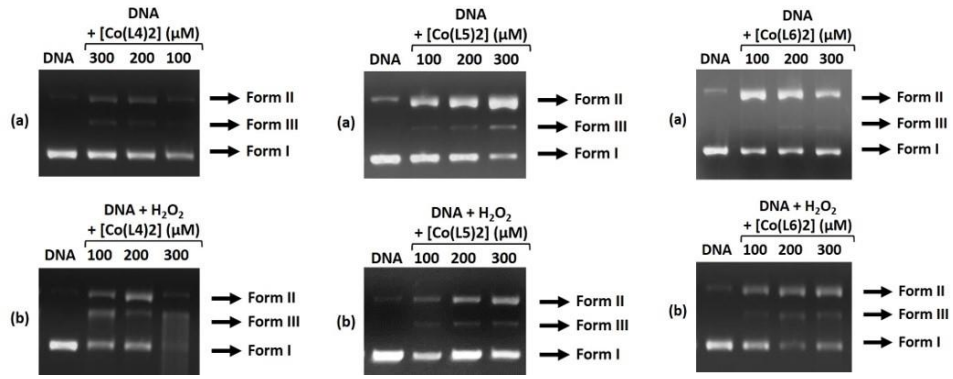
Zamana bağlı DNA kesme aktivitesi çalışmalarında belirlenen inkübasyon süreleri kullanılarak komplekslerin konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesi araştırıldı. İnkübasyon süresi belirleme çalışmalarıyla aynı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilen deneylerde Co(II) kompleksleri 24 saat boyunca hidrolitik ve oksidatif şartlarda 100-200-300 µM konsantrasyonda karanlıkta 37 ºC'de inkübe edildi.

$[Co(L^1)_2]$, $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin DNA kesme aktivitesine konsantrasyon etkisini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.58) incelendiğinde $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinde DNA kesme aktivitesinin hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyondaki artışa bağlı olarak belirgin biçimde artış gösterdiği belirlendi. $[Co(L^1)_2]$ kompleksi için ise konsantrasyon artışının DNA kesme aktivitesi üzerindeki etkisi $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerine göre daha zayıf bulundu.



Şekil 4.58. $[Co(L^1)_2]$, $[Co(L^2)_2]$ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

$[Co(L^4)_2]$, $[Co(L^5)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin DNA kesme aktivitesine konsantrasyon etkisini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri (Şekil 4.59) incelendiğinde tüm komplekslerde hem hidrolitik hem de oksidatif şartlar altında konsantrasyondaki artışa bağlı olarak artış gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte $[Co(L^4)_2]$ için oksidatif şartlarda 300 μM konsantrasyonda spesifik olmayan DNA parçalanması olduğu görüldü. Grup içerisinde Form I'in tamamen kaybolduğu tek kompleks 300 μM konsantrasyonda $[Co(L^4)_2]$ olarak tespit edildi.

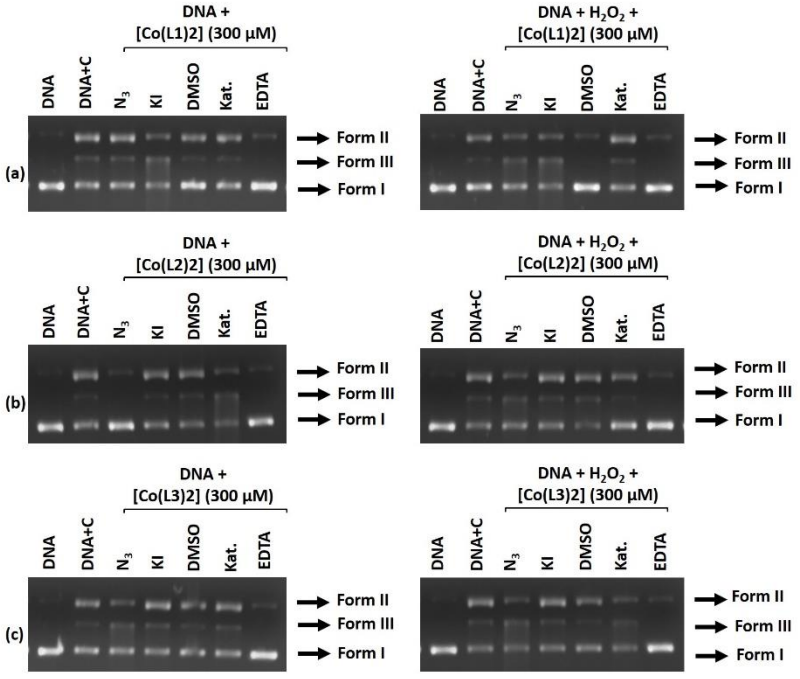


Şekil 4.59. $[Co(L^4)_2]$, $[Co(L^5)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin (a) hidrolitik ve (b) oksidatif şartlar altında konsantrasyona bağlı DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

c) DNA kesme mekanizmalarının araştırılması

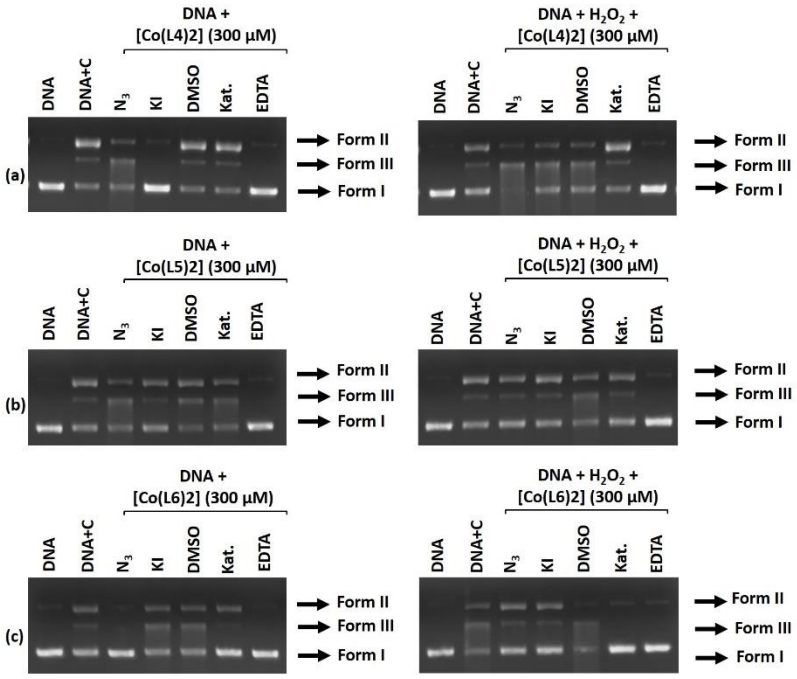
Co(II) komplekslerinin DNA kesme mekanizmalarının belirlenmesine yönelik çalışmalarda DMSO; hidroksil radikal giderici, KI; süperoksit radikal giderici, NaN_3; singlet oksijen radikal giderici ve katalaz; peroksit radikal giderici olarak kullanıldı. Metal iyonun kesme aktivitesine katkısını belirlemek amacıyla şelat yapıcı EDTA kullanıldı.

$[Co(L^1)_2]$, $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin DNA kesme aktivitelerine radikal süpürücülerin etkilerini gösteren jel elektroforez görüntüleri şekil 4.60.'da verildi. Hidrolitik DNA kesme aktivitesinin $[Co(L^1)_2]$ için süperoksit radikal giderici KI, $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ için singlet oksijen radikal giderici N_3 varlığında azaldığı, diğer radikal gidericiler varlığında ise değişmediği gözlemlendi. Oksidatif kesme aktiviteleri incelendiğinde ise $[Co(L^1)_2]$ için hidroksil radikal giderici DMSO, $[Co(L^2)_2]$ ve $[Co(L^3)_2]$ için peroksit radikal giderici katalaz ve singlet oksijen radikal giderici N3 varlığında DNA kesme aktivitesinin azaldığı belirlendi. EDTA varlığında tüm komplekslerde DNA kesmenin azalması Co(II) iyonu varlığının kesme aktivitesi üzerinde belirleyici rol oynadığı gösterdi.



Şekil 4.60. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$ ve (c) $[Co(L^3)_2]$ komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

$[Co(L^4)_2]$, $[Co(L^5)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin DNA kesme aktivitelerine radikal süpürücülerin etkilerini gösteren jel elektroforez görüntüleri şekil 4.61.'de verildi. $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin hidrolitik DNA kesme aktivitesinde süperoksit radikalinin etkili olduğu görülürken oksidatif DNA kesme aktivitesinde NaN_3, KI ve DMSO varlığında Form II miktarının azaldığı gözlendi. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin DNA kesme aktivitesinde hidrolitik şartlarda siglet oksijen radikallerinin, oksidatif şartlarda hidroksil radikallerinin rol oynayabileceği düşünüldü. $[Co(L^6)_2]$ kompleksi için ise hidrolitik şartlarda singlet radikal giderici N_3 varlığında, oksidatif şartlarda ise hidroksil radikal giderici DMSO ve peroksit radikal giderici katalaz varlığında DNA kesme aktivitesinin azaldığı belirlendi.



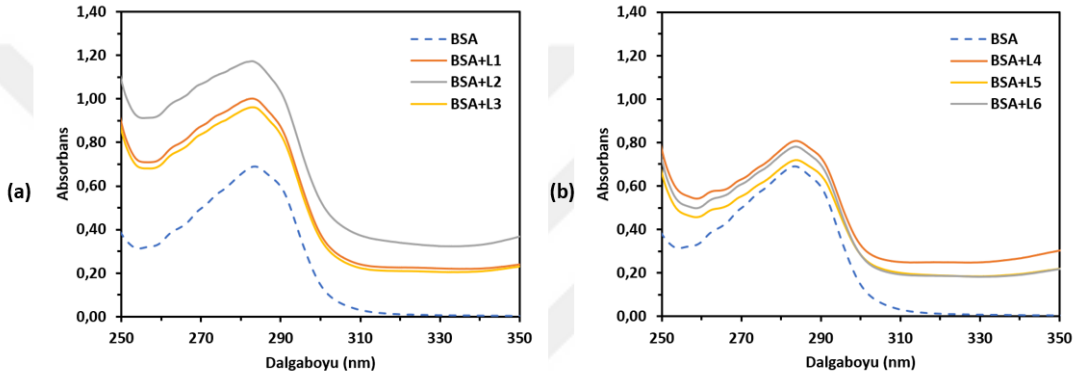
Şekil 4.61. (a) $[Co(L^4)_2]$, (b) $[Co(L^5)_2]$ ve (c) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin hidrolitik (solda) ve oksidatif (sağda) şartlar altında radikal süpürücüler varlığında DNA kesme aktivitesini gösteren jel elektroforez görüntüleri

4.6. Bileşiklerin BSA Etkileşimlerinin Araştırılması

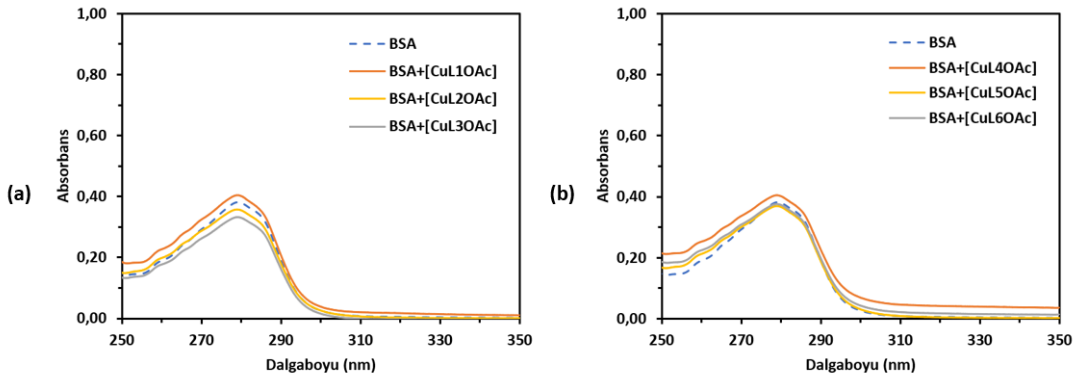
Sentezlenen Schiff bazı ligandların ve metal komplekslerinin BSA ile etkileşimleri UV-Vis. spektroskopi ve floresans spektroskopi teknikleri kullanılarak araştırıldı. Ayrıca floresans rezonans enerji transferi (FRET) analizleri gerçekleştirildi.

4.6.1. UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi çalışmaları

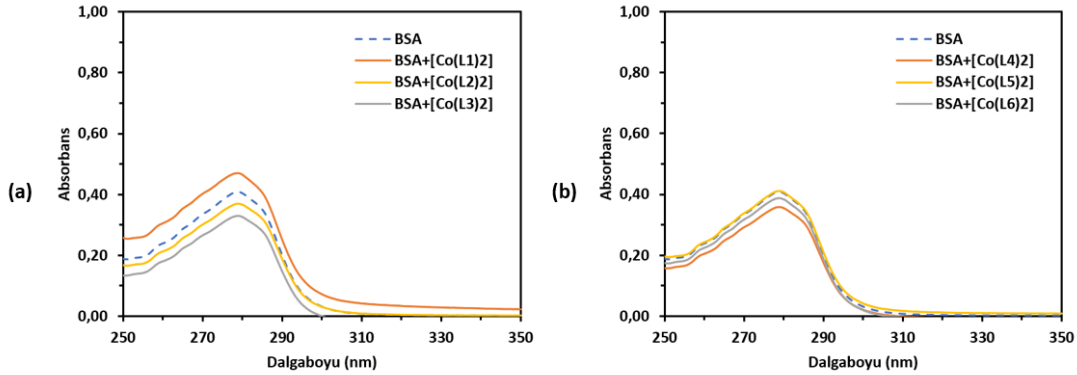
Sentezlenen bileşiklerin BSA'yı sönümleme mekanizması hakkında bilgi almak için tek başına BSA ve BSA ile Schiff bazı ligandlar, Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkan absorbans değişimleri izlendi. Şekil 4.62.-şekil 4.64.'de verilen, yalnızca BSA ve BSA+bileşik içeren çözeltilerin UV-Vis. spektrumları incelendiğinde, bileşik ilavesiyle birlikte BSA'nın maksimum absorbansında artma/azalma ve dalga boyunda kaymalar olduğu görüldü. UV-Vis. spektroskopi çalışmasına göre Schiff bazı ligandlar ile Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin tümünde BSA sönümleme mekanizmasının statik olduğu sonucuna varıldı (Gupta vd., 2013).



Şekil 4.62. BSA-Ligand etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları.



Şekil 4.63. BSA-Cu(II) kompleksi etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları.



Şekil 4.64. BSA-Co(II) kompleksi etkileşimlerini gösteren UV-Vis. absorpsiyon spektrumları.

4.6.2. Floresans spektroskopisi çalışmaları

Schiff bazı ligandlar ile Co(II) ve Cu (II) komplekslerinin BSA floresans sönümleme mekanizmalarını incelemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda sabit derişimdeki BSA (5 µM) çözeltisine farklı derişimlerde ligand/kompleks çözeltisi (L^3, L^5 için 0-5 µM, diğer ligandlar ve kompleksler 0-10 µM) ilave edildi. Hazırlanan ligand/kompleks+BSA çözeltileri 280 nm dalga boyunda uyarılarak floresans şiddetindeki değişimler 300-500 nm dalgaboyu aralığında kaydedildi. Elde edilen floresans sönümleme verileri $F_o/F = 1 + K_{sv}[Q]=1+ K_q . \tau_0.[Q]$ eşitliği kullanılarak analiz edildi. Ligandların ve komplekslerin BSA ile etkileşimleri sonucu elde edilen veriler Stern-Volmer eşitliğine uygulandı ve F_o/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafiklerin eğimlerinden K_{sv} ve K_q (biyomoleküler sönümleme hız sabiti) değerleri hesaplandı.

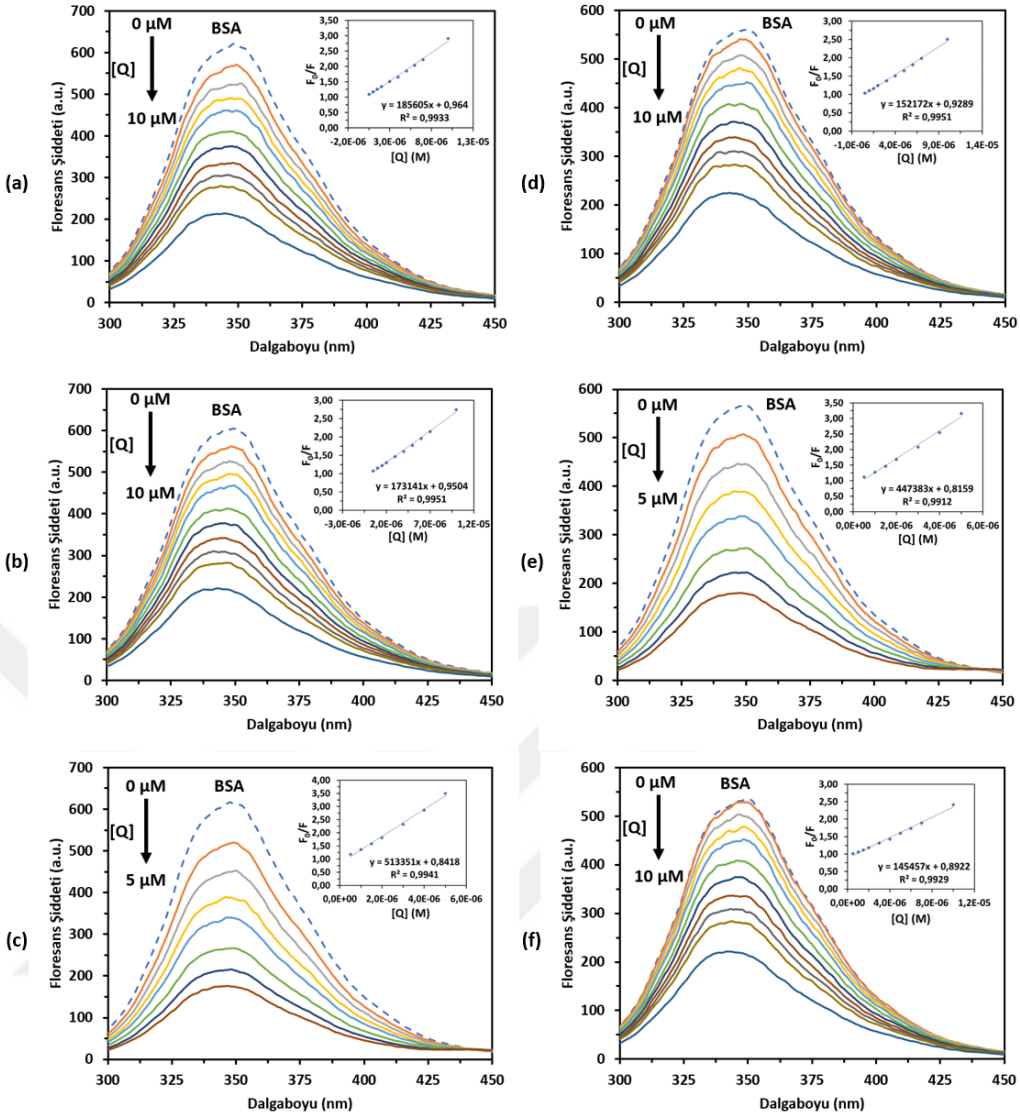
Ligandların ve komplekslerin BSA bağlanma verileri hakkında daha detaylı bilgi edinmek için $\log[(F_0-F)/F] = \log K_{bin} + n\log[Q]$ eşitliğine uygun olarak log[Q]'e karşılık $\log[(F_0-F)/F$ değerleri grafiğe geçirildi, ardından ligand ve komplekslerin BSA'ya bağlanma sabiti (K_{bin}) ve yaklaşık bağlanma bölgesi sayısı (n) belirlendi.

Şekil 4.65.-4.67.'de inset olarak verilen F_o/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikler Ek 67-69'da, K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık $\log[(F_0-F)/F$ grafikleri Ek 70-72'de verildi. Spektrumlarda yer alan kesikli çizgi ligand/kompleks ilavesi olmadan önceki BSA'nın emisyon spektrumunu, okların yönü ise sabit konsantrasyonda BSA çözeltisi üzerine ligandın veya kompleksin artan

konsantrasyonda ilavesi ile emisyon şiddetindeki değişimi, Q ise sönümleyici maddeyi (ligand/kompleks) ifade eder.

Ligand derişimi arttırıldıkça, BSA'nın floresans şiddetinde azalmalar gözlendi (Şekil 4.65.). Ligandların floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti (K_{sv}), biyomoleküler sönümleme hız sabiti (K_q), bağlanma sabiti (K_{bin}) ve bağlanma yeri sayısı (n) çizelge 4.29.'da verildi. Şekil 4.44 incelendiğinde ligandların 0-10 μM (L^3 ve L^5 için 0-5 μM) aralığında elde edilen Stern-Volmer eğrilerinin doğrusal olduğu gözlendi. Bu sonuç hesaplanan biyomoleküler sönümleme hız sabiti (K_q) değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde floresans sönümleme mekanizmasının statik sönümleme olduğu sonucuna varıldı (Zhang vd., 2011). Schiff bazı ligandlar için floresans sönümleme mekanizmasının statik bulunması UV-Vis. spektroskopi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile uyum içerinde bulundu.

Ligand-BSA etkileşimi deneylerinde elde edilen floresans sönümleme verileri bağlanma sabiti (K_{bin}) ve bağlanma yeri sayısını (n) hesaplamak için de kullanıldı (Hu vd., 2004). Schiff bazı ligandlar için bulunan K_{bin} ve n değerleri Çizelge 4.29.'da verildi. Tüm ligandlar içerisinde en yüksek bağlanma sabitine 1,2,3-triazol ucunda asetat ve oksim ucunda klor taşıyan ligandın (L^6) sahip olduğu belirlendi. Ligand serileri karşılaştırıldığında ise 1,2,3-triazol grubunnda asetat taşıyan ligandların benzoat taşıyanlara göre daha yüksek bağlanma sabitine sahip olduğu belirlendi. Bağlanma bölgesi sayılarının (n) yaklaşık olarak 1 bulunması ligandların BSA'nın bir bağlanma bölgesinden etkileşime girdiğini gösterdi. Schiff bazı ligandların BSA bağlanma sabitleri kullanılarak serbest enerji değişimi değerleri (ΔG) negatif bulundu. Serbest enerji değişiminin negatif bulunması sentezlenen ligandların hepsinin BSA ile etkileşimlerinin kendiliğinden gerçekleştiğini gösterdi.



Şekil 4.65. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının BSA sönümleme eğrileri ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (inset).

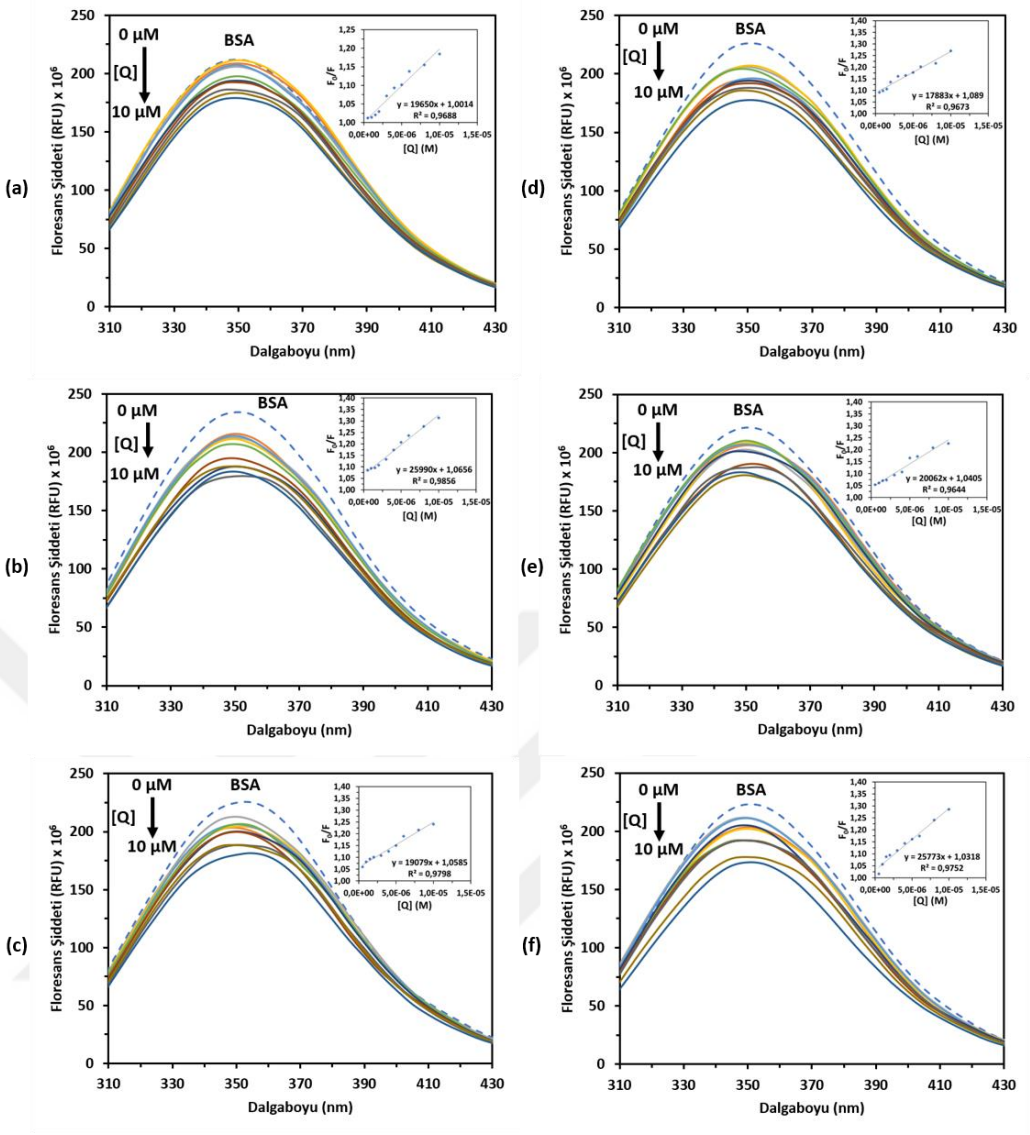
Çizelge 4.29. Schiff bazı ligandların hesaplanan K_{sv}, K_{bin}, K_q, n, ΔG değerleri

Bileşik	K_{sv}	K_{bin}	K_q (mol/s)	n	ΔG (kj/mol)
L^1	1.86 x 10^5	1.63 x 10^5	1.86 x 10^{13}	1.00	-29.74
L^2	1.73 x 10^5	2.52 x 10^5	1.73 x 10^{13}	1.04	-30.81
L^3	5.13 x 10^5	2.36 x 10^6	5.13 x 10^{13}	1.13	-36.36
L^4	1.52 x 10^5	1.71 x 10^6	1.52 x 10^{13}	1.21	-35.56
L^5	4.47 x 10^5	8.63 x 10^6	4.47 x 10^{13}	1.24	-39.57
L^6	1.45 x 10^5	1.39 x 10^7	1.45 x 10^{13}	1.52	-44.53

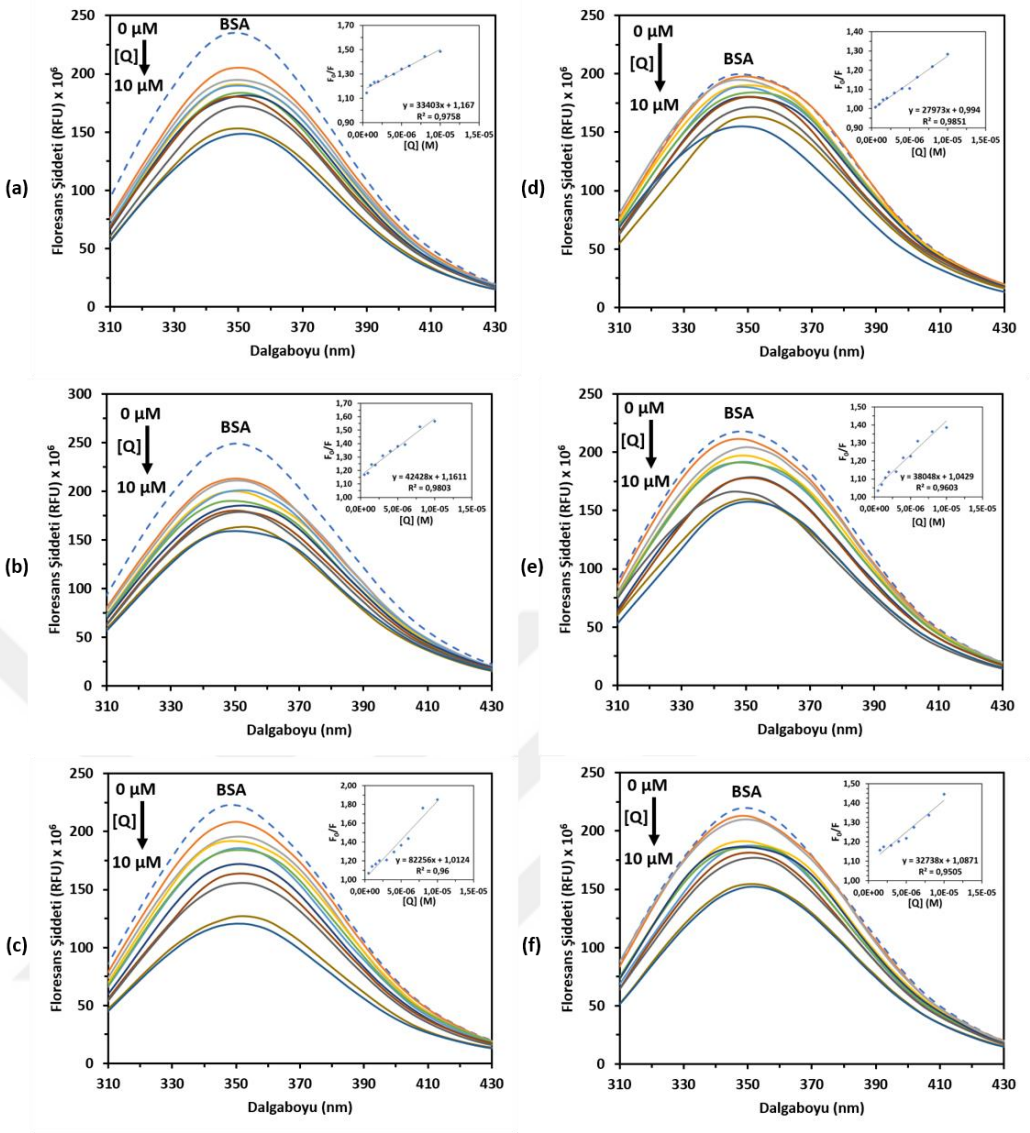
Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin BSA etkileşimi çalışmalarında da ligandlarda olduğu gibi kompleks derişimi arttırıldıkça, BSA'nın floresans şiddetinde azalmalar gözlendi (Şekil 4.66.-Şekil 4.67.). Komplekslerin floresans sönümleme yeteneklerini ifade eden

Stern-Volmer sabiti (K_{sv}), biyomoleküler sönümleme hız sabiti (K_q), bağlanma sabiti (K_{bin}) ve bağlanma yeri sayısı (n) çizelge 4.30.'da verildi. Şekil 4.66. ve Şekil 4.67. incelendiğinde komplekslerin 0-10 μM aralığında elde edilen Stern-Volmer eğrilerinin belirli konsantrason aralıklarında doğrusallıktan sapma gösterdiği gözlendi. Bu davranış statik sönümleme mekanizmasının yanında dinamik sönümlemeninde eşlik ettiği durumlarda gözlenmektedir (Zhang vd., 2011). Biyomoleküler sönümleme hız sabiti (K_q) değerlerinin maksimum difüzyon çarpışma söndürme hızı sabitinden (2.00 x 10^{10} $M^{-1}.s^{-1}$) yüksek olması ve UV-Vis. spektroskopi sonuçları komplekslerin floresans sönümleme işleminin belirli bölümlerinde statik sönümlemenin var olduğunu gösterdi.

Kompleks-BSA etkileşimi deneylerinde elde edilen floresans sönümleme verileri bağlanma sabiti (K_{bin}) ve bağlanma yeri sayısını (n) hesaplamak için de kullanıldı (Hu vd., 2004). Tüm kompleksler içerisinde en yüksek bağlanma sabitine $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin (1.39 x 10^5), daha sonra $[Cu(L^1)OAc]$ kompleksinin (3.70x10^4), daha sonra ise $[Cu(L^6)OAc]$ kompleksinin (1.11x10^4) sahip olduğu belirlendi. Diğer komplekslerin BSA bağlanma aktiviteleri zayıf olarak değerlendirildi. Kompleks serileri karşılaştırıldığında ise tüm veriler dikkate alındığında Cu(II) komplekslerinin Co(II) komplekslerine göre BSA etkileşimlerinin daha yüksek olduğu değerlendirildi. Bağlanma bölgesi sayılarının (n) $[Co(L^4)_2]$, $[Co(L^5)_2]$, $[Cu(L^1)OAc]$, $[Cu(L^6)OAc]$ kompleksleri için yaklaşık olarak 1 bulunması bu komplekslerin BSA'nın bir bağlanma bölgesinden etkileşime girdiği ve statik bağlanmanın baskın olduğu, diğer kompleksleri için 1'in altında hesaplanan n değerinin bu kompleksler için BSA etkileşiminde dinamik bağlanmanın baskın olduğu şeklinde değerlendirildi. Komplekslerin BSA bağlanma sabitleri kullanılarak hesaplanan serbest enerji değişimi değerleri (ΔG) negatif bulundu. Serbest enerji değişiminin negatif bulunması sentezlenen komplekslerin hepsinin BSA ile etkileşimlerinin kendiliğinden gerçekleştiğini gösterdi.



Şekil 4.66. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin BSA sönümleme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



Şekil 4.67. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin BSA sönümleme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).

Çizelge 4.30. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin hesaplanan K_{sv}, K_{bin}, K_q, n, ΔG Değerleri

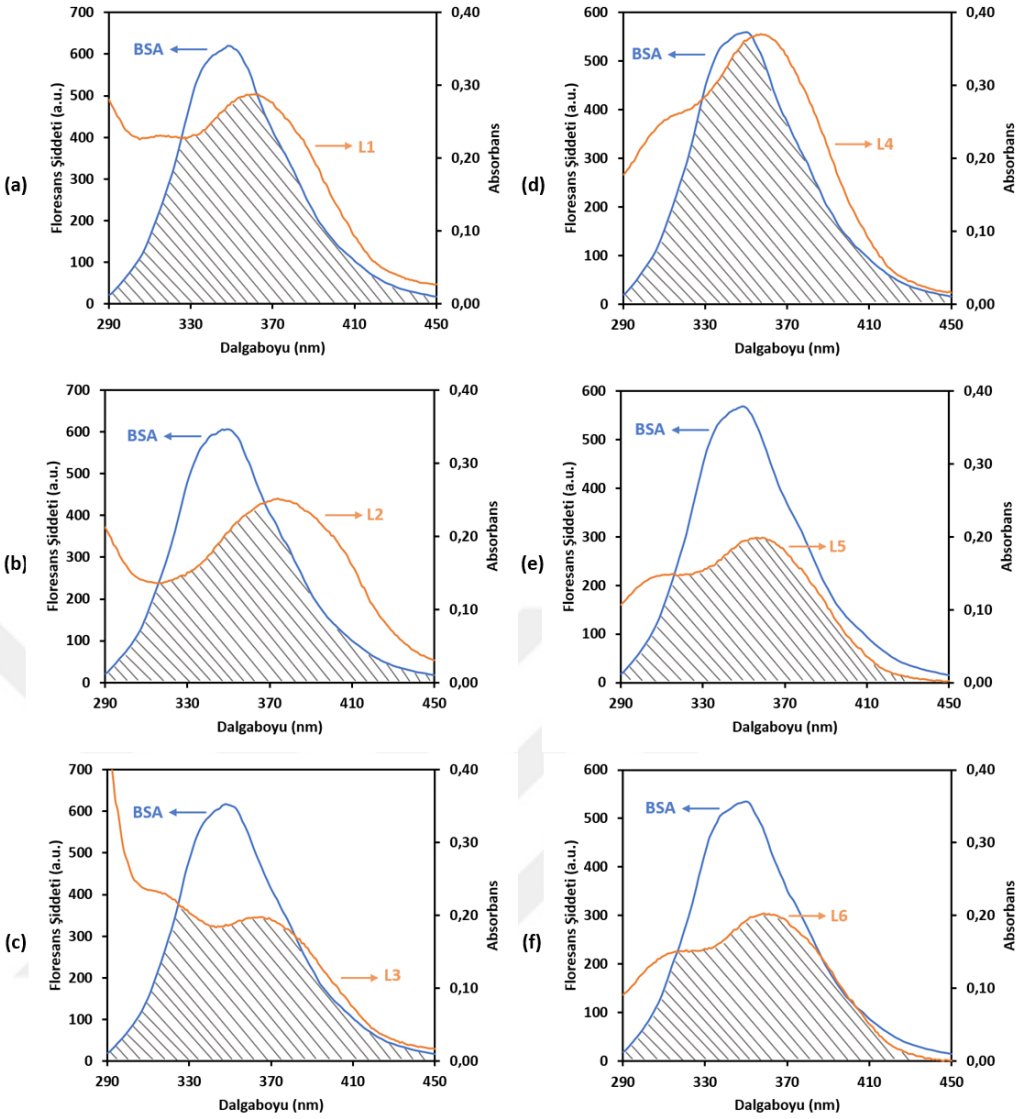
Bileşik	K_{sv}	K_{bin}	K_q (mol/s)	n	ΔG (kj/mol)
$[Co(L^1)_2]$	3.34×10^4	3.54×10^1	3.34×10^{12}	0.38	-8.84
$[Co(L^2)_2]$	4.24×10^4	6.65×10^1	4.24×10^{12}	0.42	-10.40
$[Co(L^3)_2]$	8.22×10^4	5.02×10^3	8.22×10^{12}	0.77	-21.11
$[Co(L^4)_2]$	2.79×10^4	1.39×10^5	2.79×10^{12}	1.13	-29.35
$[Co(L^5)_2]$	3.80×10^4	4.21×10^3	3.80×10^{12}	0.80	-20.67
$[Co(L^6)_2]$	3.27×10^4	9.93×10^1	3.27×10^{12}	0.49	-11.39
$[Cu(L^1)OAc]$	1.96×10^4	3.70×10^4	1.96×10^{12}	1.05	-26.06
$[Cu(L^2)OAc]$	2.60×10^5	1.39×10^2	2.60×10^{13}	0.54	-12.23
$[Cu(L^3)OAc]$	1.91×10^5	4.30×10^1	1.91×10^{13}	0.46	-9.32
$[Cu(L^4)OAc]$	1.79×10^5	1.63×10^1	1.79×10^{13}	0.37	-6.91
$[Cu(L^5)OAc]$	2.01×10^5	3.84×10^2	2.01×10^{13}	0.65	-14.74
$[Cu(L^6)OAc]$	2.58×10^5	1.11×10^4	2.58×10^{13}	0.91	-23.08

4.6.3. FRET Analizleri

Ligandların Förster rezonans enerji transferi çalışmalarında, BSA ve BSA+ligand/kompleks içeren çözeltiler hazırlandı ([BSA]=[Ligand]/[Kompleks]=5 μM). Tek başına BSA'nın 280 nm de uyarılmış emisyon spektrumu ve tek başına ligandların veya komplekslerin 200-500 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Şekil 4.68.-4.70.'de sırasıyla ligandların, Cu(II) komplekslerinin ve Co(II) komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları ile BSA'nın emisyon spektrumu arasındaki örtüşmeyi göstermektedir. Spektroskopik verilerden örtüşen kısmın alanını veren J değerleri, $J=\Sigma F(\lambda)\cdot\varepsilon(\lambda)\cdot\lambda 4\cdot\Delta\lambda/\Sigma F(\lambda)\cdot\Delta\lambda$ eşitliği kullanılarak, R_0 enerji transfer verimliliğin %50'sinin gerçekleştiği durumdaki förster mesafesi ise $R_0 = 0{,}2108(K^2\cdot\phi\cdot J\cdot N^{-4})^{1/6}$ eşitliği kullanılarak bulundu. Hesaplanan J ve R_0 değerleri kullanılarak komplekslerin ve ligandların enerji transfer verimliliği (E) ve enerji transferinin gerçekleştiği mesafe (r) değerleri, $E=1-(F/F_0)=R_0^6/(R_0^6+r^6)$ eşitliği kullanılarak bulundu. Hesaplanan E ve r değerleri ligandlar için çizelge 4.31.'de, metal kompleksleri için çizelge 4.32.'de verildi.

BSA ile etkileşime giren bileşiklerin bağlanma yeri ve aralarındaki mesafe kesin olarak belirlenemez. Fakat bağlanma konumu ve uzaklığı hakkında makul yorumlar yapılabilir. Ligandların ve komplekslerin r değerinin 8 nm'den küçük olması BSA ve bileşikler arasındaki radyasyonsuz enerji transferinin gerçekleştiğini gösterdi (Cheng vd., 2009). Enerji transferinin gerçekleştiği mesafenin (r) düşük olması, BSA ile bileşikler arasındaki mesafenin yakın olduğunu gösterdi (Prasanth vd., 2016).

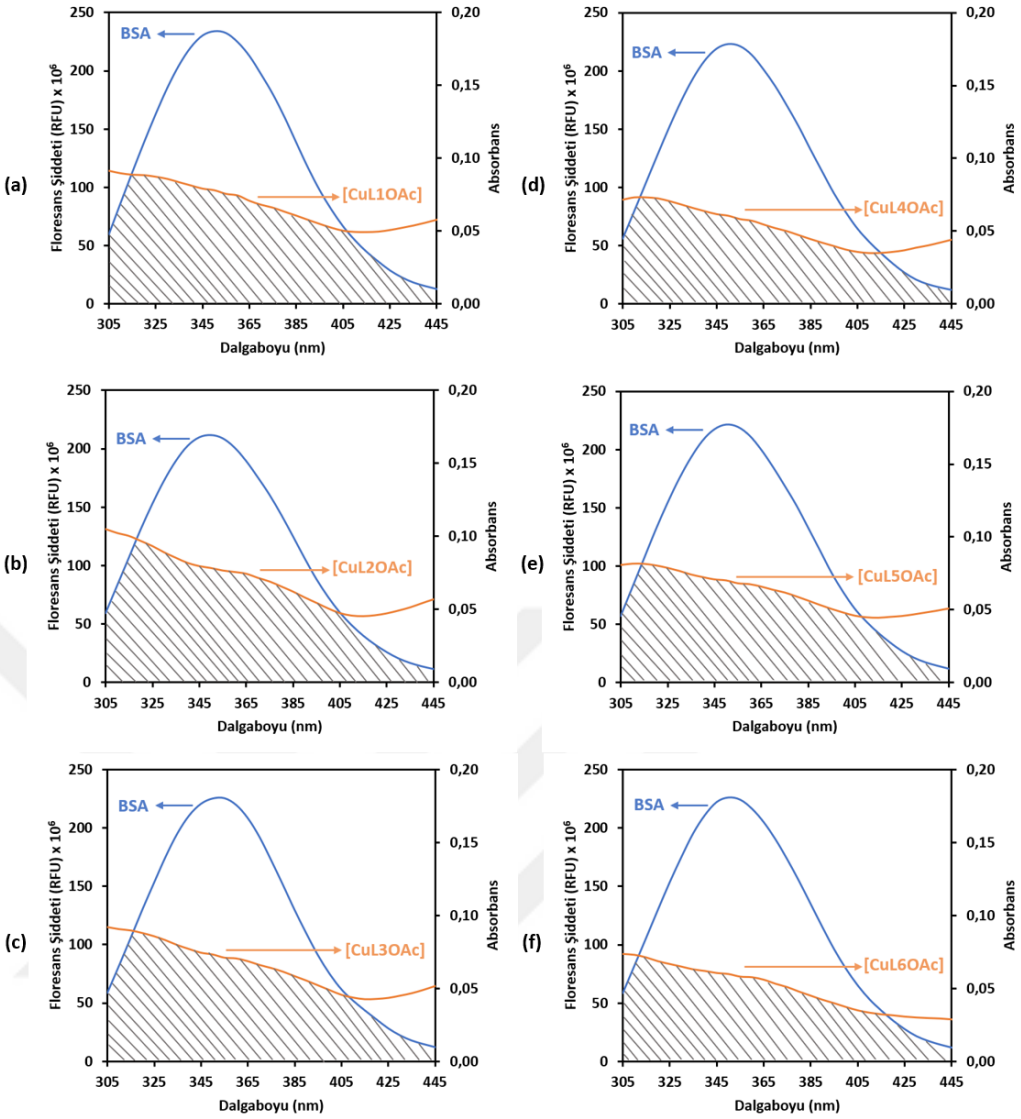
Enerji transfer verimliliği (E) ligandlar için 39-71% aralığında değişirken, Co(II) kompleksleri için 0.09-0.27%, Cu(II) kompleksleri için 0.09-0.17% aralığında değiştir. Bu veriler floresans spektroskopi çalışmalarında ortaya çıkan ligandların daha iyi BSA bağlanma aktivitesi gösterdiği sonucunu desteklemektedir. Enerji transferinin gerçekleştiği mesafe (r) değerleri genel olarak ligandlara kıyasla metal komplekslerinde daha yüksek bulundu.



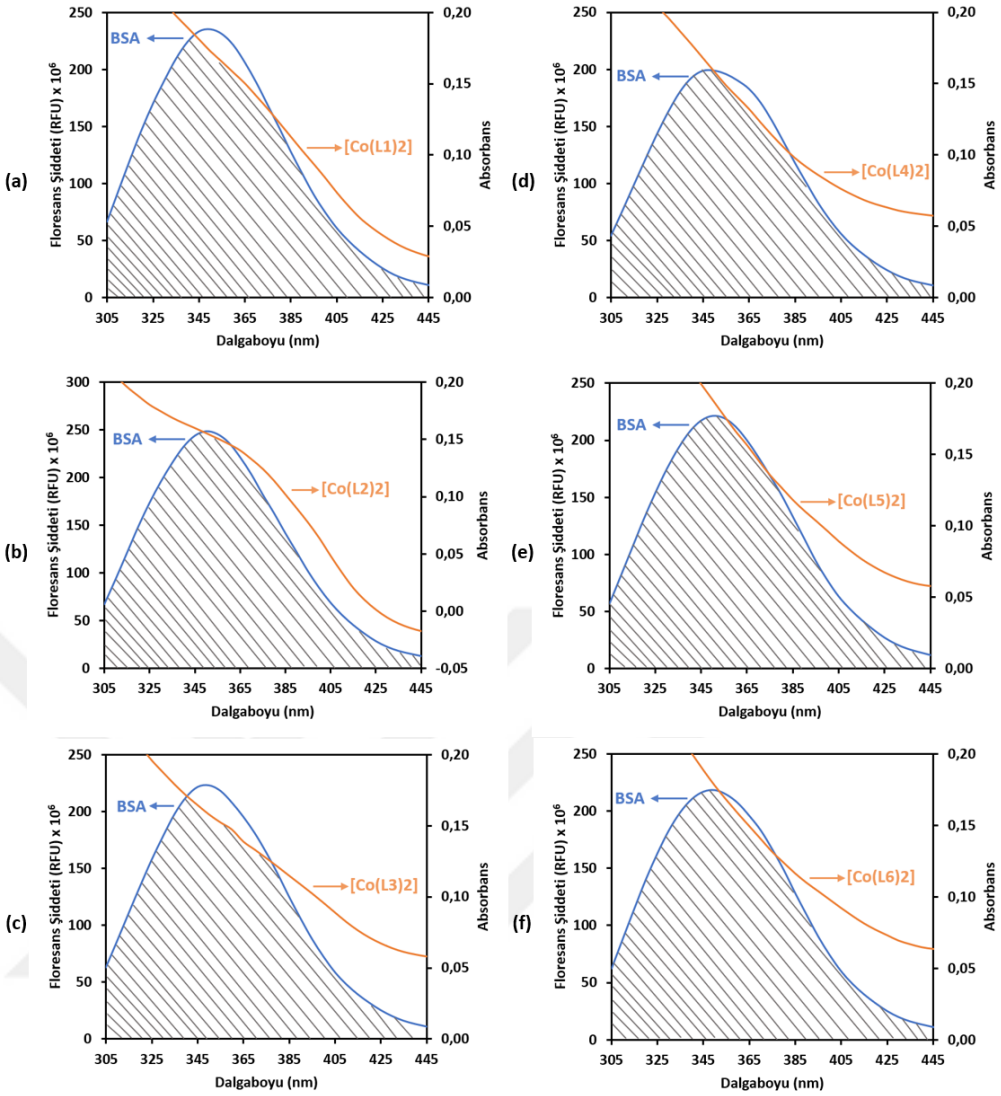
Şekil 4.68. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6, ligandlarının absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır.

Çizelge 4.31. Schiff bazı ligandların FRET analiz sonuçları

Bileşik	R_0 (nm)	r (nm)	J ($nm^4.M^{-1}.cm^{-1}$)	E
L^1	3.20	3.28	5.94×10^{13}	0.46
L^2	3.12	3.26	5.10×10^{13}	0.43
L^3	3.06	2.63	4.50×10^{13}	0.71
L^4	3.32	3.57	7.30×10^{13}	0.39
L^5	2.99	2.63	3.91×10^{13}	0.68
L^6	3.01	3.28	4.08×10^{13}	0.37



Şekil 4.69. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır.



Şekil 4.70. BSA'nın emisyon spektrumu (sol eksen) ile (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin absorpsiyon spektrumları (sağ eksen). Taralı alan örtüşen kısımdır.

Çizelge 4.32. Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin FRET analiz sonuçları

Bileşik	R_0 (nm)	r (nm)	J ($nm^4.M^{-1}.cm^{-1}$)	E
$[Co(L^1)_2]$	3.50	4.28	1.02×10^{14}	0.23
$[Co(L^2)_2]$	3.59	4.22	1.19×10^{14}	0.27
$[Co(L^3)_2]$	3.29	3.89	6.97×10^{13}	0.27
$[Co(L^4)_2]$	3.33	4.85	7.48×10^{13}	0.09
$[Co(L^5)_2]$	3.42	4.38	7.68×10^{13}	0.18
$[Co(L^6)_2]$	3.34	4.33	8.80×10^{13}	0.17
$[CuL^1OAc]$	2.85	3.72	2.96×10^{13}	0.17
$[CuL^2OAc]$	2.87	4.20	3.08×10^{13}	0.09
$[CuL^3OAc]$	2.84	4.01	2.89×10^{13}	0.11
$[CuL^4OAc]$	2.72	3.69	2.26×10^{13}	0.14
$[CuL^5OAc]$	2.82	3.80	2.78×10^{13}	0.14
$[CuL^6OAc]$	2.78	3.71	2.54×10^{13}	0.15

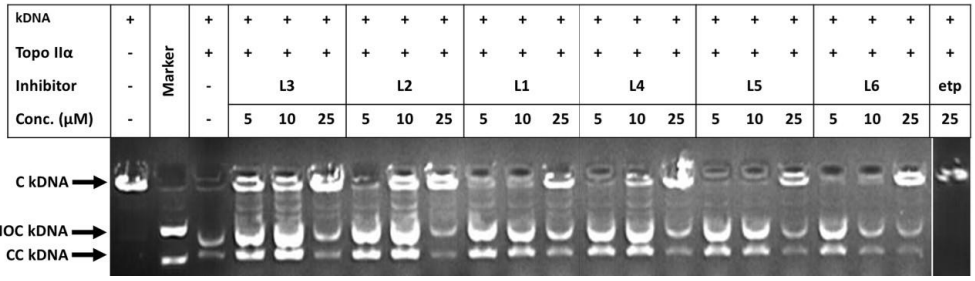
4.7. Bileşiklerin Topoizomeraz IIα İnhibisyon Çalışmaları

4.7.1. Bileşiklerin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerinin belirlenmesi

Bileşiklerin topoisomerase IIα inhibisyon aktivteleri kDNA'nın dekatenasyonu yöntemi ile incelenmiştir. Bu yöntem doğrudan bileşiklerin topoizomeraz IIα'nin katene DNA (kDNA)'yı dekatene DNA formlarına (NOC kDNA, CC kDNA) çevirme aktivitesi üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Çünkü dekatenasyon reaksiyonu topoizomeraz IIα enzimi için spesifiktir. Reaksiyon dekatanesyon ürünleri olan nicked open circular dekatene kDNA (NOC kDNA) veya closed circular dekatene kDNA (CC kDNA) oluşumunun jel elektroforezi ile görüntülenmesiyle takip edilir.

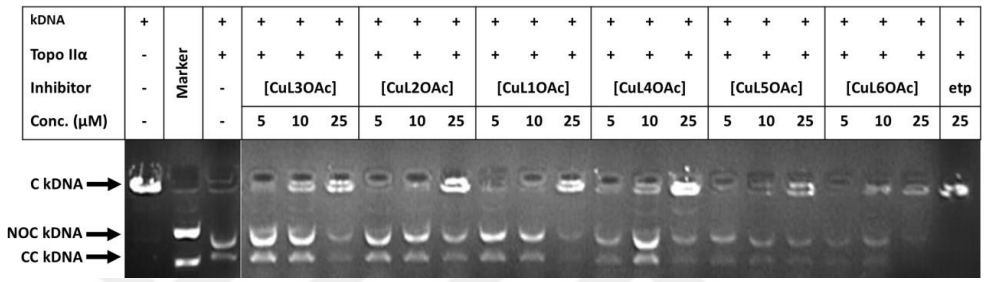
Jel elektroforezinde kDNA en yavaş ilerler ve hatta kuyucuklardan içeriye giremez. CC kDNA jelde en hızlı ilerlerken NOC kDNA bu iki formun arasında ilerler. Topoizomeraz IIα'nin aktivitesini normal bir şekilde gösterdiği durumda jelde en üstteki kDNA nın yok olması (kuyucuktan aşağı inmesi) ve NOC kDNA ile CC kDNA formlarının ortaya çıkması beklenir. NOC kDNA ve CC kDNA'nın jelde görülmemesi veya kDNA'nın kuyucuktan tamamen içeri girememesi topoizomeraz IIα'nın kısmen veya tamamen inhibe olduğunun göstergesidir.

Bileşikler için 3 farklı konsantrasyonda (5, 10, 25 μM) topoizomeraz IIα inhibisyon deneyleri yapılmıştır. Schiff bazı ligandlardan L^3 ligandı 5 μM konsantrasyonda inhibisyon etkisi göstermeye başlarken L^2 ve L^4 ligandları 10 μM konsantrasyonda topoizomeraz IIα inhibisyonu gösterdi. L^1, L^5 ve L^6 ligandları ise ancak 25 μM'da inhibisyon gösterebildi. Bu gözlem 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların asetat taşıyanlara kıyasla daha iyi inhibisyon aktivitesi gösterdiğini ortaya koydu (Şekil 4.71.).



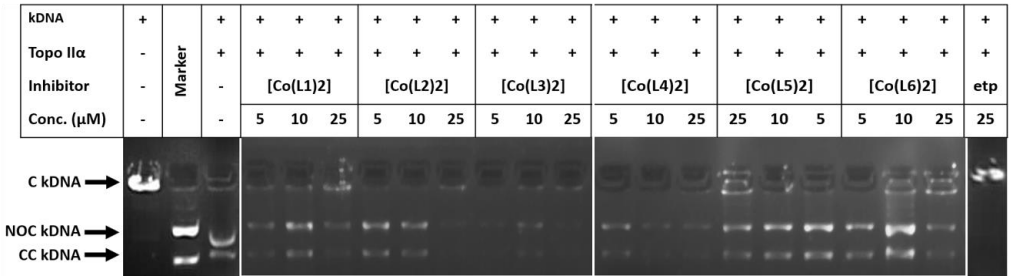
Şekil 4.71. Schiff bazı ligandların topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü

Cu(II) komplekslerinden hiçbiri 5 μM konsantrasyonda inhibisyon aktivitesi göstermezken 10 μM konsantrasyonda komplekslerin topoizomeraz IIα enzimini kısmen inhibe ettiği, kDNA nın tümüyle dekatenasyon ürünlerine dönüşmesini durdurduğu görüldü. 25 μM konsantrasyonda ise altı kompleksin tümü topoizomeraz IIα enzimini büyük oranda inhibe etmiştir. Kompleksler kendi aralarında karşılaştırıldığında [Cu(L^6)OAc] kompleksi 25 μM konsantrasyonda topoizomeraz IIα enzimini yüzde yüze yakın inhibe ederek diğer Cu(II) komplekslerinden daha etkili olduğu görüldü. Cu(II) komplekslerinde madde konsantrasyonu arttıkça inhibisyon aktivitesinini arttığı tespit edildi (Şekil 4.72.).



Şekil 4.72. Cu(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü

Co(II) komplekslerinden hiçbirinin 25 μM konsantrasyonda uygulandıklıklarında topoizomeraz Iiα enzimini yüzde yüz inhibe edemediği ancak [Co(L^1)$_2$], [Co(L^2)$_2$], [Co(L^3)$_2$], [Co(L^5)$_2$] komplekslerinin 5 μM konsantrasyonda topoizomeraz IIα enzimini kısmen inhibe edebildiği görüldü. Kompleksler kendi aralarında karşılaştırıldığında [Co(L^3)$_2$] ve [Co(L^4)$_2$] komplekslerinin dekatenasyon ürünlerinin oluşumunu etkili biçimde önlediği belirlendi. Co(II) komplekslerinde madde konsantrasyonu arttıkça inhibisyon aktivitesinini arttığı tespit edildi (Şekil 4.73.).



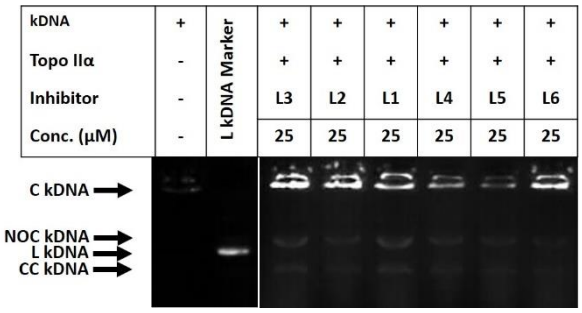
Şekil 4.73. Co(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon aktivitelerini gösteren agaroz jel görüntüsü

4.7.2. Bileşiklerin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarının belirlenmesi

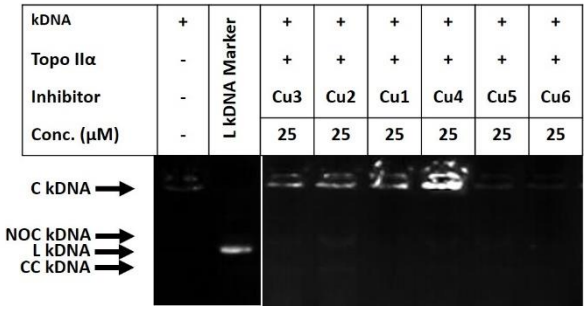
Topoizomeraz inhibitörleri, bu enzimlerin etki etme mekanizmalarına göre zehir veya katalitik inhibitör olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. Zehirler enzim-DNA kompleksini stabilize hale getirerek etki ederken, katalitik inhibitörler böyle bir kompleksin oluşmasını en başından engelleyerek etki eder. Enzim-DNA kompleksinin oluşup oluşmadığını tespit ederek bir bileşiğin zehir mi yoksa inhibitör mü olduğuna karar verilebilir.

İnhibisyon modlarının belirlenmesi deneyinde kDNA substrat olarak kullanılmıştır. Eğer bir bileşik katalitik inhibitör ise DNA başlangıçtaki dekatene halde stabil olarak kalacaktır çünkü katalitik inhibitör topoizomerazın DNA ile kompleks oluşturarak dekatene hale gelmesini engelleyecektir. Bunun yanında eğer bir bileşik topoizomeraz zehiri ise bu bileşik, enzim varlığında kDNA üzerinde oluşan kırıkları enzim-topoizomeraz-bileşik üçlü kompleksi oluşturmak suretiyle kalıcı hale getirecektir. Bu durumda topoizomeraz IIα için lineer kDNA (L kDNA) reaksiyon ortamına SDS ilavesiyle tuzaklanabilir. Tuzaklama sonrasında enzim proteinaz K ile ortamdan uzaklaşırılır ve örnekler jele yüklenir. DNA formlarının görünmesinin ardından topoizomeraz IIα için lineer DNA varlığı veya yokluğuna bağlı olarak bileşiğin zehir mi yoksa katalitik inhibitör mü olduğuna karar verilir.

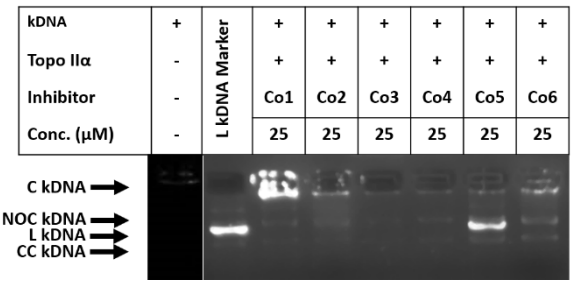
Bileşikler için 25 μM konsantrasyonda topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizma deneyleri yapılmıştır. Ligandlar için elde edilen jel görüntüsü şekil 4.74.'de, Cu(II) kompleksleri için elde edilen görüntü şekil 4.75.'de, Co(II) kompleksleri için elde edilen görüntü şekil 4.76.'da verildi.



Şekil 4.74. Schiff bazı ligandların topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü



Şekil 4.75. Cu(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü



Şekil 4.76. Co(II) komplekslerinin topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmalarını gösteren jel elektroforezi görüntüsü

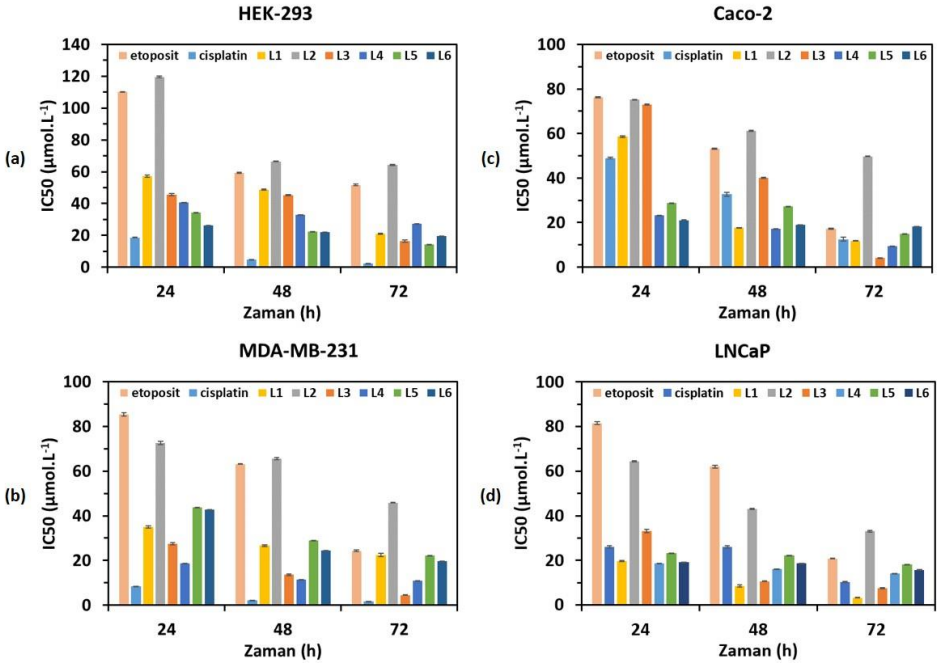
Topoizomeraz IIα inhibisyon mekanizmaları incelendiğinde $[Co(L^5)_2]$ kompleksi dışında Schiff bazı ligandların, Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin lineer kDNA oluşumuna neden olmadığı görüldü. Bu veriler değerlendirildiğinde test edilen bileşiklerin topoizomeraz IIα enzimi üzerinde katalitik inhibitör etki gösterdiği saptandı. Bu bileşikler, enzim DNA' ya bağlanmadan önce, enzimin katalitik döngüsü boyunca ya DNA'ya ya da enzime bağlanıp enzimin katalitik aktivitesini engellemişlerdir. $[Co(L^5)_2]$ kompleksi ise zehir etkisi gösteren tek bileşik oldu. $[Co(L^5)_2]$ kompleksi topoIIα-DNA bölünebilir kompleksini etkileyerek lineer kDNA oluşumuna neden olmaktadır.

4.8. Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması

4.8.1. MTT Metodu

Bileşiklerin sitotoksik dozları MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) sitotoksisite testi ile belirlendi. MTT testi için 96 kuyucuklu plaklara 200 µl

besiyeri içinde 5x10^3 hücre/kuyucuk (3 tekrarlı) olacak şekilde CaCo2, MDA-MB-231, LnCap kanser hücre hatları ve HEK 293 sağlıklı hücre hattı ekildi. Pozitif kontrol olarak cisplatin ve etoposit kullanıldı. 24 saat sonunda hücreler 0.06-200 µM arasında değişen konsantrasyonlarda ligand/kompleks ile muamele edildi ve besiyerleri 24, 48, 72 saat inkübe edildi. Elde edilen sonuçlar şekil 4.77.-şekil 4.79.'da ve Ek 73-Ek 75'de yer alan çizelgelerde verildi.

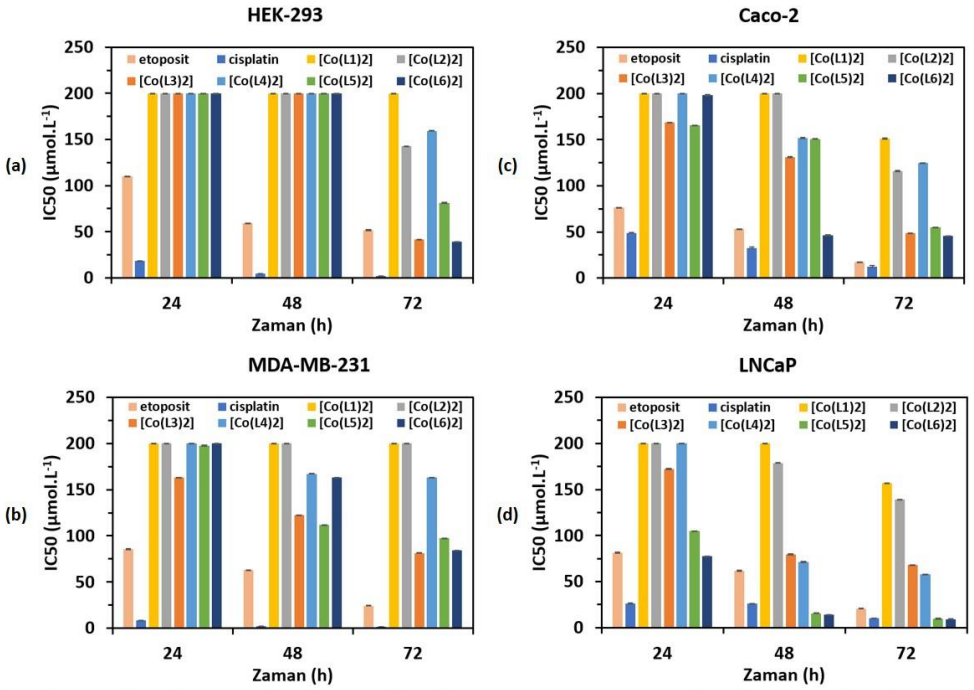


Şekil 4.77. Schiff bazı ligandların (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri

Schiff bazı ligandların IC_{50} değerleri incelendiğinde 72 saat sonunda L^1 (3.22±0.14 µM) ve L^3 (7.51±0.21 µM) ligandlarının LnCap hücre hattında cisplatin (10.33 ± 0.28 µM) ve etoposite (20.79±0.08 µM) e kıyasla daha etkili olduğu bulundu. MDA-MB-231 hücre hattında 72 saatte en etkili ligand L^3 (4.51±0.16) olurken, CaCo2 hücre hattına karşı yine L^3 (4.10±0.05) ve LnCap hücre hattına karşı L^1 (3.22±0.14 µM) en etkili ligandlar olmuştur. Sentezlenen ligandların genel olarak LnCap hücre hattına karşı daha etkili olduğu belirlendi. Ayrıca tüm ligandların sağlık hücre hattında (HEK-293) cisplatine kıyasla daha az toksik olduğu belirlendi.

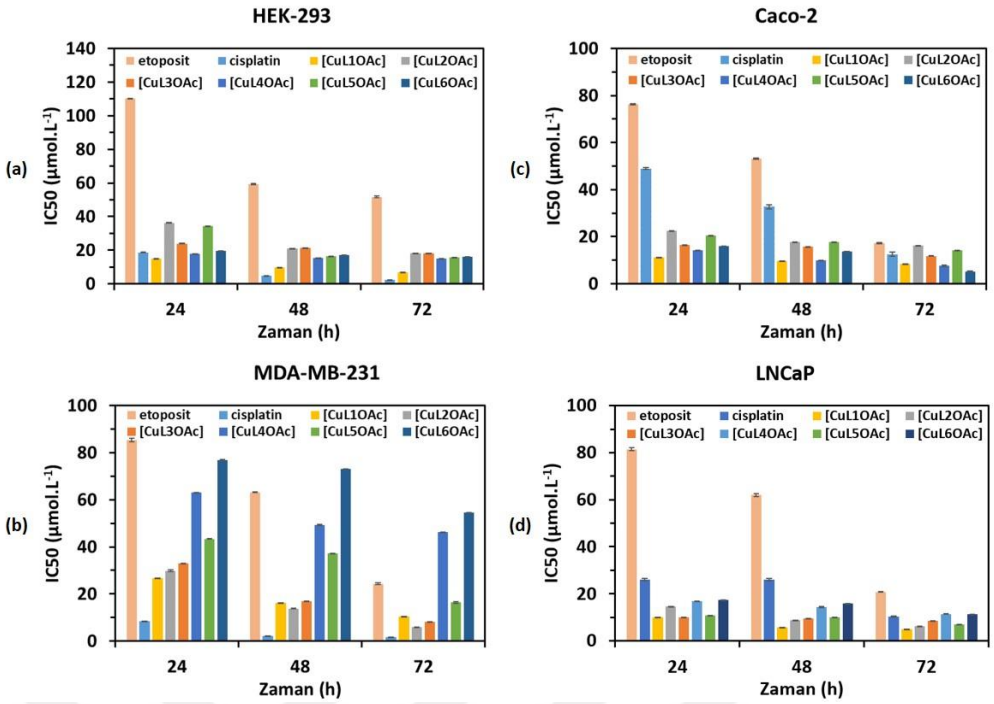
Co(II) komplekslerinin IC_{50} değerleri incelendiğinde 24 ve 72 saat sonunda elde edilen değerlerin tüm hücre hatlarında çoğunlukla 200 uM ve üzeri olduğu görüldü. Kobalt(II) kompleksleri içerisinde yalnızca $[Co(L^5)_2]$ ve $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin 48 ve 72 saat sonunda LnCap hücre hattına karşı cisplatinden daha etkili olduğu

belirlendi. MDA-MB-231 hücre hattında 72 saatte en etkili kompleks [Co(L^3)$_2$] (81,37±0,5) olurken, CaCo2 hücre hattına karşı [Co(L^6)$_2$] (45,38±0,3) ve LnCap hücre hattına karşı yine [Co(L^6)$_2$] (9,23±0,3 µM) en etkili kobalt(II) kompleksleri olmuştur. Sentezlenen kobalt(II) komplekslerinin genel olarak LnCap hücre hattına karşı daha etkili olduğu belirlendi.



Şekil 4.78. Co(II) komplekslerinin (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri

Cu(II) komplekslerinin IC_{50} değerleri incelendiğinde CaCo2 hücre hattında 48 saat sonunda tüm bakır(II) kompleksleri, 72 saat sonunda ise [Cu(L^2)OAc] ve [Cu(L^5)OAc] hariç diğer bütün bakır(II) kompleksleri cisplatin'den daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. MDA-MB-231 hücre hattında 72 saatte en etkili kompleks [Cu(L^2)OAc] (5,86±0,005) olurken, CaCo2 hücre hattına karşı [Cu(L^6)OAc] (5,27±0,04) ve LnCap hücre hattına karşı [Cu(L^1)OAc] (4,85±0,02µM) en etkili bakır(II) kompleksleri olmuştur. Sentezlenen bakır(II) komplekslerinin genel olarak LnCap ve CaCo2 hücre hatlarına karşı daha etkili olduğu belirlendi.



Şekil 4.79. Cu(II) komplekslerinin (a) HEK-293, (b) MDA-MB-231, (c) Caco-2 ve (d) LNCaP hücre hattı ile elde edilen IC50 değerleri.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada 6 adet yeni Schiff bazı ligandı sentezlenerek bu ligandlar ile 6 adet Co(II) ve 6 adet yeni Cu(II) kompleksi sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, UV-Vis., IR, MALDI-TOF-MS, manyetik moment ve molar iletkenlik yöntemleri ile önerilirken, Schiff bazı ligandların (L^{1-6}) ve başlangıç maddelerinin yapıları elementel analiz, UV-Vis., IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR APT, MALDI-TOF-MS ile karakterize edildi. Ayrıca sentezlenen 1 adet 1,2,3-triazol bileşiğin (TZ^2), 3 adet Schiff bazı ligandın (L^2, L^4, L^6) ve 1 adet metal kompleksinin ($[Co(L^1)_2]$ uygun tek kristalleri elde edildi ve bu bileşiklerin moleküler yapıları X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatıldı. Uygun tek kristali elde edilemeyen bakır(II) komplekslerinde Cu(II) merkez iyonunun geometrisi kare piramit olarak önerilirken, kobalt(II) komplekslerinde Co(II) merkez iyonunun geometrisinin bozulmuş oktahedral olduğu bulundu.

Schiff bazı ligandlar ile Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin antikanser ilaç olma potansiyellerini ortaya koymak amacıyla bu bileşiklerin DNA/BSA etkileşimleri ile topoziomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri mekanizma çalışmaları ile birlikte incelendi. Ayrıca tüm bileşiklerin sitotoksisiteleri HEK-293 sağlıklı böbrek hücre hattı ile MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı, Caco-2 kolon kanseri hücre hattı ve LNCaP prostat kanseri hücre hattında cisplatin ve etoposit ile karşılaştırmalı olarak belirlendi.

Ligand ve komplekslerin DNA etkileşimleri CT-DNA kullanılarak UV-Vis. spektroskopi, floresans spektroskopi ve viskozimetri yöntemleri ile araştırıldı. Ligandların DNA etkileşim türü UV-Vis. spektroskopi sonuçlarına göre interkalasyon olarak görünsede floresans yer değiştirme ve viskozimetri çalışmaları sonucunda L^3 ligandı dışında tüm ligandların ve DNA majör ve minör oluklarında bağlanmayı tercih ettiği, bunun ligand yapısında bulunan fenil gruplar nedeniyle kısmi interkalasyon olabileceği değerlendirildi. En iyi bağlanma aktivitesini oksim ucunda metil 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan L^2 kodlu ligand (K_b:$9.00x10^4$) gösterdi. Metal komplekslerinin çoğunlukla minör oluktan bağlanmaya kısmi interkalasyonun eşlik ettiği belirlendi. Metal kompleksleri içerisinde en iyi DNA bağlanma aktivitesini $[Co(L^4)_2]$ (K_b:$1.00x10^5$) ve $[CuL^4OAc]$ (K_b:$2.50x10^5$) gösterdi.

Ligandların hidrolitik ve oksidatif şartlar altında yapılan DNA kesme çalışmalarında DNA kesme aktivitelerinin zaman ve konsantrasyona bağlı olarak dikkate değer bir artış göstermediği belirlendi. Ayrıca ligandların Dna çift sarmalı yalnızca tek zincirden kestiği agaroz jel görüntülerinde yer alan Form II varlığı ile belirlendi. L^3 ligandının 400 μM ve üzeri konsantrasyonlarda spesifik olmayan DNA parçalanmasına neden olduğu belirlendi. Çeşitli radikal süpürücüler varlığında yürütülen mekanizma çalışmaları ile liganların DNA kesme aktivitelerinde radikal oluşumunun etkili olduğu, yalnızca L5 ligandının hidrolitik DNA kesme aktivitesinde ve L1 ile L2 ligandlarının oksidatif DNA kesme aktivitesinde herhangi bir radikal oluşumunun etkili olmadığı belirlendi. Metal komplekslerinin DNA kesme aktivitelerinin ligandlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Hem Co(II) hem de metal komplekslerinin DNA kesme aktivitlerinin zaman ve konsantrsyona bağlı olarak artış gösterdiği, ayrıca metal komplekslerinin DNA'yı çift zincirden kırarak Form III oluşumuna neden olduğu belirlendi. 100 uM kosnsantrasyon ve 12 saat inkübasyon sürelerinde DNA süper sarmalı (From I) tamamen keserek tek zincirden kesilmiş (Form II) ve çift zincirden kesilmiş (Form III) yapılara dönüştüren [Cu(L^2)OAc], [Cu(L^3)OAc], [Cu(L^4)OAc], [Co(L^4)$_2$] komplekslerinin DNA kesme aktiviteleri diğer komplekslere göre yüksek bulundu. Metal komplekslerinin hidrolitik DNA kesme aktivitelerinde genel olarak singlet oksijen ve süperoksit radikal oluşumunun etkili olduğu, oksidatif DNA kesme aktiviteleri üzerinde ise singlet oksijen ve hidroksil radikallerinin etkili olduğu bulundu. Bütün kompleksler için EDTA varlığında DNA kesme aktivitesinin inhibisyonu, metal merkezin DNA kesmede etkin rol oynadığını gösterdi.

Bileşiklerin BSA ile etkileşimleri UV-Vis. spektroskopi ve floresans spektroskopi yöntemleriyle araştırıldı. Floresans şiddetinde azalma ve band maksimumunda kaymalar, ligand veya kompleks ilavesinin ardından BSA triptofan bölgelerindeki mikroçevrenin değiştiğini ve daha hidrofobik olduğunu gösterirken, absorpsiyon bandının şiddetinde görülen artış ve azalışlar, BSA yapısında konformasyonel değişiklikler meydana geldiğini gösterdi. En etkili BSA bağlanma aktivitesi gösteren bileşiklerin ligandlar arasında L^6 (K_{bin}:1.39x10^7), metal kompleksleri içinde [Co(L^4)$_2$] (K_{bin}:1.39x10^5), [Cu(L^1)OAc] (K_{bin}: 3.70x10^4) ve [Cu(L^6)OAc] (K_{bin}:1.11x10^4) kompleksleri olduğu belirlendi. Diğer komplekslerin BSA bağlanma aktiviteleri zayıf olarak değerlendirildi. Ayrıca ligandların BSA bağlanma aktivitelerinin metal komplekslerinden daha yüksek olduğu belirlendi. [Co(L^4)$_2$], [Co(L^5)$_2$], [Cu(L^1)OAc],

[Cu(L^6)OAc] kompleksleri için statik bağlanmanın, diğer kompleksler için BSA etkileşiminde dinamik bağlanmanın baskın olduğu belirlendi. Ligand ve komplekslerin serbest enerji değişiminin (ΔG) negatif bulunması bileşiklerin BSA ile etkileşimlerinin kendiliğinden gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca FRET analizi yapılan tüm bileşiklerde r değerinin 8 nm'den küçük olması BSA ile ligand ve kompleksler arasında radyasyonsuz enerji transferinin gerçekleştiğini göstermekle bilrikte hesaplanan E değerleri enerji transfer verilmliliğinin düşük olduğunu gösterdi.

Ligand ve komplekslerin topoizomeraz IIα inhibisyon aktiviteleri agaroz jel elektroforezi yöntemiyle incelendi. L^3 ligadının 5 μM konsantrasyonda inhibisyon gösterdiği, genel olarak ise 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan Schiff bazı ligandların asetat taşıyanlara kıyasla daha iyi inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirlendi. Metal kompleksleri arasında [Cu(L^6)OAc] kompleksinin 25 μM konsantrasyonda topoizomeraz IIα enzimini yüzde yüze yakın inhibe ettiği belirlendi. Mekanizma çalışmaları ile [Co(L^5)$_2$] kompleksi dışında hem ligandların hem de metal komplekslerinin enzimin katalitik döngüsü boyunca ya DNA'ya ya da enzime bağlanıp enzimin katalitik aktivitesini engellediği ve katalitik inhibitör olarak davrandığı belirlendi. [Co(L^5)$_2$] kompleksinin ise topoizomeraz zehiri olarak etki ettiği belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri CaCo2, MDA-MB-231, LnCap kanser hücre hatları ve HEK 293 sağlıklı hücre hattında cisplatin ve etoposit ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Sentezlenen ligandların genel olarak LnCap hücre hattına karşı daha etkili olduğu belirlendi. Oksim ucunda klor ve 1,2,3-triazol ucunda benzoat taşıyan L^3 ligandı CaCo2 (IC_{50}: 4.10±0.05 μM) ve MDA-MB-231 (IC_{50}:4.51±0.16 μM) hücre hatlarında 72 saatte en etkili bileşik olarak öne çıktı. Ayrıca tüm ligandların sağlık hücre hattında (HEK-293) cisplatine kıyasla daha az toksik olduğu belirlendi. Metal kompleksleri kendi aralarında karşılaştırıldığında Cu(II) komplekslerinin Co(II) komplekslerine göre tüm hücre hatlarında daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği belirlendi. Kobalt(II) komplekslerinin IC_{50} değerleri tüm zaman aralıklarında genellikle 200 μM ve üzeri olurken Cu(II) komplekslerinin IC_{50} değerlerinin 4.85±0.02 – 76.83±0.31 μM aralığında bulundu. Kobalt(II) kompleksleri içerisinde [Co(L^5)$_2$] ve [Co(L^6)$_2$] komplekslerinin 48 ve 72 saat sonunda LnCap hücre hattına karşı cisplatinden daha etkili olduğu belirlendi. Bakır(II) kompleksleri içerisinde ise

CaCo2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları için 72 saatte sırasıyla [Cu(L^6)OAc] (5.27±0.04 μM), [Cu(L^2)OAc] (5.86±0.005 μM) ve [Cu(L^1)OAc] (4.85±0.02 μM) komplekslerinin etkili olduğu bulundu.

Sonuç olarak bu doktora tez çalışmasında sentezlenen tüm bileşikler içerisinde Cu(II) komplekslerinin antikanser aktivitelerinin Co(II) komplekslerinden ve cisplatinden daha yüksek olduğu bulundu. Cu(II) kompleksleri içerisinde oksim ucunda klor, 1,2,3-triazol ucunda asetat taşıyan L^6 ligandı ile sentezlenen [Cu(L^6)OAc] kompleksi hem protein bağlanma aktivitesi hem topoizomeraz IIα inhibisyonu hem de sitotoksisite çalışmalarında öne çıkan bakır(II) kompleksi oldu. Bu durum [Cu(L^6)OAc] kompleksinin topoziomeraz IIα katalitik döngüsü sırasında enzime bağlanarak inhibe ettiği ve hücre içi apoptotik yolu indüklediği şeklinde yorumlandı. Yine L^6 ile sentezlenen [Co(L^6)$_2$] kobalt(II) kompleksleri içerisinde öne çıktı. Genel olarak Schiff bazı ligandları ve Co(II) kompleksleri LnCAP hücre hattında, Cu(II) kompleksleri ise CaCo-2 hücre hattında daha yüksek antikanser aktivite gösterdi.

KAYNAKLAR

Abd El-Wahed, M. G., Refat, M. S. ve El-Megharbel, S. M. (2008) Metal complexes of antiuralethic drug: synthesis, spectroscopic characterization and thermal study on allopurinol complexes, *J Mol Struct*, 888(1-3): 416-429.

Abouzayed, F. I., Emam, S. M. ve Abouel-Enein, S. A. (2020) Synthesis, characterization and biological activity of nano-sized Co (II), Ni (II), Cu (II), Pd (II) and Ru (III) complexes of tetradentate hydrazone ligand, *J Mol Struct*, 1216: 128314.

Agalave, S. G., Maujan, S. R. ve Pore, V. S. (2011) Click chemistry: 1, 2, 3-triazoles as pharmacophores, *Chem-Asian J*, 6(10), 2696-2718.

Ahmadi, F., Alizadeh, A. A., Bakhshandeh-Saraskanrood, F., Jafari, B. ve Khodadadian, M. (2010) Experimental and computational approach to the rational monitoring of hydrogen-bonding interaction of 2-Imidazolidinethione with DNA and guanine, *Food Chem Toxicol*, 48(1): 29-36.

Åkerman, B. ve Cole, K. D. (2002) Electrophoretic capture of circular DNA in gels, *Electrophoresis*, 23(16): 2549-2561.

Alcock, N.W. ve Tracy, V. L. (1976) Acetates and acetato-complexes. Part 3. The crystal and molecular structure of tetramethylammonium penta-acetatostannate(IV), *Dalton T*, 21: 2246–2249.

Aleksić, M. M. ve Kapetanović, V. (2014) An overview of the optical and electrochemical methods for detection of DNA–drug interactions, *Acta Chim Slov*, 61(3): 555-573.

Ali, I., Wani, W. A. ve Saleem, K. (2013) Empirical formulae to molecular structures of metal complexes by molar conductance. *Syn React Inorg Me*, 43(9): 1162-1170.

Allgeier, A. M. ve Mirkin, C. A. (1998) Ligand design for electrochemically controlling stoichiometric and catalytic reactivity of transition metals, *Angew Chem Int Edit*, 37(7): 894-908.

Ancin, N., İde, S., Öztas, S. G. ve Tüzün, M. (2002) Synthesis, Structure and Spectroscopy of Bis(2-(2-mercaptophenyl)imino-4-pentanato)dinickel(II), *J Mol Spectros*, 606: 45-50.

Ang, W. H., Daldini, E., Juillerat-Jeanneret, L. ve Dyson, P. J. (2007) Strategy to tether organometallic ruthenium− arene anticancer compounds to recombinant human serum albumin. *Inorg Chem*, 46(22): 9048-9050.

Arjmand, F., Parveen, S., Afzal, M., Toupet, L. ve Hadda, T. B. (2012) Molecular drug design, synthesis and crystal structure determination of CuII–SnIV heterobimetallic core: DNA binding and cleavage studies, *Eur J Med Chem*, 49: 141-150.

Arunadevi, A. ve Raman, N. (2020) Biological response of Schiff base metal complexes incorporating amino acids–a short review, *J Coord Chem*, 73(15): 2095-2116.

Aziz, A. N., Taha, M., Ismail, N. H., Anouar, E. H., Yousuf, S., Jamil, W. ve Kashif, S. M. (2014) Synthesis, crystal structure, DFT studies and evaluation of the antioxidant activity of 3, 4-dimethoxybenzenamine Schiff bases, *Molecules*, 19(6): 8414-8433.

Babin, V., Sallustrau, A., Loreau, O., Caillé, F., Goudet, A., Cahuzac, H., ... & Audisio, D. (2021). A general procedure for carbon isotope labeling of linear urea derivatives with carbon dioxide. *Chem Commun*, 57(54), 6680-6683.

Baguley, B.C. ve Ferguson, L.R. (1998) Mutagenic properties of topoisomerase-targeted drugs, *BBA-Gene Struct Expr*, 1400(1): 213-222.

Beck, J. L., Colgrave, M. L., Ralph, S. F. ve Sheil, M. M. (2001) Electrospray ionization mass spectrometry of oligonucleotide complexes with drugs, metals, and proteins, *Mass Spectrom Rev*, 20(2): 61-87.

Bhattacharyya, A., Dixit, A., Banerjee, S., Roy, B., Kumar, A., Karande, A. A. Ve Chakravarty, A. R. (2016) BODIPY appended copper (II) complexes for cellular imaging and singlet oxygen mediated anticancer activity in visible light, *RSC Adv*, 6(106): 104474-104482.

Bischoff, G. ve Hoffmann, S. (2002) DNA-binding of drugs used in medicinal therapies. *Curr Med Chem*, 9(3): 321-348.

Blackburn, G. M., Gait, M. J., Williams, D. M. ve Loakes, D. (2006) *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, RSC Publishing, Birleşik Krallık, 470s.

Böhm, H. J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B. ve Müller, K. (2004) Obst-Sander and Stahl M. Fluorine in Medicinal Chemistry, *ChemBioChem*, 5: 637-43.

Bruijnincx, P. C. ve Sadler, P. J. (2008) New trends for metal complexes with anticancer activity, *Curr Opin Chem Biol*, 12(2); 197-206.

Buldurun, K., Turan, N., Bursal, E., Mantarcı, A., Turkan, F., Taslimi, P. ve Gülçin, İ. (2020) Synthesis, spectroscopic properties, crystal structures, antioxidant activities and enzyme inhibition determination of Co (II) and Fe (II) complexes of Schiff base, *Res Chem Intermediat*, 46: 283-297.

Cashman, D. J., Scarsdale, J. N. ve Kellogg, G. E. (2003) Hydropathic analysis of the free energy differences in anthracycline antibiotic binding to DNA. *Nucleic Acids Res*, 31(15): 4410-4416.

Champoux J. J. (2001) DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem*, 70:369–413.

Chinnasamy, R. P., Sundararajan, R. ve Govindaraj, S. (2010) Synthesis, characterization, and analgesic activity of novel schiff base of isatin derivatives, *J Adv Pharm Tech Res*, 1(3): 342.

Chioma, F., Ibeji, C. U. ve Okpareke, O. (2020) Novel 3d divalent metallic complexes of 3-[(2-hydroxy-5-methyl-phenylimino)-methyl]-napthalen-2-ol: Synthesis, spectral characterization, antimicrobial and computational studies, *J Mol Struct*, 1210: 128017.

Coogan, N. T., Chimes, M. A., Raftery, J., Mocilac, P. ve Denecke, M. A. (2015) Regioselective synthesis of V-shaped bistriazinyl-phenanthrolines, *J Org Chem*, 80(17): 8684-8693.

Cory, M., McKee, D. D., Kagan, J., Henry, D. W. ve Miller, J. A. (1985). Design, synthesis, and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenyl ether chains connecting phenanthridine, *J Am Chem Soc*, 107(8): 2528-2536.

Cristiano, R., de Oliveira Santos, D. M. P., Conte, G., Gallardo, H. (2006) 1, 4-Diaryl and Schiff's base [1, 2, 3]-triazole derivative liquid crystalline compounds, *Liq Cryst*, 33(9): 997-1003.

Cui, Y., Yue, Y., Qian, G. Ve Chen, B. (2012) Luminescent functional metal–organic frameworks, *Chem Rev*, 112(2): 1126-1162.

Dash, S. P., Panda, A. K., Pasayat, S., Dinda, R., Biswas, A., Tiekink, E. R., Mukhopadhyay, S., Bhutia, S. K., Kaminsky, W. ve Sinn, E. (2015). Oxidovanadium (v) complexes of Aroylhydrazones incorporating heterocycles: Synthesis, characterization and study of DNA binding, photo-induced DNA cleavage and cytotoxic activities. *RSC Adv*, 5(64), 51852-51867.

Dede, B. (2007) *Çok Dişli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 134s.

Dervan, P. B. (2001) Molecular recognition of DNA by small molecules, *Bioorg Med Chem*, 9(9): 2215-2235.

do Lago, L. C. C., Matias, A. C., Nomura, C. S. ve Cerchiaro, G. (2011) Radical production by hydrogen peroxide/bicarbonate and copper uptake in mammalian cells: modulation by Cu (II) complexes, *J Inorg Biochem*, 105(2): 189-194.

Donaldson, J. D. ve Beyersmann, D. (2005) *Cobalt and Cobalt Compounds*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.

Duckett, D. R., Murchie, A. I. ve Lilley, D. M. (1990) The role of metal ions in the conformation of the four-way DNA junction. *The EMBO journal*, 9(2): 583-590.

Duncan, J. S., Gyenis, L., Lenehan, J., Bretner, M., Graves, L. M., Haystead, T. A. ve Litchfield, D. W. (2008) An unbiased evaluation of CK2 inhibitors by chemoproteomics: characterization of inhibitor effects on CK2 and identification of novel inhibitor targets, *Mol Cell Proteomics*, 7(6): 1077-1088.

Vratny, F., Rao, C. N. R., ve Dilling, M. (1961) Infrared spectra of metal acetates, *Anal Chem*, 33(10): 1455.

Fan, Y., Bi, C. ve Li, J. (2003) Thermodecomposition Kinetics of Dy (III) Complex with Schiff Base Derived from Furfural and DL-α-Alanine, *Synt React Inorg Met*, 33(1): 137-145.

Farrugia, L. J. (2012) WinGX and ORTEP for Windows: an update, *J Appl Cryst*, 45(4): 849-854.

Fortune, J.M. ve Osheroff, N. (1998) Merbarone Inhibits the Catalytic Activity of Human Topoisomerase IIα by Blocking DNA Cleavage, *J Biol Chem*, 273: 17643-17650.

Galindo-Murillo, R., García-Ramos, J. C., Ruiz-Azuara, L., Cheatham, T. E. Ve Cortés-Guzmán, F. (2015) Intercalation processes of copper complexes in DNA, *Nucleic Acids Res*, 43(11): 5364-5376.

Gao, H., Lei, L., Liu, J., Kong, Q., Chen, X. ve Hu, Z. (2004) The study on the interaction between human serum albumin and a new reagent with antitumour activity by spectrophotometric methods, *J Photoch Photobio A*, 167(2-3): 213-221.

Gasser, G., ve Metzler-Nolte, N. (2012) The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Curr Opin Chem Biol*, 16(1-2): 84-91.

Ghanghas, P., Choudhary, A., Kumar, D. ve Poonia, K. (2021) Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications. *Inorg Chem Commun*, 130: 108710.

Ghosh, I., Stains, C. I., Ooi, A. T. ve Segal, D. J. (2006) Direct detection of double-stranded DNA: molecular methods and applications for DNA diagnostics. *Mol BioSys*, 2(11): 551-560.

Ghosh, P., Chowdhury, A. R., Saha, S. K., Ghosh, M., Pal, M., Murmu, N. C., ve Banerjee, P. (2015) Synthesis and characterization of redox non-innocent cobalt (III) complexes of a O, N, O donor ligand: Radical generation, semi-conductivity, antibacterial and anticancer activities, *Inorg Chimica Acta*, 429: 99-108.

Ginotra, Y. P., Ramteke, S. N., Walke, G. R., Rapole, S. ve Kulkarni, P. P. (2016) Histidine availability is decisive in ROS-mediated cytotoxicity of copper complexes of Aβ1–16 peptide, *Free Radical Res*, 50(4): 405-413.

Göktürk, T., Hökelek, T. ve Güp, R. (2021) Synthesis, Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of Ethyl 4-(4-(2-Bromoethyl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) benzoate. *Crystallogr Rep*, 66(6): 977-984.

Göktürk, T., Topkaya, C., Sakallı Çetin, E. ve Güp, R. (2022) New trinuclear nickel (II) complexes as potential topoisomerase I/IIα inhibitors: in vitro DNA binding, cleavage and cytotoxicity against human cancer cell lines, *Chem Papers*, 76(4): 2093-2109.

Guo, X. J., Sun, X. D. ve Xu, S. K. (2009) Spectroscopic investigation of the interaction between riboflavin and bovine serum albumin, *J Mol Struct*, 931: 55- 59.

Gupta, R. K., Sharma, G., Pandey, R., Kumar, A., Koch, B., Li, P. Z., Xu, Q. ve Pandey, D. S. (2013). DNA/protein binding, molecular docking, and in vitro anticancer activity of some thioether-dipyrrinato complexes. *Inorg Chem*, 52(24), 13984-13996.

Gupta, R., Beck, J. L., Ralph, S. F., Sheil, M. M. ve Aldrich-Wright, J. R. (2004) Comparison of the binding stoichiometries of positively charged DNA-binding drugs using positive and negative ion electrospray ionization mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*, 15: 1382-1391.

Güngör, S. A., Tümer, M., Köse, M. ve Erkan, S. (2020) Benzaldehyde derivatives with functional propargyl groups as α-glucosidase inhibitors. *J Mol Struct*, 1206: 127780.

Hajian, R. ve Tavakol, M. (2012) Interaction of anticancer drug methotrexate with ds-DNA analyzed by spectroscopic and electrochemical methods. *E-J Chem*, 9(1): 471-480.

Harding, S. E., Channell, G. ve Phillips-Jones, M. K. (2018) The discovery of hydrogen bonds in DNA and a re-evaluation of the 1948 Creeth two-chain model for its structure. *Biochem Soc T*, 46(5): 1171-1182.

Heng, B. T., Yeap, G. Y., Mahmood, W. A. K., Shinomiya, T., Uchida, N. ve Ito, M. M. (2015) New heterocyclic metallomesogens: synthesis, mesomorphic and thermal behaviours of Cu (II) complexes with 1, 2, 3-triazole-based Schiff bases ligands, *Liq Cryst*, 42(2): 204-215.

Hiort, C., Lincoln, P. ve Nordén, B. (1993) DNA binding of. DELTA.-and. LAMBDA.-[Ru (phen)$_2$DPPZ]$^{2+}$. *J Am Chem Soc*, 115(9): 3448-3454.

Ho, P. S. ve Carter, M. (2011) *DNA structure: Alphabet soup for the cellular soul*. In DNA Replication-Current Advances, IntechOpen, Birleşik Krallık, 710s.

Hu, Y. J., Liu, Y., Wang, J. B., Xiao, X. H. ve Qu, S. S. (2004) Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin, *J Pharmaceutic and Biomed Anal*, 36(4): 915-919.

Huang, G. C., Xu, Y., Xu, Z., Lv, Z. S., Zhang, J., Guo, H. Y. ve Lu, Y. (2018) Propylene-1H-1, 2, 3-triazole-4-methylene-tethered Isatin-coumarin Hybrids: Design, Synthesis, and In Vitro Anti-tubercular Evaluation, *J Hetero Chem*, 55(4): 830-835.

Huisgen, R. (1963) 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future, Angewandte Chemie International Edition in English, 2(10): 565-598.

Huxford, R. C., Della Rocca, J. ve Lin, W. (2010) Metal–organic frameworks as potential drug carriers, *Curr Opin Chem Biol*, 14(2): 262-268.

Icsel, C., Ulukaya, E., Yilmaz, V. T. ve Dimas, K. (2017) U.S. Patent No. 9,839,643. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

İnci, D., Aydın, R., Vatan, Ö., Sevgi, T., Yılmaz, D., Zorlu, Y., Yerli, Y., Çoşut, B., Demirkan, E. ve Çinkılıç, N. (2017) Synthesis and crystal structures of novel copper (II) complexes with glycine and substituted phenanthrolines: reactivity towards DNA/BSA and in vitro cytotoxic and antimicrobial evaluation. *J Biol Inorg Chem*, 22: 61-85.

Jakupec, M. A., Galanski, M. S. ve Keppler, B. K. (2003) Tumour-inhibiting platinum complexes—state of the art and future perspectives, *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1-53.

Jiang, Y., Li, Y., Yang, T., Shi, X., Suo, H., Zhang, W. ve Li, W. (2020) Design, synthesis, and antilung adenocarcinoma activity research of novel paeonol Schiff base derivatives containing a 1, 2, 3-triazole moiety, *J Chın Chem Soc-Taıp*, 67(1): 165-171.

Jisha, V. S., Arun, K. T., Hariharan, M. ve Ramaiah, D. (2006) Site-selective binding and dual mode recognition of serum albumin by a squaraine dye. *J Am Chem Soc*, 128(18): 6024-6025.

Jungwirth, U., Kowol, C. R., Keppler, B. K., Hartinger, C. G., Berger, W. ve Heffeter, P. (2011) Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes, *Antıoxıd Redox Sıgn*, 15(4): 1085-1127.

Kajiwara, T., Fujii, M., Tsujimoto, M., Kobayashi, K., Higuchi, M., Tanaka, K. ve Kitagawa, S. (2016) Photochemical reduction of low concentrations of CO2 in a porous coordination polymer with a ruthenium (II)–CO complex, *Angew Chem Int Edıt*, 55(8): 2697-2700.

Karki, R., Park, C., Jun, K. Y., Jee, J. G., Lee, J. H., Thapa, P., Kadayat, T. M., Kwon, Y. ve Lee, E. S. (2014) Synthesis, antitumor activity, and structure–activity relationship study of trihydroxylated 2, 4, 6-triphenyl pyridines as potent and selective topoisomerase II inhibitors, *Eur J Med Chem*, 84: 555-565.

Karlin, K. D., Cohen, B. I., Hayes, J. C., Farooq, A. ve Zubieta, J. (1987) Models for methemocyanin derivatives: structural and spectroscopic comparisons of related azido- coordinated (N3-) mono- and dinuclear copper(II) complexes, *Inorg Chem*, 26: 147-153.

Kelly, J. M., Tossi, A. B., McConnell, D. J. ve OhUigin, C. (1985) A study of the interactions of some polypyridylruthenium (II) complexes with DNA using fluorescence spectroscopy, topoisomerisation and thermal denaturation, *Nucleic Acids Res*, 13(17): 6017-6034.

Kirubavathy, S. J., Velmurugan, R., Karvembu, R., Bhuvanesh, N. S. P., Parameswari, K. ve Chitra, S. (2015) Synthesis, structure, and pharmacological evaluation of Co (III) complex containing tridentate Schiff base ligand, *Russ J Coord Chem*, 41: 345-352.

Kitteringham, E., Andriollo, E., Gandin, V., Montagner, D. ve Griffith, D. M. (2019) Synthesis, characterisation and in vitro antitumour potential of novel Pt (II) estrogen linked complexes, *Inorg Chim Acta*, 495: 118944.

Koçak, N., Sahin, M. ve Ucan H.İ. (2012) The Synthesis of Two New Isonitrosoacetophenone Derivatives and Investigation of Their Ni(II), Co(II), Cu(II), and Zr(IV) Complexes, *Russ J Inorg Chem*, 57 (9): 1227–1231.

Komeda, S., Lutz, M., Spek, A. L., Yamanaka, Y., Sato, T., Chikuma, M. ve Reedijk, J. (2002) A novel isomerization on interaction of antitumor-active azole-bridged dinuclear platinum (II) complexes with 9-ethylguanine, Platinum (II) atom migration from N2 to N3 on 1, 2, 3-triazole, *J Am Chem Soc*, 124(17): 4738-4746.

Lakowicz, J. R. (Ed.). (2006) *Principles of fluorescence spectroscopy*. Boston, MA: springer US.

Lakowicz, J. R. (1983) *Principle of flourescence spectroscopy*. Plenium Pres, New York, 248s.

Lakowicz, J.R. ve Weber, G. (1973) Quenching of fluorescence by oxygen. Probe for structural fluctuations in macromolecules, *Biochem*, 12: 4161–4170.

Lee, M., Rhodes, A.L., Wyatt, M.D., Forrow, S. ve Hartley, J.A. (1993) GC basesequence recognition by oligo(imidazolecarboxamide) and C-terminus-modifiedanalogues of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron(II) foot- printingstudies, *Biochem*, 32: 4237-4245.

Lippard, S. J. (1978) Platinum complexes: probes of polynucleotide structure and antitumor drugs, *Accounts Chem Res*, 11(5): 211-217.

Lippard, S. J. (1993) Bioinorganic chemistry: a maturing frontier, *Science*, 261(5122): 699-700.

Liu, H. K. ve Sadler, P. J. (2011) Metal complexes as DNA intercalators, *Accounts Chem Res*, 44(5): 349-359.

Liu, X. ve Hamon, J. R. (2019) Recent developments in penta-, hexa-and heptadentate Schiff base ligands and their metal complexes, *Coord Chem Rev*, 389: 94-118.

Mallappa, M., Gowda, B. G. ve Mahesh, R. T. (2014) Mechanism of interaction of antibacterial drug moxifloxacin with herring sperm DNA: electrochemical and spectroscopic studies, *Der Pharma Chem*, *6*: 398-405.

Marloye, M., Berger, G., Gelbcke, M. ve Dufrasne, F. (2016) A survey of the mechanisms of action of anticancer transition metal complexes, *Future Med Chem*, 8(18): 2263-2286.

Marmur, J. (1961) A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from micro-organisms, *J Mol Biol*, 3(2): 208-IN1.

Martinez-Bulit, P., Garza-Ortiz, A., Mijangos, E., Barron-Sosa, L., Sanchez-Bartez, F., Gracia-Mora, I., Flores-Parra, A., Contreras, R., Reedjik, J. ve Barba-Behrens, N. (2015). 2, 6-Bis (2, 6-diethylphenyliminomethyl) pyridine coordination compounds with cobalt (II), nickel (II), copper (II), and zinc (II): synthesis, spectroscopic characterization, X-ray study and in vitro cytotoxicity. *J Inorg Biochem*, 142, 1-7.

Mautner, F. A., Fischer, R. C., Torvisco, A., Henary, M. M., Louka, F. R., Massoud, S. S. ve Salem, N. M. (2020) Five-Coordinated Geometries from Molecular Structures to Solutions in Copper (II) Complexes Generated from Polydentate-N-Donor Ligands and Pseudohalides, *Molecules*, 25(15): 3376.

Merlot, A. M., Kalinowski, D. S. ve Richardson, D. R. (2014) Unraveling the mysteries of serum albumin—more than just a serum protein, *Front Physiol*, 5: 299.

Mestizo, P. D., Narváez, D. M., Pinzón-Ulloa, J. A., Di Bello, D. T., Franco-Ulloa, S., Macías, M. A., Groot, H., Miscione, G. P., Suescun, L. ve Hurtado, J. J. (2021) Novel complexes with ONNO tetradentate coumarin schiff-base donor ligands: x-ray structures, DFT calculations, molecular dynamics and potential anticarcinogenic activity. *BioMetals*, 34(1), 119-140.

Mishra, P., Gupta, P. N., Shakya, A. K., Shukla, R. ve Srimal, R. C. (1995) Anti-inflammatory and diuretic activity of a new class of compounds--Schiff bases of 3-amino-2-methylquinazolin 4 (3H)-ones, *Indian J Physi Pharmacol*, 39(2): 169-172.

Alcock, N.W., Tracy, V. M. ve Waddington, T. C. (1976) Acetates and acetato-complexes. Part 2. Spectroscopic studies, *Dalton T*, 21: 2243–2246,

Nasli-Esfahani, E., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Rezaei, S., Sarrafi, Y., Sharafi, Z., Samadi, N. ve Mahdavi, M. (2019) A new series of Schiff base derivatives bearing 1, 2, 3-triazole: Design, synthesis, molecular docking, and α-glucosidase inhibition, *Arch Pharm*, 352(8): 1900034.

Navarro, M., Cisneros-Fajardo, E. J., Fernandez-Mestre, M., Arrieche, D. ve Marchan, E. (2003) Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against Leishmania mexicana of [Cu (dppz) 2] BF4, *J Inorg Biochem*, 97(4): 364-369.

Ndagi, U., Mhlongo, N. ve Soliman, M. E. (2017) Metal complexes in cancer therapy–an update from drug design perspective, *Drug Des Dev Ther*, 11: 599.

Nelson, S. M., Ferguson, L. R. ve Denny, W. A. (2007) Non-covalent ligand/DNA interactions: minor groove binding agents, *Mutat Res-Fund Mol M*, 623(1-2): 24-40.

Nitiss, J. L. (2009) Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy, *Nature Rev Cancer*, 9(5): 338-350.

Oberg Keith, A. ve Uversky Vladimir, N. (2001) *X-ray Crstallographic Studies of Bovine Serum Albumin and Helicobacter Pylori Thioredoxin-2*, PhD Thesis, University of Saskatchewan, Saskatoon.

Orgel, L. E. (1960) An Introduction to Transition-Metal Chemistry Ligand-Field Theory, Wiley, Amerika Birleşik Devletleri.

Öhrvik, H. ve Thiele, D. J. (2014) How copper traverses cellular membranes through the mammalian copper transporter 1, Ctr1, *Ann NY Acad Sci*, 1314: 32.

Pandey, N. K., Chudal, L., Phan, J., Lin, L., Johnson, O., Xing, M. ve Chen, W. (2019) A facile method for the synthesis of copper–cysteamine nanoparticles and study of ROS production for cancer treatment, *J Mater Chem B*, 7(42): 6630-6642.

Parsekar, S. U., Velankanni, P., Sridhar, S., Haldar, P., Mate, N. A., Banerjee, A., Antharjanam, P. K. S., Koley, A. P. ve Kumar, M. (2020) Protein binding studies with human serum albumin, molecular docking and in vitro cytotoxicity studies using HeLa cervical carcinoma cells of Cu (II)/Zn (II) complexes containing a carbohydrazone ligand. *Dalton T*, 49(9), 2947-2965.

Patel, A. K., Jadeja, R. N. ve Butcher, R. J. (2021) Synthesis and characterization of penta-coordinated copper (II) complexes with hydrazido based ligand and imidazole as auxiliary ligand, *J Indian Chem Soc*, 98(11): 100182.

Pervaiz, M., Sadiq, S., Sadiq, A., Younas, U., Ashraf, A., Saeed, Z., Zuber, M. ve Adnan, A. (2021) Azo-Schiff base derivatives of transition metal complexes as antimicrobial agents. *Coord Chem Rev*, 447, 214128.

Pommier, Y (2013) Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol*, 8(1):82–95.

Pommier, Y., Sun, Y., Huang, S. N. ve Nitiss, J. L. (2016) Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17(11):703–721.

Psomas, G. (2008) Mononuclear metal complexes with ciprofloxacin: Synthesis, characterization and DNA-binding properties, *J Inorg Biochem*, 102: 1798-1811.

Rabbani, A., Finn, R. M. ve Ausio, J. (2005) The anthracycline antibiotics: antitumor drugs that alter chromatin structure. *Bioessays*, 27(1): 50-56.

Rasmussen, L. K., Boren, B. C. ve Fokin, V. V. (2007) Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes. *Org Lett*, 9(26): 5337-5339.

Redinbo, M. R., Champoux, J. J. ve Hol, W. G. (2000) Novel insights into catalytic mechanism from a crystal structure of human topoisomerase I in complex with DNA, *Biochem*, 39(23):6832–6840

Rehman, S. U., Sarwar, T., Husain, M. A., Ishqi, H. M. ve Tabish, M. (2015) Studying non-covalent drug–DNA interactions, *Archives of biochemistry and biophysics*, *576*: 49-60.

Renfrew, A. K. (2014) Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery, *Metallomics*, 6(8): 1324-1335.

Riccardi, L., Genna, V. ve De Vivo, M. (2018) Metal–ligand interactions in drug design, *Nature Rev Chem*, 2(7): 100-112.

Richards, A. D. ve Rodger, A. (2007) Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure, *Chem Soc Rev*, 36(3): 471-483.

Romero-Canelon, I. ve Sadler, P. J. (2013) Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redox modulation, *Inorg Chem*, 52(21): 12276-12291.

Rono, C. K., Chu, W. K., Darkwa, J., Meyer, D. ve Makhubela, B. C. (2019) Triazolyl RuII, RhIII, OsII, and IrIII Complexes as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Structure Elucidation, Cytotoxicity, and DNA Model Interaction Studies, *Organomet*, 38(16): 3197-3211.

Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E. ve Mansour, V. H. (1969) Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents, *Nature*, 222(5191): 385-386.

Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V. ve Sharpless, K. B. (2002) A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew Chem-Ger Edit*, 114(14): 2708-2711.

Berners-Price, S. J. ve Appleton T.G., in Kelland, L. R. (2000) *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*, Humana Press, Totowa, New Jersey, Amerika Birleşik Devletleri.

Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F. ve Marzano, C. (2014) "Advances in copper complexes as anticancer agents", *Chem Rev*, 114(1), 815-862.

Savcı, A., Turan, N., Buldurun, K., Alkış, M. E. ve Alan, Y. (2022) Schiff Base containing Fluorouracil and its M (II) complexes: Synthesis, Characterization, Cytotoxic and Antioxidant activities, *Inorg Chem Commun*, 109780.

Schwartz, J. A., Lium, E. K. ve Silverstein, S. J. (2001) Herpes simplex virus type 1 entry is inhibited by the cobalt chelate complex CTC-96, *J Virol*, 75(9): 4117-4128.

Seguel, G. V., Rıvas, B. L. ve Novas, C. (2005) Polymeric ligand-metal acetate interactions: Spectroscopic study and semi-empirical calculations, *J Chil Chem Soc*, 50(1): 401-406.

Selvarani, V., Annaraj, B., Neelakantan, M. A., Sundaramoorthy, S. ve Velmurugan, D. (2013) Synthesis, characterization and crystal structures of copper (II) and nickel (II) complexes of propargyl arm containing N2O2 ligands: antimicrobial activity and DNA binding, *Polyhedron*, 54: 74-83.

Serin, S. (1980) *1,3-Difenil-2-tio-4,5-bis(hidroksiimino)-1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri, Geçis Metalleri ile Kompleks Formasyonları*, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.

Sevilla, P., Rivas, J. M., García-Blanco, F., García-Ramos, J. V. ve Sánchez-Cortés, S. (2007) Identification of the antitumoral drug emodin binding sites in bovine serum albumin by spectroscopic methods, *BBA-Proteıns Proteom*, 1774(11): 1359-1369.

Shahabadi, N. ve Hadidi, S. (2012) Spectroscopic studies on the interaction of calf thymus DNA with the drug levetiracetam, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *96*: 278-283.

Shahabadi, N., Mohammadi, S. ve Alizadeh, R. (2011) DNA Interaction Studies of a New Platinum (II) Complex Containing Different Aromatic Dinitrogen Ligands, *Bioinorg Chem App*, 2011:429241.

Shao, R. G., Cao, C. X., Nieves-Neira, W., Dimanche-Boitrel, M. T., Solary, E. ve Pommier, Y. (2001) Activation of the Fas pathway independently of Fas ligand during apoptosis induced by camptothecin in p53 mutant human colon carcinoma cells, *Oncogene*, 20(15): 1852-1859.

Sheldrick, G. M. (2015a) SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst A*, 71(1): 3-8.

Sheldrick, G. M. (2015b) Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Cryst C*, 71(1): 3-8.

Shi, J. H., Pan, D. Q., Jiang, M., Liu, T. T. ve Wang, Q. (2016) Binding interaction of ramipril with bovine serum albumin (BSA): Insights from multi-spectroscopy and molecular docking methods, *J Photoc Photobio B*, 164: 103-111.

Shi, W., Marcus, S. L. ve Lowary, T. L. (2011) Cytotoxicity and topoisomerase I/II inhibition of glycosylated 2-phenyl-indoles, 2-phenyl-benzo [b] thiophenes and 2-phenyl-benzo [b] furans, *Bioorg Med Chem*, 19(1): 603-612.

Sigel, A., Sigel, H. ve Sigel, R. K. (2013) *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, Springer, Hollanda.

Singh, A., Maiti, S. K., Gogoi, H. P. ve Barman, P. (2023) Purine-based Schiff base Co (II), Cu (II), and Zn (II) complexes: Synthesis, characterization, DFT calculations, DNA binding study, and molecular docking, *Polyhedron*, 230: 116244.

Singh, K., Gangrade, A., Jana, A., Mandal, B. B. ve Das, N. (2019) Design, synthesis, characterization, and antiproliferative activity of organoplatinum compounds bearing a 1, 2, 3-triazole ring, *ACS Omega*, 4(1): 835-841.

Sirajuddin, M., Ali, S. ve Badshah, A. (2013) Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *J Photoc Photobio B*, 124: 1-19.

Sletten, E. M. ve Bertozzi, C. R. (2011) From mechanism to mouse: a tale of two bioorthogonal reactions, *Accounts Chem Res*, 44(9): 666-676.

Spek, A. L. (2020) checkCIF validation ALERTS: what they mean and how to respond, *Acta Cryst E*, 76(1): 1-11.

Strekowski, L. ve Wilson, B. (2007) Noncovalent interactions with DNA: an overview, *Mutat Res-Fund Mol M*, 623(1-2): 3-13.

Suh, D. ve Chaires, J. B. (1995) Criteria for the mode of binding of DNA binding agents, *Bioorg Med Chem*, 3(6): 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 studiesof two Ru(II) complexes containing two main ligands and one ancillary ligand. *Polyhedron*, 30: 1953-1959.

Syrovets, T., Büchele, B., Gedig, E., Slupsky, J.R. ve Simmet, T. (2000) Acetyl-boswellic acids are novel catalytic inhibitors of human topoisomerases I and IIα. *Mol Pharmacol*, 58(1): 71-81.

Tan, F., Guo, M. ve Yu, Q. (2005) Studies on interaction between gatifloxacin and human serum albumin as well as effect of copper (II) on the reaction, *Spectrochim Acta A*, 61(13-14): 3006-3012.

Tornøe, C. W., Christensen, C. ve Meldal, M. (2002) Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J Org Chem*, 67(9): 3057-3064.

Trondl, R., Heffeter, P., Kowol, C. R., Jakupec, M. A., Berger, W. ve Keppler, B. K. (2014) NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application, *Chem Sci*, 5(8): 2925-2932.

Tse-Dinh, Y. C. (2016) Targeting bacterial topoisomerases: how to counter mechanisms of resistance, *Future Med Chem*, 8(10):1085–1100.

Turan, N., Buldurun, K., Alan, Y., Savci, A., Çolak, N. ve Mantarcı, A. (2019) Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial and DNA binding properties of ruthenium (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes of Schiff base containing o-vanillin, *Res Chem Intermediat*, 45: 3525-3540.

Usluer, O. ve Gup, R. (2007) Synthesis and Characterization of Copper (II) and Synthesis Nickel (II) Complexes of Isonitrosoacetophenone 4-Aminobenzoylhydrazone, *Pol J Chem*, 81(7): 1257-1265.

Uysal, Ş., Coşkun, A., Koç, Z. E., Uçan, M. ve Uçan, H. I. (2007) Synthesis and Characterization of Some vic-Dioxime and its Mononuclear Complexes, Rus. *J Coord Chem*, 33(5): 351-357.

Valeur, B. ve Berberan-Santos, M. N. (2012) *Molecular fluorescence: principles and applications*, John Wiley & Sons.

Vivekanand, B., Raj, K. M. ve Mruthyunjayaswamy, B. H. M. (2015) Synthesis, characterization, antimicrobial, DNA-cleavage and antioxidant activities of 3-((5-chloro-2-phenyl-1H-indol-3-ylimino) methyl) quinoline-2 (1H)-thione and its metal complexes, *J Mol Struct*, 1079: 214-224.

Vos, S. M., Tretter, E.M., Schmidt, B.H., Berger, J.M. (2011) All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 12(12):827–841.

Wang, J.C. (2002) Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 3(6):430–440.

Wang, L., Wu, Y., Chen, T. ve Wei, C. (2013) The interactions of phenanthroline compounds with DNAs: Preferential binding to telomeric quadruplex over duplex, *International journal of biological macromolecules*, *52*: 1-8.

Wang, R., Yin, X., Zhang, Y., Zhang, T., Shi, W. (2018a) Design, Synthesis, and In Vitro Anti-Tumor Activities of 1, 2, 3-triazole-tetraethylene Glycol Tethered Heteronuclear Bis-Schiff Base Derivatives of Isatin, *J Hetero Chem*, 55(12): 3001-3005.

Watson, J. D. ve Crick, F. H. (1953) C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, 171(4356): 737-738.

Wemmer, D. E. (1999) Ligands recognizing the minor groove of DNA: development and applications, *Biopolymers*, 52(4), 197-211.

Wender, P. A., Kelly, R. C., Beckham, S. ve Miller, B. L. (1991) Studies on DNA-cleaving agents: computer modeling analysis of the mechanism of activation and cleavage of dynemicin-oligonucleotide complexes, *P Natl Acad Sci USA*, 88(19): 8835-8839.

Wolfe, A., Shimer Jr, G. H. ve Meehan, T. (1987) Polycyclic aromatic hydrocarbons physically intercalate into duplex regions of denatured DNA, *Biochemistry-US*, 26(20): 6392-6396.

Xie, Z., Ma, L., deKrafft, K. E., Jin, A. ve Lin, W. (2010) Porous phosphorescent coordination polymers for oxygen sensing, *J Am Chem Soc*, 132(3): 922-923.

Xu, Z., Zhao, S. J. ve Liu, Y. (2019) 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships, *Eur J Med Chem*, 111700.

Yeap, G. Y. ve Heng, B. T. (2014) Mesogenic copper (II) complexes with [1, 2, 3]-triazole-based bidentate Schiff bases, *J Chem Sci*, 126(1): 247-254.

Zeglis, B. M., Pierre, V. C. ve Barton, J. K. (2007) Metallo-intercalators and metallo-insertors, *Chem Commun*, (44): 4565-4579.

Zengin, A., Karaoğlu, K., Emirik, M., Menteşe, E. ve Serbest, K. (2019) Mononuclear Cu (II) complex of an oxime ligand derived from N-Heterocyclic hydrazide:

Synthesis, spectroscopy, electrochemistry, DFT calculations and catecholase activity, *J Mol Struct*, 1193: 444-449.

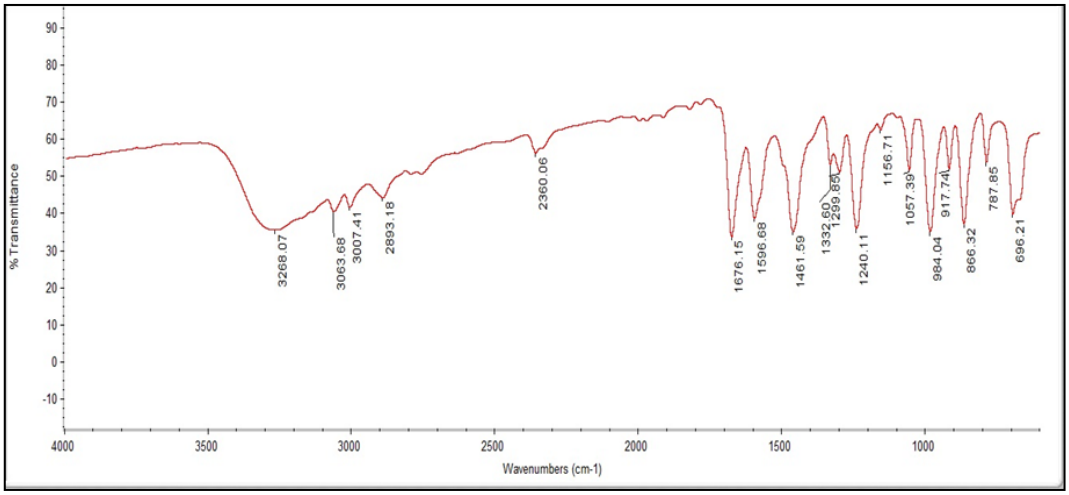
Zhang, F., Zhao, Y., Sun, L., Ding, L., Gu, Y. ve Gong, P. (2011) Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro, *Eur J Med Chem*, 46(7): 3149-3157.

Zhang, L. N., Wu, F. Y. ve Liu, A. H. (2011) Study of the interaction between 2, 5-di-[2-(4-hydroxy-phenyl) ethylene]-terephthalonitril and bovine serum albumin by fluorescence spectroscopy, *Spectrochim Acta A*, 79(1): 97-103.

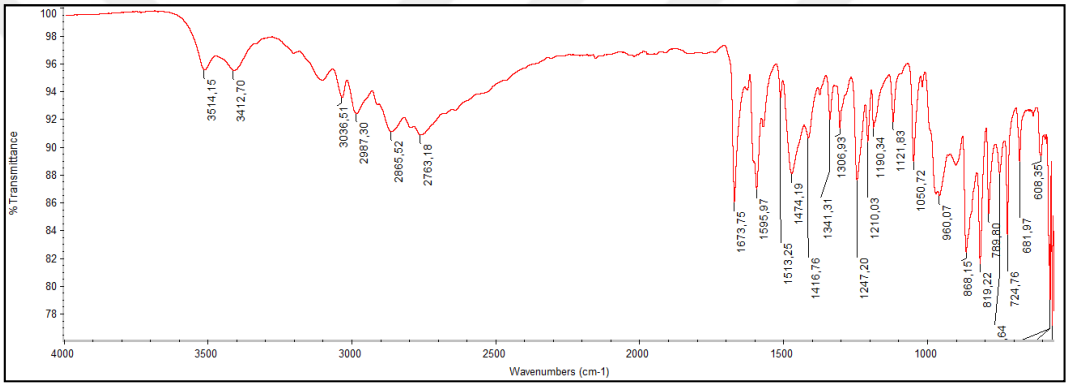
Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., ... & Jia, G. (2005) Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J Am Chem Soc*, 127(46), 15998-15999.

Zhang, Z., Wang, H., Yan, M., Wang, H. ve Zhang, C. (2017) Novel copper complexes as potential proteasome inhibitors for cancer treatment, *Mol Med Rep*, 15(1): 3-11.

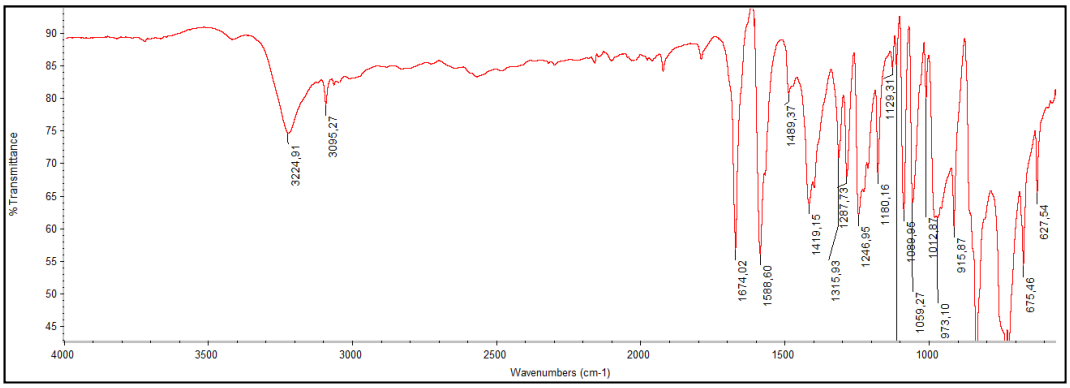
EKLER



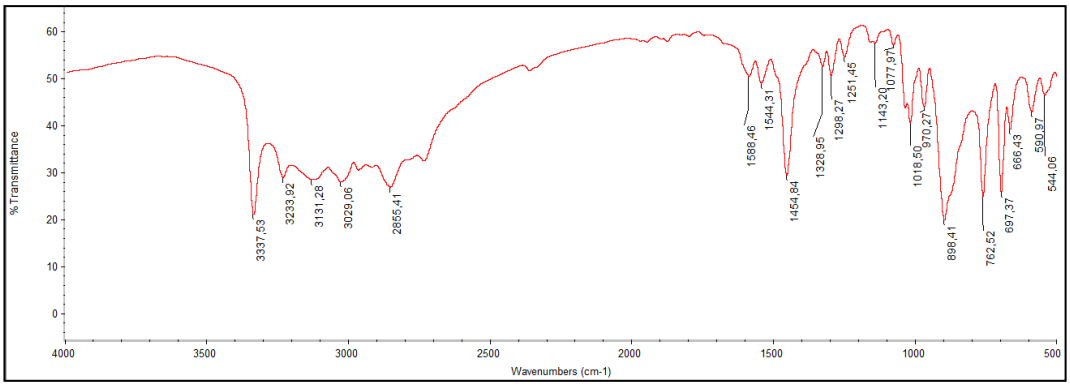
Ek 1. H-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu



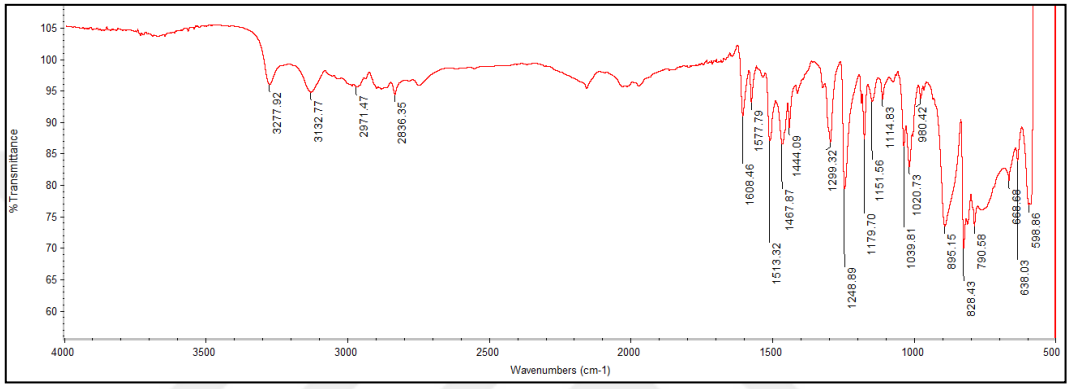
Ek 2. Me-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu



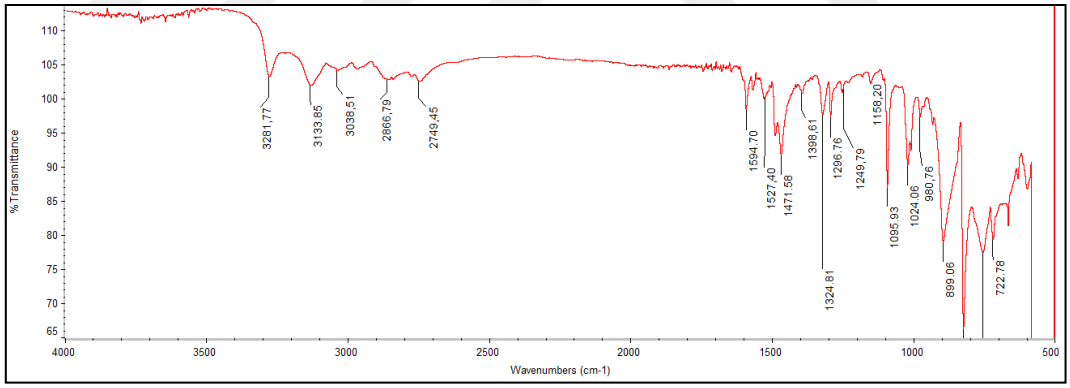
Ek 3. CI-INAP bileşiğinin FTIR spektrumu



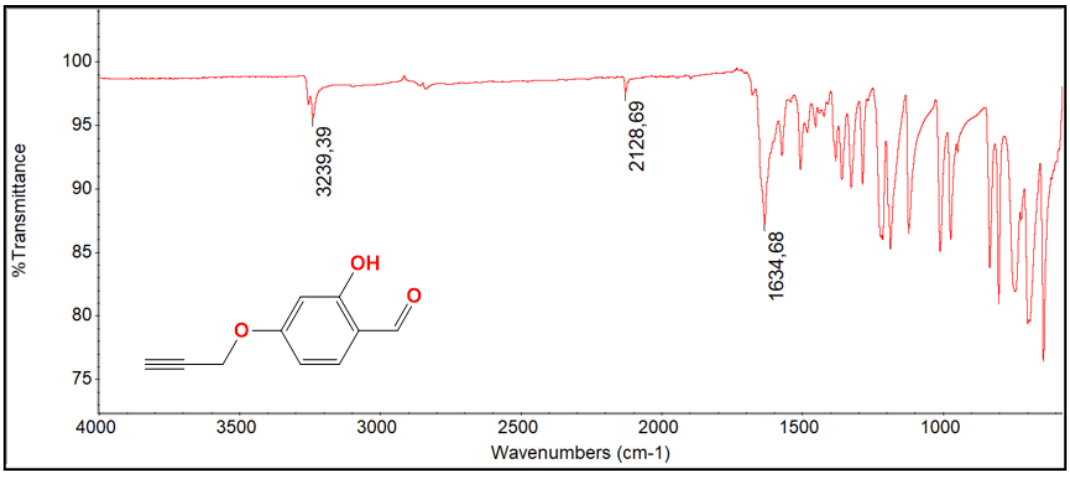
Ek 4. H-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu



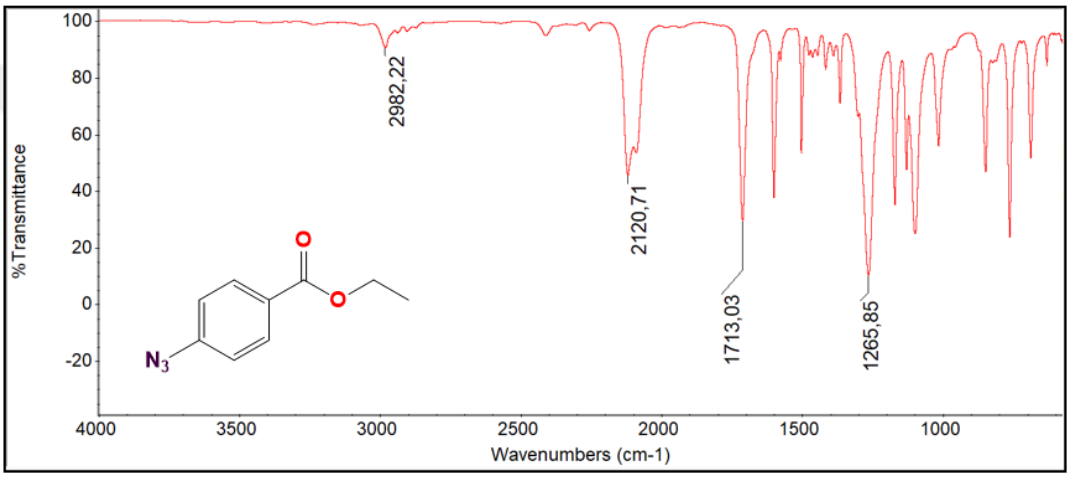
Ek 5. Me-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu



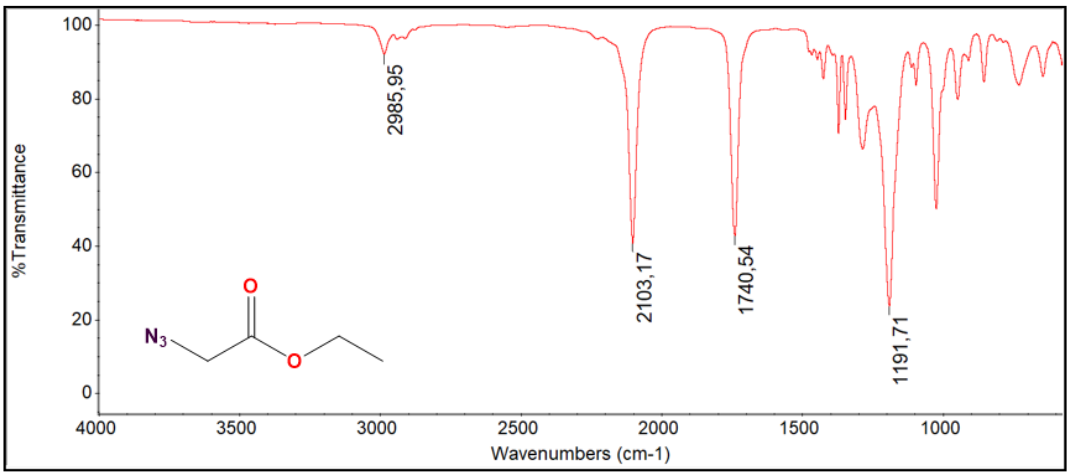
Ek 6. CI-INPH bileşiğinin FTIR spektrumu



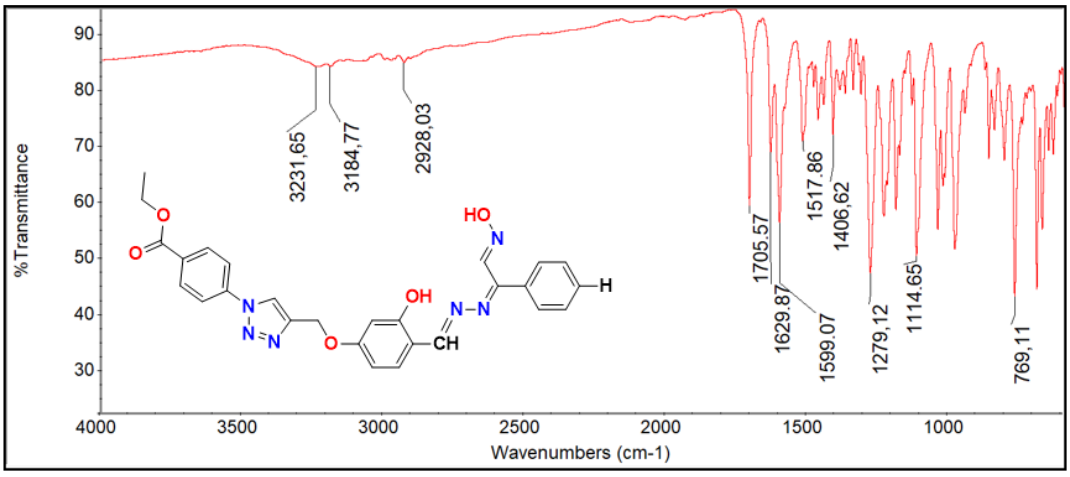
Ek 7. 4-propargiloksi 2-hidroksi benzaldehit (PBA) bileşiğinin IR spektrumu



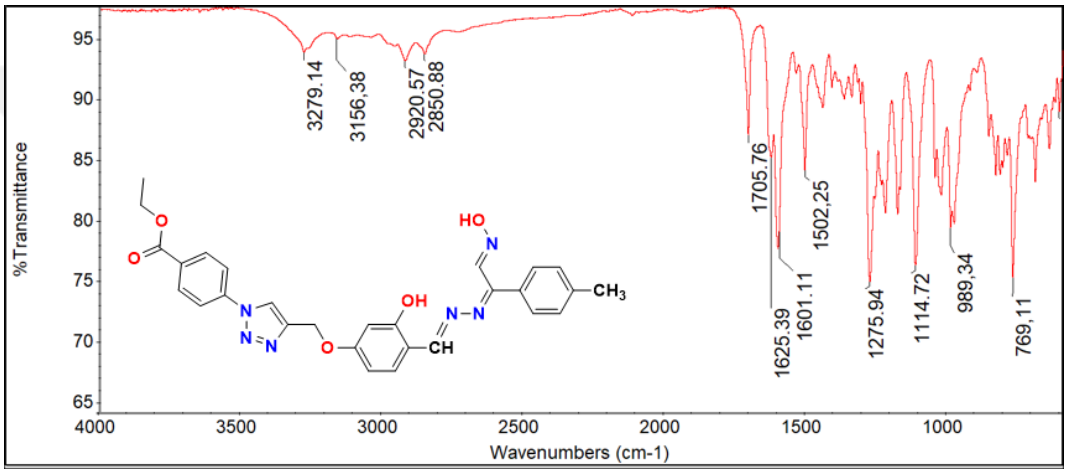
Ek 8. Etil 4-azido benzoat (AZ^1) bileşiğinin IR spektrumu



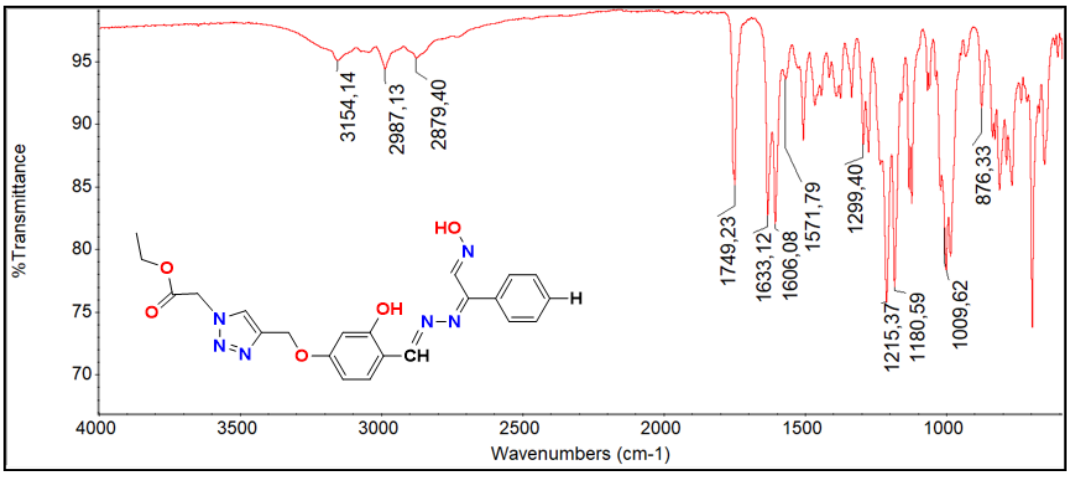
Ek 9. Etil 2-azido asetat (AZ^2) bileşiğinin IR spektrumu



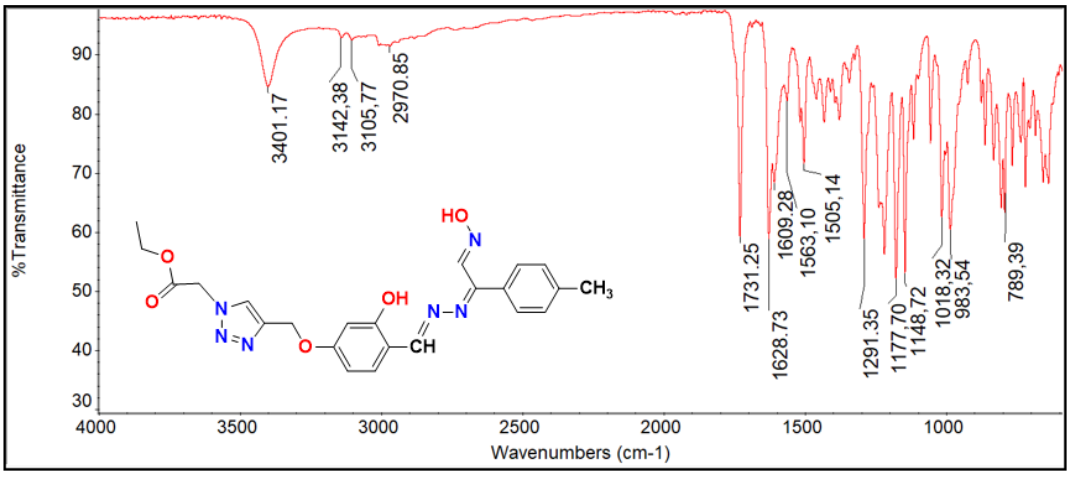
Ek 10. L^1 Schiff bazı ligandının IR spektrumu



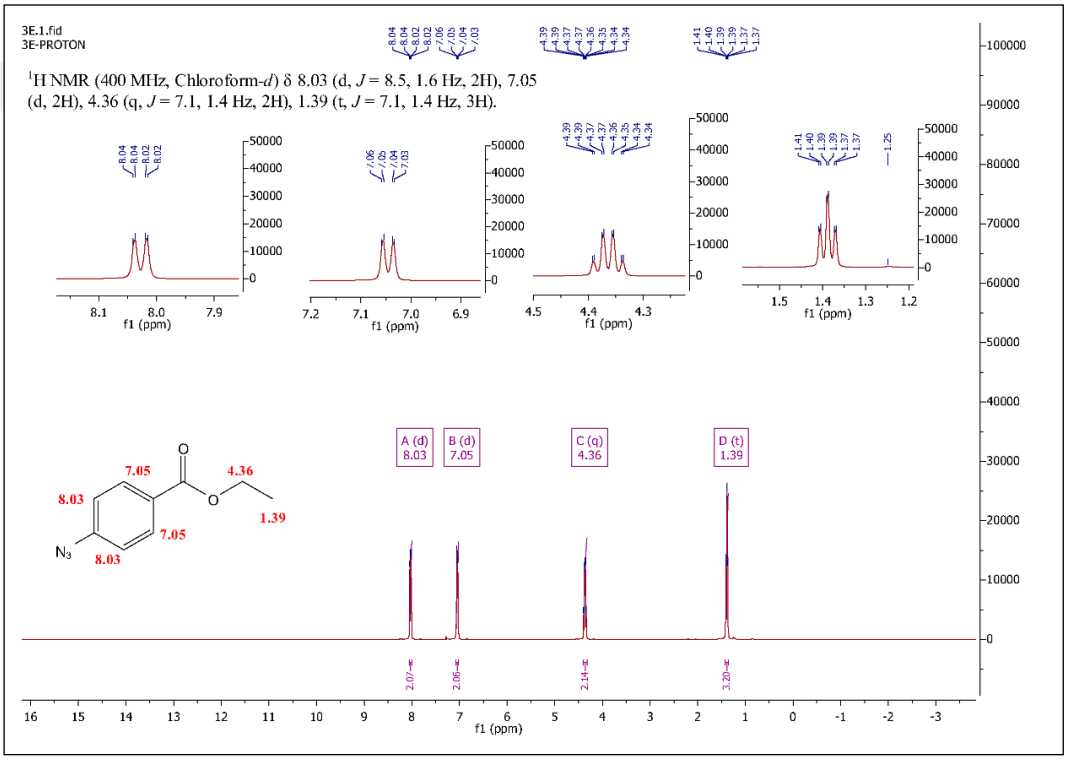
Ek 11. L^2 Schiff bazı ligandının IR spektrumu



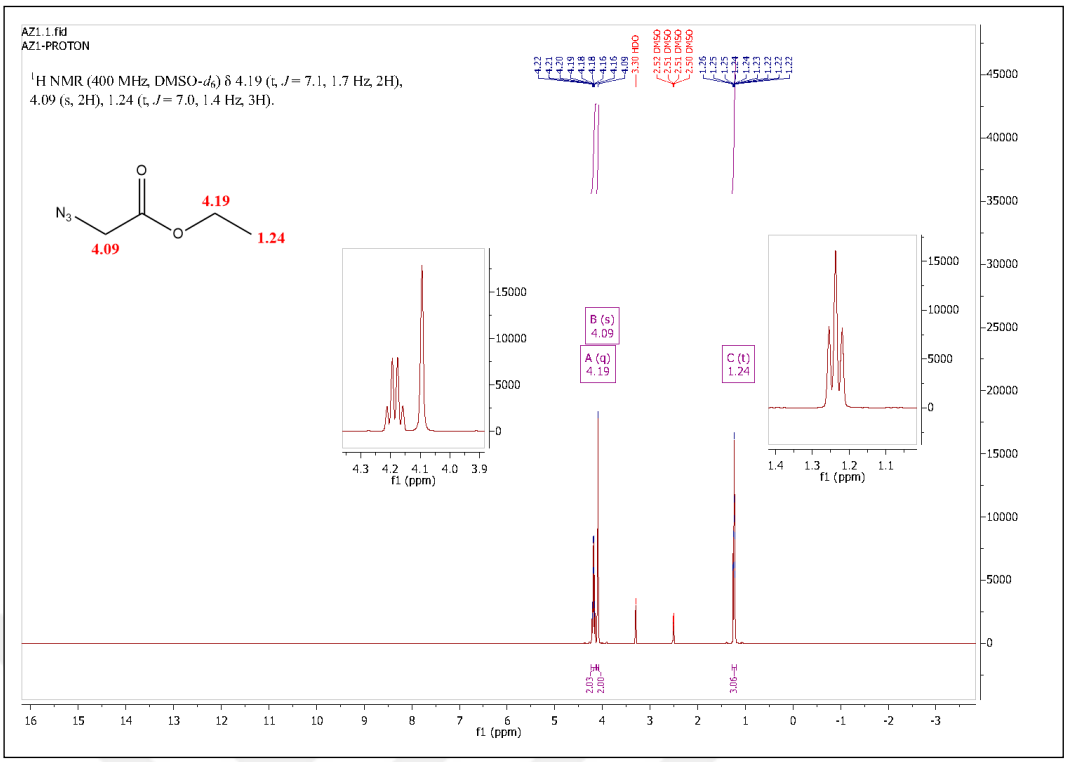
Ek 12. L^4 Schiff bazı ligandının IR spektrumu



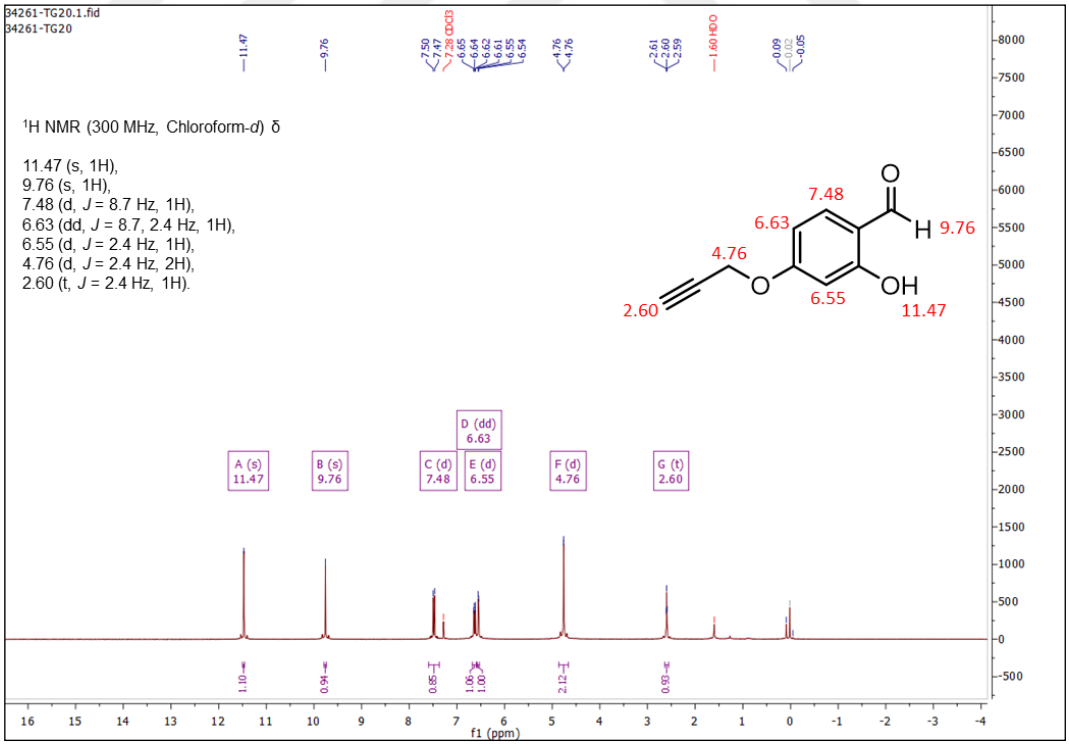
Ek 13. L^5 Schiff bazı ligandının IR spektrumu



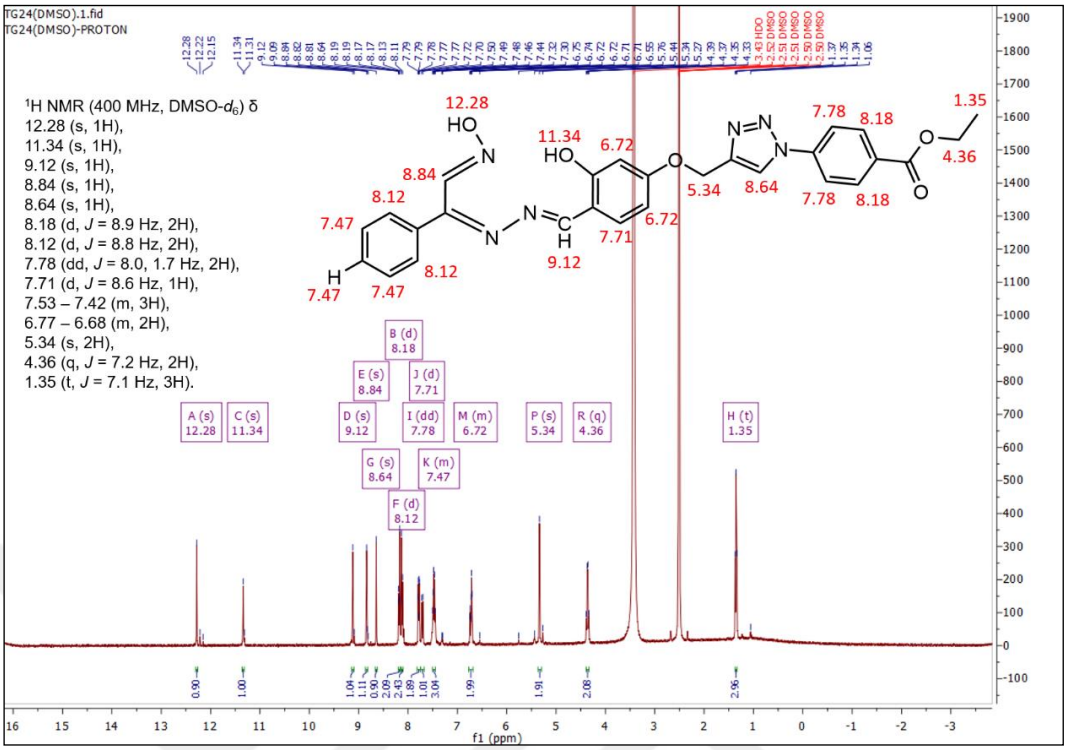
Ek 14. AZ^1 bileşiğinin 1H-NMR spektrumu



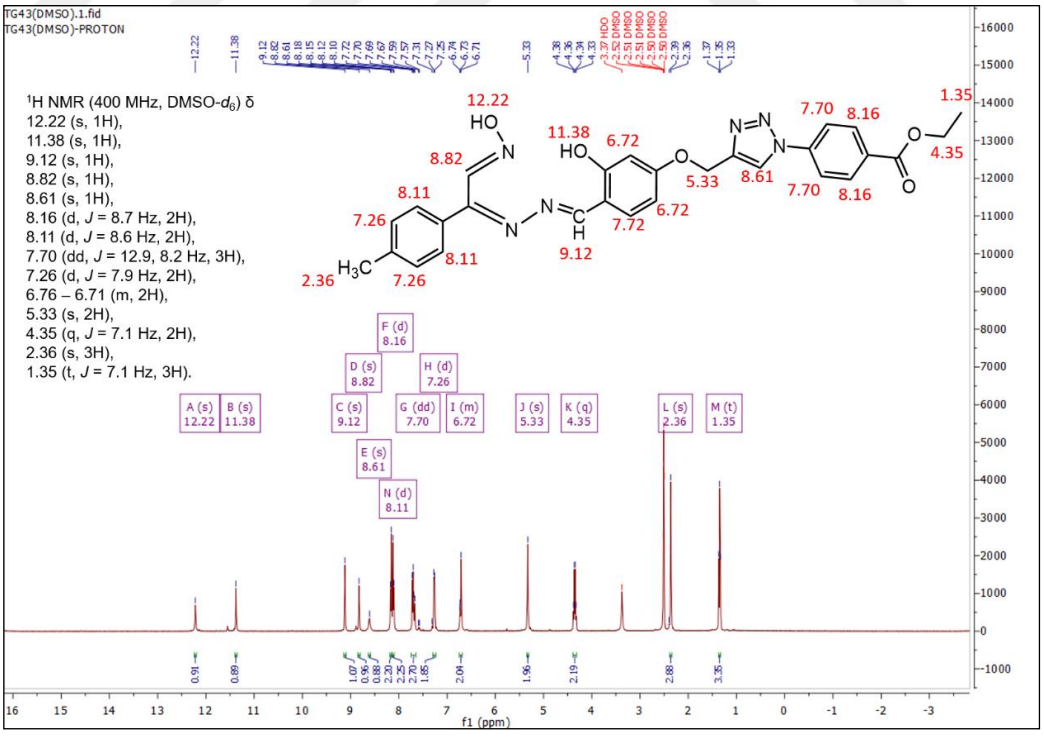
Ek 15. AZ[2] bileşiğinin 1H-NMR spektrumu



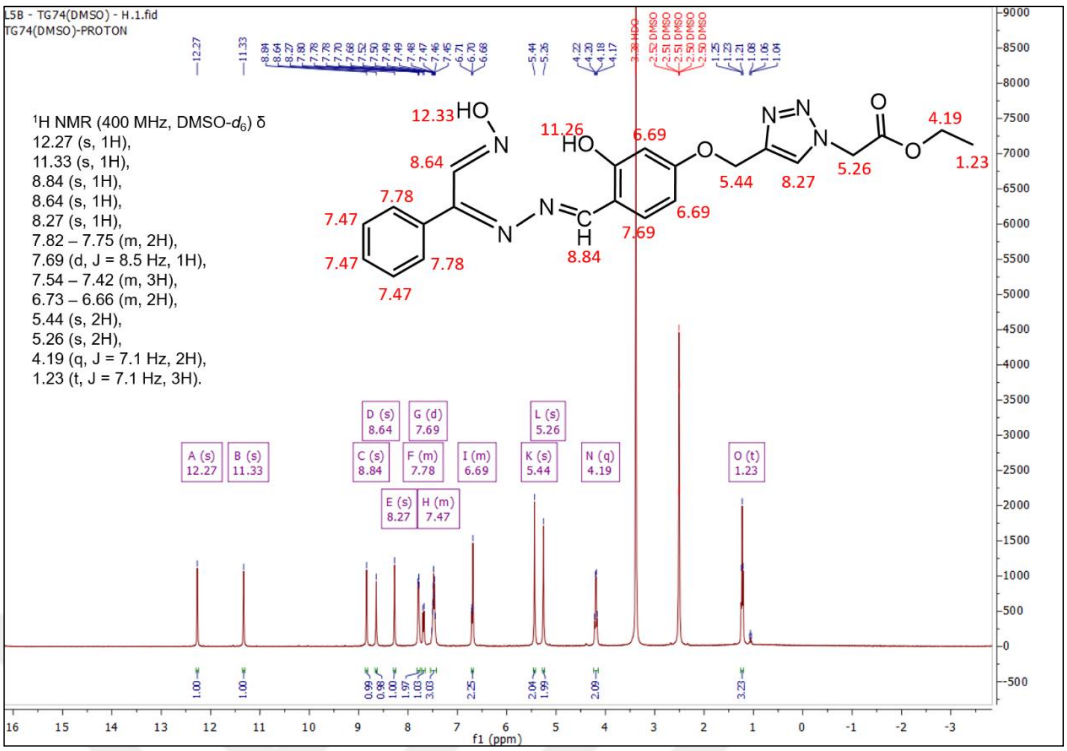
Ek 16. PBA bileşiğinin [1]H-NMR spektrumu



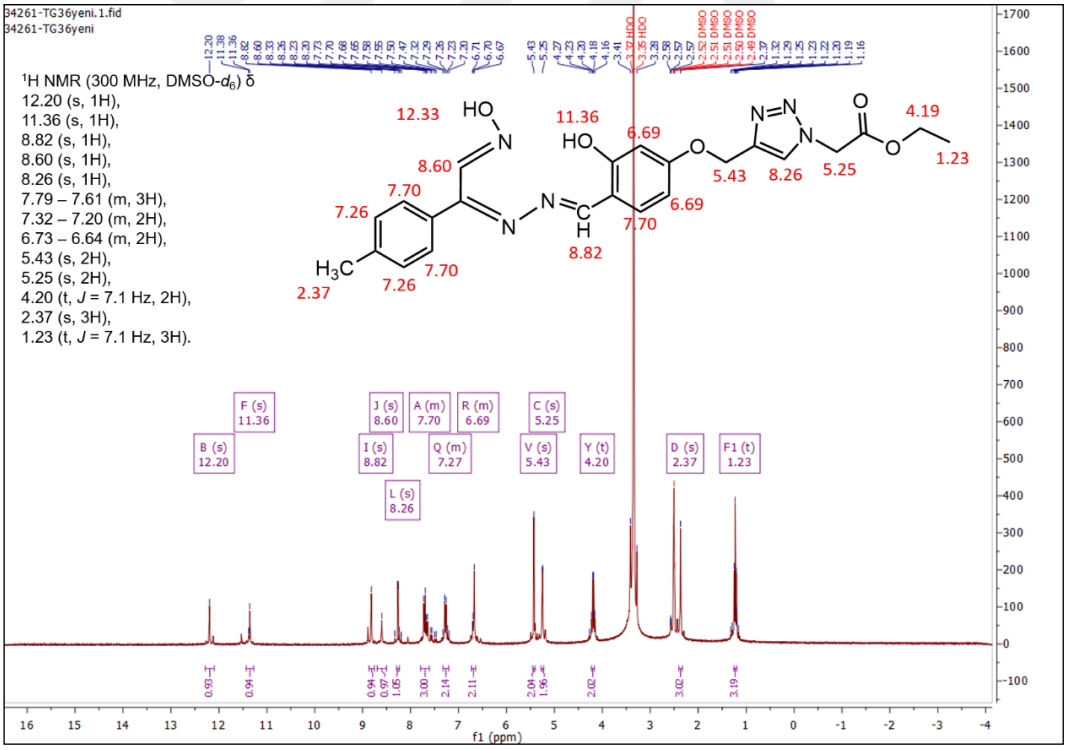
Ek 17. L^1 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu



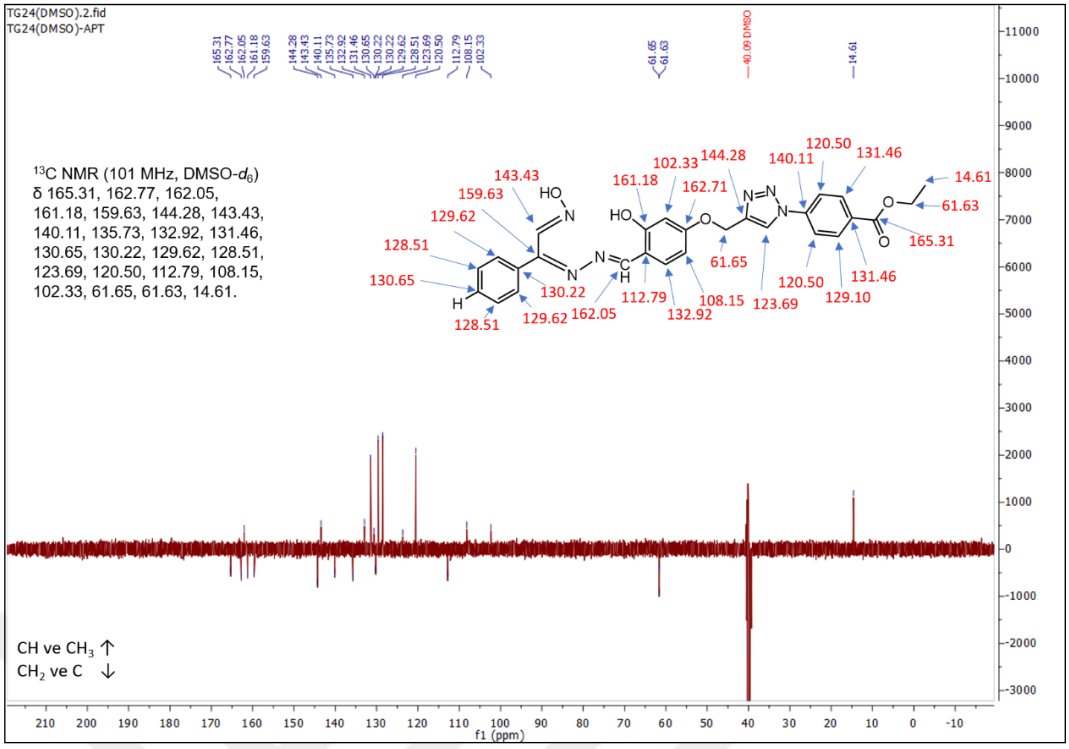
Ek 18. L^2 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu



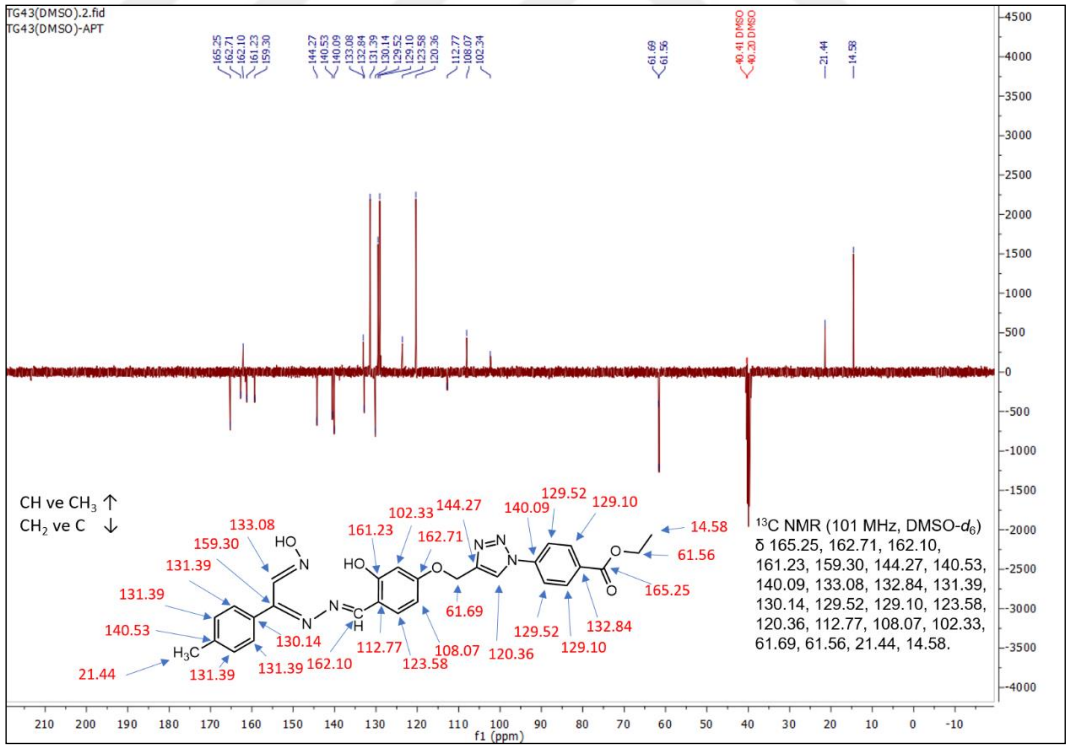
Ek 19. L^4 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu



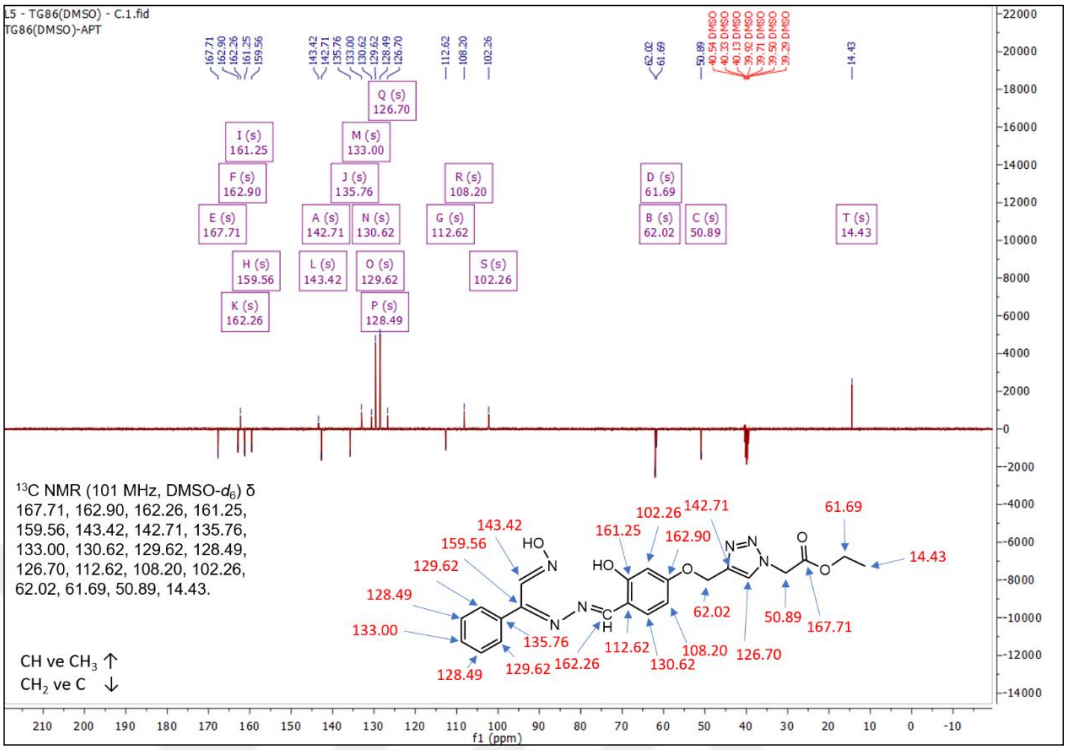
Ek 20. L^5 Schiff bazı ligandının ^{1}H-NMR spektrumu



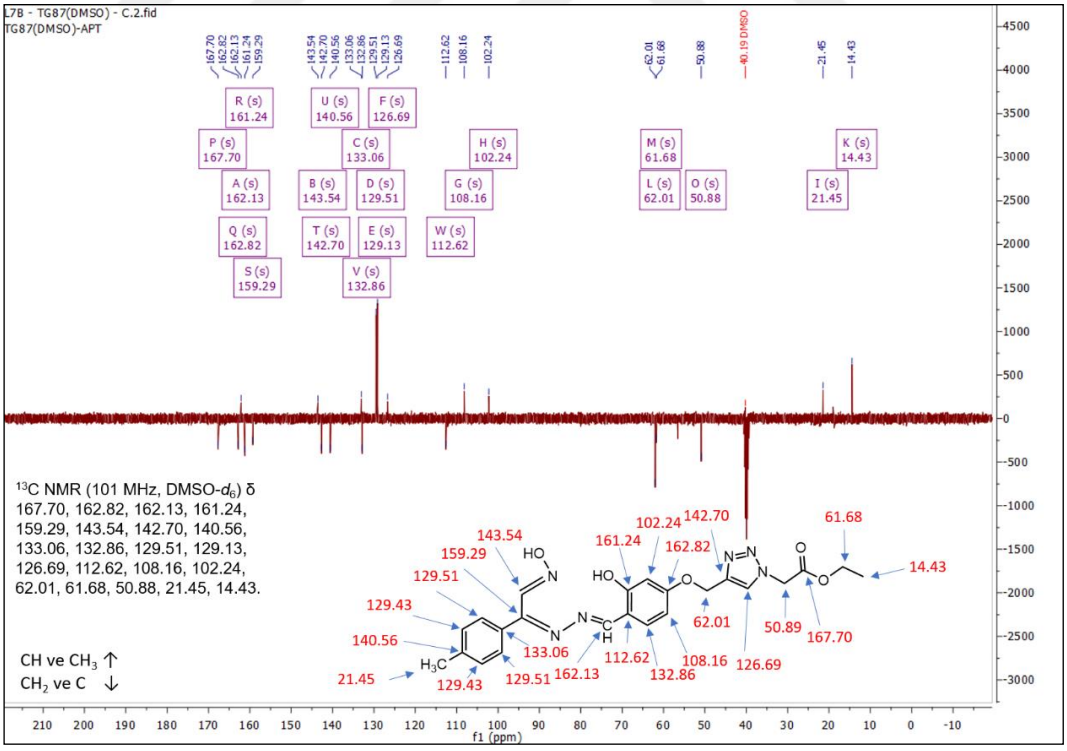
Ek 21. L[1] Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu



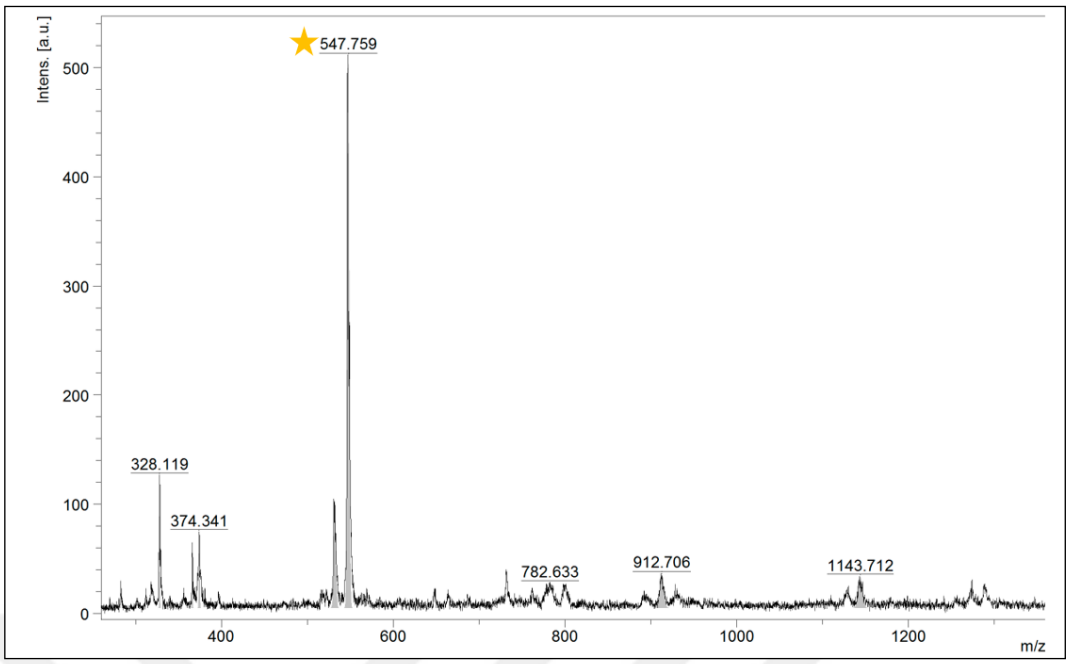
Ek 22. L[2] Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu



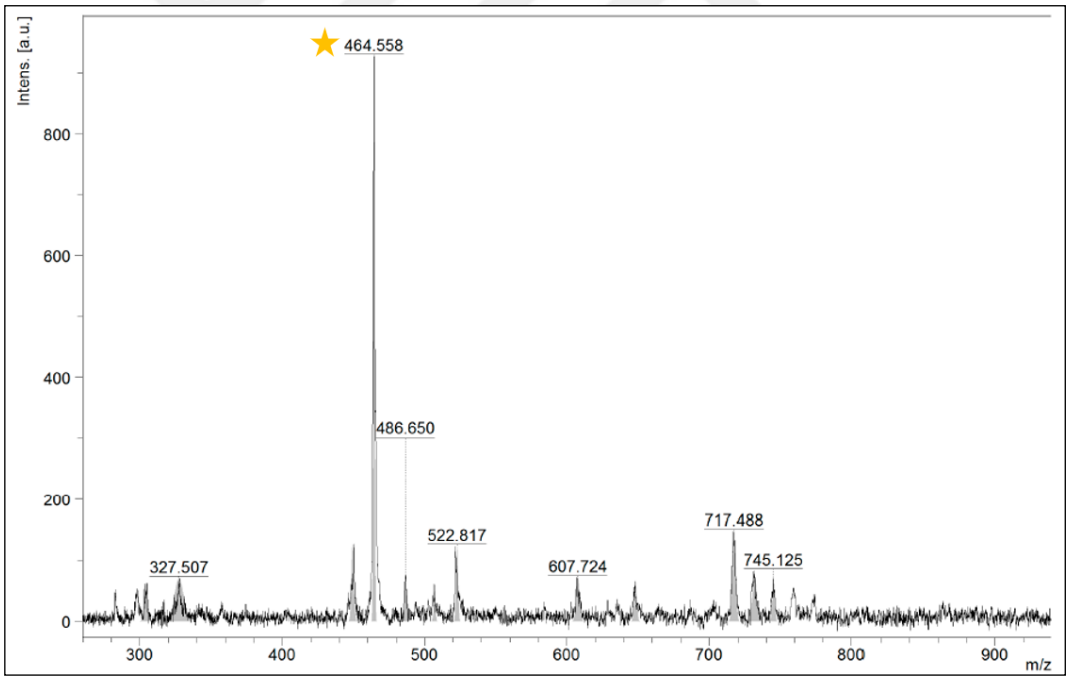
Ek 23. L^4 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu



Ek 24. L^5 Schiff bazı ligandının ^{13}C-NMR spektrumu



Ek 25. L^3 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu



Ek 26. L^5 Schiff bazı ligandının MALDI-TOF-MS spektrumu

Kristal verileri	
Formülü	C14H15N3O5
Molekül ağırlığı	305.29
Kristal sistemi, uzay grubu	Monoklinik, $P2_{1/n}$
Deney sıcaklığı (K)	273
Birim hücre *a*, *b*, *c* (Å)	5.5597 (3), 35.6747 (5), 7.7506 (3)
Birim hücre β (°)	108.432 (3)
Hacim (Å^3)	1458.40 (10)
Z	4
Radyasyon türü	Mo *Kα*
Abs. kat sayısı (mm^{-1})	0.11
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker *APEX* II QUAZAR three-circle diffractometer
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	47166, 3614, 1931
R_{int}	0.198
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å^{-1})	0.670
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, *S*	0.217, 0.559, 1.82
Yansıma sayısı	3614
Parametre sayısı	208
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.49, −0.73

Ek 27. TZ^2 bileşiğinin kristalografik verileri

Kristal verileri	
Formülü	C28H26N6O5
Molekül ağırlığı	526.55
Kristal sistemi, uzay grubu	Triklinik, *P*1
Deney sıcaklığı (K)	273
Birim hücre *a*, *b*, *c* (Å)	9.5021 (3), 12.5986 (4), 12.7153 (4)
Birim hücre α, β, γ (°)	111.659 (3), 105.754 (3), 98.783 (3)
Hacim (Å^3)	1306.02 (9)
Z	2
Radyasyon türü	Mo *Kα*
Abs. kat sayısı (mm^{-1})	0.10
Kristal boyutu (mm)	0.14 × 0.13 × 0.10
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker *APEX* II QUAZAR three-circle diffractometer
Absorption correction	Multi-scan, *SADABS*
T_{min}, T_{max}	0.987, 0.991
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	50363, 5547, 2990
R_{int}	0.076
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å^{-1})	0.634
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, *S*	0.053, 0.138, 1.02
Yansıma sayısı	5547
Parametre sayısı	370
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.22, −0.19

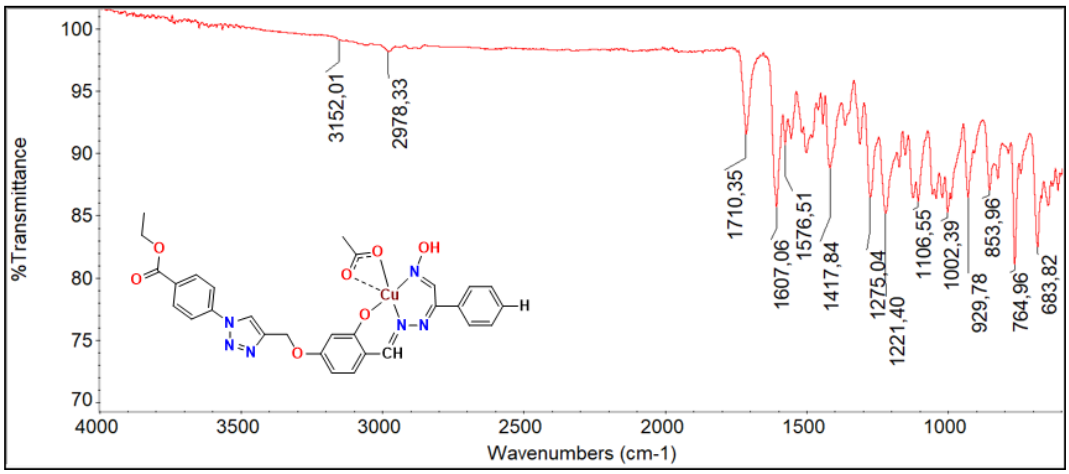
Ek 28. L^2 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri

Kristal verileri	
Formülü	C22H21N6O5·C3H7NO
Molekül ağırlığı	522.54
Kristal sistemi, uzay grubu	Triklinik, *P*1
Deney sıcaklığı (K)	273
Birim hücre *a*, *b*, *c* (Å)	5.7076 (3), 14.5786 (4), 16.3260 (5)
Birim hücre *α*, *β*, *γ* (°)	95.826 (3), 91.988 (4), 91.692 (4)
Hacim (Å^3)	1349.89 (9)
Z	2
Radyasyon türü	Mo *Kα*
Abs. kat sayısı (mm^{-1})	0.09
Kristal boyutu (mm)	0.11 × 0.10 × 0.09
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker *APEX* II QUAZAR three-circle diffractometer
Absorption correction	Multi-scan SADABS
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	40737, 6666, 2687
R_{int}	0.088
(sin $\theta/\lambda)_{max}$ (Å^{-1})	0.666
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.065, 0.198, 1.02
Yansıma sayısı	6666
Parametre sayısı	363
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.54, −0.22

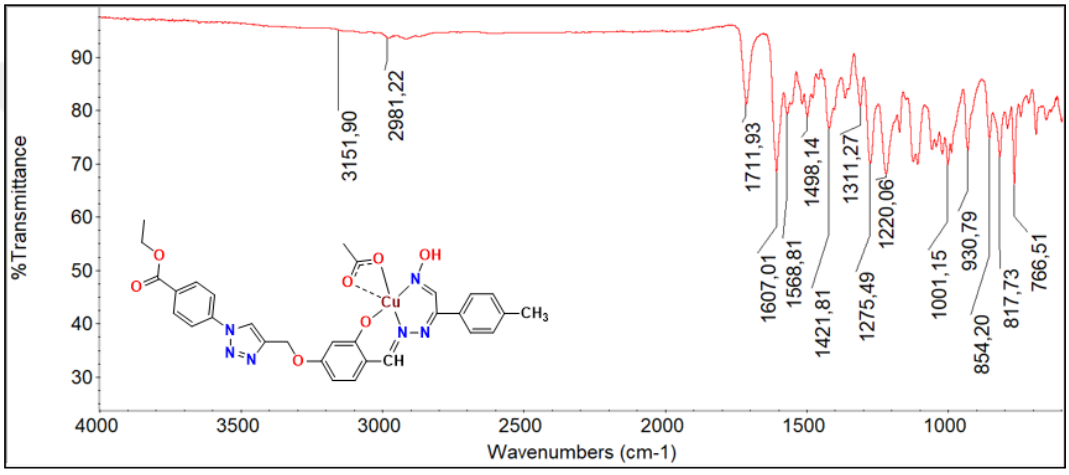
Ek 29. L^4 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri

Kristal verileri	
Formülü	$C_{22}H_{21}ClN_6O_5$
Molekül ağırlığı	484.90
Kristal sistemi, uzay grubu	Triklinik, *P*1
Deney sıcaklığı (K)	296
Birim hücre *a*, *b*, *c* (Å)	7.8428 (3), 10.5613 (4), 14.3215 (5)
Birim hücre *α*, *β*, *γ* (°)	92.028 (2), 99.224 (2), 105.859 (3)
Hacim (Å^3)	1122.42 (7)
Z	2
Radyasyon türü	Mo *Kα*
Abs. kat sayısı (mm^{-1})	0.22
Kristal boyutu (mm)	0.21 × 0.15 × 0.12
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker *APEX* II QUAZAR three-circle diffractometer
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	11562, 5141, 3561
R_{int}	0.034
(sin $\theta/\lambda)_{max}$ (Å^{-1})	0.649
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.046, 0.115, 1.04
Yansıma sayısı	5141
Parametre sayısı	316
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.21, −0.23

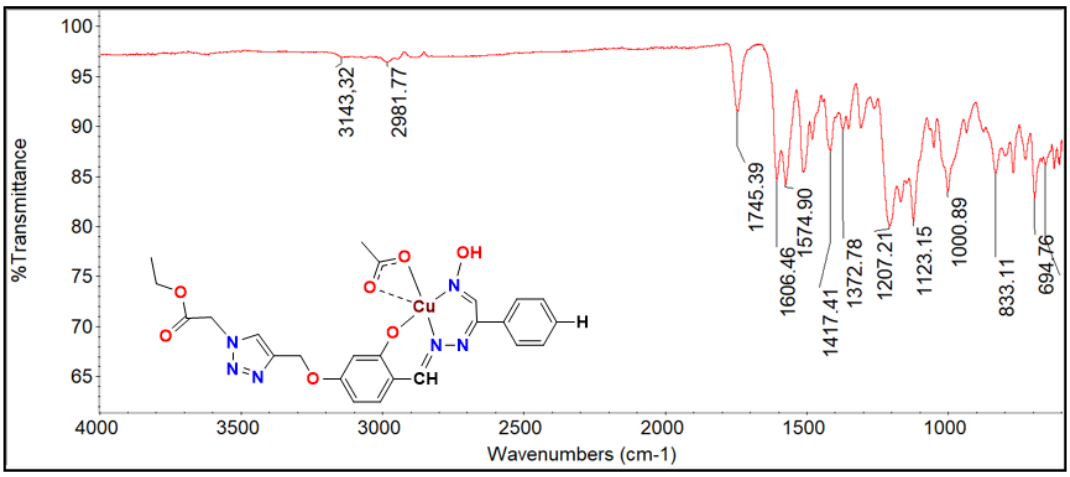
Ek 30. L^6 Schiff bazı ligandının kristalografik verileri



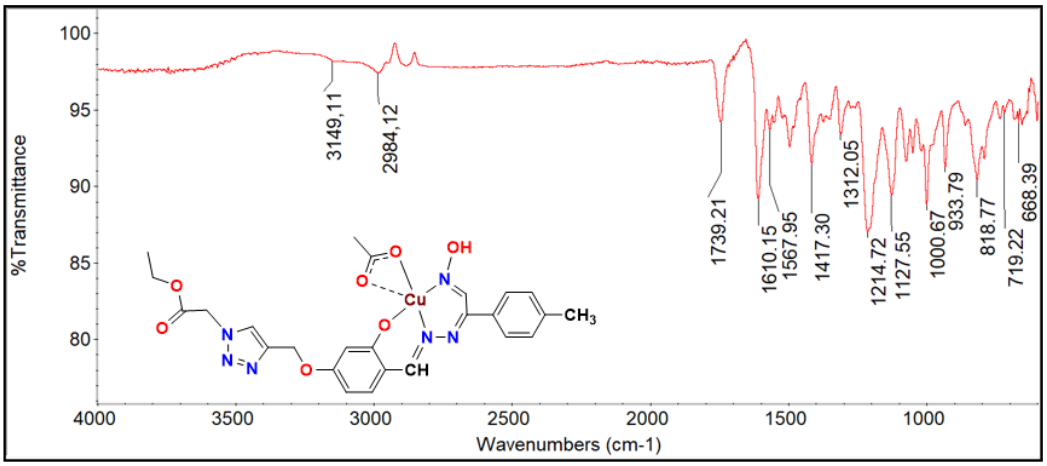
Ek 31. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu



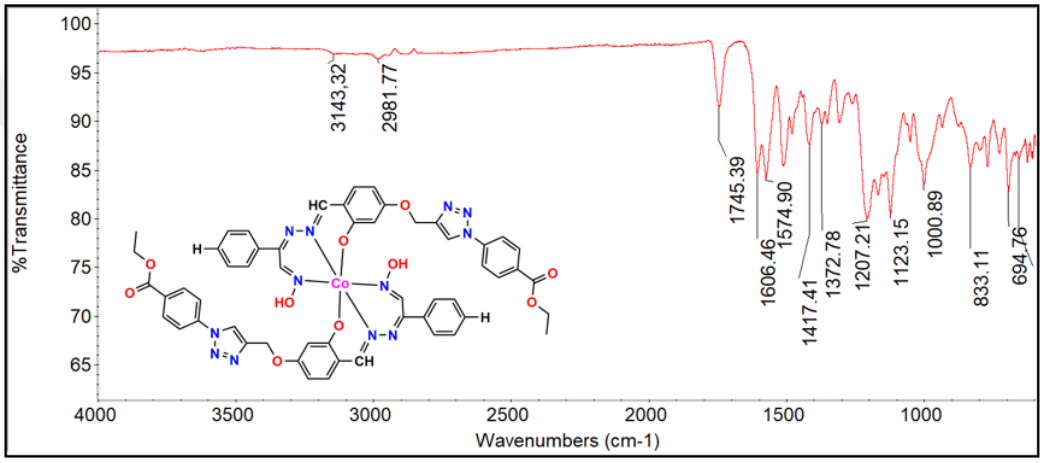
Ek 32. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu



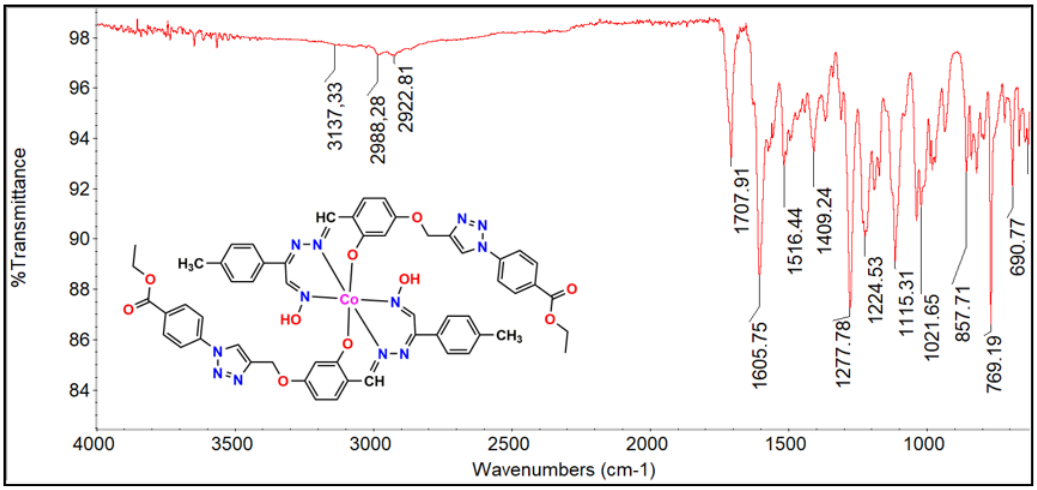
Ek 33. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu



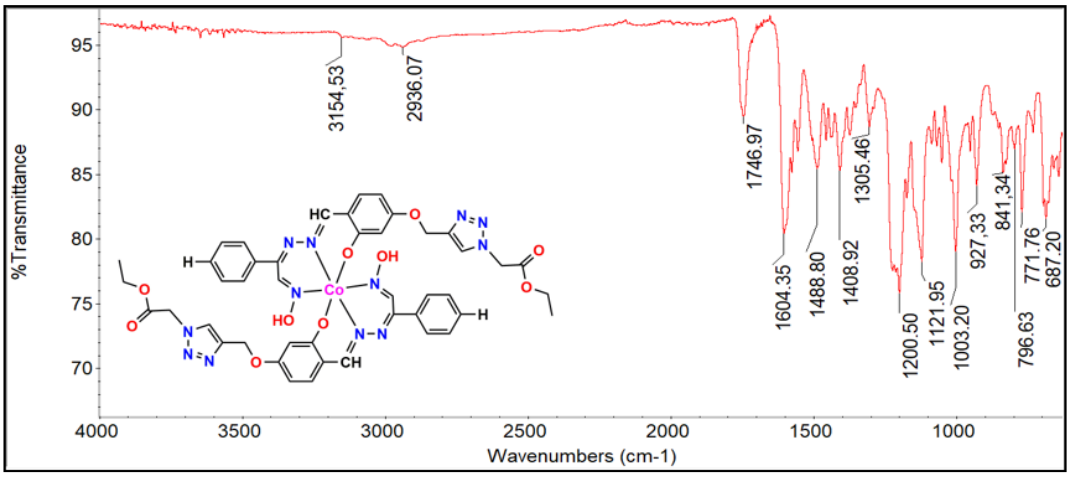
Ek 34. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin FTIR spektrumu



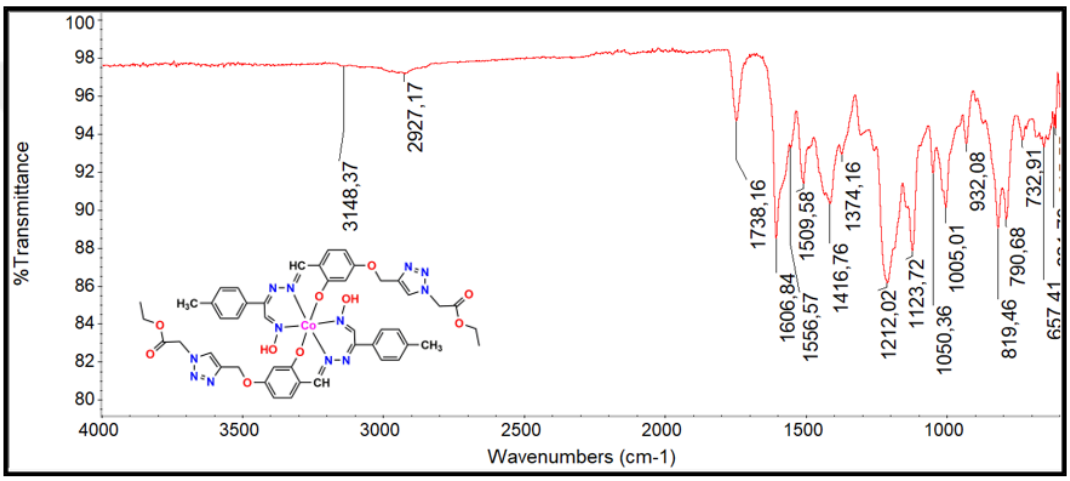
Ek 35. [Co(L^1)$_2$] kompleksinin FTIR spektrumu



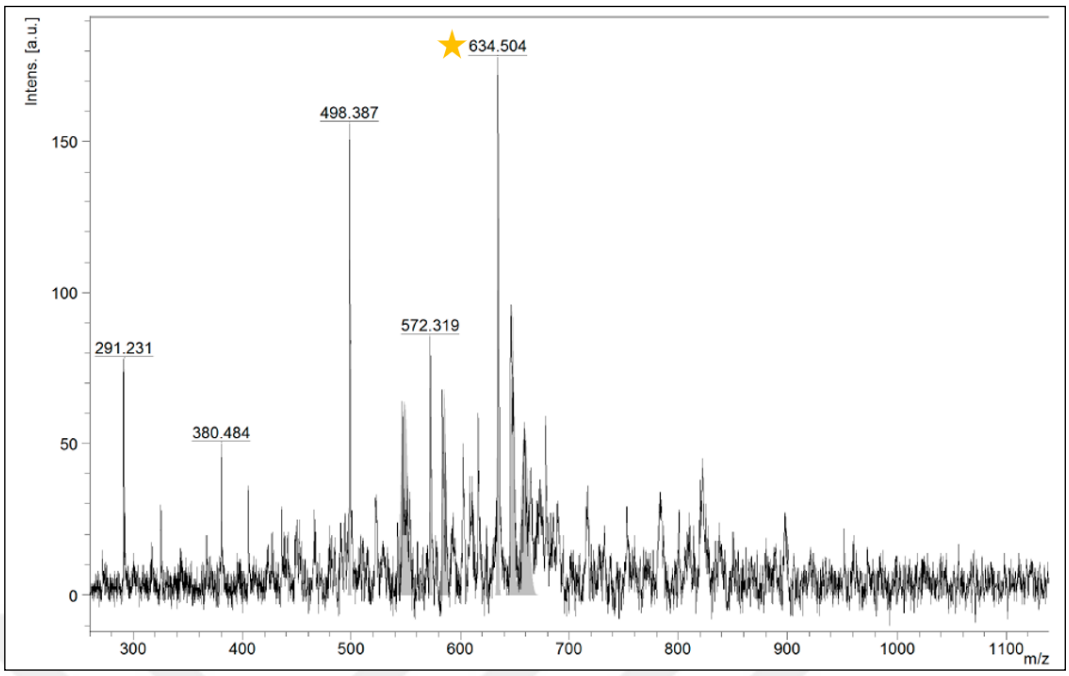
Ek 36. [Co(L^2)$_2$] kompleksinin FTIR spektrumu



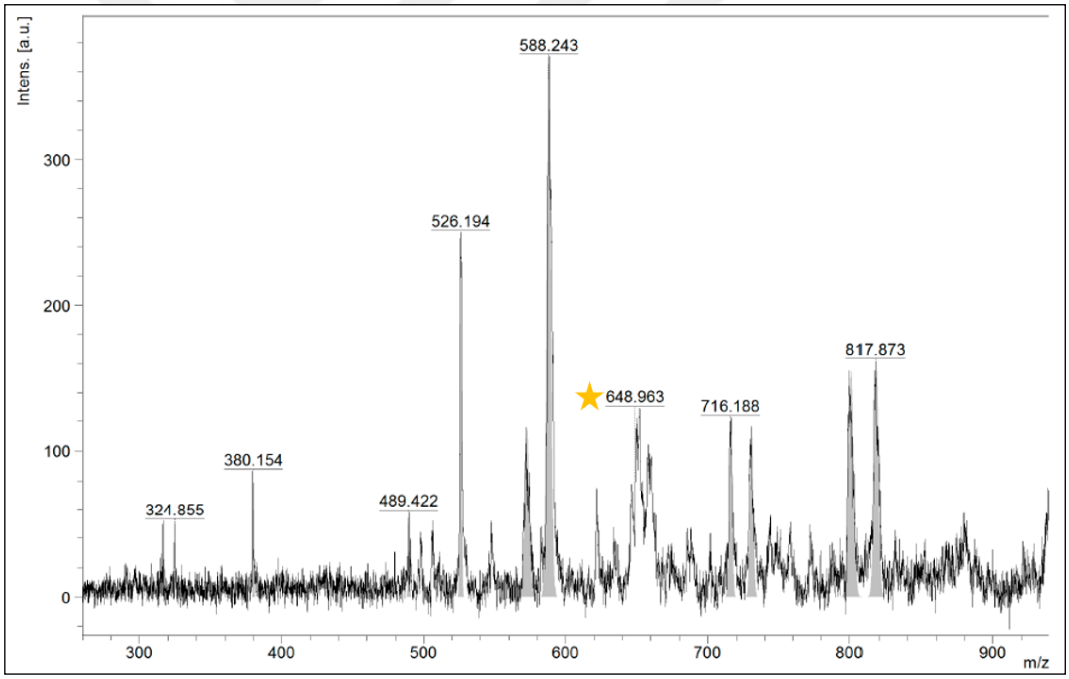
Ek 37. $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu



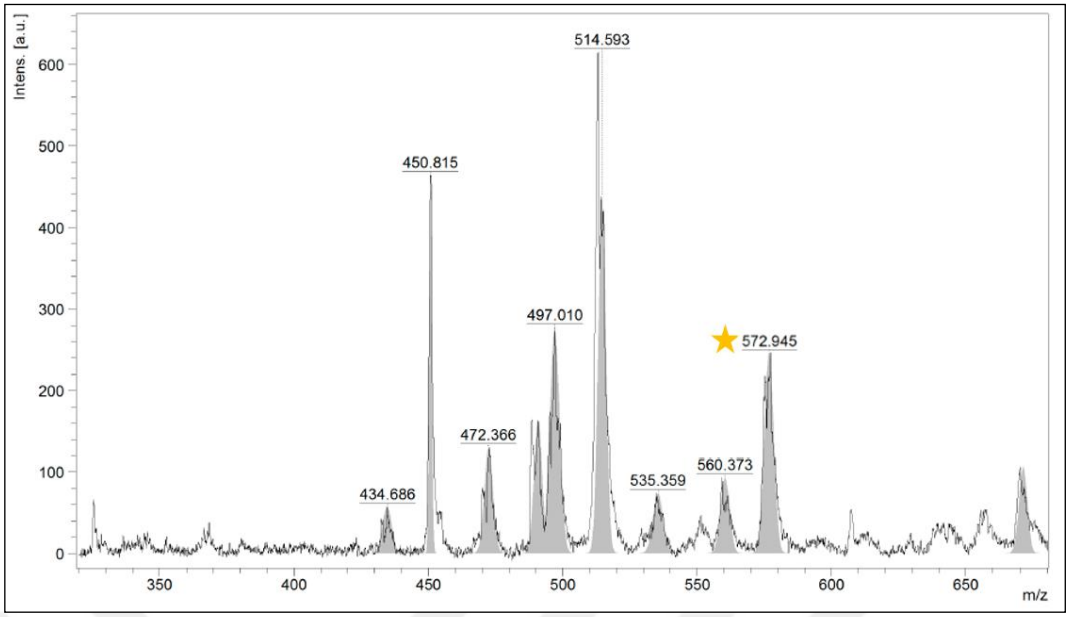
Ek 38. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu



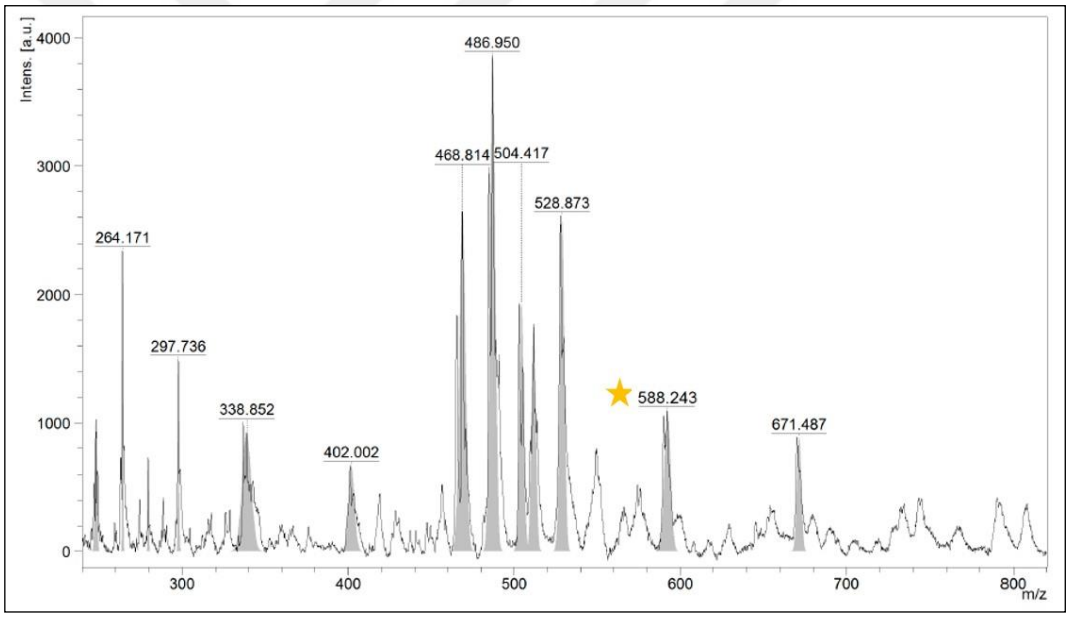
Ek 39. [Cu(L^1)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



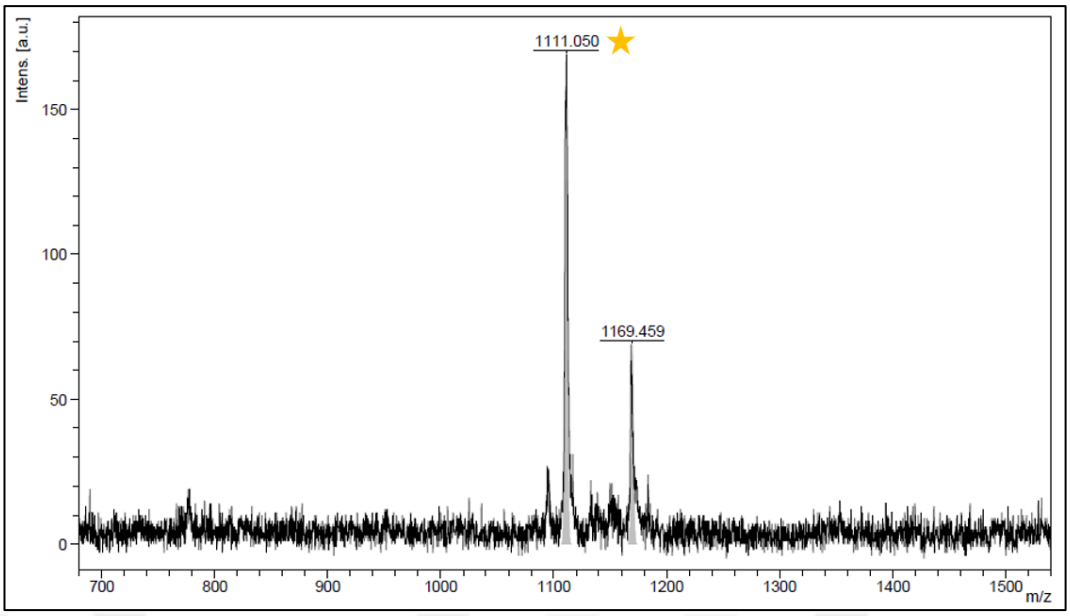
Ek 40. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



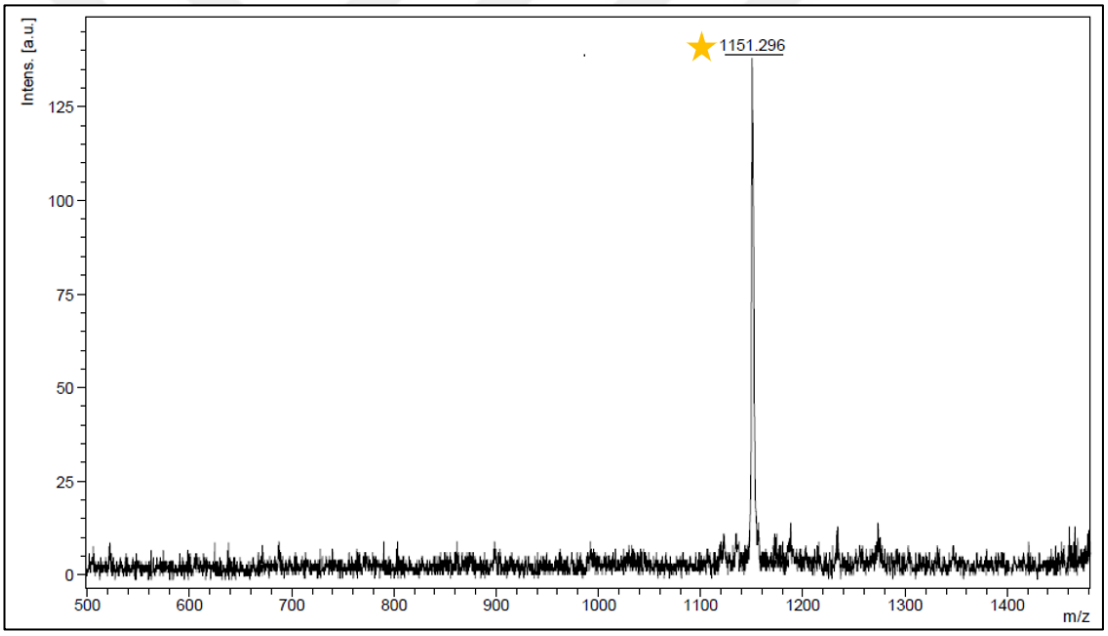
Ek 41. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



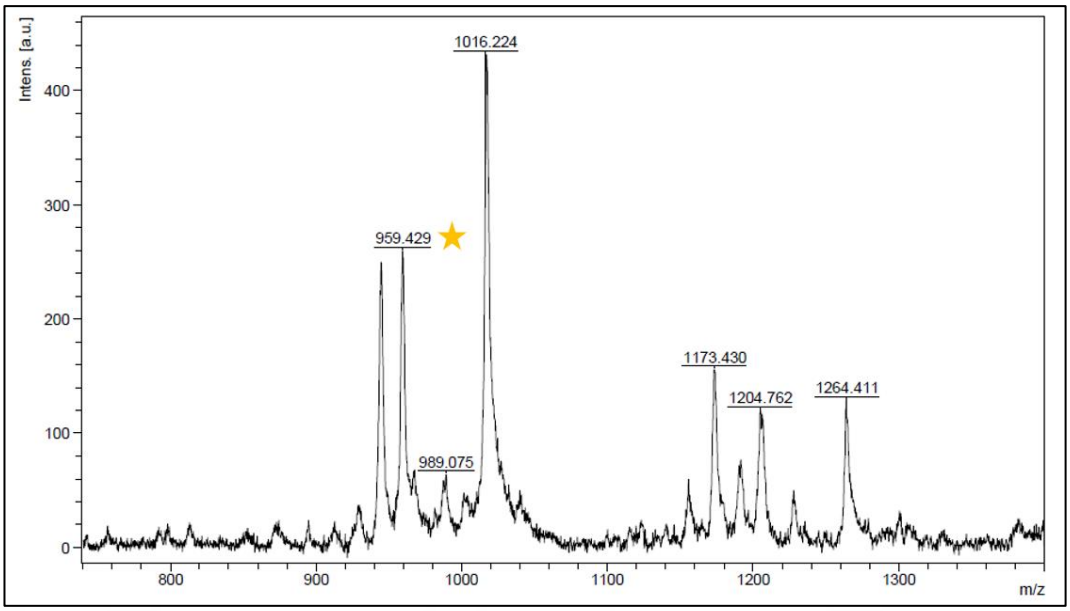
Ek 42. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



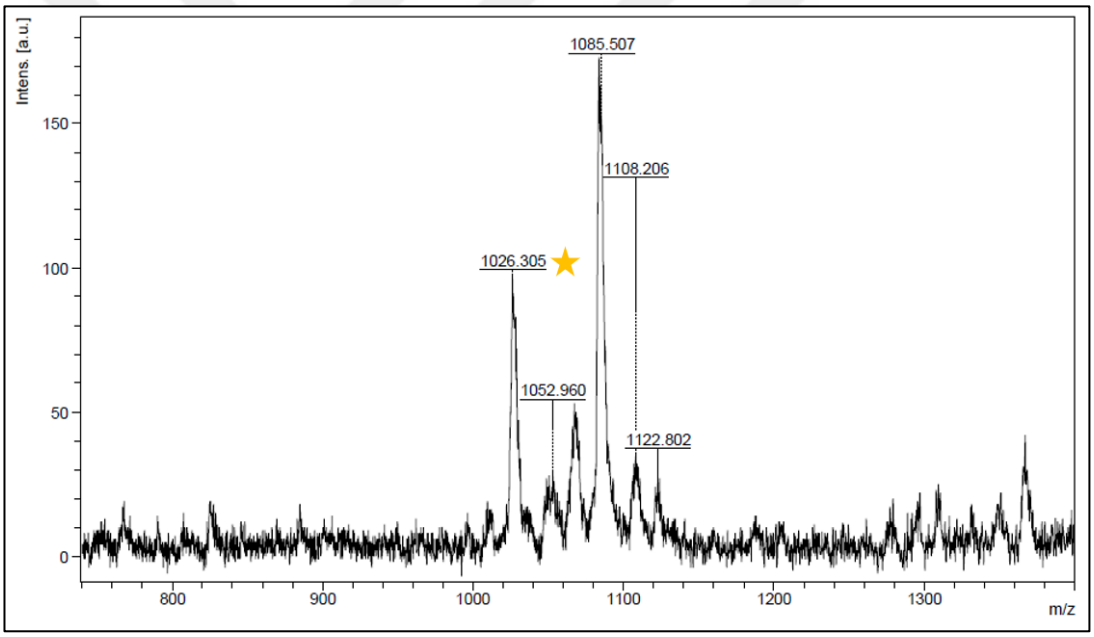
Ek 43. $[Co(L^2)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



Ek 44. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



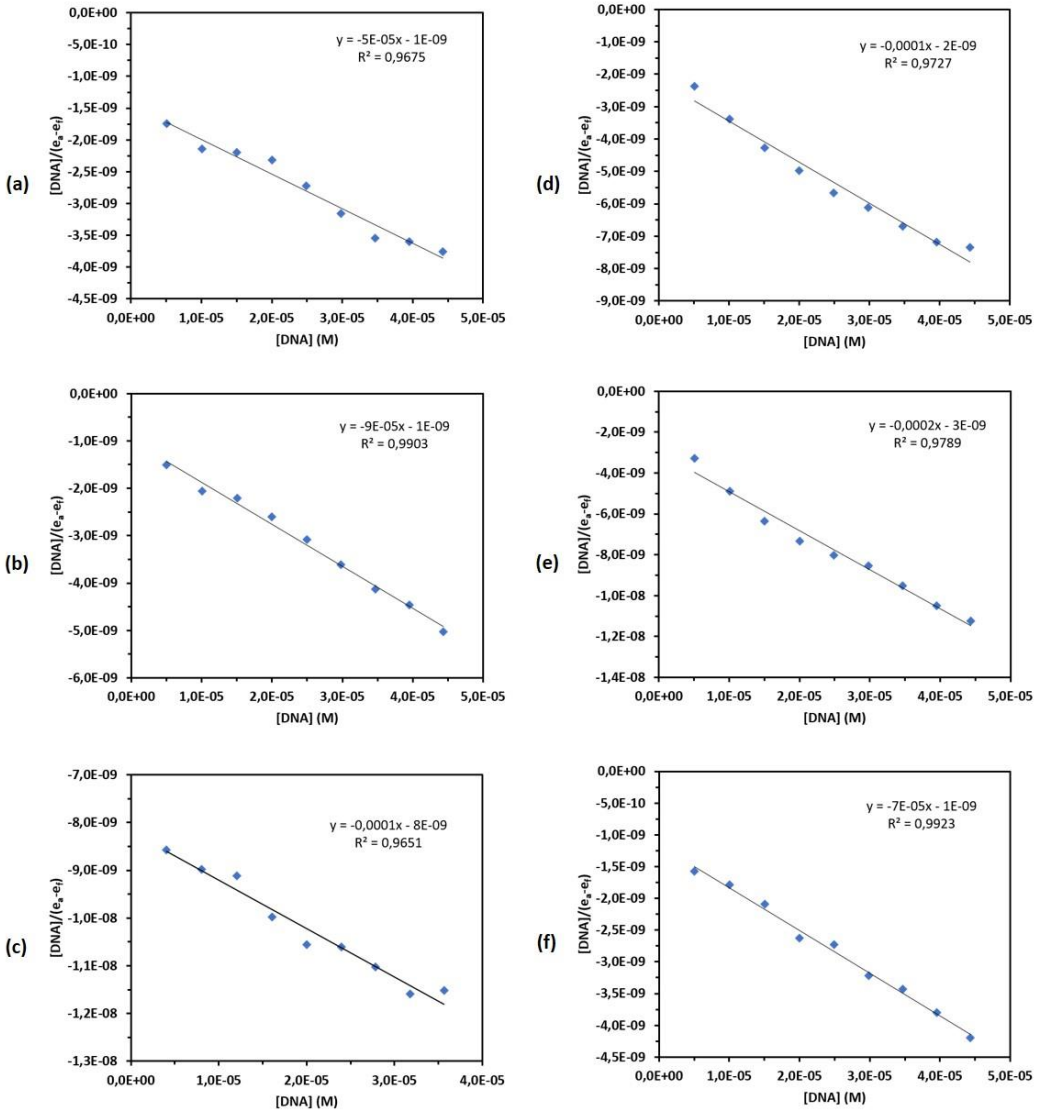
Ek 45. $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu



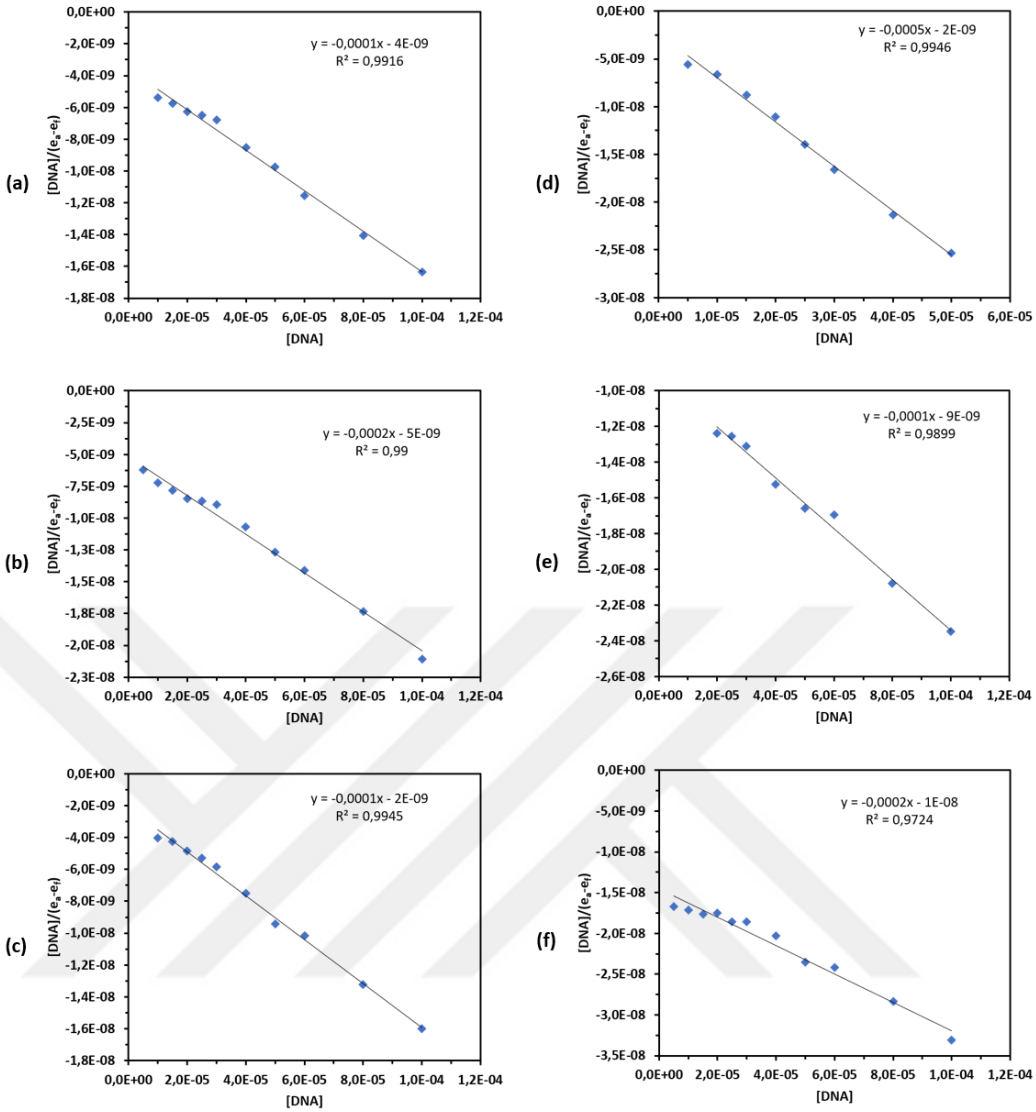
Ek 46. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin MALDI-TOF-MS spektrumu

Kristal verileri	
Formülü	$C_{54}H_{46}CoN_{12}O_{10}$
Molekül ağırlığı	1081.96
Kristal sistemi, uzay grubu	Triklinik, *P*1
Deney sıcaklığı (K)	273
Birim hücre *a*, *b*, *c* (Å)	11.7693 (3), 11.9596 (3), 17.9563 (5)
Birim hücre *α*, *β*, *γ* (°)	87.396 (3), 85.661 (3), 81.945 (3)
Hacim (Å^3)	2493.80 (11)
Z	2
Radyasyon türü	Mo *Kα*
Abs. kat sayısı (mm^{-1})	0.42
Kristal boyutu (mm)	0.07 × 0.04 × 0.03
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker *APEX* II QUAZAR three-circle diffractometer
Absorption correction	–
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	51109, 10114, 5337
R_{int}	0.112
(sin $\theta/\lambda)_{max}$ (Å^{-1})	0.627
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.082, 0.193, 1.03
Yansıma sayısı	10114
Parametre sayısı	712
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.48, −0.43

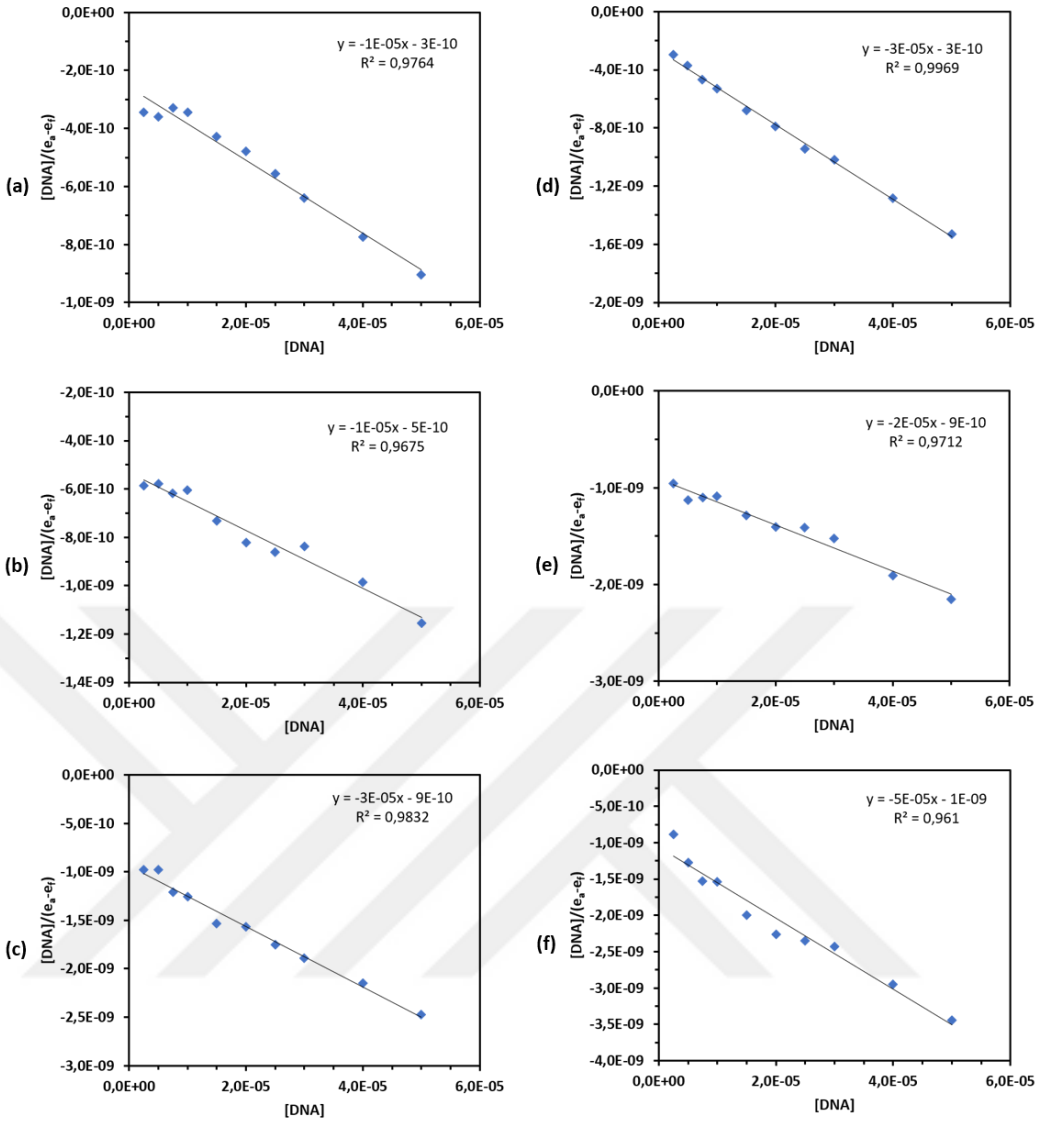
Ek 47. $[Co(L^1)_2]$ kompleksinin kristalografik verileri



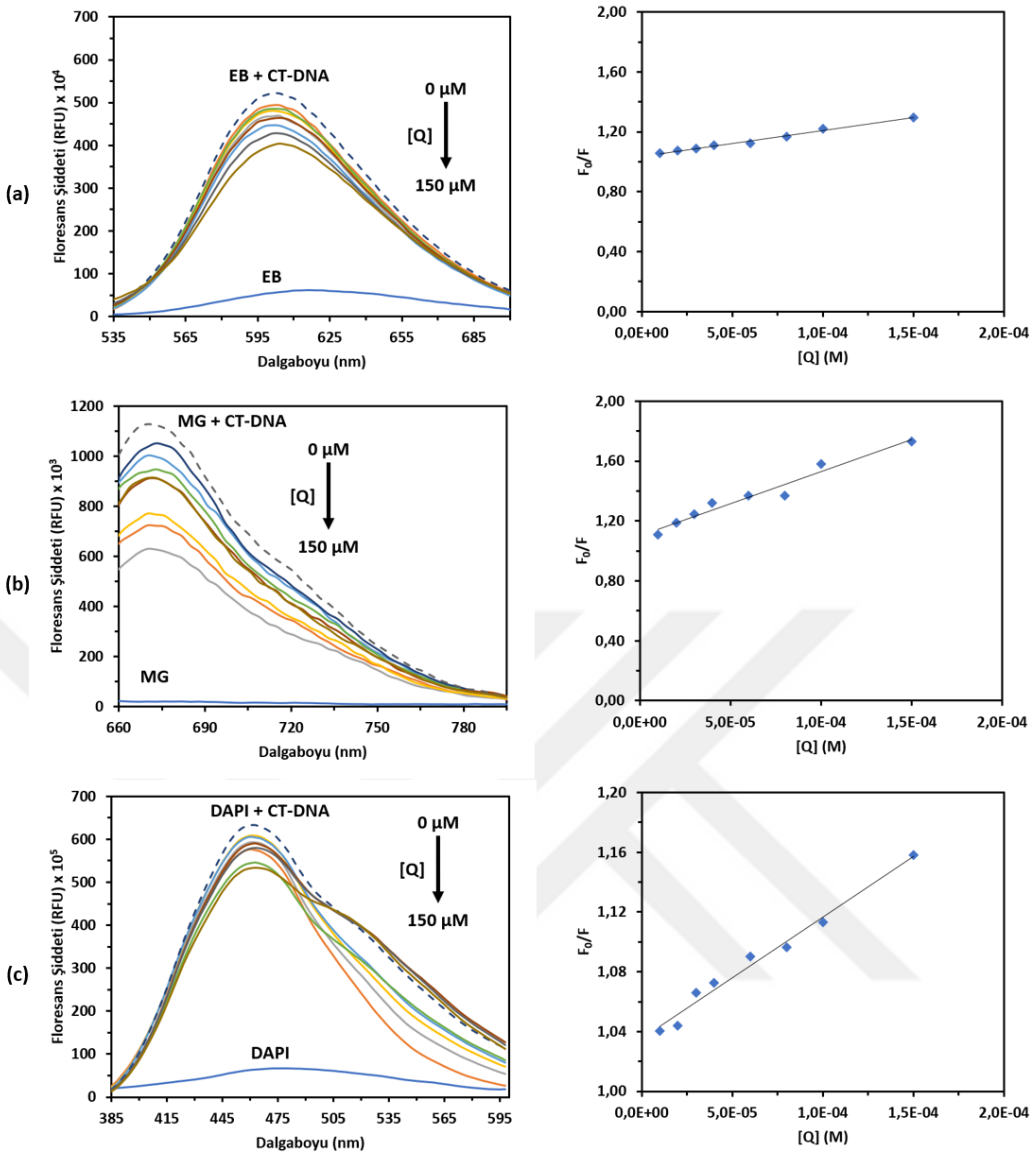
Ek 48. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 Schiff bazı ligandlarının K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri.



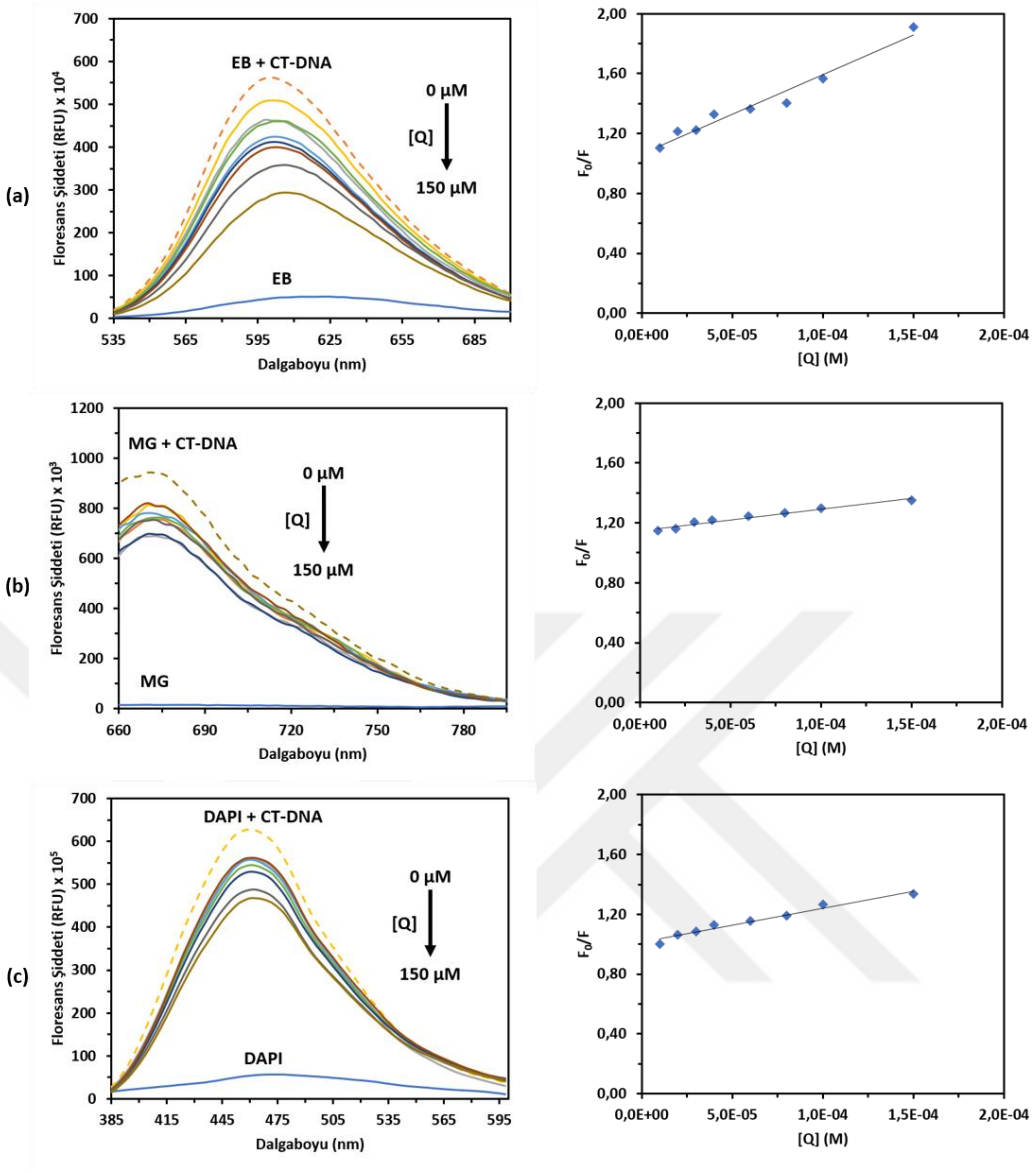
Ek 49. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı [DNA]/(ε_a-ε_f) grafikleri.



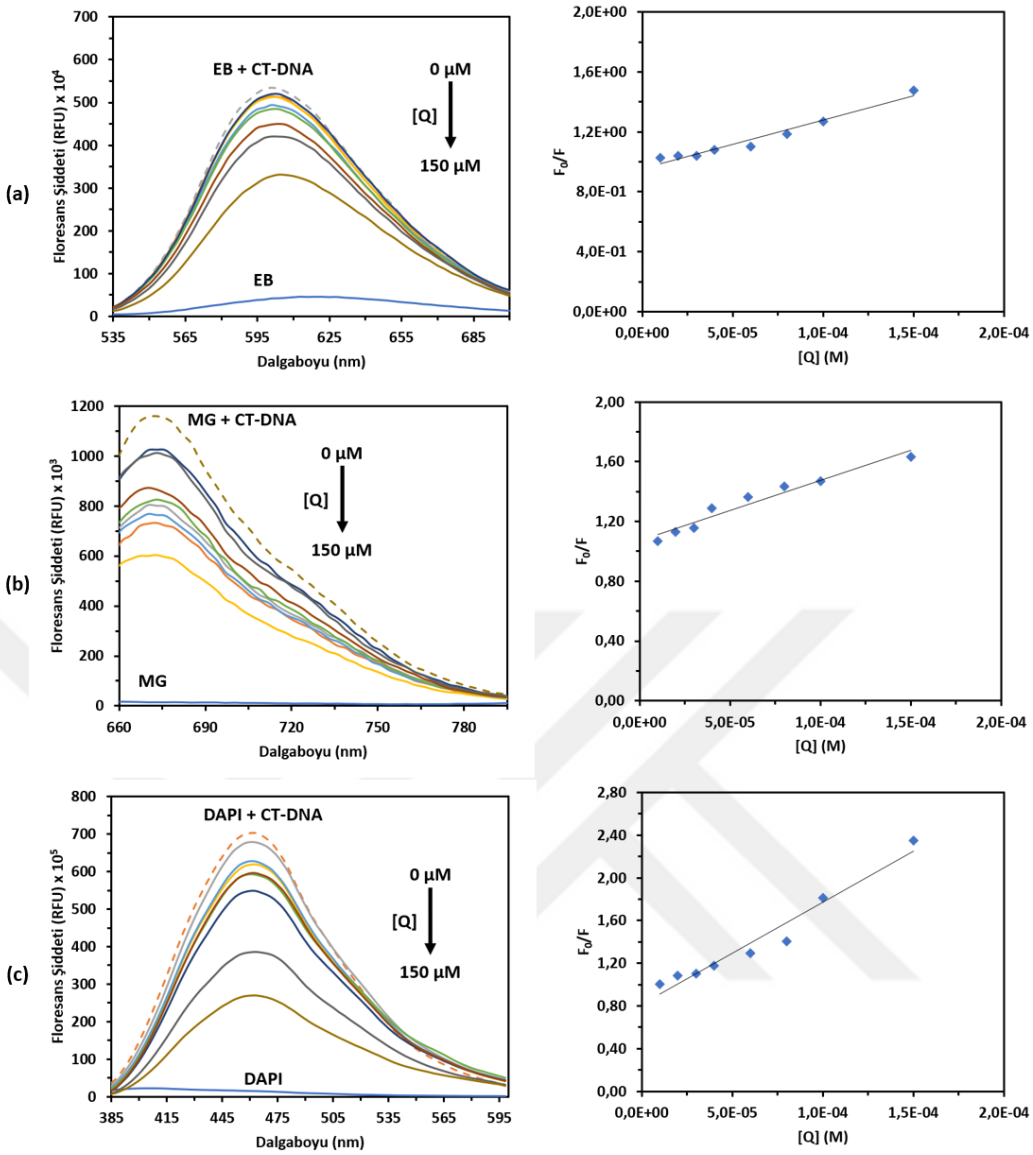
Ek 50. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin K_b hesabında kullanılan [DNA]'ya karşı $[DNA]/(\varepsilon_a-\varepsilon_f)$ grafikleri.



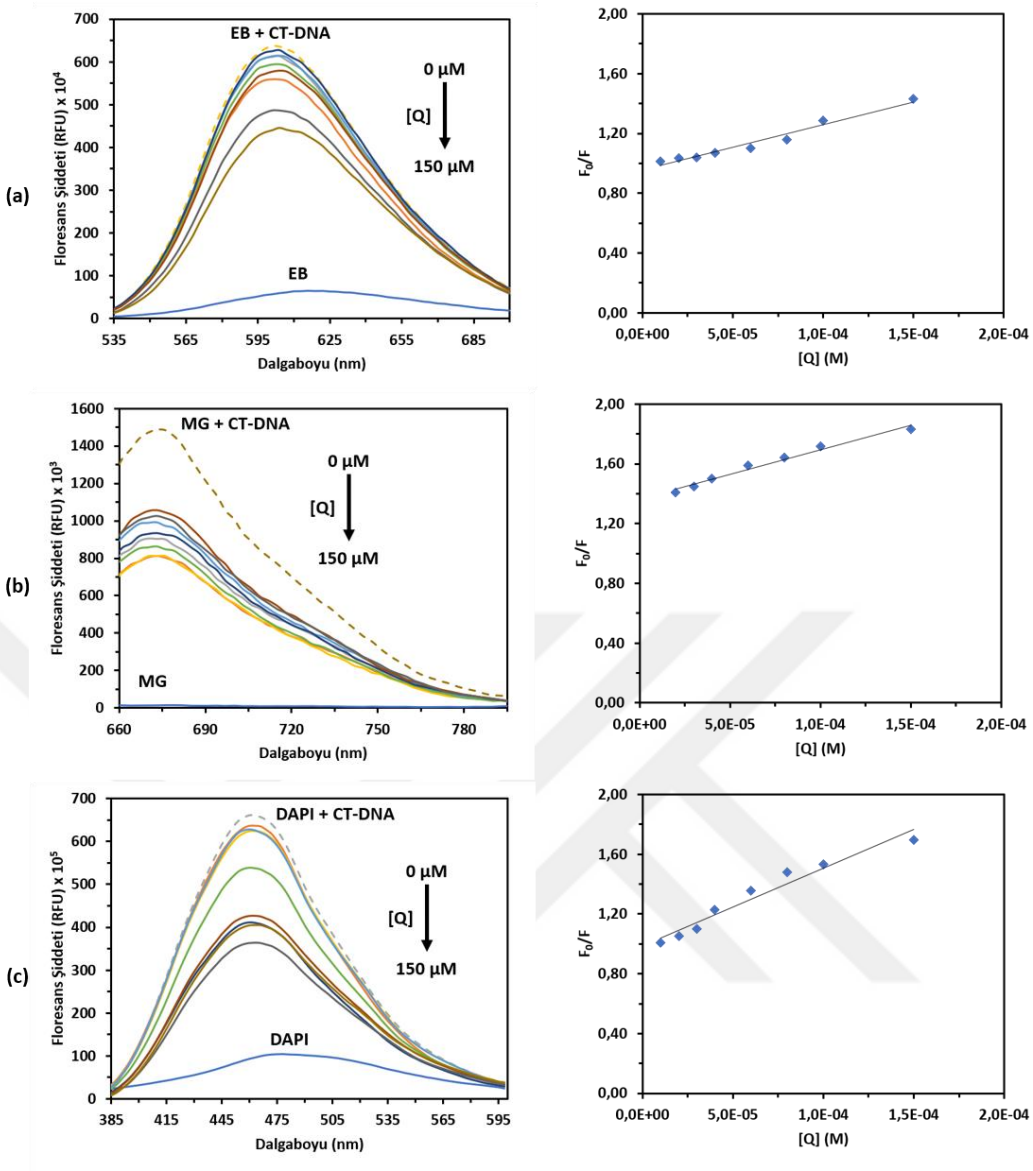
Ek 51. L^2 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



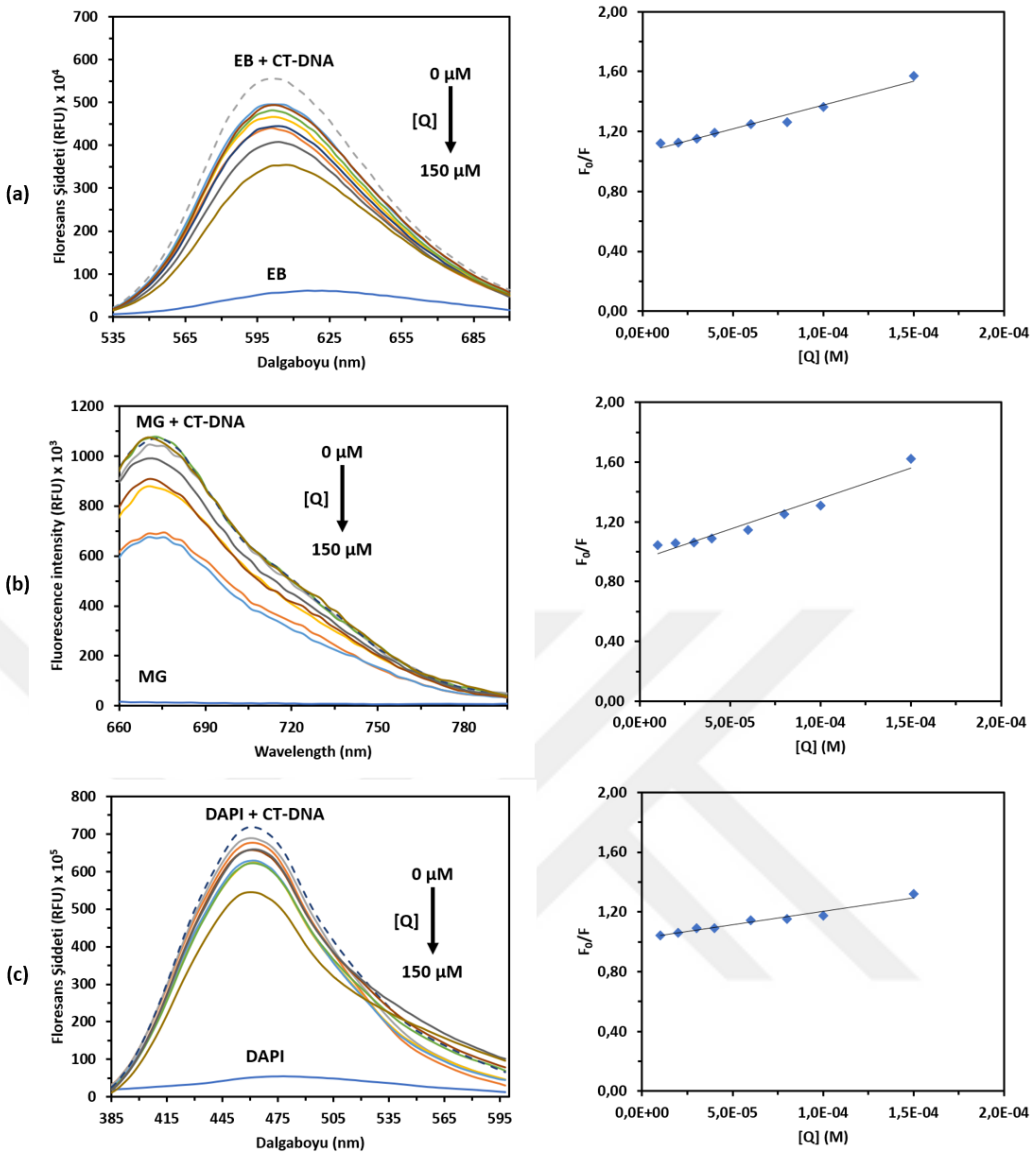
Ek 52. L^3 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



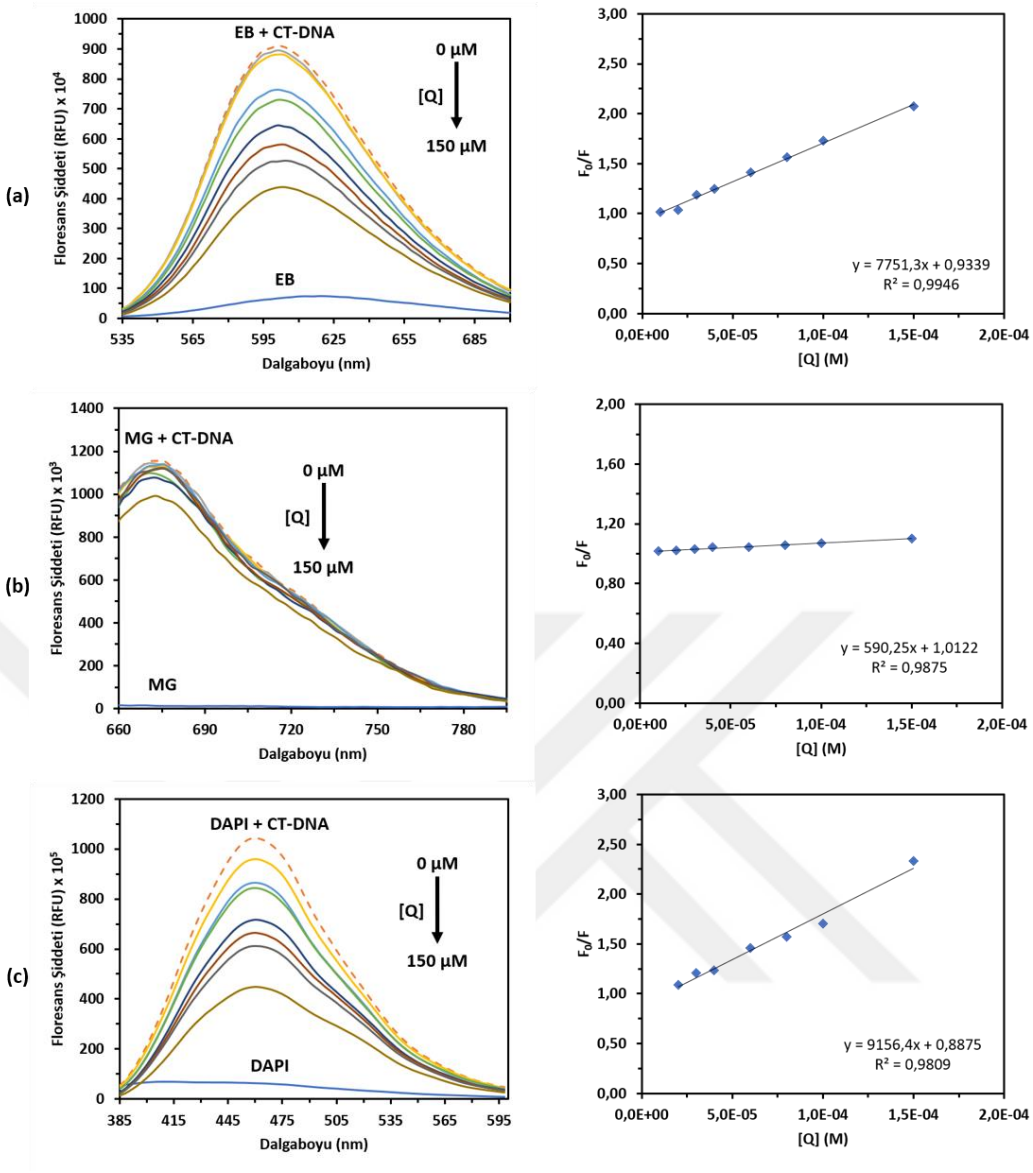
Ek 53. L^4 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



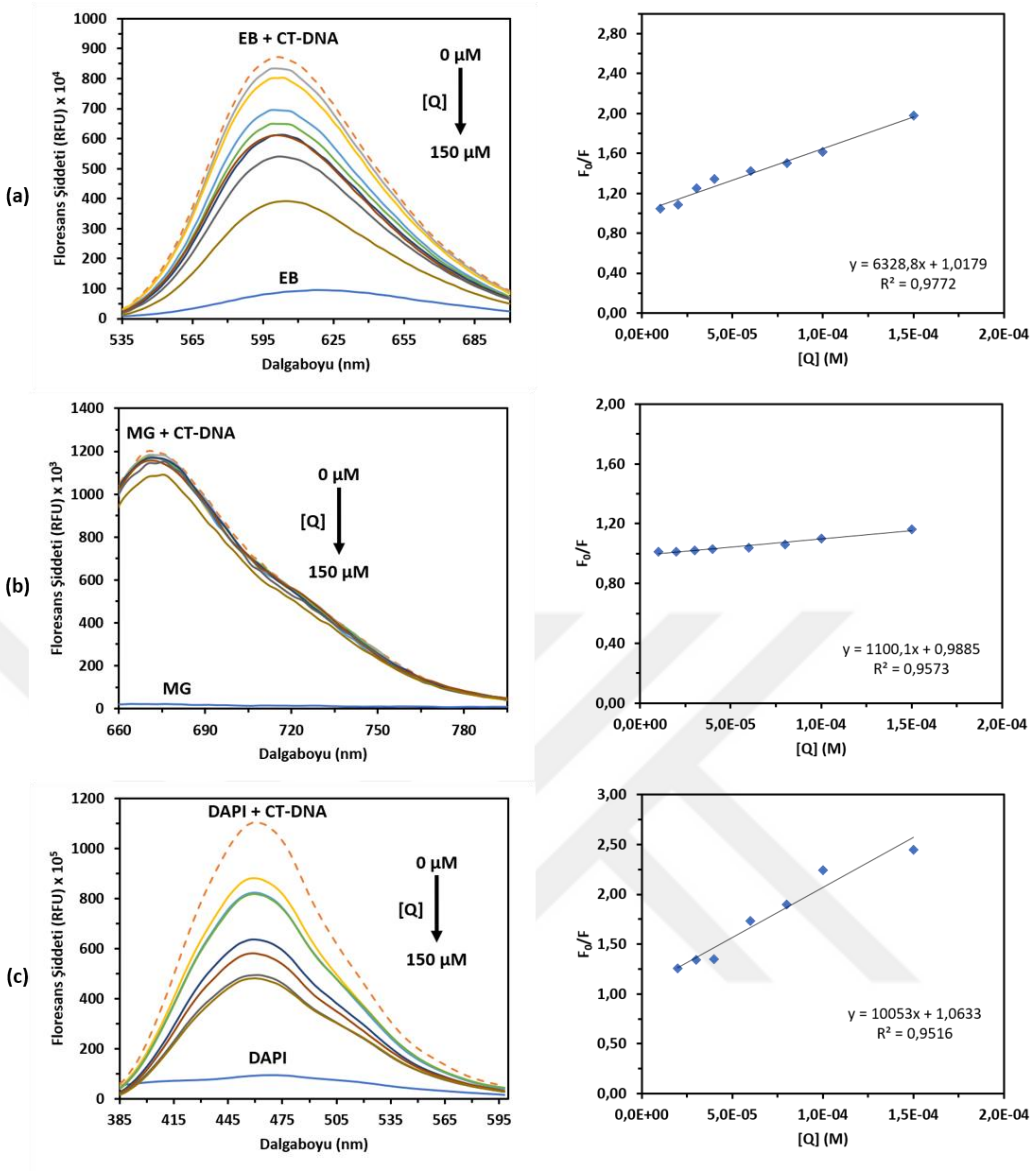
Ek 54. L^5 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



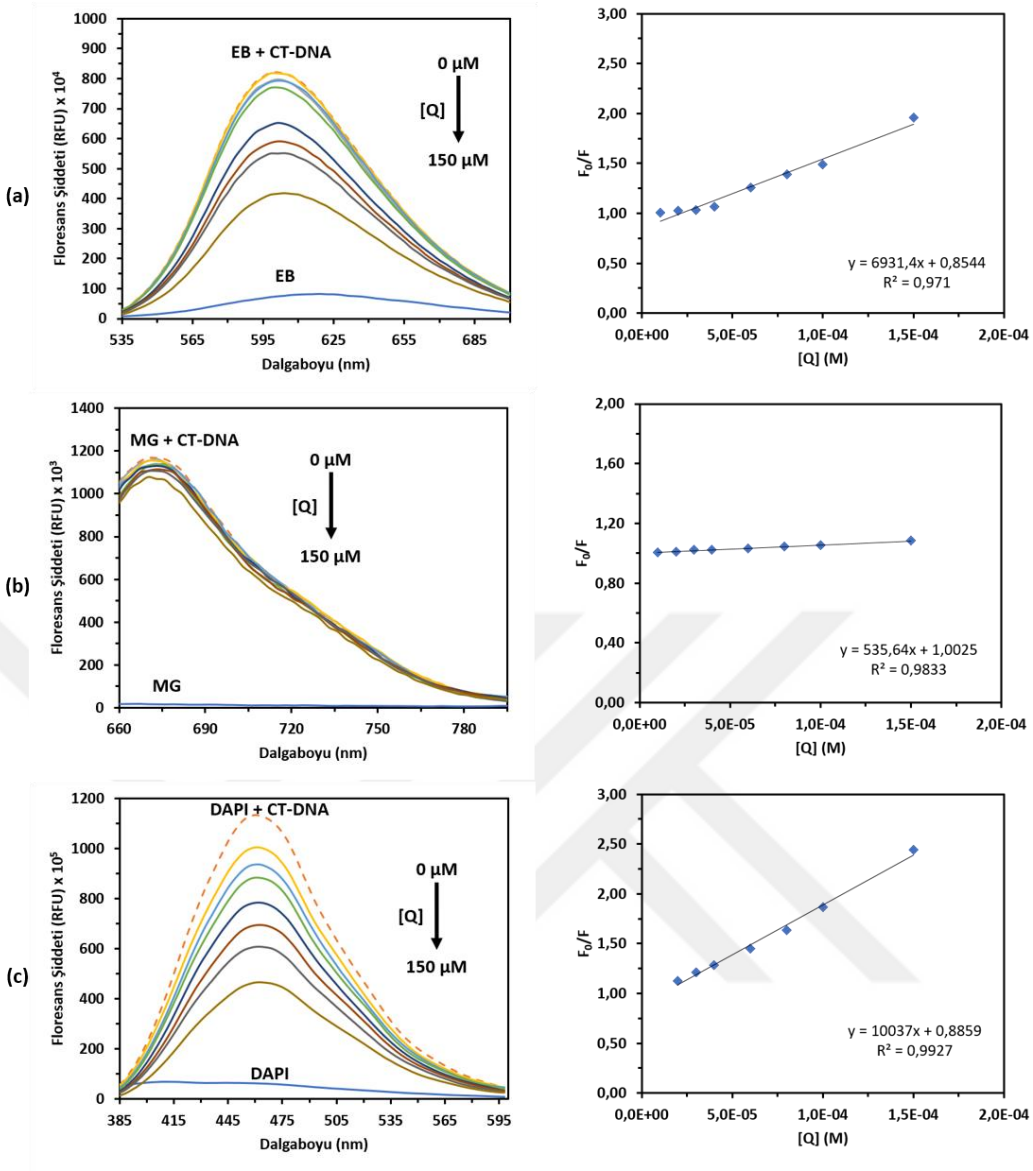
Ek 55. L^6 ligandının (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



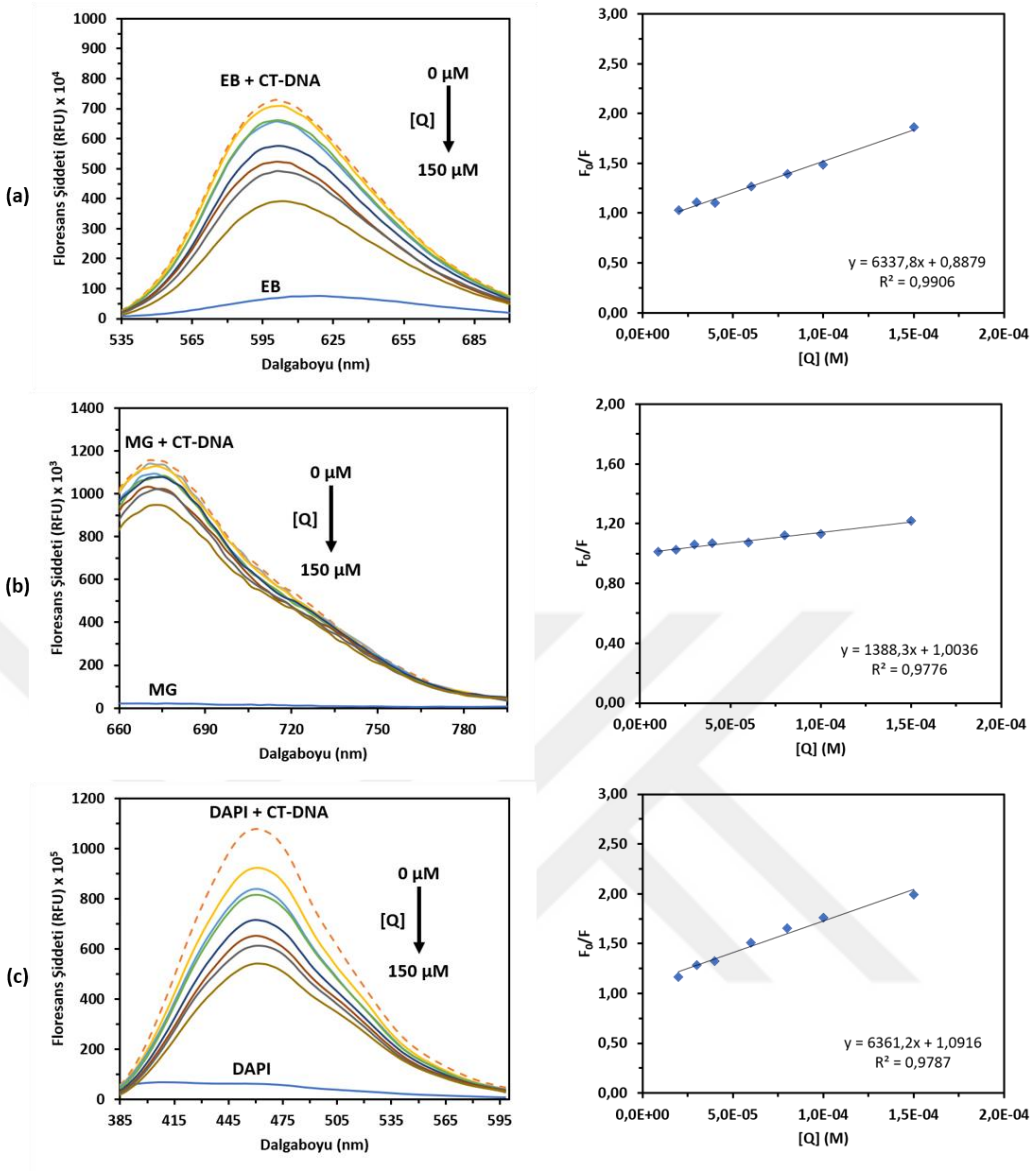
Ek 56. [Cu(L^2)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



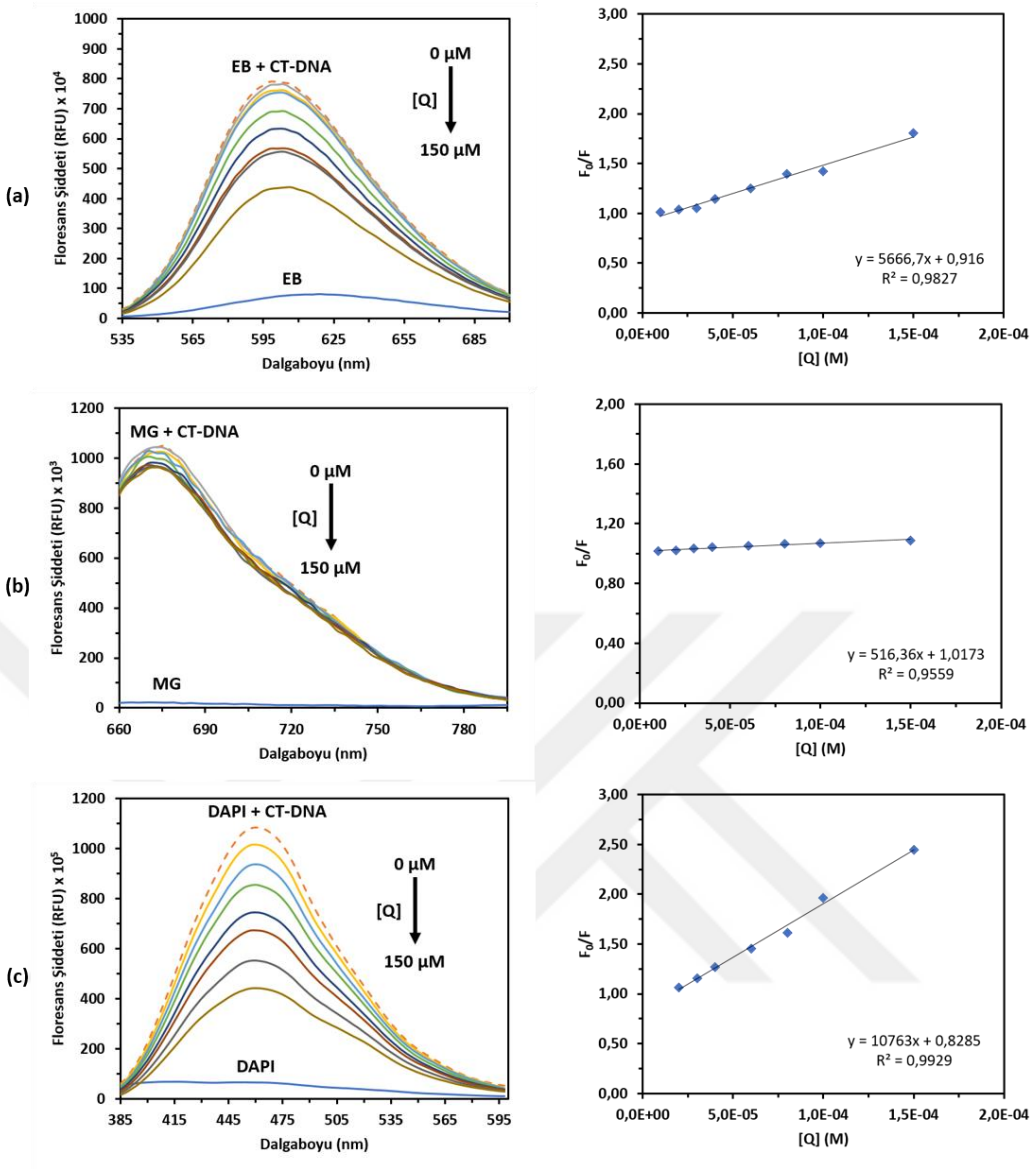
Ek 57. [Cu(L^3)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



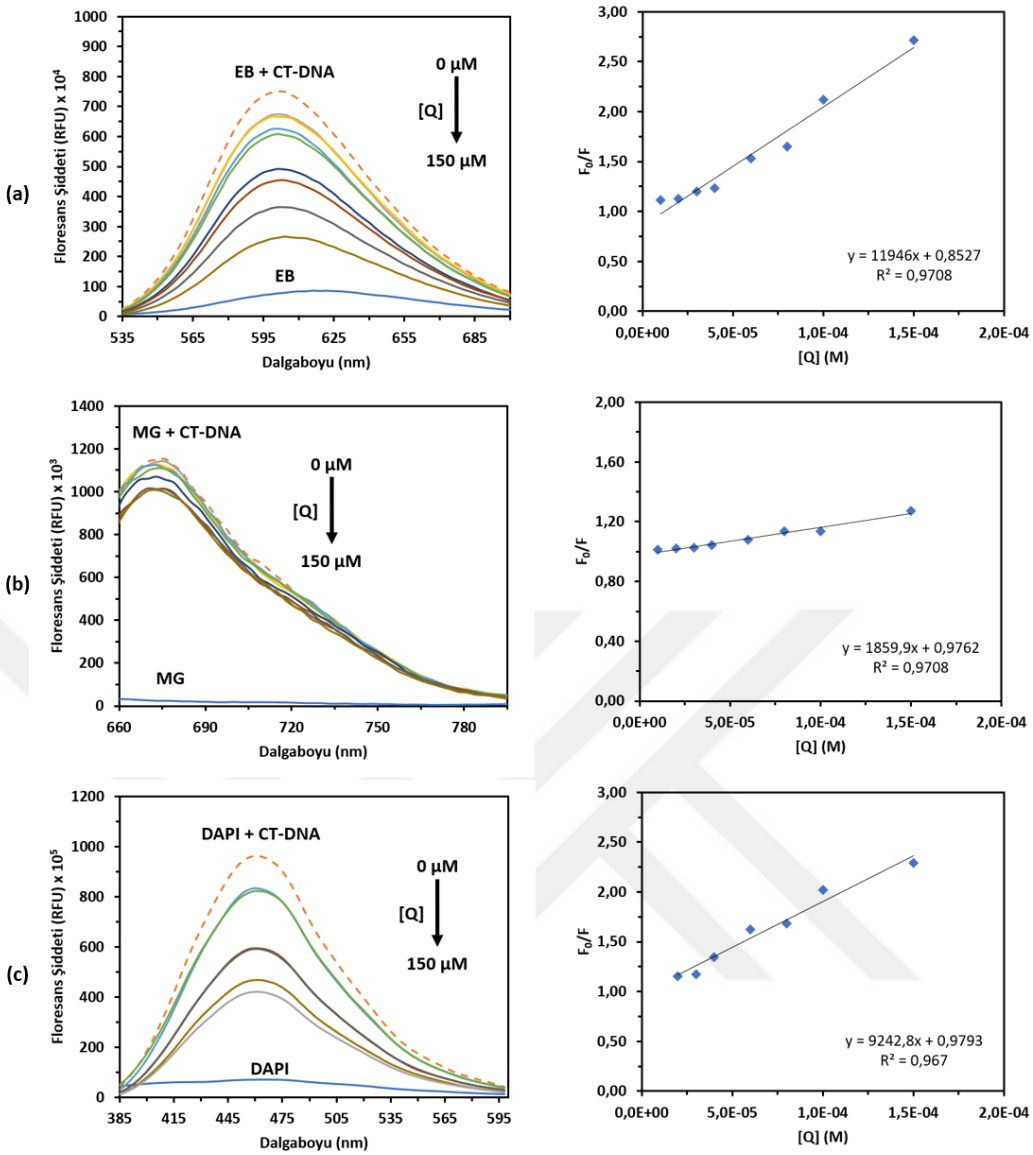
Ek 58. [Cu(L^4)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



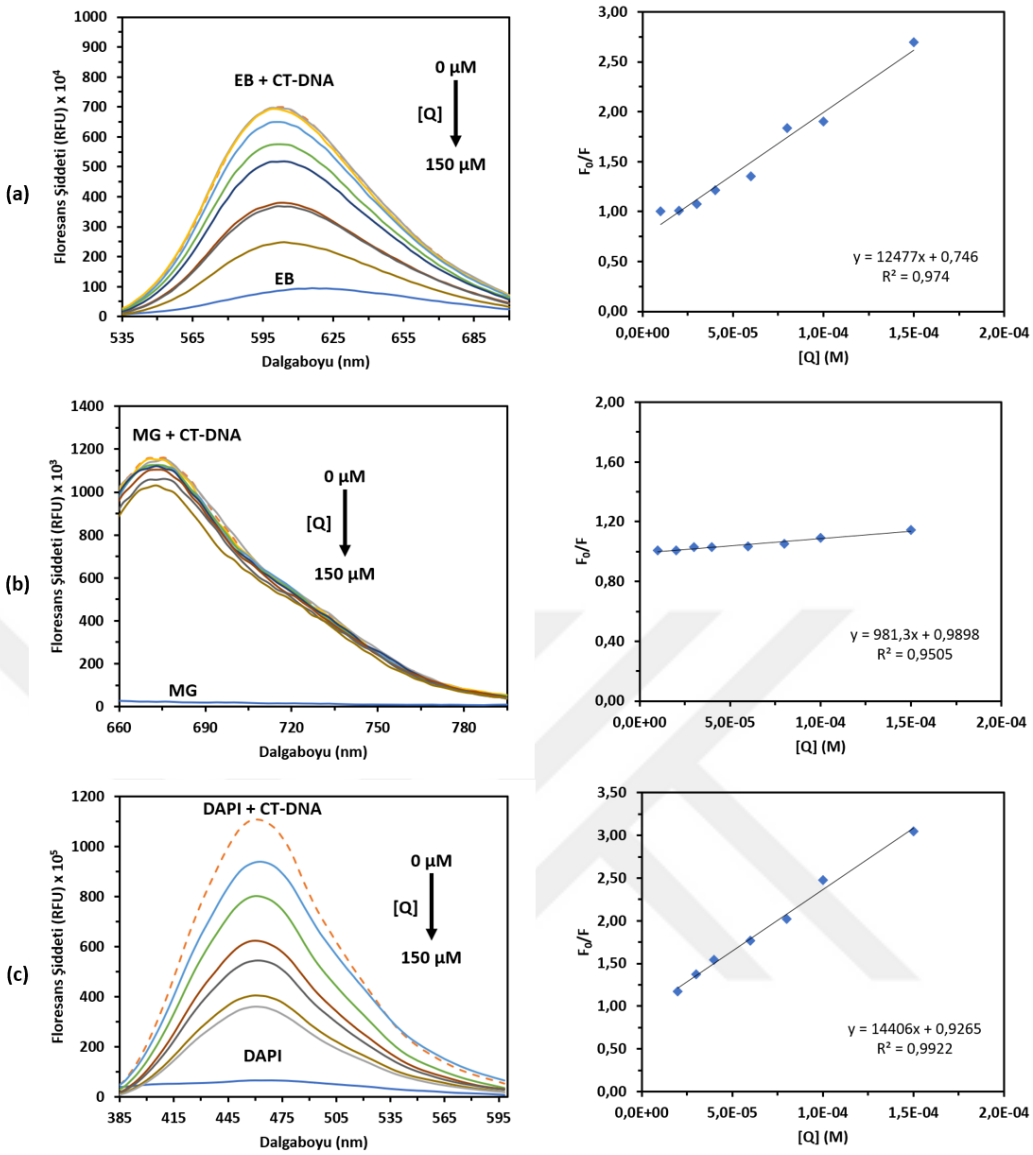
Ek 59. [Cu(L^5)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



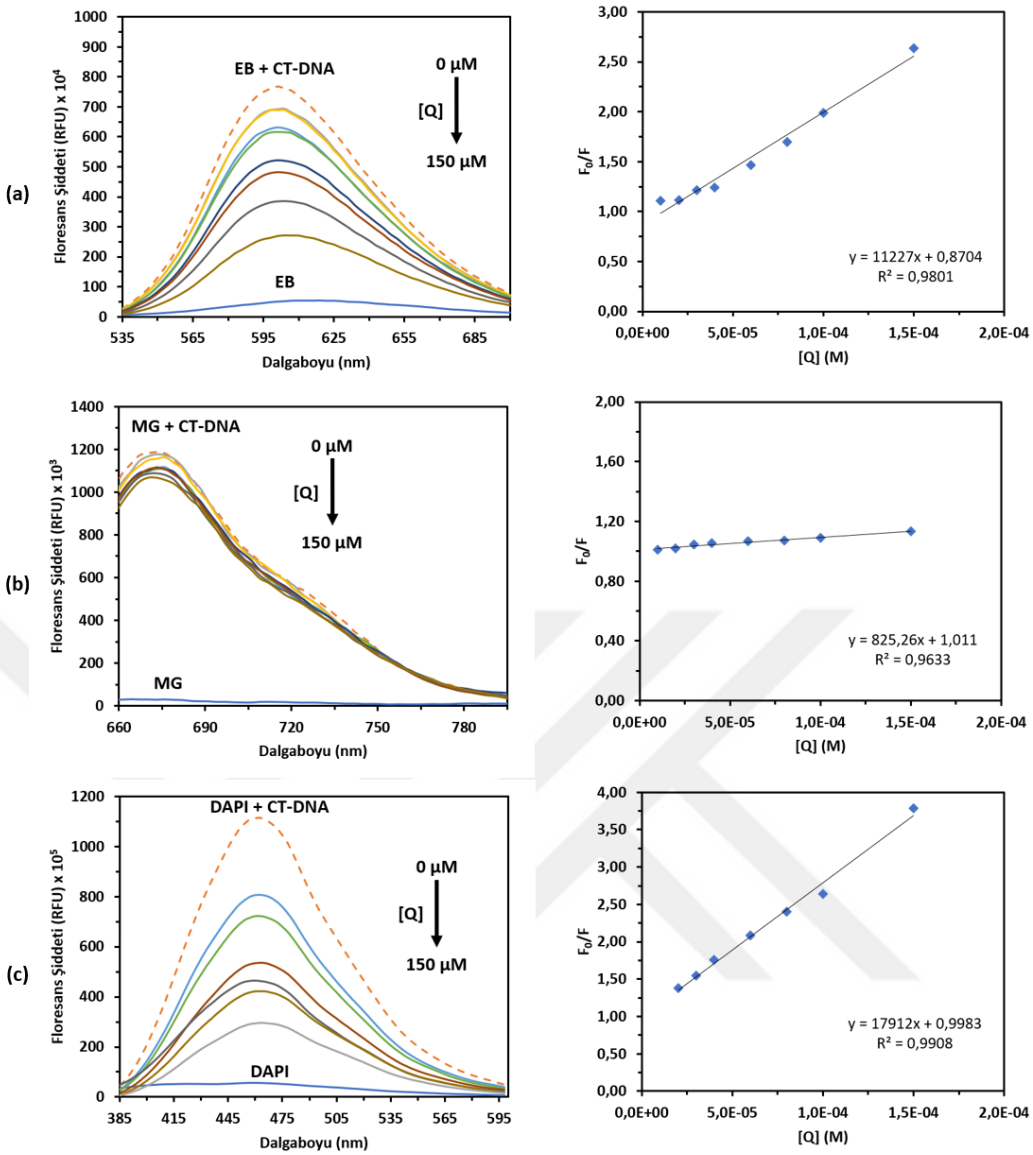
Ek 60. [Cu(L^6)OAc] kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



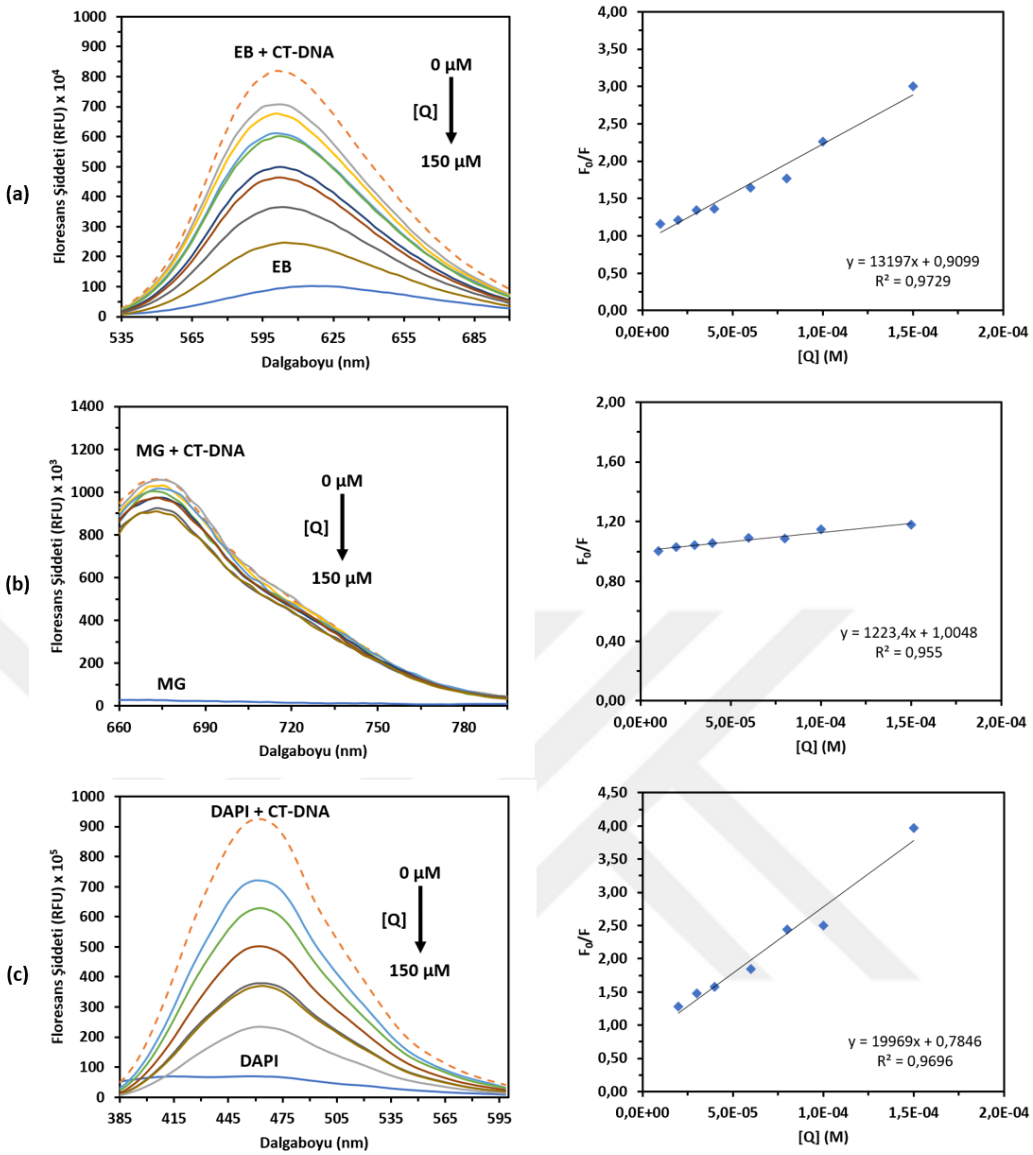
Ek 61. $[Co(L^2)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



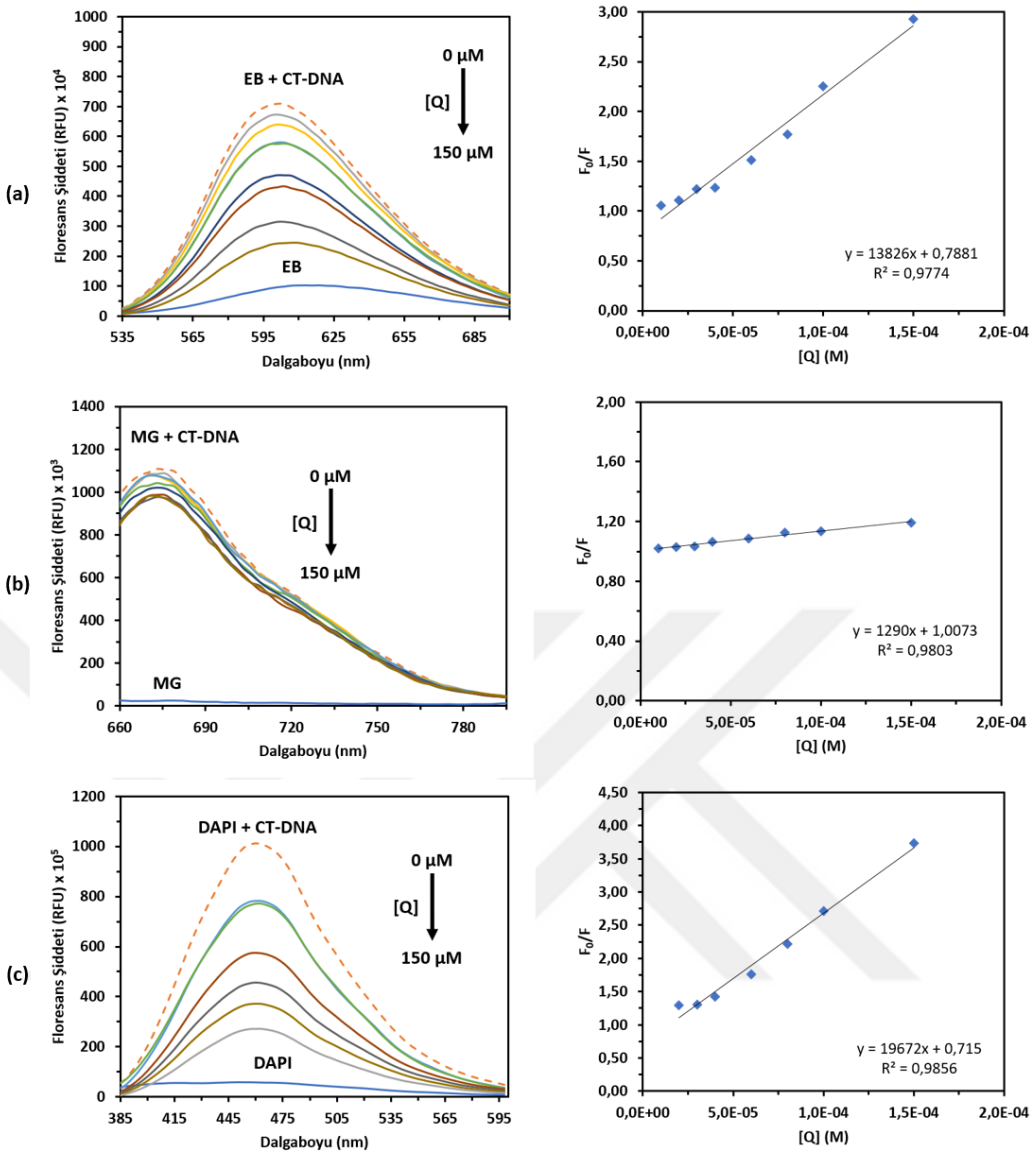
Ek 62. $[Co(L^3)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



Ek 63. $[Co(L^4)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



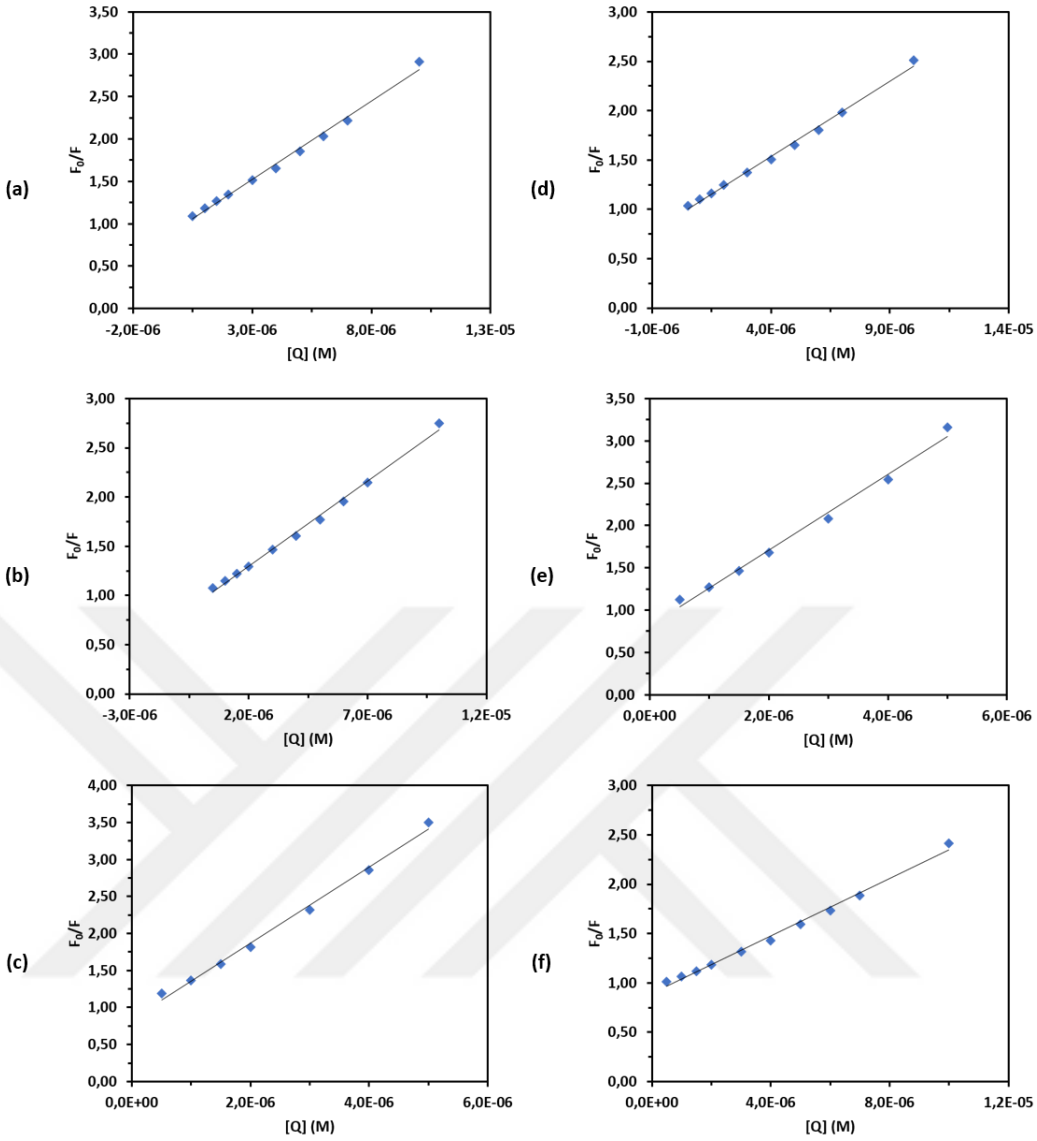
Ek 64. $[Co(L^5)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).



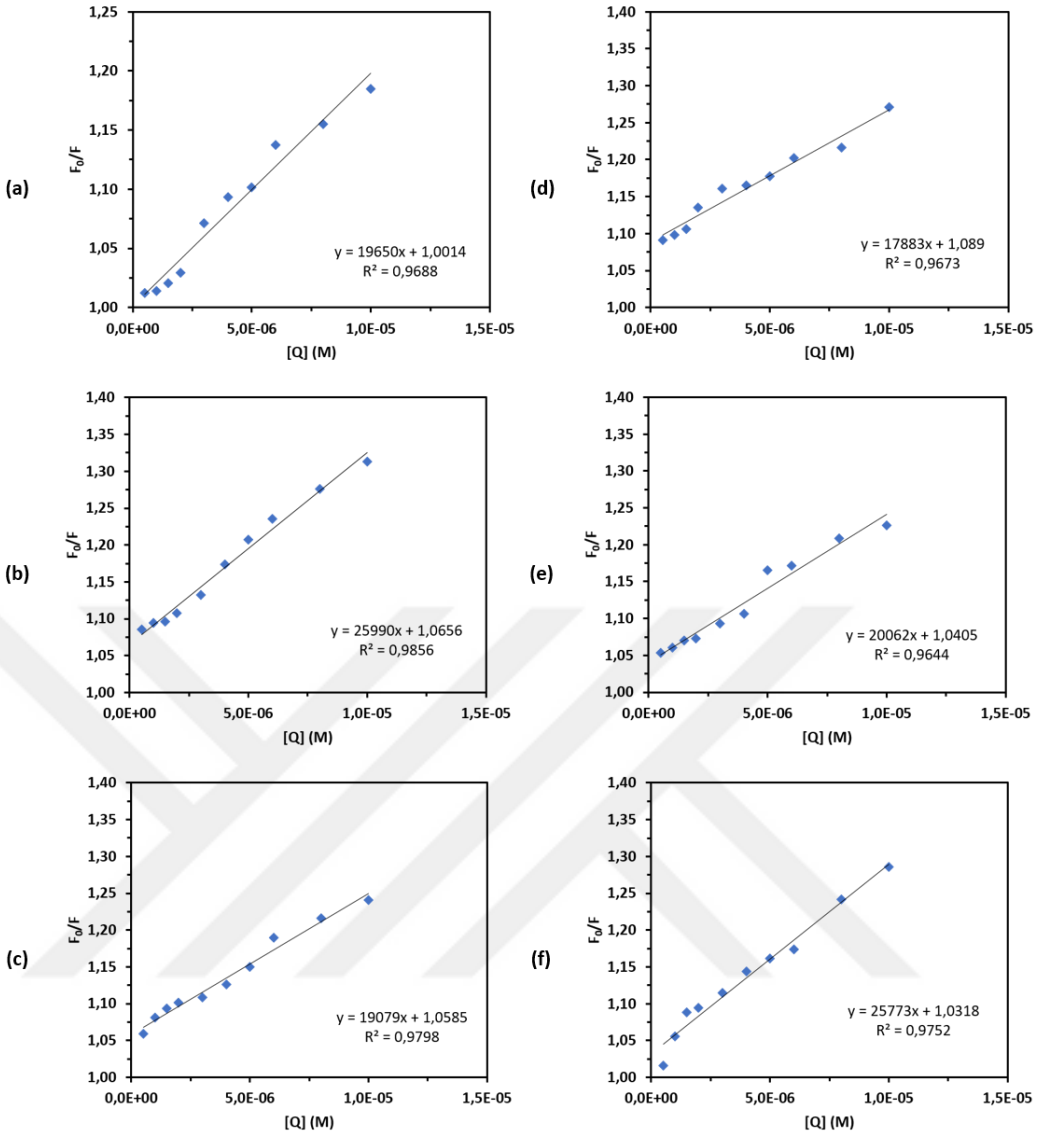
Ek 65. $[Co(L^6)_2]$ kompleksinin (a) EB, (b) MG ve (c) DAPI floresans yer değiştirme eğrileri (solda) ve K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F karşı [Q] grafiği (sağda).

Bileşik	$(\eta/\eta^0)1/3$
$\mathbf{L^1}$	1.52
$\mathbf{L^2}$	1.10
$\mathbf{L^3}$	2.15
$\mathbf{L^4}$	1.20
$\mathbf{L^5}$	1.43
$\mathbf{L^6}$	1.57
$\mathbf{[Co(L^1)_2]}$	1.55
$\mathbf{[Co(L^2)_2]}$	1.95
$\mathbf{[Co(L^3)_2]}$	1.52
$\mathbf{[Co(L^4)_2]}$	1.32
$\mathbf{[Co(L^5)_2]}$	1.42
$\mathbf{[Co(L^6)_2]}$	1.54
$\mathbf{[Cu(L^1)OAc]}$	1.72
$\mathbf{[Cu(L^2)OAc]}$	1.36
$\mathbf{[Cu(L^3)OAc]}$	1.51
$\mathbf{[Cu(L^4)OAc]}$	1.21
$\mathbf{[Cu(L^5)OAc]}$	1.35
$\mathbf{[Cu(L^6)OAc]}$	1.28
EB	2.80
DAPI	1.26

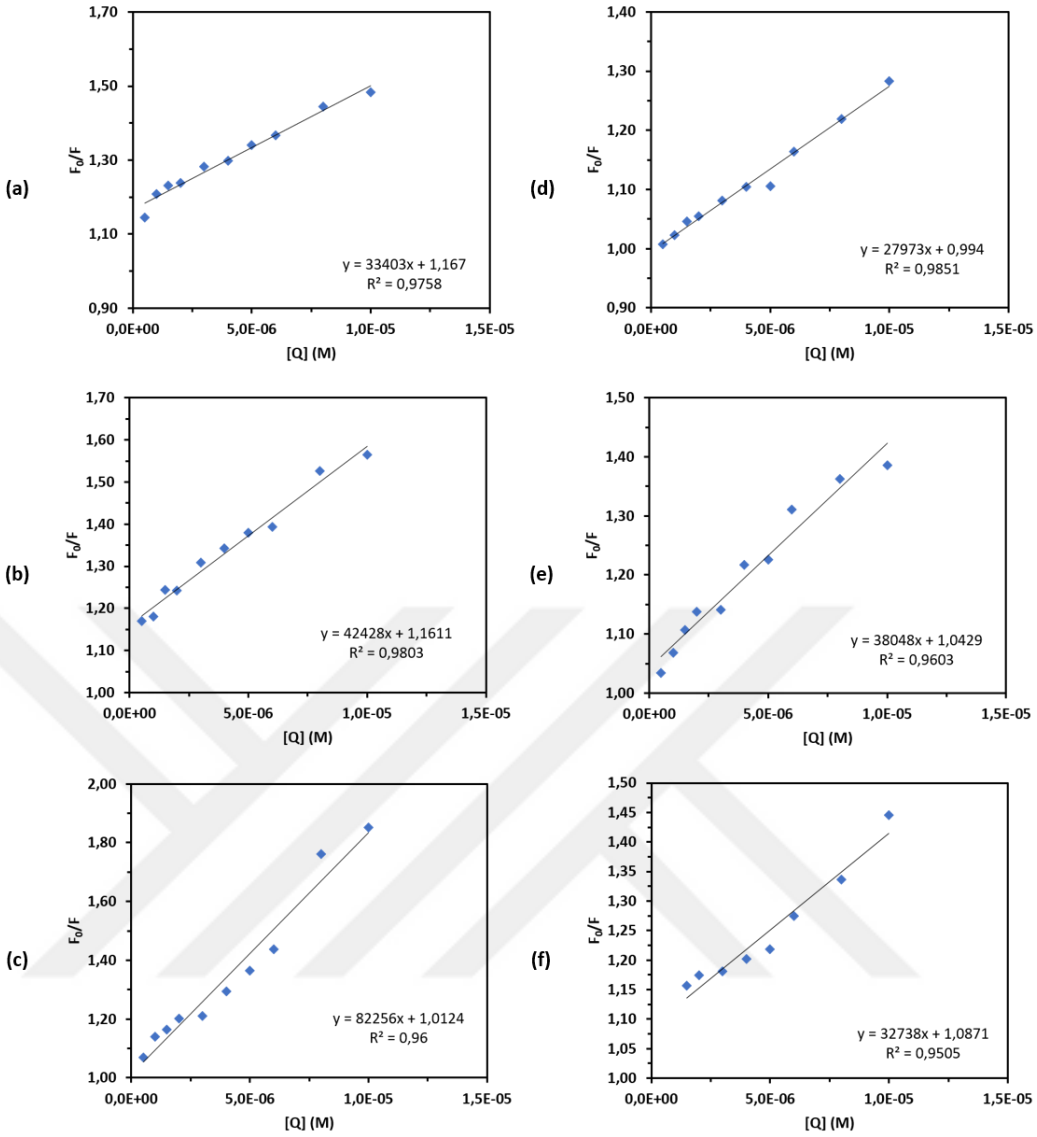
Ek 66. Bileşikler ile EB ve DAPI'nin maksimum konsantrasyonda $(\eta/\eta^0)^{1/3}$ değerleri



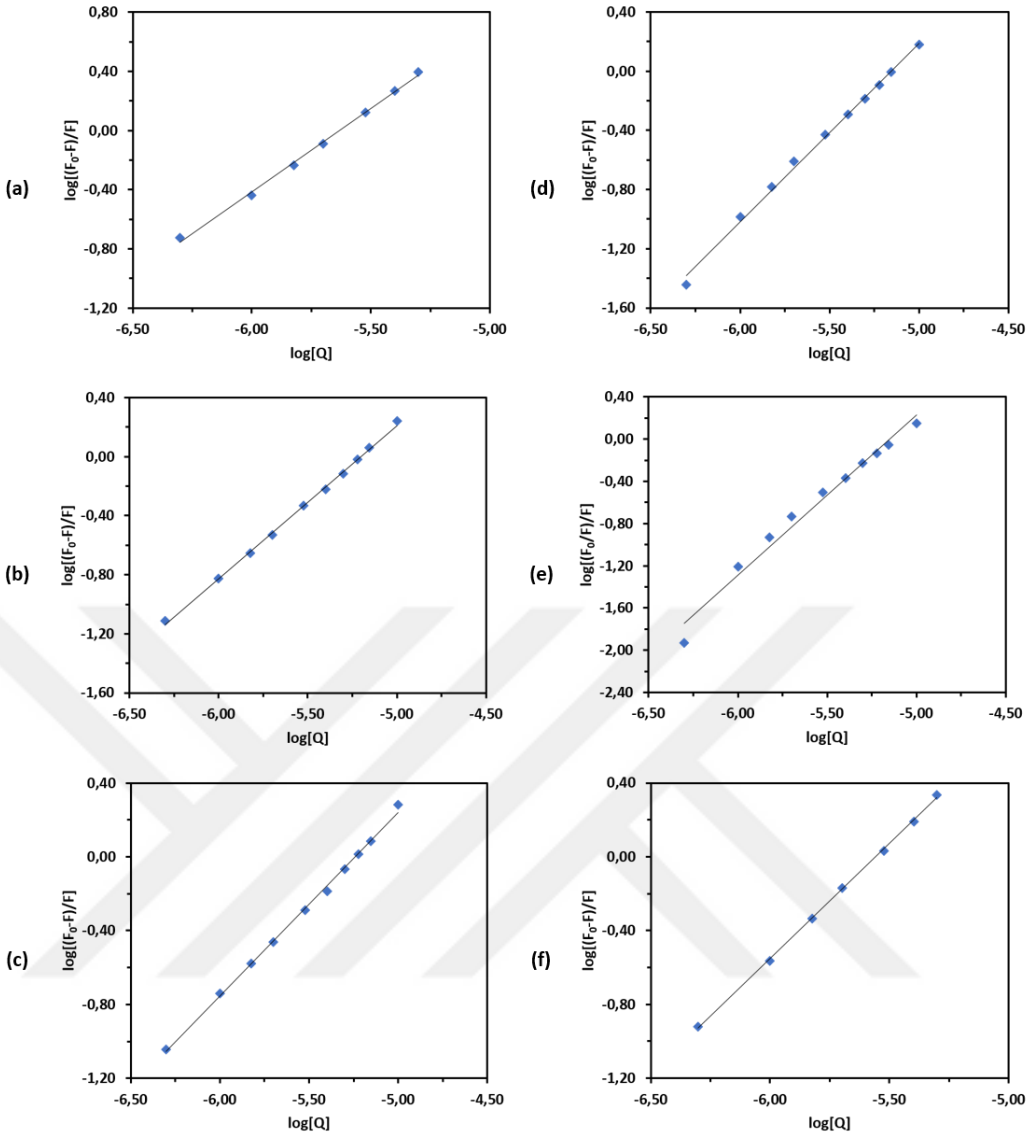
Ek 67. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri



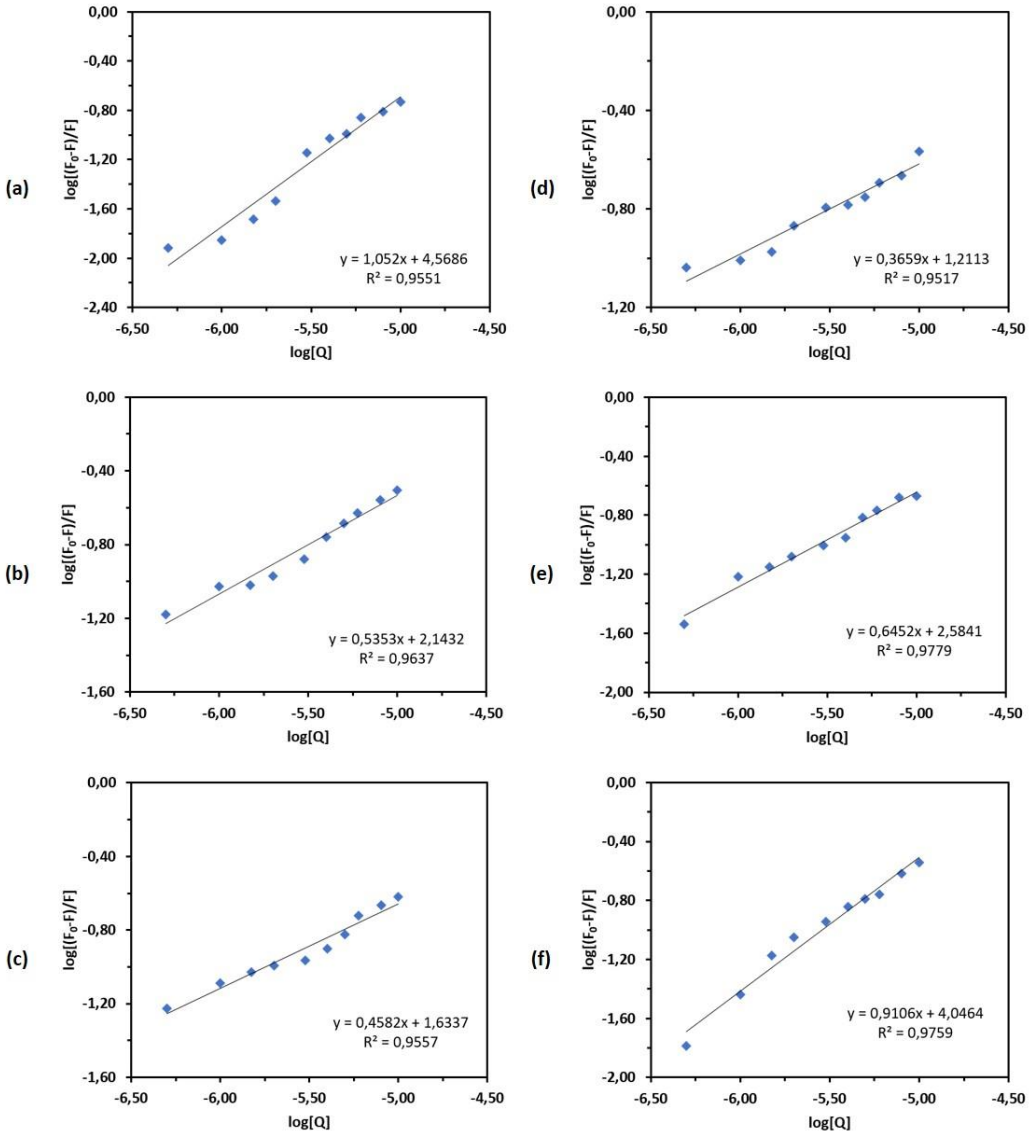
Ek 68. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri



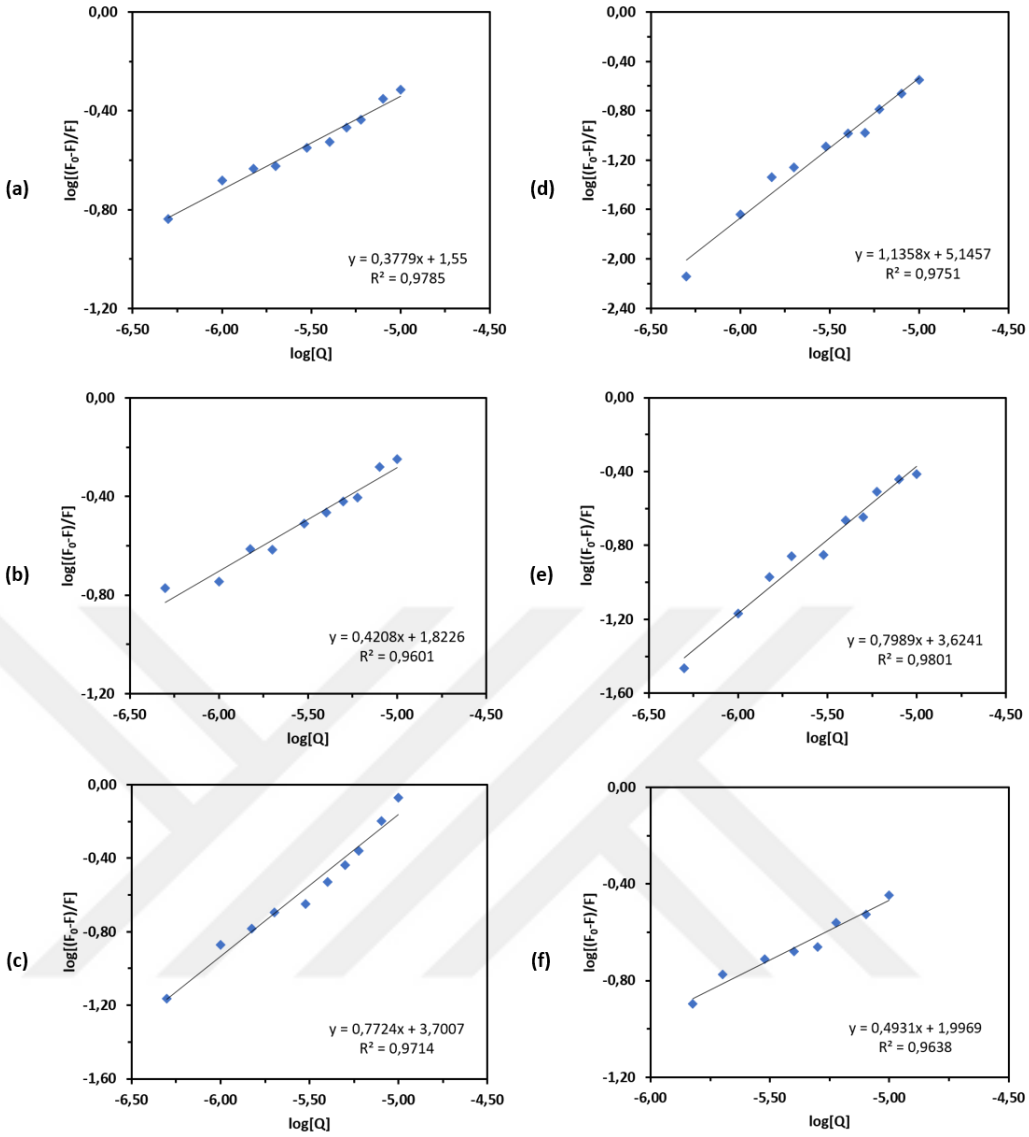
Ek 69. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin K_{sv} hesabında kullanılan F_0/F'in [Q]'e karşı çizilen doğrusal grafikleri



Ek 70. (a) L^1, (b) L^2, (c) L^3, (d) L^4, (e) L^5, (f) L^6 ligandlarının K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[$(F_0$-F)/F grafikleri



Ek 71. (a) [Cu(L^1)OAc], (b) [Cu(L^2)OAc], (c) [Cu(L^3)OAc], (d) [Cu(L^4)OAc], (e) [Cu(L^5)OAc], (f) [Cu(L^6)OAc] komplekslerinin K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[(F_0-F)/F grafikleri



Ek 72. (a) $[Co(L^1)_2]$, (b) $[Co(L^2)_2]$, (c) $[Co(L^3)_2]$, (d) $[Co(L^4)_2]$, (e) $[Co(L^5)_2]$, (f) $[Co(L^6)_2]$ komplekslerinin K_{bin} ve n hesabında kullanılan log[Q]'e karşılık log[(F_0-F)/F grafikleri

		IC_{50} (µM)			
	Süre (s)	**HEK-293**	**CACO-2**	**MDA-MB-231**	**LnCap**
L^1	**24**	57.15±0.59	58.61±0.37	35.04±0.54	19.76±0.25
	48	48.88±0.34	17.74±0.09	26.69±0.42	8.54±0.56
	72	21.01±0.37	11.77±0.09	22.53±0.72	3.22±0.14
L^2	**24**	119.6±0.63	75.24±0.13	72.58±0.71	64.38±0.29
	48	66.44±0.11	61.24±0.29	65.50±0.46	43.03±0.22
	72	64.14±0.37	49.70±0.20	45.86±0.14	33.09±0.40
L^3	**24**	45.56±0.70	72.91±0.23	27.51±0.48	33.16±0.79
	48	45.07±0.36	39.98±0.26	13.58±0.37	10.60±0.15
	72	16.31±0.70	4.10±0.05	4.51±0.16	7.51±0.21
L^4	**24**	40.58±0.23	23.22±0.08	18,80±0.01	18.60±0.03
	48	32.87±0.02	17.26±0.04	11,43±0.06	16.14±0.06
	72	27.25±0.03	9.33±0.03	11,01±0.02	14.03±0.04
L^5	**24**	34.29±0.07	28.81±0.05	43.85±0.04	23.12±0.05
	48	22.42±0.01	27.23±0.04	29.02±0.08	22.24±0.,09
	72	14.13±0.12	14.95±0.12	22.15±0.11	18.08±0.07
L^6	**24**	26.21±0.11	21.11±0.01	42.66±0.01	19.18±0.03
	48	22.10±0.03	18.11±0.08	24.43±0.04	18.73±0.01
	72	19.42±0.06	18.90±0.03	19.6±0.14	15.73±0.09
Cisplatin	**24**	18.62 ± 0.09	48.92±0.34	8.43 ± 0.01	26.05 ± 0.58
	48	4.70 ± 0.01	32.69±0.87	2.19±0.02	25.95±0.48
	72	2.43 ± 0.01	12.5±0.89	1.78 ± 0.01	10.33 ± 0.28
Etoposit	**24**	110.29±0.16	76.27±0,34	85.40±0.74	81.47±0.62
	48	59.2±0.32	53.81±0.17	63.17±0.05	62.02±0,61
	72	51.62±0.48	17.52±0.26	24.33±0.44	20.79±0.08

Ek 73. Schiff bazı ligandların HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri

		IC_{50} (μM)			
	Süre (s)	**HEK-293**	**CACO-2**	**MDA-MB-231**	**LnCap**
[Cu(L^1)OAc]	**24**	14.88±0.08	11.14±0.05	26.65±0.19	10.00±0.003
	48	9.83±0.01	9.6±0.03	16.09±0.07	5.63±0.01
	72	6.95±0.002	8.35±0.02	10.4±0.08	4.85±0.02
[Cu(L^2)OAc]	**24**	36.17±0.18	22.48±0.08	29.75±0.38	14.56±0.07
	48	20.79±0.02	17.65±0.05	13.83±0.01	8.75±0.02
	72	18.23±0.04	16.27±0.003	5.86±0.005	6.28±0.02
[Cu(L^3)OAc]	**24**	23.94±0.12	16.4±0.02	32.96±0.03	10.00±0.04
	48	21.35±0.03	15.73±0.04	16.99±0.08	9.6±0.05
	72	17.97±0.02	11.79±0.07	8.15±0.06	8.39±0.03
[Cu(L^4)OAc]	**24**	17.8±0.03	14.11±0.03	63.1±0.08	16.82±0.02
	48	15.37±0.01	9.96±0.3	49.28±0.17	14.34±0.2
	72	15.05±0.1	7.56±0.03	46.23±0.03	11.4±0.07
[Cu(L^5)OAc]	**24**	34.35±0.05	20.42±0.1	43.34±0.08	10.77±0.15
	48	16.38±0.02	17.73±0.03	37.16±0.12	9.96±0.001
	72	15.76±0.03	14.17±0.02	16.35±0.3	6.96±0.03
[Cu(L^6)OAc]	**24**	19.65±0.03	15.85±0.04	76.83±0.31	17.44±0.06
	48	17.25±0.01	13.62±0.08	73.1±0.08	15.81±0.06
	72	15.88±0.008	5.27±0.04	54.49±0.11	11.33±0.01
Cisplatin	**24**	18.62 ± 0.09	48.92±0.34	8.43 ± 0.01	26.05 ± 0.58
	48	4.70 ± 0.01	32.69±0.87	2.19±0.02	25.95±0.48
	72	2.43 ± 0.01	12.5±0.89	1.78 ± 0.01	10.33 ± 0.28
Etoposit	**24**	110.29±0.16	76.27±0.34	85.40±0.74	81.47±0.62
	48	59.2±0.32	53.81±0.17	63.17±0.05	62.02±0.61
	72	51.62±0.48	17.52±0.26	24.33±0.44	20.79±0.08

Ek 74. Cu(II) komplekslerinin HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri

		IC_{50} (µM)			
	Süre (s)	**HEK-293**	**CACO-2**	**MDA-MB-231**	**LnCap**
$[Co(L^1)_2]$	**24**	>200	>200	>200	>200
	48	>200	>200	>200	>200
	72	153.96±0.41	151.73±0.31	>200	157.13±0.19
$[Co(L^2)_2]$	**24**	>200	>200	>200	>200
	48	>200	>200	>200	178.87±0.39
	72	142.57±0.45	115.95±0.37	>200	139.03±0.42
$[Co(L^3)_2]$	**24**	>200	168.58±0.32	162.93±0.47	172.05±0.5
	48	>200	130.96±0.4	122.38±0.18	79.73±0.67
	72	41.45±0.25	48.73±0.05	81.37±0.5	67.98±0.17
$[Co(L^4)_2]$	**24**	>200	>200	>200	>200
	48	>200	151.63±0.47	167.25±0.34	71.5±0.52
	72	159.25±0.42	124.49±0.44	163.2±0.17	58.04±0.13
$[Co(L^5)_2]$	**24**	>200	165.28±0.25	197.86±0.63	104.67±0.51
	48	>200	150.76±0.27	111.7±0.22	15.76±0.4
	72	81.2±0.4	55.03±0.25	97.43±0.14	9.56±0.62
$[Co(L^6)_2]$	**24**	>200	198.33±0.49	>200	77.45±0.48
	48	>200	46.22±0.46	163.29±0.11	13.99±0.1
	72	38.95±0.2	45.38±0.3	84.18±0.13	9.23±0.3
Cisplatin	**24**	18.62 ± 0.09	48.92±0.34	8.43 ± 0.01	26.05 ± 0.58
	48	4.70 ± 0.01	32.69±0.87	2.19±0.02	25.95±0.48
	72	2.43 ± 0.01	12.5±0.89	1.78 ± 0.01	10.33 ± 0.28
Etoposit	**24**	110.29±0.16	76.27±0.34	85.40±0.74	81.47±0.62
	48	59.2±0.32	53.81±0,17	63.17±0.05	62.02±0,61
	72	51.62±0.48	17.52±0.26	24.33±0.44	20.79±0.08

Ek 75. Co(II) komplekslerinin HEK-293, CaCO2, MDA-MB-231, LnCap hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : T**** G******

Uyruk : T.C.

Doğum Yeri : İ*******

Medeni Hali : E***

Telefon : 0*** *** ** **

E-posta : t**********@y*****.com

Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Nevzat Ayaz Lisesi (Ümraniye-İstanbul)	2006
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2014

Yabancı Dil(ler)

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

Yayınlar

Hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler (SCIE)

8) Kıncal, S., Topkaya, C., Göktürk, T., Hökelek, T., & Güp, R. (2023). Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis and Interaction Energy and Energy Framework Studies of Novel Hydrazone Derivative Containing Barbituric Acid Moiety. *Journal of Chemical Crystallography*. 53(1), 81-92. https://doi.org/10.1007/s10870-022-00945-1

7) Topkaya, C., Aslan, S., Hökelek, T., Göktürk, T., Kıncal, S., Altuntaş, D. B., & Güp, R. (2022). Syntheses, Crystal Structures, Hirshfeld Surface Analyses and Electrochemical Etoposide/Camptotechin Sensor Applications of Acetaldehyde

Oxime Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1265, 133339. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133339

6) Topkaya, C., Göktürk, T., Hökelek, T., Sakallı Çetin, E., Kıncal, S., & Güp, R (2022). In vitro DNA Interaction, Topoisomerase I/II Inhibition and Cytotoxic Properties of Polymeric Copper(II) Complex Bridged with Perchlorate Ion Containing N4-type Schiff Base Ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1266, 133453. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133453

5) Göktürk, T., Topkaya, C., Sakallı Çetin, E., & Güp, R. (2022). New trinuclear nickel(II) complexes as potential topoisomerase I/IIα inhibitors: in vitro DNA binding, cleavage and cytotoxicity against human cancer cell lines. *Chemical Papers*, 76, 2093-2109. https://doi.org/10.1007/s11696-021-02005-y

4) Göktürk, T., Hökelek, T., & Güp, R. (2021). Synthesis, Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of Ethyl 4-(4-(2-Bromoethyl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) benzoate. *Crystallography Reports*, 66(6), 977-984. https://doi.org/10.1134/S1063774521060109

3) Şengül, E. E., Göktürk, T., Topkaya, C. G., & Gup, R. (2020). Synthesis, characterization and dna interaction of Cu (II) complexes with hydrazone-Schiff base ligands bearing alkyl quaternary ammonium salts. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 65(2), 4754-4758. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072020000204754

2) Elif, E. Ş., Topkaya, C. G., Göktürk, T., & Gup, R. (2020). Synthesis and Characterization of Copper (II) Complexes with Aroylhydrazone Ligands Containing Quaternary Ammonium Salts: in Vitro DNA Binding and Nuclease Activity. *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*, 36(7), 1333-1343. Doi: 10.11862/CJIC.2020.149

1) Kıvrak, Ş., Göktürk, T., Kaya, E., Karababa, E. & Kıvrak İ. (2019). Investigation of phenolic profiles and antioxidant activities of some Salvia species commonly grown in Southwest Anatolia using UPLC-ESI-MS/MS. *Food Science and Technology*, 39, 423-431. doi: 10.1590/fst.32017

Hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler (diğer uluslararası)

4) Kıvrak, Ş. & Göktürk, T. (2017). Pesticide Analysis and Method Validation with GC/MSD Instrument in Environmental Water Samples. *Nevşehir Journal of Science and Technology*, 6, 407-414. doi: 10.17100/nevbiltek.321723

3) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak İ. (2017). Determination of Phenolic Composition of Tilia tomentosa Flowers Using UPLC-ESI-MS/MS. *International Journal of Secondary Metabolite*, 4 (3, Special Issue 1), 249-256. doi: 10.21448/ijsm.371721

2) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak İ. (2017). Assessment of Volatile Oil Composition, Phenolics and Antioxidant Activity of Bay (Laurus nobilis) Leaf and Usage in Cosmetic Applications. *International Journal of Secondary Metabolite*, 4(2), 148-161., doi:10.21448/ijsm.323800

1) Demir, N., Göktürk, T. & Akçay, O. (2014). Bazı Kozmetik Ürünlerde Ağır Metal (Pb, Cd) Tayini. *SDU Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 9(2), 194-200.

Proje deneyimi

Devam eden projelerde alınan görevler

3) Araştırmacı, "Barbiturik Asit Temelli Yeni Sülfonamid Ligandları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve In Vitro Biyolojik Aktivitelerin Incelenmesi" (2023-devam ediyor), *TÜBİTAK-1001 Destekli Proje* No: 222Z024, Bütçe: 1.249.000,00 TL

2) Yürütücü, "1,2,3-triazol Grubu Taşıyan Yeni Schiff Bazı Ligandların Pt(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA/BSA Etkileşimlerinin, Topoizomeraz II-alfa Inhibisyonlarının ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması" (2022-devam ediyor), *TÜBİTAK-1002 Destekli Proje* No: 221Z158, Bütçe: 44.851,21 TL

1) Danışman, "Cu(I) katalizli klik reaksiyonu ile yeni 1,2,3-triazol bileşiklerin sentez, karakterizasyonu ve ADMET (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite) özelliklerinin in-silico araştırılması" (2022-2023), *TÜBİTAK-2209-A Destekli Proje* No: 1919B012205662, Bütçe: 6.000,00 TL

Tamamlanmış projelerde alınan görevler

7) Araştırmacı, "Pirimidin Grubu İçeren Topoizomeraz II İnhibitörü Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu" (2021-2022), *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi BAP Destekli Proje* No: 21/125/05/1, Bütçe: 9.786,60 TL

6) Danışman, "İsatin Taşıyan Schiff Bazı Ligandların Ni(II), Cu(II), Zn(II) ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA ve BSA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması" (2021-2022), *TÜBİTAK-2209-A Destekli Proje* No: 1919B012101311, Bütçe: 4.000,00 TL

5) Danışman, "İsatin-Barbiturik Asit Türevi Hibrit Moleküllerin Cu(II) Ve Zn(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA ve BSA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması" (2021-2022), *TÜBİTAK-2209-A Destekli Proje* No: 1919B012101682, Bütçe: 4.000,00 TL

4) Bursiyer, "Bis(oksim) ve Bis(dioksim) temelli topoizomeraz I ve II inhibitörü geçiş metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu: In vitro DNA bağlanma, nükleaz aktivite ve çeşitli insan kanser hücrelerine karşı sitotoksisiteleri" (2016-2019), *TÜBİTAK-1001 Destekli Proje* No: 215Z236. Bütçe: 379.451,00 TL

3) Araştırmacı, "Tuber mesentericum Vittad. Mantarının Mineral, Yağ Asidi, Amino Asit ve Fenolik Bileşik İçeriğinin Kromatografik Sistemler Kullanılarak Belirlenmesi" (2017-2019), *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi BAP Destekli Proje* No: 17/289, Bütçe: 7.189,73 TL

2) Araştırmacı, "Salvia fruticosa Bitkisinin Uçucu Yağ ve Tohum Yağının Kimyasal Kompozisyonunun GC/MSD ile Belirlenmesi ve Kozmetik Formülasyonlarda Kullanılabilirliğinin Araştırılması" (2017-2019), *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi BAP Destekli Proje* No: 17/276, Bütçe: 9.999,91 TL

1) Araştırmacı, "Tesbih Ağacından Elde Edilen Etken Madde Yardımıyla Selülozun Modifikasyonu ile Tekstil Malzemesi Üretimi. L" (2014-2014). *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi BAP Destekli Yüksek Lisans Tez Projesi* No: 14/018, Bütçe: 4.957,76 TL

Konferans sunumları

Sözlü sunumlar

8) Göktürk, T., Topkaya, C. & Güp, R. (2018). Ni(II) Complexes of bis(dioxime) Based Ligands Containing p-substitue isonitrosoacetophenone: Synthesis, Characterization and DNA interactions. 7. Multidisipliner Kanser Araştırmaları ve 1. Temel Onkoloji Kongresi, Türkiye, s. 138 (Özet metin)

7) Göktürk, T., Kıvrak, İ. & Kıvrak, Ş. (2018). Propolis ve Balmumu Ekstraktlarının Güneş Koruma Faktörlerinin (SPF) Spektrofotometrik Olarak Belirlenmesi. 6. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi, Türkiye, s. (Tam metin)

6) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ (2017). Determination of the Chemical Content of Mount Ararat (Ağrı Dağı) Flower Honey Using UPLC-ESI-MS/MS. Uluslararası Sağlık ve Çevre Kongresi, Türkiye, s. 212. (Özet metin)

5) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ (2017). Determination of Fipronil Residue in Chicken Egg Samples Using GC/MS. Uluslararası Sağlık ve Çevre Kongresi, Türkiye, s. 211. (Özet metin)

4) Göktürk, T., Kıvrak Ş. & Kıvrak, İ. (2017). Determination of Sun Protection Factor by Using UV-Visible Spectrophotometer and Fatty Acid Composition by Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry of Sesamum indicum Oil. 3.Uluslararası Türk Moleküler Spektroskopi Kongresi, Türkiye, s. 71. (Özet metin)

3) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ. (2017). The Usage of Oils Obtained from Shell and Seeds of Citrus reticulata in Natural Cosmetic Formulations. 1. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi:"Doğal ve Sağlıklı Yaşam", Türkiye, s. 147. (Tam metin)

2) Kıvrak, Ş. & Göktürk, T. (2017). Pesticide Analysis and Method Validation with GC-MSD Instrument in Environmental Water Samples. 2. Uluslararası İnşaat ve Çevre Mühendisliği Kongresi, Türkiye, s. 2905-2917. (Tam metin)

1) Kıvrak, Ş. & Göktürk, T. (2017). Analysis of Organochlorine Pesticides in Soil Samples by GC-MSD. 2. Uluslararası İnşaat ve Çevre Mühendisliği Kongresi, Türkiye, s. 2918-2927. (Tam metin)

Poster sunumlar

14) Topkaya, C., Göktürk, T. & Güp, R. (2018). Development of bis(dioxime) based trinuclear copper(II) complexes as potential anti-cancer agent. 7. Multidisipliner Kanser Araştırmaları ve 1. Temel Onkoloji Kongresi, Türkiye. S. 149 (Özet metin)

13) Güp, R., Topkaya, C., & Göktürk, T. (2018). Zn(II) Complexes of Potential N4-tetradentate Schiff Base Ligands and DNA Interactions. 4. Uluslararası Katılımlı Organik Kimya Kongresi, Türkiye. (Özet metin)

12) Güp, R., Topkaya, C., & Göktürk, T. (2018). Synthesis, Characterization and DNA Interactions of Novel bis(oxime) Based Ni(II) Complexes. 4. Uluslararası Katılımlı Organik Kimya Kongresi, Türkiye. (Özet metin)

11) Göktürk, T., Kıvrak, İ., & Kıvrak, Ş. (2018). Çiçek Balı ve Çam Balının Kozmetik Krem Tasarımında Kullanılabilirliğinin Araştırılması. 6. Uluslararası Muğla Arıcılık ve Çam Balı Kongresi, Türkiye. (Özet metin)

10) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ. (2018). Development of a Fast and Reliable Method for the Detection of Pesticide Residues in Bee-Bread Samples. 4rd. International Symposium on EuroAsian Biodiversity, Ukrayna, s. 303. (Özet metin)

9) Kıvrak, İ., Göktürk, T. & Kıvrak, Ş. (2018). Determination of Fatty Acid Composition and Antioxidant Capacity of Chia (Salvia hispanica L.) Seed Oil using GC/MS. 4rd. International Symposium on EuroAsian Biodiversity, Ukrayna, s. 213. (Özet metin)

8) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ. (2018). Determination of Lemongrass (Cymbopogon citratus) Aroma Components by Headspace-GC/MS. 4rd. International Symposium on EuroAsian Biodiversity, Ukrayna, s. 304. (Özet metin)

7) Göktürk, T., Kıvrak Ş. & Kıvrak, İ. (2017). Comparison of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and Hypericum perforatum Oil by Using ATR-FTIR Spectroscopy. 3.Uluslararası Türk Moleküler Spektroskopi Kongresi, Türkiye, s. 152. (Özet metin)

6) Işık, C., Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ. (2017). Determination of chemical composition of Petroselinum crispum seed by GC/MSD. 3.Uluslararası Türk Moleküler Spektroskopi Kongresi, Türkiye, s. (Özet metin).

5) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Kıvrak, İ. (2017). Analysis Of Bay (Laurus nobilis) Leaf Volatile Oil by GC/MS and Its Usage In Cosmetic Applications. 1. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi:"Doğal ve Sağlıklı Yaşam", Türkiye, s. 967. (Özet metin)

4) Göktürk, T., Kıvrak, Ş., & Kıvrak, İ. (2017). Determination Of Phenolic Composition Of Tilia tomentosa Flowers Using UPLC-ESI-MS/MS. 1. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi:"Doğal ve Sağlıklı Yaşam", Türkiye, s. 968. (Özet metin)

3) Göktürk, T., Kıvrak, Ş., & Kıvrak, İ. (2017). Investigation Of Myrtus communis Leaf Essential Oil And Seed Fixed Oil Composition Using GC-MSD. 1. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi:"Doğal ve Sağlıklı Yaşam", Türkiye, s. 969. (Tam metin)

2) Kıvrak, Ş., Göktürk, T. & Karababa, E. (2017). Çay Olarak Kullanılan Punica granatum Çiçeklerinin Fenolik Bileşenlerinin ve Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi. 15. Uluslararası Katılımlı Ulusal Spektroskopi Kongresi, Türkiye, s. 73. (Özet metin)

1) Demir, N., Uçkaya, F., Demir, Y., Kıvrak, İ. & Göktürk, T. (2013). Determination of Volatile Organic Compunds of Hermodactylus tuberosus Using GC/MSD and Cosmetic Applications. 15. Uluslararası Katılımlı Ulusal Spektroskopi Kongresi, Türkiye, s. 197. (Özet metin)