



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

**KARIŞIK-LİGAND TİYOSEMİKARBAZON KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, SİTOTOKSİK VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Elif AVCU ALTIPARMAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya, Doktora Programı

Temmuz, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Elif AVCU ALTIPARMAK tarafından, **Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ** danışmanlığında hazırlanan “**Karışık-Ligand Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Sitotoksik ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **19/07/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Anorganik Kimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Bahri ÜLKÜSEVEN İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Anorganik Kimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zehra ALTUNTAŞ BAYIR İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Yasemin KURT İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Anorganik Kimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Muhammed Kasım ŞENER Yıldız Teknik Üniversitesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

BEYAN

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

Elif AVCU ALTIPARMAK

Canım oğlum Efe'ye ...

BÜTÇE DESTEKLERİ

KARIŞIK-LİGAND TİYOSEMİKARBAZON KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, SİTOTOKSİK VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon

Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FDK-2021-35467

TEŞEKKÜR

Akademik hayatım ve tez çalışmalarım boyunca gösterdikleri her türlü destek ve yardımlarından dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Bahri ÜLKÜSEVEN'e teşekkür ederim.

X-ışını analizleri için Sayın Prof. Dr. Namık ÖZDEMİR'e, sitotoksiste çalışmaları için Sayın Prof. Dr. Serap ERDEM KURUCA' ya ve Dr. Güneş ÖZEN EROĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Şükriye GÜVELİ ve Doç. Dr. Yeliz KAYA'ya, her zaman desteğiyle yanımda olan Araş. Gör. Zeynep PALAZ'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca maddi ve manevi yardımları, destekleri ve bu süreçte gösterdikleri gayret ve sabırları için değerli eşim ve kıymetli aileme çok teşekkür ederim.

Temmuz 2024

Elif AVCU ALTIPARMAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ KABUL VE ONAYI	ii
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	xii
TABLO LİSTESİ.....	xxii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xxvi
ÖZET	xxvii
ABSTRACT	xxviii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	6
2.1. TİYOSEMİKARBAZONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	6
2.1.1. Tiyosemikarbazonların Sınıflandırılması	9
2.1.2. S-Alkil Tiyosemikarbazonlar	10
2.2. TİYOSEMİKARBAZONLARIN KOORDİNASYON DAVRANIŞLARI.....	11
2.2.1. Monodentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri	12
2.2.2. Bidentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri	14
2.2.3. Tridentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri	17
2.2.4. Multidentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri.....	20
2.3. TİYOSEMİKARBAZONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ.....	23
2.4. TİYOSEMİKARBAZONLARIN ANTİKANSER AKTİVİTELERİ.....	27
2.5. TİYOSEMİKARBAZONLARIN DİĞER UYGULAMA ALANLARI	32
3. YÖNTEM	35
3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR	35
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR	36
3.3. LİGANDLARIN HAZIRLANMASI.....	36
3.1.1. 3,5-diCl ₂ SA-SCH ₃ TSC “H ₂ LI”:	36

3.1.2. 3,5-diBr ₂ SA-SCH ₃ TSC “H ₂ L ₂ ”:	37
3.1.3. 3,5-diI ₂ SA-SCH ₃ TSC “H ₂ L ₃ ”:	37
3.1.4. SA-NCH ₃ TSC “H ₂ L ₄ ”:	38
3.1.5. SA-NC ₆ H ₅ TSC “H ₂ L ₅ ”:	38
3.1.6. 4-OCH ₃ SA-NC ₆ H ₅ TSC “H ₂ L ₆ ”:	39
3.1.7. 5-NO ₂ SA-NC ₆ H ₅ TSC “H ₂ L ₇ ”:	39
3.1.8. SA-SCH ₃ TSC “H ₂ L ₈ ”:	40
3.1.9. 5-BrSA-SCH ₃ TSC “H ₂ L ₉ ”:	40
3.1.10. 3Br5ClSA-SCH ₃ TSC “H ₂ L ₁₀ ”:	41
3.1.11. 5ClSA-NCH ₃ TSC “H ₂ L ₁₁ ”:	42
3.1.12. 3,5-diCl ₂ SA-NCH ₃ TSC “H ₂ L ₁₂ ”:	42
3.2. KOMPLEKSLERİN SENTEZİ	42
3.2.1. [NiL1(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₁):	43
3.2.2. [NiL2(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₂):	43
3.2.3. [NiL3(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₃):	44
3.2.4. [NiL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₄):	44
3.2.5. [CuL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₅):	45
3.2.6. [CoL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K ₆):	45
3.2.7. [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₇):	46
3.2.8. [CuL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₈):	46
3.2.9. [NiL5(3,5-dmPy)].3,5-dmPy Kompleksinin Sentezi (K ₉):	47
3.2.10. [CuL5(3,5-dmPy)].MeOH Kompleksinin Sentezi (K ₁₀):	47
3.2.11. [NiL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₁):	48
3.2.12. [CuL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₂):	48
3.2.13. [NiL1(Py)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₃):	49
3.2.14. [NiL1(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₄):	49
3.2.15. [NiL1(2,6-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₅):	50
3.2.16. [NiL1(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₆):	50
3.2.17. [NiL1(2,6-dmA)]Cl Kompleksinin Sentezi (K ₁₇):	51
3.2.18. [CuL1(2,6-dmA)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₈):	51
3.2.19. [NiL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₁₉):	52
3.2.20. [ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] Kompleksinin Sentezi (K ₂₀):	52
3.2.21. [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₁):	53
3.2.22. [NiL8(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₂):	53

3.2.23. [CuL8(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₃):	54
3.2.24. [NiL9(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₄):	54
3.2.25. [CuL9(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₅):	55
3.2.26. [NiL10(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₆):	55
3.2.27. [CuL10(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₇):	56
3.2.28. [CuL11(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₈):	56
3.2.29. [ZnL11(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K ₂₉):	57
3.2.30. [CuL12(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K ₃₀):	57
3.2.31. [ZnL12(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K ₃₁):	58
3.3. SPEKTROSKOPİK ANALİZ YÖNTEMLERİ	58
3.3.1. C, H, N, S Analizi	58
3.3.2. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi.....	58
3.3.3. Mor Ötesi-Görünür Bölge Spektroskopisi	59
3.3.4. ¹ H-NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi	59
3.3.5. Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometrisi	59
3.3.6. Tek Kristal X-ışını Kırınımı Yöntemi	59
3.4. MTT HÜCRE CANLILIK TESTİ İLE SİTOTOKSİK AKTİVİTENİN BELİRLENMESİ.....	59
3.5. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI.....	61
3.5.1. CUPRAC Yöntemi Kullanılarak Troloksa Eşdeğer Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi:	61
3.5.2. DPPH Yöntemi Kullanılarak Serbest Radikal Süpürme Aktivitesinin Belirlenmesi:	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. LİGANDLARIN YAPILARI VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ.....	62
4.2. KOMPLEKSLERİN YAPILARI VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ	65
4.3. BİLEŞİKLERE AİT IR SPEKTRUMLARI.....	73
4.3.1. Ligandların IR Verileri.....	73
4.3.2. Geçiş Metal Komplekslerinin IR Verileri	79
4.4. BİLEŞİKLERİN UV-GÖRÜNÜR BÖLGE ELEKTRONİK SPEKTRUMLARI	92
4.5. BİLEŞİKLERİN ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	107
4.5.1. Ligandların ¹ H-NMR Verileri	107
4.5.2. Komplekslerin ¹ H-NMR Verileri:.....	115
4.6. BİLEŞİKLERE AİT KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	129
4.7. BİLEŞİKLERİN KRİSTALLOGRAFİK VERİLERİ	136

4.7.1. [NiL1(dea)] (K ₁) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	136
4.7.2. [NiL2(dea)] (K ₂) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	138
4.7.3. [CuL4(dea)] (K ₅) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	140
4.7.4. [CoL4(dea)] (K ₆) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	141
4.7.5. [NiL4(3,5-dmPy)] (K ₇) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	144
4.7.6. [NiL5(3,5-dmPy)] (K ₉) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	146
4.7.7. [CuL5(3,5-dmPy)] (K ₁₀) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	148
4.7.8. [NiL6(3,5-dmPy)] (K ₁₁) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	150
4.7.9. [NiL1(Py)] (K ₁₃) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	152
4.7.10. [NiL1(2,6-dmPy)] (K ₁₅) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	154
4.7.11. [NiL1(2,6-dmA)] (K ₁₇) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	156
4.7.12. [NiL7(2,4,6-tmPy)] (K ₁₉) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	158
4.7.13. [CuL7(2,4,6-tmPy)] (K ₂₁) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	161
4.7.14. [NiL8(4-mPy)] (K ₂₂) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	164
4.7.15. [NiL10(4-mPy)] (K ₂₆) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	166
4.7.16. [ZnL12(bpy)] (K ₃₁) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:	168
4.8. SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	170
4.9. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	173
4.9.1. CUPRAC YÖNTEMİ İLE TROLOKSA EŞDEĞER ANTİOKSİDAN KAPASİTE BELİRLENMESİ	173
4.9.2. DPPH YÖNTEMİ İLE SERBEST RADİKAL SÜPÜRME AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	176
5. TARTIŞMA.....	179
5.1. [NiL(dea)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	180
5.2. [ML4(dea)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	185
5.3. [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	190
5.4. [NiL1(Py)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	197
5.5. [ML1(2,6-dmA)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	201
5.6. [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	205
5.7. [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	209

5.8. [ML(bpy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi.....	214
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	219
7. KAYNAKLAR.....	224
8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	236
9. ETİK KURUL İZİN YAZISI	237
10. KURUM İZİN YAZILARI.....	238
11. ÖZGEÇMİŞ	239



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Komplekslerin Genel Gösterimi.....	2
Şekil 2.1: Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.....	6
Şekil 2.2: Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Genel Sentez Şeması.....	7
Şekil 2.3: Tiyosemikarbazon Oluşumunun Reaksiyon Mekanizması.	7
Şekil 2.4: Tiyon-Tiyol Formunda Tiyosemikarbazon Yapıları.	8
Şekil 2.5: Tiyosemikarbazonlarda E/Z İzomerliği.	8
Şekil 2.6: Mono-Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.	9
Şekil 2.7: Bis-Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.	10
Şekil 2.8: İso tiyosemikarbazonlarda Tautomeri.	10
Şekil 2.9: İso tiyosemikarbazonlarda Cis/Trans İzomerliği.	10
Şekil 2.10: Tiyosemikarbazonların Çeşitli Koordinasyon Modları.	11
Şekil 2.11: ONNO Koordinasyonuna Sahip Tiyosemikarbazon Kompleksi.	12
Şekil 2.12: S Koordinasyonlu Monodentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	12
Şekil 2.13: S Koordinasyonlu Monodentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	13
Şekil 2.14: S ve NS Koordinasyonlu Monodentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.	13
Şekil 2.15: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Sentez Şeması.....	14
Şekil 2.16: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	15
Şekil 2.17: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksinin Önerilen Yapısı.	15
Şekil 2.18: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	16
Şekil 2.19: S, NS Koordinasyonlu Monodentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Yapıları.	17

Şekil 2.20: NNS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	18
Şekil 2.21: ONS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	18
Şekil 2.22: NNS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	19
Şekil 2.23: ONS ve NS Koordinasyonlu Tridentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.	20
Şekil 2.24: ONNO Koordinasyonuna Sahip Tetrudentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.	21
Şekil 2.25: SNNNS Koordinasyonlu Pentadentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.	21
Şekil 2.26: Tetrudentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Sentez Şeması.	22
Şekil 2.27: SNNNS Koordinasyonlu Pentadentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.	23
Şekil 2.28: İlaç Olarak Bilinen Tiyosemikarbazon Bileşikleri.	24
Şekil 2.29: Platin Bazlı Kemoterapötik İlaçlar.	28
Şekil 3.1: H ₂ L1 Hazırlanması.	37
Şekil 3.2: H ₂ L2 Hazırlanması.	37
Şekil 3.3: H ₂ L3 Hazırlanması.	38
Şekil 3.4: H ₂ L4 Hazırlanması.	38
Şekil 3.5: H ₂ L5 Hazırlanması.	39
Şekil 3.6: H ₂ L6 Hazırlanması.	39
Şekil 3.7: H ₂ L7 Hazırlanması.	40
Şekil 3.8: H ₂ L8 Hazırlanması.	40
Şekil 3.9: H ₂ L9 Hazırlanması.	41
Şekil 3.10: H ₂ L10 Hazırlanması.	41
Şekil 3.11: H ₂ L11 Hazırlanması.	42
Şekil 3.12: H ₂ L12 Hazırlanması.	42
Şekil 3.13: [NiL1(dea)] Sentez Şeması.	43
Şekil 3.14: [NiL2(dea)] Sentez Şeması.	43
Şekil 3.15: [NiL3(dea)] Sentez Şeması.	44
Şekil 3.16: [NiL4(dea)] Sentez Şeması.	44

Şekil 3.17: [CuL4(dea)] Sentez Şeması.....	45
Şekil 3.18: [CoL4(dea)] Sentez Şeması.....	45
Şekil 3.19: [NiL4(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.	46
Şekil 3.20: [CuL4(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.....	46
Şekil 3.21: [NiL5(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.	47
Şekil 3.22: [CuL5(3,5-dmPy)].MeOH Sentez Şeması.....	48
Şekil 3.23: [NiL6(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.	48
Şekil 3.24: [CuL6(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.....	49
Şekil 3.25: [NiL1(Py)] Sentez Şeması.....	49
Şekil 3.26: [NiL1(4-mPy)] Sentez Şeması.	50
Şekil 3.27: [NiL1(2,6-dmPy)] Sentez Şeması.	50
Şekil 3.28: [NiL1(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.	51
Şekil 3.29: [NiL1(2,6-dmA)] Sentez Şeması.....	51
Şekil 3.30: [CuL1(2,6-dmA)] Sentez Şeması.....	52
Şekil 3.31: [NiL7(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.	52
Şekil 3.32: [ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] Sentez Şeması.	53
Şekil 3.33: [CuL7(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.....	53
Şekil 3.34: [NiL8(4-mPy)] Sentez Şeması.	54
Şekil 3.35: [CuL8(4-mPy)] Sentez Şeması.....	54
Şekil 3.36: [NiL9(4-mPy)] Sentez Şeması.	55
Şekil 3.37: [CuL9(4-mPy)] Sentez Şeması.....	55
Şekil 3.38: [NiL10(4-mPy)] Sentez Şeması.	56
Şekil 3.39: [CuL10(4-mPy)] Sentez Şeması.....	56
Şekil 3.40: [CuL11(bpy)] Sentez Şeması.	57
Şekil 3.41: [ZnL11(bpy)] Sentez Şeması.....	57
Şekil 3.42: [CuL12(bpy)] Sentez Şeması.	58
Şekil 3.43: [ZnL12(bpy)] Sentez Şeması.....	58

Şekil 4.1: Ligandların Genel Formülleri.....	62
Şekil 4.2 (Devam): Ligandların Genel Formülleri.	63
Şekil 4.3: Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K ₁ -K ₄).....	65
Şekil 4.4: H ₂ L1'in IR Spektrumu.	75
Şekil 4.5: H ₂ L2'nin IR Spektrumu.	75
Şekil 4.6: H ₂ L3'ün IR Spektrumu.....	75
Şekil 4.7: H ₂ L4'ün IR Spektrumu.....	76
Şekil 4.8: H ₂ L5'in IR Spektrumu.	76
Şekil 4.9: H ₂ L6'nın Ait IR Spektrumu.	76
Şekil 4.10: H ₂ L7'nin Ait IR Spektrumu.	77
Şekil 4.11: H ₂ L8'in IR Spektrumu.	77
Şekil 4.12: H ₂ L9'un IR Spektrumu.....	77
Şekil 4.13: H ₂ L10'un IR Spektrumu.....	78
Şekil 4.14: H ₂ L11'in IR Spektrumu.	78
Şekil 4.15: H ₂ L12'nin IR Spektrumu.	78
Şekil 4.16: [NiL1(dea)] IR Spektrumu.	82
Şekil 4.17: [NiL2(dea)] IR Spektrumu.	82
Şekil 4.18: [NiL3(dea)] IR Spektrumu.	83
Şekil 4.19: [NiL4(dea)] IR Spektrumu.	83
Şekil 4.20: [CuL4(dea)] IR Spektrumu.....	83
Şekil 4.21: [CoL4(dea)] IR Spektrumu.....	84
Şekil 4.22: [NiL4(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	84
Şekil 4.23: [CuL4(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	84
Şekil 4.24: [NiL5(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	85
Şekil 4.25: [CuL5(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	85
Şekil 4.26: [NiL6(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	85
Şekil 4.27: [CuL6(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.	86

Şekil 4.28: [NiL1(Py)] IR Spektrumu.....	86
Şekil 4.29: [NiL1(4-mPy)] IR Spektrumu.....	86
Şekil 4.30: [NiL1(2,6-dmPy)] IR Spektrumu.....	87
Şekil 4.31: [NiL1(2,4,6-tmPy)] IR Spektrumu.....	87
Şekil 4.32: [NiL1(2,6-dmA)] IR Spektrumu.....	87
Şekil 4.33: [CuL1(2,6-dmA)] IR Spektrumu.....	88
Şekil 4.34: [NiL7(2,4,6-tmPy)] IR Spektrumu.....	88
Şekil 4.35: [ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] IR Spektrumu.....	88
Şekil 4.36: [CuL7(2,4,6-tmPy)] IR Spektrumu.....	89
Şekil 4.37: [NiL8(4-mPy)] IR Spektrumu.....	89
Şekil 4.38: [CuL8(4-mPy)] IR Spektrumu.....	89
Şekil 4.39: [NiL9(4-mPy)] IR Spektrumu.....	90
Şekil 4.40: [CuL9(4-mPy)] IR Spektrumu.....	90
Şekil 4.41: [NiL10(4-mPy)] IR Spektrumu.....	90
Şekil 4.42: [CuL10(4-mPy)] IR Spektrumu.....	91
Şekil 4.43: [CuL11(bpy)] IR Spektrumu.....	91
Şekil 4.44: [ZnL11(bpy)] IR Spektrumu.....	91
Şekil 4.45: [CuL12(bpy)] IR Spektrumu.....	92
Şekil 4.46: [ZnL12(bpy)] IR Spektrumu.....	92
Şekil 4.47: H ₂ L1 ve [NiL1(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	97
Şekil 4.48: H ₂ L2 ve [NiL2(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	97
Şekil 4.49: H ₂ L3 ve [NiL3(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	98
Şekil 4.50: H ₂ L4 ve [NiL4(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	98
Şekil 4.51: H ₂ L4 ve [CuL4(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	98
Şekil 4.52: H ₂ L4 ve [CoL4(dea)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	99
Şekil 4.53: H ₂ L4 ve [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	99
Şekil 4.54: H ₂ L4 ve [CuL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.....	99

Şekil 4.55: H_2L5 ve $[NiL5(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	100
Şekil 4.56: H_2L5 ve $[CuL5(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	100
Şekil 4.57: H_2L6 ve $[NiL6(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	100
Şekil 4.58: H_2L6 ve $[CuL6(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	101
Şekil 4.59: H_2L1 ve $[NiL1(Py)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	101
Şekil 4.60: H_2L1 ve $[NiL1(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	101
Şekil 4.61: H_2L1 ve $[NiL1(2,6-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	102
Şekil 4.62: H_2L1 ve $[NiL1(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	102
Şekil 4.63: H_2L1 ve $[NiL1(2,6-dmA)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	102
Şekil 4.64: H_2L1 ve $[CuL1(2,6-dmA)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	103
Şekil 4.65: H_2L7 ve $[NiL7(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	103
Şekil 4.66: H_2L7 ve $[ZnL7(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	103
Şekil 4.67: H_2L7 ve $[CuL7(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	104
Şekil 4.68: H_2L8 ve $[NiL8(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	104
Şekil 4.69: H_2L8 ve $[CuL8(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	104
Şekil 4.70: H_2L9 ve $[NiL9(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	105
Şekil 4.71: H_2L9 ve $[CuL9(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	105
Şekil 4.72: H_2L10 ve $[NiL10(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	105
Şekil 4.73: H_2L10 ve $[CuL10(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	106
Şekil 4.74: H_2L11 ve $[CuL11(bpy)]$ K Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	106
Şekil 4.75: H_2L11 ve $[ZnL11(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	106
Şekil 4.76: H_2L12 ve $[CuL12(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	107
Şekil 4.77: H_2L12 ve $[ZnL12(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.	107
Şekil 4.78: H_2L1 'e Ait NMR Spektrumu.	110
Şekil 4.79: H_2L2 'ye Ait NMR Spektrumu.	110
Şekil 4.80: H_2L3 'e Ait NMR Spektrumu.	111
Şekil 4.81: H_2L4 'e Ait NMR Spektrumu.	111

Şekil 4.82: H_2L5 'e Ait NMR Spektrumu.	112
Şekil 4.83: H_2L6 'ya Ait NMR Spektrumu.	112
Şekil 4.84: H_2L7 'ye Ait NMR Spektrumu.	113
Şekil 4.85: H_2L8 'ye Ait NMR Spektrumu.	113
Şekil 4.86: H_2L9 'a Ait NMR Spektrumu.	114
Şekil 4.87: H_2L10 'a Ait NMR Spektrumu.	114
Şekil 4.88: H_2L11 'e Ait NMR Spektrumu.	115
Şekil 4.89: H_2L12 'e Ait NMR Spektrumu.	115
Şekil 4.90: $[NiL1(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_1).	120
Şekil 4.91: $[NiL2(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_2).	120
Şekil 4.92: $[NiL3(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_3).	121
Şekil 4.93: $[NiL4(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_4).	121
Şekil 4.94: $[NiL4(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_7).	122
Şekil 4.95: $[NiL5(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_9).	122
Şekil 4.96: $[NiL6(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{11}).	123
Şekil 4.97: $[NiL1(Py)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{13}).	123
Şekil 4.98: $[NiL1(4-mPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{14}).	124
Şekil 4.99: $[NiL1(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{15}).	124
Şekil 4.100: $[NiL1(2,4,6-tmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{16}).	125
Şekil 4.101: $[NiL1(2,6-dmA)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{17}).	125
Şekil 4.102: $[NiL7(2,4,6-tmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{19}).	126
Şekil 4.103: $[ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{20}).	126
Şekil 4.104: $[NiL8(4-mPy)]$ Kompleksine 1H -NMR Spektrumu (K_{22}).	127
Şekil 4.105: $[NiL9(4-mPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{24}).	127
Şekil 4.106: $[NiL0(4-mPy)]$ Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K_{26}).	128
Şekil 4.107: $[ZnL11(bpy)]$ Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K_{29}).	128
Şekil 4.108: $[ZnL12(bpy)]$ Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K_{31}).	129

Şekil 4.109: [CuL4(dea)] Kütle Spektrumu (K ₅).....	130
Şekil 4.110: [CoL4(dea)] Kütle Spektrumu (K ₆).....	130
Şekil 4.111: [CuL4(3,5-dmPy)] Kütle Spektrumu (K ₈).....	131
Şekil 4.112: [CuL5(3,5-dmPy)] Kütle Spektrumu (K ₁₀).	131
Şekil 4.113: [CuL6(3,5-dmPy)] Kütle Spektrumu (K ₁₂).	132
Şekil 4.114: [CuL1(2,6-dmA)] Kütle Spektrumu (K ₁₈).....	132
Şekil 4.115: [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kütle Spektrumu (K ₂₁).	133
Şekil 4.116: [CuL8(4-mPy)] Kütle Spektrumu (K ₂₃).	133
Şekil 4.117: [CuL9(4-mPy)] Kütle Spektrumu (K ₂₅).	134
Şekil 4.118: [CuL10(4-mPy)] Kütle Spektrumu (K ₂₇).	134
Şekil 4.119: [CuL11(bpy)] Kompleksine Ait Kütle Spektrumu (K ₂₈).....	135
Şekil 4.120: [CuL12(bpy)] Kütle Spektrumu (K _{30p}).....	135
Şekil 4.121: [NiL1(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.....	136
Şekil 4.122: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	138
Şekil 4.123: [NiL2(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.....	138
Şekil 4.124: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	140
Şekil 4.125: [CuL4(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.	140
Şekil 4.126: [CoL4(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.	142
Şekil 4.127: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	143
Şekil 4.128: [NiL4(3,5-dmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	144
Şekil 4.129: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	146
Şekil 4.130: [NiL5(3,5-dmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	147
Şekil 4.131: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	148
Şekil 4.132: [CuL5(3,5-dmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.	149
Şekil 4.133: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	150
Şekil 4.134: [NiL6(3,5-dmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	151
Şekil 4.135: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	152

Şekil 4.136: [NiL1(Py)]'e Ait ORTEP Diyagramı.	153
Şekil 4.137: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	154
Şekil 4.138: [NiL1(2,6-dmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	155
Şekil 4.139: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	156
Şekil 4.140: [NiL1(2,6-dmA)]'e Ait ORTEP Diyagramı.	157
Şekil 4.141: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	158
Şekil 4.142: [NiL7(2,4,6-tmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	159
Şekil 4.143: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	161
Şekil 4.144: [CuL7(2,4,6-tmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.	162
Şekil 4.145: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	164
Şekil 4.146: [NiL10(4-mPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.....	164
Şekil 4.147: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	166
Şekil 4.148: [NiL10(4-mPy)] 'e Ait ORTEP Diyagramı.....	166
Şekil 4.149: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	168
Şekil 4.150: [ZnL12(bpy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.	168
Şekil 4.151: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.	170
Şekil 5.1: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Genel Gösterimi.	179
Şekil 5.2: [NiL(dea)] Yapısının Genel Formülü.	181
Şekil 5.3:[NiL1(dea)] ve [NiL2(dea)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.	183
Şekil 5.4: [NiL(dea)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.	184
Şekil 5.5: [ML4(dea)] Komplekslerinin Genel Yapısı.	186
Şekil 5.6: [CuL4(dea)] ve [CoL4(dea)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.....	188
Şekil 5.7: [ML4(dea)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.....	189
Şekil 5.8: [ML(3,5dmPy)] Komplekslerinin Genel Yapısı.....	191
Şekil 5.9: [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Kristal Yapısı.....	193
Şekil 5.10: [ML5(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.	194
Şekil 5.11: [NiL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Kristal Yapısı.....	194

Şekil 5.12: [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.....	196
Şekil 5.13: [NiLI(Py)] Komplekslerinin Genel Yapısı.	198
Şekil 5.14: [NiLI(Py)] ve [NiLI(2,6-dmPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.	199
Şekil 5.15: [NiLI(Py)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.....	201
Şekil 5.16: [MLI(2,6-dmA)] Komplekslerinin Genel Yapısı.....	202
Şekil 5.17: [NiLI(2,6-dmA)] Kompleksinin Kristal Yapısı.	203
Şekil 5.18: [MLI(2,6-dmA)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.	204
Şekil 5.19: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Genel Formülü.....	206
Şekil 5.20: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.	207
Şekil 5.21: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.	209
Şekil 5.22: [ML(4-mPy)] Kompleksinin Genel Yapısı.	210
Şekil 5.23: [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.	212
Şekil 5.24: [ML(4-mPy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.	214
Şekil 5.25: [ML(bpy)] Komplekslerinin Genel Yapısı.	215
Şekil 5.26: [ML(bpy)] Kompleksinin Kristal Yapısı.....	217
Şekil 5.27: [ML(bpy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri	218

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1.1: Karışık-Ligand Kompleksleri.....	3
Tablo 4.1: Ligandların Belirlenen Fiziksel Özellikleri.....	63
Tablo 4.2: Ligandlara Ait Elementel Analiz Verileri.....	64
Tablo 4.3: Geçiş Metal Komplekslerinin Belirlenen Fiziksel Özellikleri.....	69
Tablo 4.4: Geçiş Metal Komplekslerinin Elementel Analiz Sonuçları.....	71
Tablo 4.5: Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının Karakteristik IR Pikleri.....	73
Tablo 4.6: Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin Karakteristik IR Pikleri.....	79
Tablo 4.7: Ligandların Absorpsiyon Maksimumu (λ_{max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.....	93
Tablo 4.8: Komplekslerin Absorpsiyon Maksimumu (λ_{max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.....	94
Tablo 4.9: Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının $^1\text{H-NMR}$ Pikleri.....	108
Tablo 4.10: Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ Pikleri.....	116
Tablo 4.11: $[\text{NiL}(\text{dea})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	137
Tablo 4.12: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açılıarı (\AA , $^\circ$).....	137
Tablo 4.13: Hidrojen Bağ Parametreleri (\AA , $^\circ$).....	137
Tablo 4.14: $[\text{NiL}_2(\text{dea})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	139
Tablo 4.15: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açılıarı (\AA , $^\circ$).....	139
Tablo 4.16: Hidrojen Bağ Parametreleri (\AA , $^\circ$).....	139
Tablo 4.17: $[\text{CuL}_4(\text{dea})]$ Kompleksine ait kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.....	141
Tablo 4.18: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açılıarı (\AA , $^\circ$).....	141
Tablo 4.19: $[\text{CoL}_4(\text{dea})]$ Kompleksine ait kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.....	142

Tablo 4.20: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	143
Tablo 4.21: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).	143
Tablo 4.22: [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	145
Tablo 4.23: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	145
Tablo 4.24: [NiL5(3,5-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	147
Tablo 4.25: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	148
Tablo 4.26: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).	148
Tablo 4.27: [CuL5(3,5-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	149
Tablo 4.28: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	150
Tablo 4.29: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).	150
Tablo 4.30: [NiL6(3,5-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	151
Tablo 4.31: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	152
Tablo 4.32: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).	152
Tablo 4.33: [NiLI(Py)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.	153
Tablo 4.34: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	154
Tablo 4.35: [NiLI(2,6-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	155
Tablo 4.36: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	156
Tablo 4.37: [NiLI(2,6-dmA)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	157
Tablo 4.38: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	158
Tablo 4.39: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).	158
Tablo 4.40: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	159
Tablo 4.41: [NiL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	160

Tablo 4.42: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °)	160
Tablo 4.43: [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	162
Tablo 4.44: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	163
Tablo 4.45: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °)	163
Tablo 4.46: [NiL8(4-mPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	165
Tablo 4.47: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	165
Tablo 4.48: Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.....	167
Tablo 4.49: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	167
Tablo 4.50: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °)	167
Tablo 4.51: [ZnL12(bpy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.	169
Tablo 4.52: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).....	169
Tablo 4.53: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °)	169
Tablo 4.54: Ligandlar İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (µM).....	170
Tablo 4.55: Kompleksler İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (µM).....	171
Tablo 4.56: Ligandların TEAC Değerleri.....	173
Tablo 4.57: Komplekslerin TEAC Değerleri.	174
Tablo 4.58: Ligandların %Radikal S¼p¼rme Değerleri.....	176
Tablo 4.59: Komplekslerin %Radikal S¼p¼rme Değerleri.....	177
Tablo 5.1: [NiL(dea)] Komplekslerinin Farklı H¼cre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM)....	183
Tablo 5.2: [ML4(dea)] Komplekslerinin Farklı H¼cre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM). ..	188
Tablo 5.3: [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Farklı H¼cre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).	195
Tablo 5.4: [NiL1(Py)] Komplekslerinin Farklı H¼cre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM). ...	200
Tablo 5.5: [ML1(2,6-dmA)] Komplekslerinin Farklı H¼cre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).	204

Tablo 5.6: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).....	208
Tablo 5.7: [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).	213
Tablo 5.8: [ML(bpy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).....	217



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
μM	: Mikromolar
ppm	: Parts Per Million
cm	: Santimetre

Kısaltmalar	Açıklama
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Salin)
FBS	: Fetal Bovine Serum (Fetal Sığır Serumu)
DMSO	: Dimetilsülfoksit
CHCl_3	: Kloroform
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
MTT	: 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
ACS	: American Chemical Society
RDR	: Ribonüklozid Difosfat Redüktaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EtOH	: Etil Alkol
MeOH	: Metil Alkol
Dea	:Dietanolamin
3,5-dmPy	:3,5-Dimetil piridin
4-mPy	:4-Metil piridin
2,6-dmPy	:2,6-dimetil piridin
2,4,6-tmPy	:2,4,6-trimetil piridin
2,6-dmA	:2,6-dimetilanilin
bpy	:Bipiridin
Py	:Piridin
FRS	:Free Radical Scavenging (Serbest Radikali Süpürme)
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
RDR	: Ribonükleotid Redüktaz

ÖZET**[DOKTORA TEZİ]****KARIŞIK-LİGAND TİYOSEMİKARBAZON KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, SİTOTOKSİK VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ****[Elif AVCU ALTIPARMAK]****İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa****Lisansüstü Eğitim Enstitüsü****Kimya Anabilim Dalı****Anorganik Kimya, Doktora Programı****[Danışman : Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ]**

[Tez çalışması kapsamında, farklı gruplar ile süstitüe edilmiş salisilaldehit türevi N-metil-, N-fenil- ve S-metil-tiyosemikarbazon bileşiklerinin 31 adet nikel(II), bakır(II), çinko(II) ve kobalt(II) karışık-ligand metal kompleksleri sentezlenmiş, komplekslerde ikincil ligand olarak dietanolamin, piridin, 4-metilpiridin, 3,5-dimetilpiridin, 2,6-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 2,6-dimetil anilin ve 2,2-bipiridin bileşikleri kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları elementel analiz ve spektroskopik yöntemlerle (IR, UV-Görünür Bölge, ESI-MS, ¹H-NMR) yapılmış ve 16 adet kompleksin yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmıştır. Ligand ve komplekslerin DPPH ve CUPRAC yöntemleri kullanılarak antioksidan ve MTT yöntemi kullanılarak K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT116 ve HUVEC hücre hatlarına karşı da antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirilerek, salisilaldehit üzerindeki süstitüentlerin, tiyosemikarbazondaki metil ve fenil grubunun, metal iyonunun ve ikincil ligandın etkisi üzerinden yapı-aktivite ilişkisi detaylı olarak tartışılmıştır.]

Temmuz 2024 , [268] sayfa.

Anahtar kelimeler: [Tiyosemikarbazon, Geçiş Metal Kompleksi, Sitotoksisite, Antikanser Aktivite, Antioksidan Aktivite, MTT, CUPRAC, DPPH]

ABSTRACT**[Ph.D. THESIS]****[SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF CYTOTOXIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF MIXED-LIGAND THIOSEMICARBAZONE COMPLEXES]****[Elif AVCU ALTIPARMAK]****İstanbul University-Cerrahpaşa****Institute of Graduate Studies****Department of Chemistry****Inorganic Chemistry, Ph.D. Program****[Supervisor : Prof. Dr. Tülay BAL DEMİRCİ]**

[In this work, 31 mixed-ligand metal complexes of nickel(II), copper(II), zinc(II), and cobalt(II) with salicylaldehyde-derived N-methyl-, N-phenyl-, and S-methyl- thiosemicarbazone compounds substituted with different groups were synthesized. In these complexes, diethanolamine, pyridine, 4-methylpyridine, 3,5-dimethylpyridine, 2,6-dimethylpyridine, 2,4,6-trimethylpyridine, 2,6-dimethylaniline, and 2,2'-bipyridine as secondary ligands were used. The structural characterization of the synthesized compounds was performed by using elemental analysis and spectroscopic methods (IR, UV-Vis, ESI-MS, ¹H-NMR), and the structures of 16 complexes were confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis. The antioxidant activities of the ligands and complexes were investigated using DPPH and CUPRAC methods, and their cytotoxicities were evaluated against K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT116, and HUVEC cell lines using the MTT assay. The results were assessed to examine the structure-activity relationship based on the effects of substituents on the salicylaldehyde, the methyl and phenyl groups on the thiosemicarbazone, the metal ion, and the secondary ligand.]

July 2024, [268] pages.

Keywords: [Thiosemicarbazone, Transition Metal Complexes, Cytotoxicity, Anticancer Activity, Antioxidant Activity, MTT, CUPRAC, DPPH]

1. GİRİŞ

Metaller ve kompleksleri biyolojik sistemlerde büyük öneme sahiptir ve birçok biyokimyasal reaksiyona katılırlar (Yaman vd., 2007; Liu ve Sadler, 2011; Abbaspour vd., 2014; Pages vd., 2015; Moustakas, 2021; Kostova, 2023). Metal kompleksleri, çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır, bunlara örnek olarak farklı kanser türleri, nörolojik bozukluklar, diyabet, viral enfeksiyonlar, lenfomalar ve mikrobiyal hastalıklar verilebilir (Hariprasath, 2010; Kongot vd., 2020).

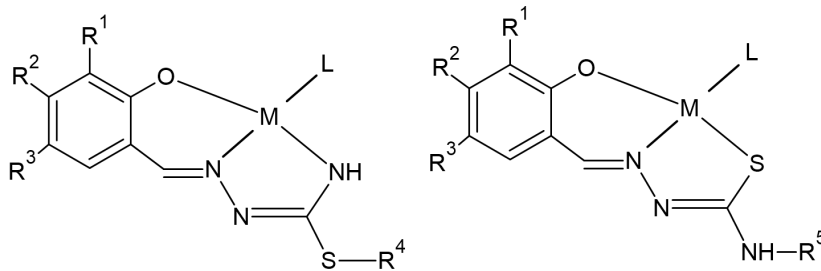
Metal komplekslerinin bağlı oldukları ligand gruplarına göre değişen özellikler sergilemeleri, metallerin sahip olabileceği farklı koordinasyon sayıları, oksidasyon basamakları ve moleküler geometriler koordinasyon bileşiklerine yapısal esneklik kazandırır. Metal koordinasyonu sonucu elde edilen bu durum, tıbbi inorganik kimyada aktiviteyi arttırmak ve/veya ilaç direncinin üstesinden gelmek için bir strateji olarak araştırılmıştır (Storr vd., 2006). Metallerin ligandlarla sinerjik etkileşimleri ve biyolojik olarak aktif ikincil ligand kullanımı biyolojik aktiviteyi etkiler. Kompleksleşme sonucunda oluşan stereo-elektronik özelliklerdeki değişiklikler ve metallerin organik ligandları belirli geometrik düzenlemelerde koordine etme kapasiteleri, bileşiğin seçilen biyolojik hedefleri tanımasına ve onlarla etkileşime girmesine olanak tanır. Buna ek olarak, ilacın metalle kompleksleşmesi üzerine direnç yolları bozulabilir ve bu da direncin aşılmasıyla sonuçlanabilir (Aguirre ve Beraldo, 2024). Metalik merkezlerin biyolojideki reaktivitesi çoğunlukla lewis asidi veya redoks-aktif karakterlerine dayanır. Güçlü lewis asitleri olan metal merkezleri reaktivite için koordine ligandları aktive edebilir, örneğin bir çinko(II) merkezine koordine olan su molekülü bir protein substratının amid bağı hidrolizi için güçlü bir nükleofil haline gelir (Cowan, 2007).

Kanser, bir organizmada hücrelerin kontrolsüz bölünmesi, çoğalması ve yayılması olarak tanımlanır ve dünya genelinde tedaviye yanıt açısından en zor hastalıklardan biridir. Mevcut ilaçların ve tedavi yöntemlerinin etkinliğinde yaşanan sorunlar ve ortaya çıkabilecek yan etki profilleri nedeniyle, tedavide etkili olabilecek yeni moleküllerin sentezi üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır (Pavlopoulou, 2015). 1965 yılında Cisplatin bileşiğinin kanser tedavisinde uygulanması ve gösterdiği biyolojik aktivitenin keşfi, kanser tedavisinde metal komplekslerinin kullanımı konusuna büyük ölçüde dikkat çekmiştir ve bu alanda yeni

çalışmalara yön vermiştir (Jung ve Lippard, 2007). Ancak bu bileşiğin pratik uygulamaları, bulantı, nörotoksisite, nefrotoksisite ve miyelotoksisite gibi önemli yan etkiler ve ilaç direncinin gelişmesi nedeniyle sınırlı kalmıştır. İlaç direnci, ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, alternatif sinyal yollarının aktivasyonu ve genetik mutasyonlar gibi birçok mekanizmadan kaynaklanabilen kanser tedavisinde önemli bir zorluktur (Mansoori vd., 2017; Aleksakhina vd., 2019; Sun vd., 2021). Bu zorluklar araştırmacıları antikanser aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezine teşvik etmektedir ve tez çalışmamızda da antikanser potansiyele sahip yeni metal komplekslerin sentezi hedeflenmiştir.

Geniş çaplı biyolojik aktiviteleri, kolay sentezlenebilmeleri, kararlılıkları ve yapısal esneklikleri nedeniyle tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri inorganik kimyada önemli bir bileşik sınıfıdır. (Kowol vd., 2007; Lovejoy vd., 2011). Tiyosemikarbazonların ve geçiş metal komplekslerinin farklı kanser türlerine karşı sitotoksik aktivitesi uzun süredir çalışılmaktadır (Brockman vd., 1956; Kasuga vd., 2003; Muralisankar vd., 2016; Stacy vd., 2016; Anjum vd., 2019; Adhikari vd., 2023) ve özellikle 3-aminopiridin-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon (Triapine) maddesinin antikanser ilaç olarak onaylanmasının ardından bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri daha detaylı araştırılmaya başlanmıştır (Knox vd., 2007).

Tez çalışmamızın kapsamını, yeni karışık-ligand nikel(II), bakır(II), çinko(II) ve kobalt(II) tiyosemikarbazon komplekslerinin sentezi, yapı analizi, sitotoksik, antioksidan ve radikal süpürme aktivitelerinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Kompleks sentezinde tiyosemikarbazon ligandı olarak; farklı gruplar ile süstitüe edilmiş salisilaldehitin S-metil, N-metil ve N-fenil türevleri, ikincil ligand olarak; dietanolamin, piridin, 3,5-dimetilpiridin, 4-metilpiridin, 2,6-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 2,6-dimetil anilin ve 2,2-bipiridin bileşikleri kullanılmıştır (Tablo 1.1). Elde edilen komplekslerin genel gösterimi Şekil 1.1'deki gibidir.



Şekil 1.1: Komplekslerin Genel Gösterimi.

Tablo 1.1: Karışık-Ligand Kompleksleri.

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	M	L
[NiL1(dea)] (K ₁)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	Dietanolamin
[NiL2(dea)] (K ₂)	Br	H	Br	CH ₃	-	Ni	Dietanolamin
[NiL3(dea)] (K ₃)	I	H	I	CH ₃	-	Ni	Dietanolamin
[NiL4(dea)] (K ₄)	H	H	H	-	CH ₃	Ni	Dietanolamin
[CuL4(dea)] (K ₅)	H	H	H	-	CH ₃	Cu	Dietanolamin
[CoL4(dea)] (K ₆)	H	H	H	-	CH ₃	Co	Dietanolamin
[NiL4(3,5-dmPy)] (K ₇)	H	H	H	-	CH ₃	Ni	3,5-dimetilpiridin
[CuL4(3,5-dmPy)] (K ₈)	H	H	H	-	CH ₃	Cu	3,5-dimetilpiridin
[NiL5(3,5-dmPy)] (K ₉)	H	H	H	-	C ₆ H ₅	Ni	3,5-dimetilpiridin
[CuL5(3,5-dmPy)] (K ₁₀)	H	H	H	-	C ₆ H ₅	Cu	3,5-dimetilpiridin
[NiL6(3,5-dmPy)] (K ₁₁)	H	O-CH ₃	H	-	C ₆ H ₅	Ni	3,5-dimetilpiridin
[CuL6(3,5-dmPy)] (K ₁₂)	H	O-CH ₃	H	-	C ₆ H ₅	Cu	3,5-dimetilpiridin
[NiL1(Py)] (K ₁₃)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	Piridin
[NiL1(4-mPy)] (K ₁₄)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	4-dimetilpiridin
[NiL1(2,6-dmPy)] (K ₁₅)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	2,6-dimetilpiridin
[NiL1(2,4,6-tmPy)] (K ₁₆)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	2,4,6-trimetilpiridin
[NiL1(2,6-dmA)] (K ₁₇)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Ni	2,6-dimetilanilin
[CuL1(2,6-dmA)] (K ₁₈)	Cl	H	Cl	CH ₃	-	Cu	2,6-dimetilanilin
[NiL7(2,4,6-tmPy)] (K ₁₉)	H	H	NO ₂	-	C ₆ H ₅	Ni	2,4,6-trimetilpiridin

Tablo 1.1 (Devam): Karışık-Ligand Kompleksleri.

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	M	L
[ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] (K ₂₀)	H	H	NO ₂	-	C ₆ H ₅	Zn	2,4,6-trimetilpiridin
[CuL7(2,4,6-tmPy)] (K ₂₁)	H	H	NO ₂	-	C ₆ H ₅	Cu	2,4,6-trimetilpiridin
[NiL8(4-mPy)] (K ₂₂)	H	H	H	CH ₃	-	Ni	4-metilpiridin
[CuL8(4-mPy)] (K ₂₃)	H	H	H	CH ₃	-	Cu	4-metilpiridin
[NiL9(4-mPy)] (K ₂₄)	H	H	Br	CH ₃	-	Ni	4-metilpiridin
[CuL9(4-mPy)] (K ₂₅)	H	H	Br	CH ₃	-	Cu	4-metilpiridin
[NiL10(4-mPy)] (K ₂₆)	Br	H	Cl	CH ₃	-	Ni	4-metilpiridin
[CuL10(4-mPy)] (K ₂₇)	Br	H	Cl	CH ₃	-	Cu	4-metilpiridin
[CuL11(bpy)] (K ₂₈)	H	H	Cl	-	CH ₃	Cu	2,2-bipiridin
[ZnL11(bpy)] (K ₂₉)	H	H	Cl	-	CH ₃	Zn	2,2-bipiridin
[CuL12(bpy)] (K ₃₀)	Cl	H	Cl	-	CH ₃	Cu	2,2-bipiridin
[ZnL12(bpy)] (K ₃₁)	Cl	H	Cl	-	CH ₃	Zn	2,2-bipiridin

Tez kapsamında elde edilen ligand ve komplekslerin DPPH ve CUPRAC yöntemleri ile antioksidan özellikleri ve K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT116 ve HUVEC hücre hatlarına karşı da sitotoksik özellikleri incelenmiştir. Sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesinde; salisilaldehit üzerindeki süstitüentlerin, tiyosemikarbazondaki N(4)-metil ve -fenil grubunun, metal iyonunun ve ikincil ligandın etkisi üzerinden yapı-aktivite ilişkisi incelenmiştir. MTT yöntemi kullanılarak yapılan hücre canlılık testlerinde, her bir bileşiğin IC₅₀ (hücre popülasyonunun %50'sini öldüren doz) değerleri hesaplanmıştır. 1, 5, 10, 25 ve 50 µM'lık dozlar, bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve etkili

konsantrasyonları belirlemek amacıyla seçilmiştir. Elde edilen IC50 değerleri, bileşiklerin antikanser potansiyelini ve doz-cevap ilişkisini ortaya koymuştur.

Tez kapsamında 31 adet kompleksin sentezi, koordinasyon kimyasına ve bilimsel kaynaklara katkı sağlayacak; kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etki gösteren bileşiklerin ileri düzeyde araştırılması için yeni fikirlerin ve projelerin gelişiminde etkili olacaktır.

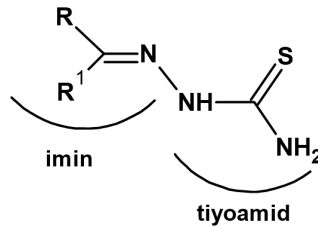


2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. TİYOSEMİKARBAZONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Tiyosemikarbazonlar, kimyasal ve tıbbi araştırmalarda önemli bir bileşik sınıfıdır. Yapılarında buldukları N ve S donör atomları üzerinden metallere kolaylıkla koordine olabilirler ve çok dişli ligand olarak davranabilirler (Bellito vd., 1976). Özellikle sahip oldukları geniş spektrumlu biyolojik aktivite nedeniyle hem tiyosemikarbazonlar hem de geçiş metalleri ile oluşturdukları kararlı kompleksler onları popüler bir araştırma konusu haline getirmiştir (Varadinova vd., 2001; Gan vd., 2014; Süleymanoğlu vd., 2020; Bal-Demirci vd., 2020; Kumar vd., 2021; Kaya vd.; 2022; Gul vd., 2024; Janowska vd., 2024).

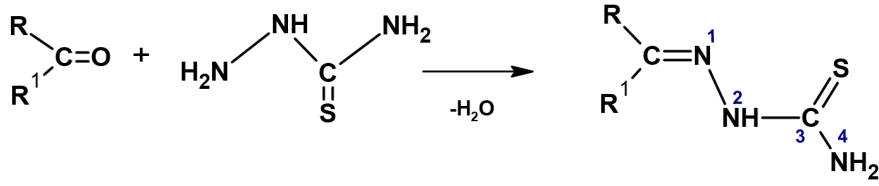
Tiyosemikarbazonların yapısında bir imin grubu (C=N) ve bir tiyoamid grubu (C(=S)NH₂) bulunur. Bu gruplar, tiyosemikarbazonların kimyasal davranışlarını ve biyolojik aktivitelerini etkiler. İmin grubu, yapıya karakteristik reaktivite kazandırırken, tiyoamid grubu, kükürt içeren yapısı nedeniyle farklı koordinasyon yetenekleri sağlar. İmin azotunun sahip olduğu ortaklanmamış elektronlar bu gruba bazik karakter kazandırır (Fessenden vd., 2001). Bu iki grup, tiyosemikarbazonların ligand olarak davranma ve metal iyonları ile kompleks oluşturma kapasitesini artırır. İmin grubunun metal iyonlarıyla etkileşimi, tiyosemikarbazonların stabil ve biyolojik olarak aktif metal kompleksleri oluşturmaya olanak tanır (Şekil 2.1).



R,R': Alkil, Aril ve Heterosiklik Bileşikler

Şekil 2.1: Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.

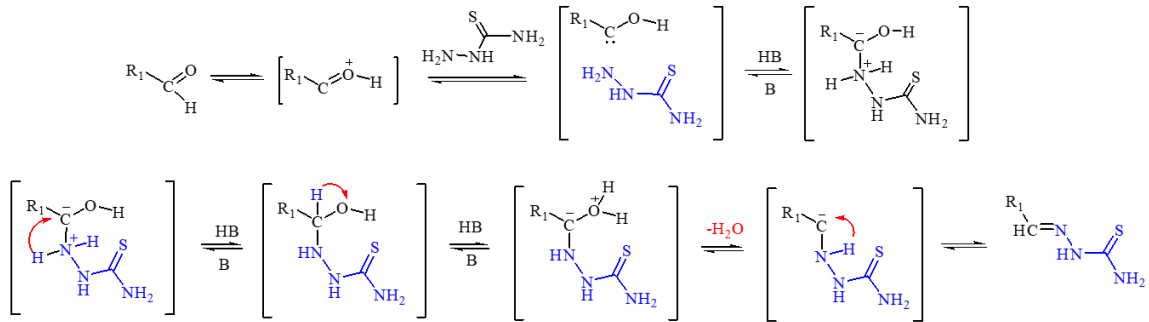
Aldehit veya ketonların bir tiyosemikarbazid bileşiği ile kondenzasyonu sonucu elde edilen tiyosemikarbazonlar, yapılarındaki CH=N (imin) grubu nedeniyle Schiff bazı türevi bileşikler sınıfına girerler. Bu bileşikler adlandırılırken kullanılan numaralandırma tiyosemikarbazidin tiyo grubuna uzak azot atomundan başlamaktadır (Şekil 2.2) (Panico vd., 1993).



R, R¹: Alkil, Aril Grupları ve Heterosiklik Bileşikler

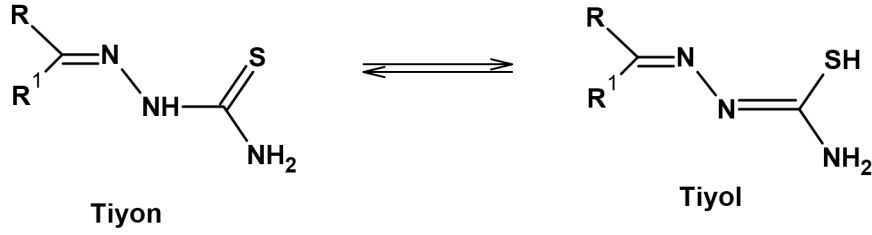
Şekil 2.2: Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Genel Sentez Şeması.

Bu reaksiyon genellikle bir alkol içerisinde gerçekleştirilir ve reaksiyonu başlatmak için çoğu zaman ısı gereklidir. Reaksiyonun yönü için ortamdaki su miktarının kontrol altında tutulması önemlidir. Kondenzasyon reaksiyonunda, karbonil bileşiği kısmen tuz halinde bulunur ve asidik bir ortamda daha kolay ilerler. Bu ortam, C=O bağındaki karbon atomunu daha pozitif ve nükleofilik saldırılara açık hale getirir. (Şekil 2.3). Sentez reaksiyonları çoğu zaman yüksek verimlidir ve elde edilen ürün evaporasyon ile kolayca çöktürülebilir.



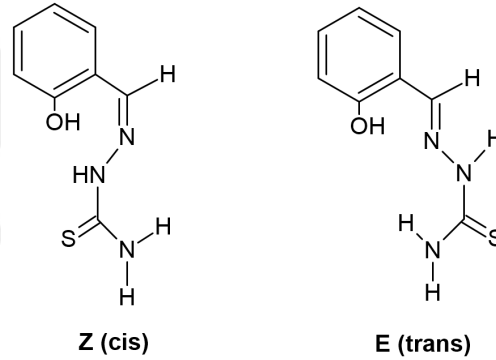
Şekil 2.3: Tiyosemikarbazon Oluşumunun Reaksiyon Mekanizması.

Molekülde bulunan azot atomunun gösterdiği nükleofilik özellik nedeniyle, bu bileşiklerde tiyon-tiyol tautomerizmi söz konusudur (Şekil 2.4). Katı formda bileşikler tiyon formunda elde edilir ancak çözeltide dinamik olarak dönüşüm gösterebilirler. Bu dönüşüm protonun yer değiştirmesinin etkisiyle, çift bağın konumunda gerçekleşen değişimle sonuçlanır. Bileşiğin gösterdiği tautomerlik pH, sıcaklık ve çözücü gibi faktörlerden etkilenebilir ve bu durum kompleks oluşumunda yapının anyonik, katyonik veya nötral özellikte olmasını belirler (Salman, 2003).



Şekil 2.4: Tiyon-Tiyol Formunda Tiyosemikarbazon Yapıları.

Tiyosemikarbazonlar, imin bağı etrafında Z (cis) ve E (trans) olmak üzere iki farklı stereoizomer olarak bulunmaktadır (Şekil 2.5). Termodinamik olarak daha kararlı olan E izomeri, karışımda baskın haldedir. Bunun nedeni, trans düzenlemesinin terminal amin (N^4) ve azometin (N^1) gruplarında bulunan azot atomlarını molekül içi hidrojen bağlanması için daha uygun bir konuma getirmesidir. Oluşan bu hidrojen bağları E izomerinin stabilitesini artırır ve bu izomerin karışımdaki hakimiyetini açıklar (Chattopadhyay vd., 1989).



Şekil 2.5: Tiyosemikarbazonlarda E/Z İzomerliği.

Tiyosemikarbazonlar yükü delokalize etme yetenekleri sayesinde diğer iminlere kıyasla daha stabildir. Delokalizasyon, imin çift bağındaki karbon atomu üzerindeki pozitif yükü azaltır. Bu da karbon atomunu nükleofilik saldırıya daha az duyarlı hale getirir. Bu nedenle, tiyosemikarbazonlar birincil iminlere göre nükleofilik saldırı ve hidrolize karşı daha dirençlidir.

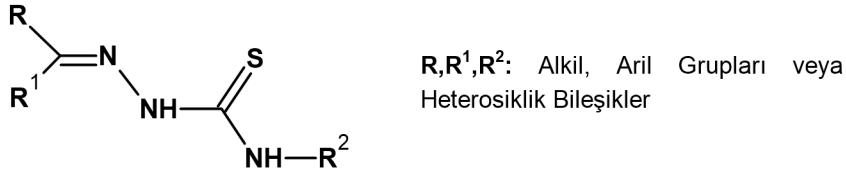
Geçiş metallerinin farklı koordinasyon ortamlarında oktahedral, kare düzlemsel ve tetrahedral gibi farklı geometriler elde etme yeteneği, araştırmacıları aldehit ve ketonları, karbonil kısmına bağlı sübstitüentleri, metali ve oksidasyon durumunu, geometrileri, karşı iyonları, bir çözücünün veya eklenen moleküllerin varlığını ve S veya N(4)-atomları üzerindeki sübstitüentleri değiştirerek de farklı tiyosemikarbazon komplekslerinin koordinasyon kimyasını keşfetmeye teşvik etmiştir (Khan, 2022).

2.1.1. Tiyosemikarbazonların Sınıflandırılması

Uygun karbonil bileşikleri kullanılarak, reaktiflerin oranı ve reaksiyon koşulları kontrol edilerek mono- ve bis-tiyosemikarbazonlar olarak bilinen iki farklı bileşik serisi sentezlemek mümkündür (Lobana vd., 2009).

Mono-Tiyosemikarbazonlar

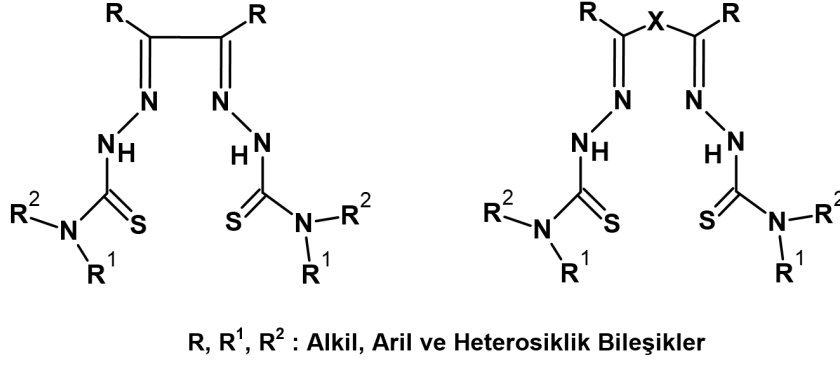
Yapısında tek bir tiyosemikarbazon grubu bulduran ligandlara mono-tiyosemikarbazonlar denir. Bu yapılarda karbonil bileşiği olarak aldehit veya keton kullanılabilir. Ekimolar oranda aldehit/keton bileşiği ile tiyosemikarbazonun reaksiyonu sonucu elde edilirler. Bu bileşikler temel aldehit veya keton adının ardından tiyosemikarbazon kelimesi eklenerek adlandırılırlar. Örneğin, 3,5-diklorosalisilaldehit ile 4-feniltiyosemikarbazonun kondenzasyon ürünü, 3,5-diklorosalisilaldehit-4-feniltiyosemikarbazon ya da 3,5-dikloro-2-hidroksobenziliden-4-feniltiyosemikarbazon olacaktır (Casas vd., 2012). Aldehit kullanılarak elde edilen tiyosemikarbazonlarda R grubu ve keton kullanılarak elde edilen tiyosemikarbazonlarda, R¹ ve R² grupları H, alkil, aril ya da heterosiklik bileşikler olabilmektedir (Lobana vd., 2009).



Şekil 2.6: Mono-Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.

Bis-Tiyosemikarbazonlar

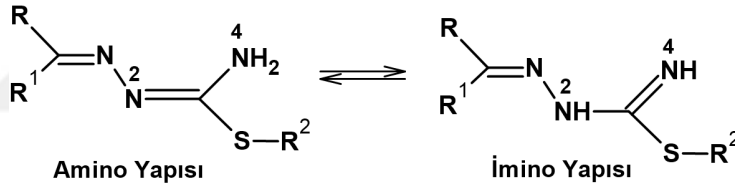
Bis-tiyosemikarbazonlar, iki tiyosemikarbazon grubunun varlığı ile karakterize edilen bir bileşik sınıfıdır (Şekil 2.7). Bu gruplar tipik olarak merkezi bir halka yapısı veya karbon-karbon (C-C) bağı aracılığıyla birbirine bağlanır (Lobana vd., 2009). Bis-tiyosemikarbazonlar, çoğu zaman diketon bağlayıcı grubu aracılığıyla iki tiyosemikarbazon grubunun bağlanmasıyla elde edilirler. Özellikle oluşturdukları kararlı şelat halkaları nedeniyle tıbbi kimyada ve metal şelatlayıcı olarak analitik kimyada geniş uygulama alanı bulmaktadırlar (Salinas vd., 1986, Palanimithu vd., 2013; Saghatforoush vd., 2019). Bazı kaynaklarda ditiyosemikarbazon olarak da adlandırılmalarına rastlanmaktadır (Kadowaki vd., 2013; Harikrishnan, vd., 2017).



Şekil 2.7: Bis-Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı.

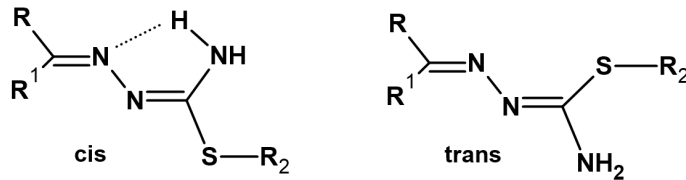
2.1.2. S-Alkil Tiyosemikarbazonlar

İsotiyosemikarbazonlar olarak da isimlendirilirler. Bileşiğin kükürt atomu üzerinden alkilasyonu veya arilasyonu sonucunda elde edilirler. Amino ve imino olmak üzere 2 farklı tautomerik formda bulunabilirler (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: İsotiyosemikarbazonlarda Tautomeri.

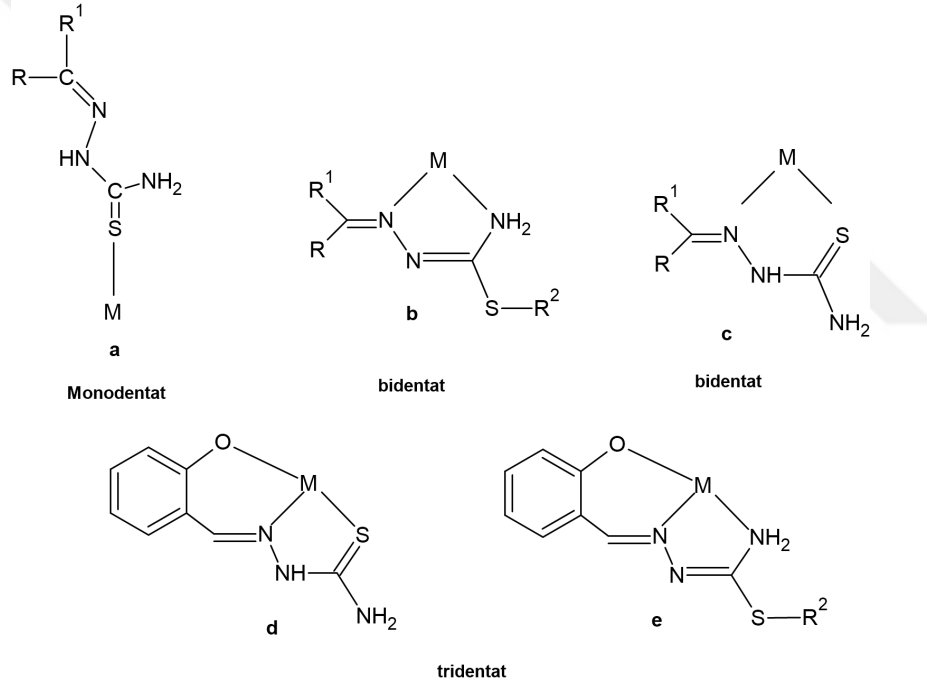
S-alkil tiyosemikarbazonların eldesinde alkil ve aril halojenürlerden faydalanılır ve reaksiyon sonucunda halojen asidi açığa çıkar. Çoğu zaman ürünlerin eldesinde reaksiyon ortamı NaHCO_3 veya Na_2CO_3 çözeltileri ile nötrleştirilir. N^2 atomu üzerinden süstitüe olmayan isotiyosemikarbazonlar amino yapısındadır ve molekül içi hidrojen bağlarının etkisi ile cis formunda bulunurlar (Yamazaki, 1975) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: İsotiyosemikarbazonlarda Cis/Trans İzomerliği.

2.2. TİYOSEMİKARBAZONLARIN KOORDİNASYON DAVRANIŞLARI

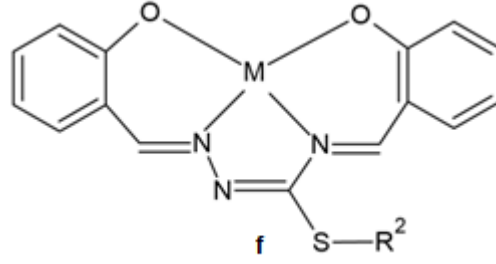
Tiyosemikarbazonlar, metal iyonları ile çeşitli koordinasyon modlarında bağlanabilirler. Tiyon formundaki tiyosemikarbazon ligandları kükürt atomu üzerinden metale koordine olarak, nötral ligand olarak işlev gösterebilirler. Tiyosemikarbazon bileşiği (a) yapısında monodentat (tek dişli) ligand olarak davranmaktadır. Kükürt atomunun alkilasyonu sonucunda elde edilen isotiyosemikarbazon yapısında ise koordinasyon imin ve amid azotu üzerinden gerçekleşmiş, bu yapıda (b) tiyosemikarbazon bileşiği bidentat (çift dişli) ligand olarak davranmıştır. (c) yapısında ise cis yapıdaki molekül kükürt ve imin azotu üzerinden koordine olmuş ve yine bidentat davranış göstermiştir. Tiyosemikarbazonu oluşturan aldehit ya da keton grubunda bir verici atom bulunduğu (d ve e) yapısında molekül tridentat (üç dişli) ligand özelliği göstermektedir (Şekil 2.10) (Padhye ve Kauffman, 1985; Lobana vd., 2009).



Şekil 2.10: Tiyosemikarbazonların Çeşitli Koordinasyon Modları.

Tiyosemikarbazonlarda kalıp etki, özellikle metal iyonlarının varlığında oluşan koordinasyon bileşiklerinin sentezinde önemli bir rol oynar. Kalıp etki tepkimelerinde belirli bir metal iyonu, ligandların belirli bir geometriye veya düzenlemeye göre birleşmesini ve stabilize olmasını sağlar. S-alkil isotiyosemikarbazonlar kalıp reaksiyonu sonucunda tetradentat (dört dişli) ligand davranışı gösterebilirler. Bu reaksiyon tiyoamid grubu ile bir aldehit veya ketonun karbonil grubunun metal iyonu varlığında kondenzasyonunu içermektedir (Gerbeleu vd., 1999, Gradinaru vd., 2002). Kalıp kompleksleri NNNN, NNNO veya ONNO bağlanma sistemlerine

sahip olabilir. Şekil 2.11’de kalıp sentez ile elde edilmiş ONNO koordinasyonlu tetradentat bir tiyosemikarbazon kompleksi (f) görülmektedir.

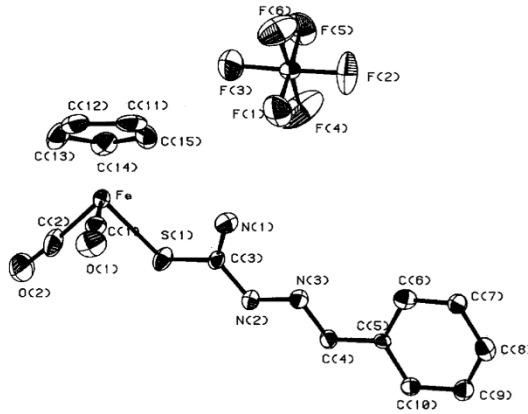


Şekil 2.11: ONNO Koordinasyonuna Sahip Tiyosemikarbazon Kompleksi.

2.2.1. Monodentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri

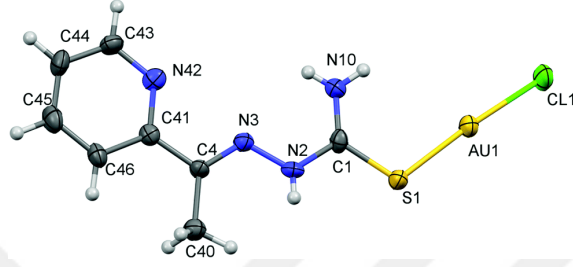
Bu grup, ligandların metal iyonlarına tek bir koordinasyon noktası aracılığıyla bağlandığı bir sınıfı temsil eder. Bu komplekslerde ligand genellikle tek bir kükürt (S) atomu üzerinden metal iyonları ile etkileşmektedir.

1989 yılında Campbell ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, tiyosemikarbazon molekülünün monodentat olarak kükürt atomu üzerinden koordinasyona katıldığı $[\text{Fe}(\text{CO})_2(\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)][\text{PF}_6]$ yapısında bir geçiş metal kompleksi elde edilmiştir (Şekil 2.12). Elde edilen bu kompleksin yapısı X-ışını difraksiyonu yöntemi ile aydınlatılmış, molekül geometrisi bozulmuş-oktahedral olarak belirlenmiştir (Campbell vd., 1989).



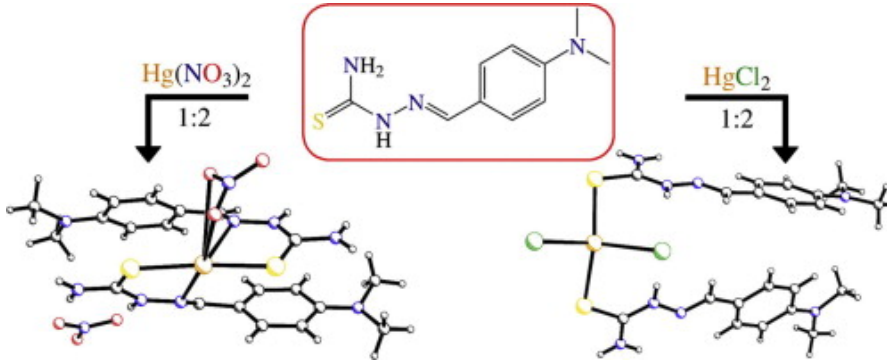
Şekil 2.12: S Koordinasyonlu Monodentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

Mageed ve Al-Ameed tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen çalışmada 2-piridin karbaldehit türevi tiyosemikarbazon ligandları varlığında monodentat tiyosemikarbazon kompleksleri sentezlenmiştir. Burada metal tuzu olarak potasyumtetrakloroaurat(I) kullanılmış, çözücü olarak asetonitril kullanıldığında tiyosemikarbazon molekülünün monodentat, çözücü olarak metanol kullanıldığında tridentat ligand davranışı gösterdiği görülmüştür (Mageed ve Al-Ameed, 2021). Ligand kükürt atomu üzerinden metale bağlanmıştır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: S Koordinasyonlu Monodentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

Bir başka çalışmada p-dimetilaminobenzaldehit tiyosemikarbazon ligandı varlığında iki adet cıva(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Metal tuzu olarak cıva(II)nitrat ve cıva(II)klorür tuzları kullanılmış, elde edilen komplekslerde metal-ligand stokiyometrisi 1:2 olup, organik ligandlar nötral tiyon formunda cıva(II) iyonuna koordine olmuşlardır (Şekil 2.14). Reaksiyonda metalin nitrat tuzu kullanıldığında ligand bidentat davranış gösterirken, klorür tuzu varlığında monodentat davranış göstermiştir (Trzesowska-Kruszynska, 2014).

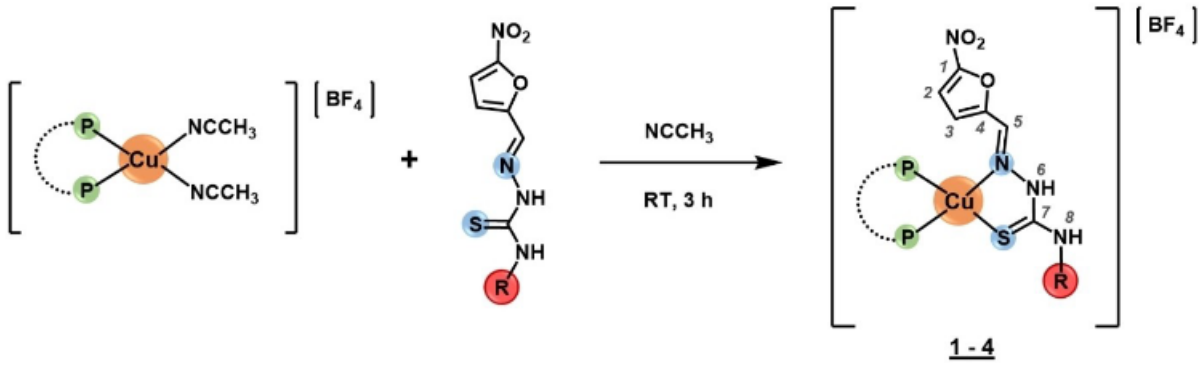


Şekil 2.14: S ve NS Koordinasyonlu Monodentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.

2.2.2. Bidentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri

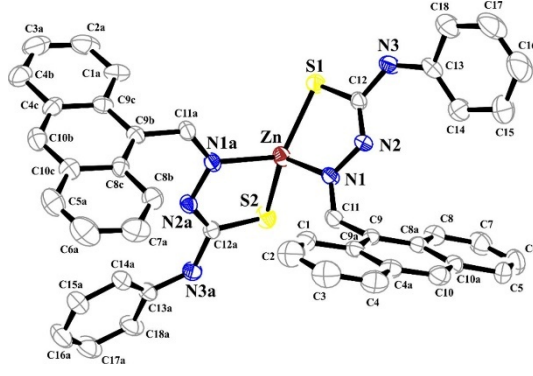
Bidentat tiyosemikarbazon kompleksleri, tiyosemikarbazon ligandlarının metal atomlarına iki ayrı donör atomu aracılığıyla bağlandığı bileşiklerdir. Bu komplekslerde koordinasyon, sahip oldukları azot ve kükürt atomu, iki adet azot atomu veya yapılarında bulunan aldehit veya keton grubunun sahip olduğu donör atom üzerinden gerçekleşebilir.

Machado ve arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 4-(metil)-1-(5-nitrofurfuriliden)tiyosemikarbazon ve 4-(etil)-1-(5-nitrofurfuriliden)tiyosemikarbazon ligandları kullanılarak bakır(I) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 2.15). İlk basamakta metal tuzlarının difenil ve trifenilfosfin bileşikleriyle öncü kompleksleri elde edilmiş; ikinci basamakta labil olan asetonitril ligandlarının ilgili tiyosemikarbazonlar ile yer değiştirmesi sağlanmıştır. Bileşiklerin farklı spektroskopik yöntemler ile karakterizasyonu sağlanmış, tiyosemikarbazonun imin azotu ve kükürt atomu üzerinden bidentat ligand olarak metale bağlandığı görülmüştür (Machado vd., 2023).



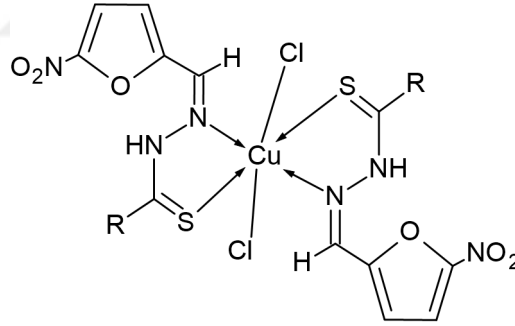
Şekil 2.15: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Sentez Şeması.

Bir başka çalışmada 9-antraldehit-N(3)-fenil tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak bakır(II) ve çinko(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Kompleks sentezinde 2:1 ligand:metal mol oranı kullanılmıştır. Komplekslerde tiyosemikarbazon ligandının imin azotu ve kükürt atomu üzerinden bidentat ligand olarak davrandığı görülmüştür (Aguirre vd., 2022). Çinko(II) kompleksinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmış, kompleksin geometrisi, iki dişli ligandların sterik gereksinimleri nedeniyle bozulmuş tetrahedral olarak belirlenmiştir. N(1)-Zn-S(1) ve N(1a)-Zn-S(2) bağ açıları her ikisi de 86.3(1)°'dir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

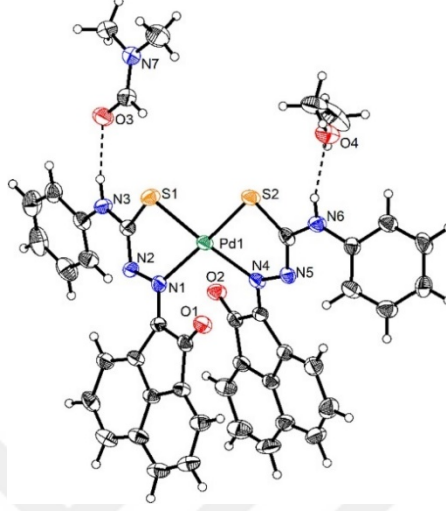
Sharma ve arkadaşları tarafından 2005 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 5-nitrofuran-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon türevi ligandlar varlığında bakır(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen komplekslerde tiyosemikarbazon ligandları metale N ve S atomları üzerinden bağlanmış olup, bidentat ligand davranışı göstermiştir (Şekil 2.17). Molekül, iki klor atomunun aksel pozisyonlarda bulunduğu oktahedral bir geometriye sahiptir (Sharma vd., 2005).



Şekil 2.17: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksinin Önerilen Yapısı.

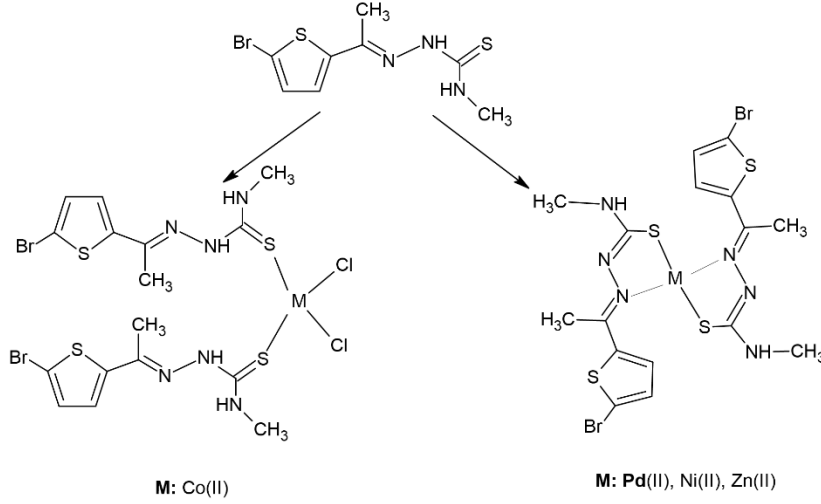
Bir başka çalışmada asenaftenokinon tiyosemikarbazon türevi ligandlar varlığında paladyum(II) ve gümüş(I) kompleksleri sentezlenmiştir. Kompleksleşme reaksiyonunda 2 mol ligandın 1 mol metal iyonu ile bağlanması sonucunda 4 koordinasyonlu kompleksler elde edilmiştir. Bidentat tiyosemikarbazon ligandı paladyum kompleksinde anyonik, gümüş kompleksinde nötral ligand olarak davranmıştır. Oluşan metal komplekslerinin yapısını belirlemek için IR, NMR ve UV-Görünür bölge spektroskopilerinden faydalanılmış, paladyum komplekslerinden bir tanesine ait yapı X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır (Şekil 2.18). Metalin iki kükürt ve iki azot atomu ile koordinasyonu sonucu kompleksin kare

düzlemsel geometride olduğu görülmüştür. Gümüş komplekslerinin tuz formundaki yapıları ise molar iletkenlik ölçümleri ile ortaya konmuştur (Aly vd., 2024).



Şekil 2.18: NS Koordinasyonlu Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

Çakmakçı ve arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, tiyofen türevi N-metil-tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak kobalt(II), nikel(II), paladyum(II) ve çinko(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 2.19). Kompleks yapıları elementel analiz, FT-IR, ¹H NMR, X-ışını difraksiyonu yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır. Kobalt(II) kompleksi iki nötr monodentat tiyosemikarbazon ligandının metal iyonuna kükürt atomu üzerinden koordinasyonu ile elde edilmiştir ve bozulmuş tetrahedral geometriye sahiptir. Diğer metal iyonları ile elde edilen komplekslerde ise ligand imin azotu ve anyonik tiyol kükürdü üzerinden bidentat özellik göstermiş; nikel(II) ve paladyum(II) komplekslerinde kare düzlem, çinko(II) kompleksinde ise bozulmuş tetrahedral geometri gözlenmiştir (Çakmakçı, vd., 2023)

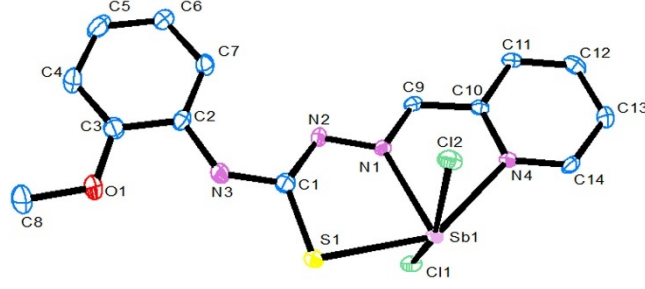


Şekil 2.19: S, NS Koordinasyonlu Monodentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Yapıları.

2.2.3. Tridentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri

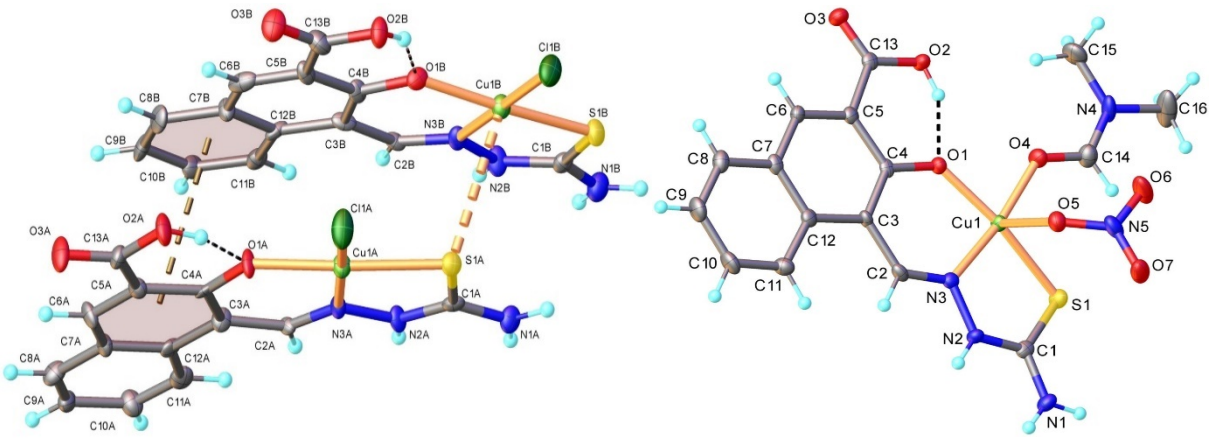
Tridentat tiyosemikarbazonlar, metal iyonlarına üç farklı koordinasyon noktası aracılığıyla bağlanabilen ligandlardır. Bu üç koordinasyon noktası, metal iyonu etrafında güçlü ve kararlı bir şelat halkası oluşturur. Tridentat ligandların metal kompleksleri, genellikle yüksek stabilite ve belirli biyolojik hedeflere yönelik yüksek afinite gösterir.

2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, nitro/metoksi grupları ile süstitüe 2-formilpiridin tiyosemikarbazon ligandları kullanılarak iki adet antimon(III) kompleksi elde edilmiştir. Elde edilen komplekslerin yapısal karakterizasyonları elementel analiz, spektroskopik teknikler ve molar iletkenlik ölçümleri ile gerçekleştirilmiş; yapısında metoksi grubu içeren kompleksin yapısı X-ışını kırınımı difraksiyonu yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır (Şekil 2.20). Kompleks moleküllerinin triklinik *P-1* uzay grubunda kristallendiği ve kompleksin asimetrik biriminde tek bir molekül olduğu belirlenmiştir. Komplekste antimon atomu etrafında beş koordinasyonlu geometri söz konusudur. Tiyosemikarbazon ligandı, azometin azotu, piridin azotu ve tiyol kükürdü aracılığıyla tridentat ligand olarak davranmış, iki klor atomu ile koordinasyon tamamlanmıştır. Bu beş koordinasyona rağmen, antimonun dış s-orbitalinde (5s) paylaşılmamış bir elektron çifti olduğu için kompleks geometrisinin pseudo-oktahedral olarak adlandırılabilceği belirtilmiştir (İbrahim vd., 2024).



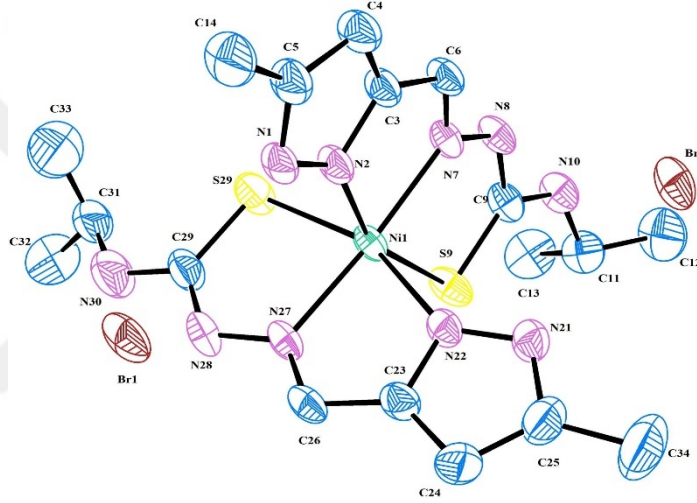
Şekil 2.20: NNS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-formil-3-hidroksi-2-naftoikasit tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak iki adet bakır(II) kompleksi sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin karakterizasyonu termal analiz, IR ve EPR spektroskopisi ve X-ışını difraksiyonu yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her iki kompleks bileşikte de tiyosemikarbazon ligandı fenolik oksijen, azometin azotu ve tiyol kükürtü tarafından sağlanan ONS donör atomları ile bakır(II) iyonuna koordine olmuştur (Şekil 2.21). Kompleks 1’de tiyosemikarbazon ligandının yanı sıra bir klorür anyonu bulunmaktadır ve kristal yapı A ve B olarak işaretlenen ancak kimyasal olarak aynı olan iki kristalografik bağımsız $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]$ biriminden oluşmuştur. İleri yapısal analiz sonucunda Cu1B atomunun ek olarak yan yana birimden gelen S1A atomu tarafından yarı-koordine edildiği, $\text{Cu1B}\cdots\text{S1A}$ mesafesinin $3.268(3)$ Å olduğu görülmüştür. Ayrıca, iki kompleks birim arasında π - π etkileşimi vardır ve merkezden merkeze mesafe ise 3.758 Å olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, yapı Cu1A ve Cu1B atomları arasında $4.581(2)$ Å’lik bir mesafe ile dinükleer $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]_2$ kompleksi olarak tanımlanmıştır. Kompleks 2’de ise tiyosemikarbazon ligandının yanı sıra monodentat ligand olarak DMF molekülü ve NO_3^- anyonu bulunmaktadır. Kompleks kare piramit geometridedir ve $\tau = 0.03$ olarak belirlenmiştir (Terenti vd., 2024).



Şekil 2.21: ONS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

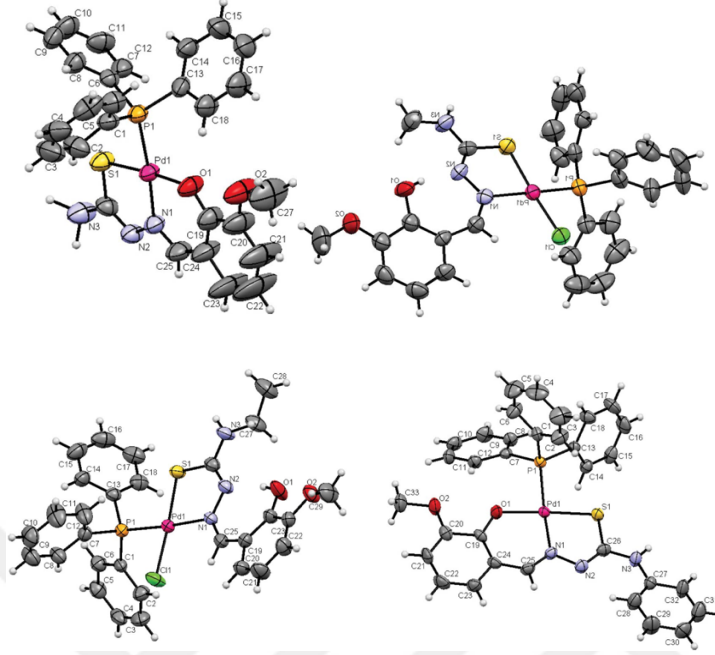
Saha ve arkadaşları tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen çalışmada, pirazol içeren yeni bir tiyosemikarbazon ligandının kobalt(III) ve nikel(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapısal karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin yapıları X-ışını yöntemiyle belirlenmiştir. Tüm bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal ve fotokatalitik aktiviteleri araştırılmış ve detaylı olarak tartışılmıştır. 5-metil-3-formilpirazol-N(4)-izopropiltiyosemikarbazon ligandı kobalt(III) kompleksinde tiyol formunda, nikel(II) kompleksinde ise nötr formda, pirazolil halkasının üçüncül azot atomu, azometin azotu ve tiyosemikarbazon bileşeninin tiyon formundaki kükürt atomu aracılığıyla metal iyonu ile koordinasyon göstermiştir (Şekil 2.22). X-ışını kristal yapıları, her iki komplekste de oktahedral koordinasyonu doğrulamıştır (Saha vd., 2024).



Şekil 2.22: NNS Koordinasyonlu Tridentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

Kalaivani ve arkadaşları tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 3-metoksisalisilaldehit-N⁴-süstitüe tiyosemikarbazon ligandlarının trifenilfosfin varlığında karışık-ligand paladyum(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapısal karakterizasyonu için IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopileri kullanılmış, ayrıca bileşiklerin yapıları tek kristal X-ışını kırınımı kullanılarak aydınlatılmıştır. Komplekslerde N⁴ grubunda H ve fenil grubu içeren ligandlar tridentat ligand (ONS) davranışı gösterirken, metil ve etil grubu içeren ligandların bidentat ligand (NS) olarak davranış gösterdiği görülmüştür (Şekil 2.23). Elde edilen bileşiklerin DNA ve protein bağlama çalışmaları gerçekleştirilmiş; antibakteriyal ve antikanser davranışları incelenmiştir. Biyolojik çalışmaların genel sonuçlarına göre, terminal azot üzerinde daha fazla elektron zengini süstitüsyonun varlığında biyolojik aktivitenin arttığı

sonucuna varılmıştır. Bu nedenle N⁴ grubunda etil sübtitüe olan 3 nolu kompleks en aktif bileşiktir. (Kalaivani vd., 2012).

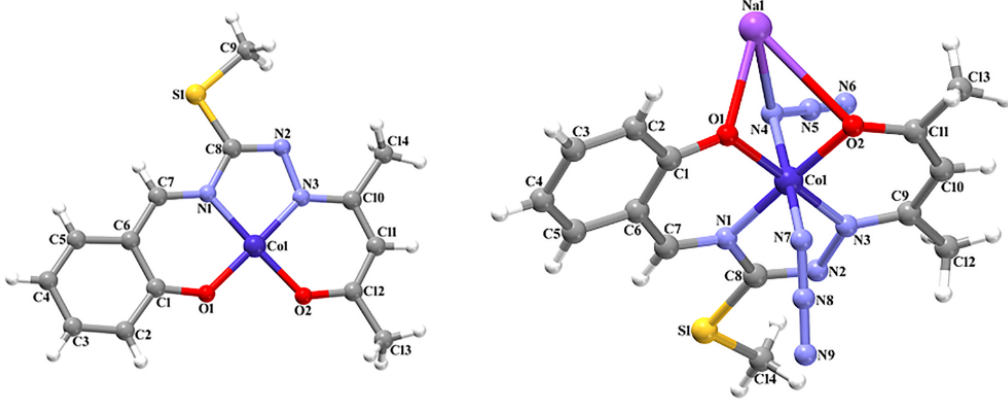


Şekil 2.23: ONS ve NS Koordinasyonlu Tridentat ve Bidentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.

2.2.4. Multidentat Koordinasyonlu Tiyosemikarbazon Kompleksleri

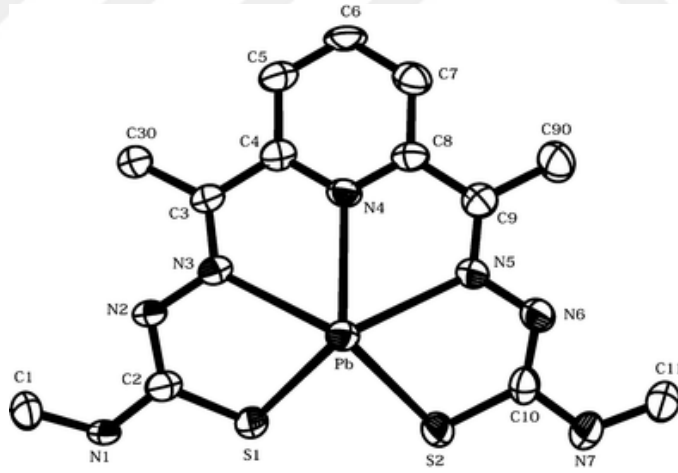
Kalıp reaksiyonu sonucu amid azotunun salisilaldehit ile kondenzasyonu ile elde edilen tetradentat tiyosemikarbazon komplekslerine ilk örnek Gerbeleu ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (Gerbeleu, 1986).

Kaya ve arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışmada, kalıp sentez yoluyla asetilaseton-S-metiltiyosemikarbazonundan ONNO koordinasyonuna sahip tetradentat kobalt(II) kompleksleri elde edilmiştir (Şekil 2.24). Başlangıç maddesinden öncelikli olarak kare düzlem geometride Co1 kompleksi sentezlenmiştir. Ardından yapısında tiyosemikarbazon ligandı dışında 2 adet azid molekülünün ikincil ligand olarak bulunduğu Co2 kompleksi ise oktahedral geometride elde edilmiştir. Co2 kristali, sodyum ile köprülenmiş 1D koordinasyon polimerine ve C–H \cdots π etkileşimleriyle oluşturulmuş 3D supramoleküler yapıya sahiptir (Kaya vd., 2020).



Şekil 2.24: ONNO Koordinasyonuna Sahip Tetrudentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.

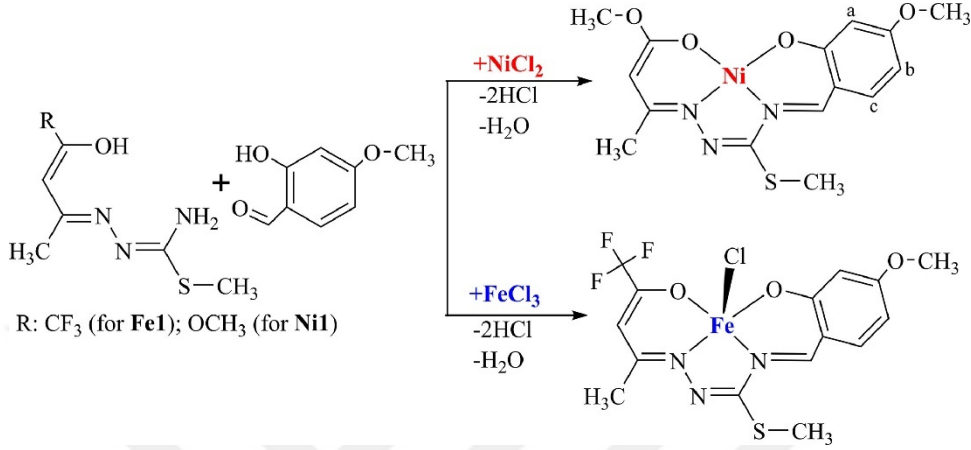
Bir başka çalışmada ise, bis(-N4-metiltiyosemikarbazon)-2,6-diasetilpiridin ligandının mangan, demir, kobalt, nikel, bakır, çinko, kadmiyum ve kurşun komplekslerinin sentezi elektrokimyasal yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Elektrokimyasal yöntem, elektrolit olarak tetrametilamonyum perklorat içeren asetonitril içerisindeki ligand çözeltisinin, katot olarak bir platin tel ve anot olarak bir metal plaka kullanılarak elektroliz edilmesine dayanmaktadır. Sentez sonucu elde edilen komplekslerde tiyosemikarbazon bileşiğinin SNNNS donör atomları üzerinden pentadentat ligand davranışı gösterdiği görülmüştür (Şekil 2.25) (Pedrido vd., 2005).



Şekil 2.25: SNNNS Koordinasyonlu Pentadentat Tiyosemikarbazon Kompleksi.

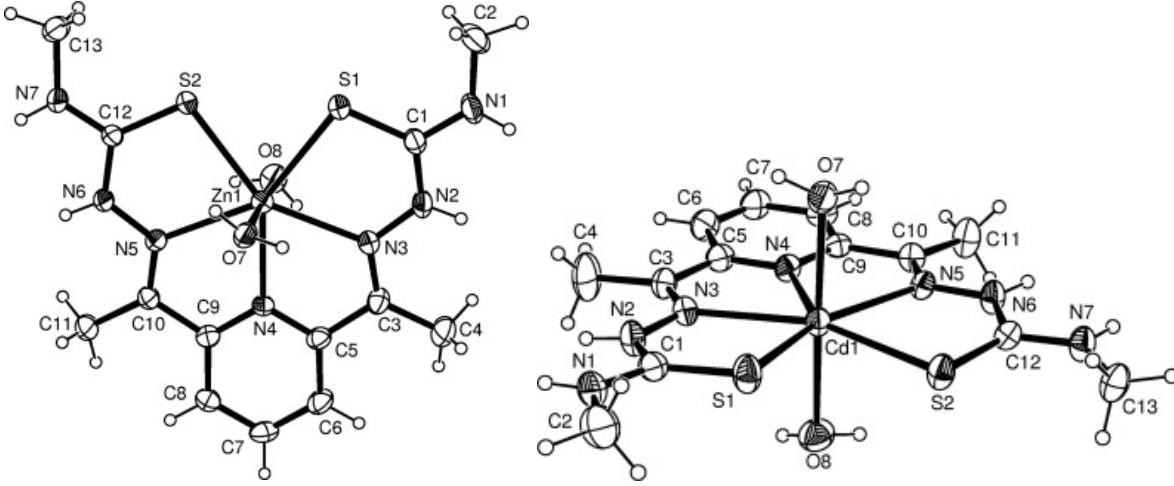
2021 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 4-metoksi-salisilaldehit-S-metiltiyosemikarbazon türevleri ile 1,1,1-trifloroasetilaseton ve metilasetoasetatın kalıp sentez yöntemi ile demir(III) ve nikel(II) kompleksleri sentezlenmiştir. ONNO donör atomları üzerinden şelatlayıcı tiyosemikarbazon ligandı içeren kompleks yapılarının karakterizasyonları, analitik, spektroskopik ve X-ışını kristalografisi yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.26). Fe1

kompleksindeki demir(III) merkezinin koordinasyon çevresi, ONNO donör atomları ve bir klor atomundan oluşan bozulmuş kare piramidal bir geometridir, NiI kompleksi ise kare düzlem geometridedir (Atasever-Arslan vd., 2021).



Şekil 2.26: Tetradentat Tiyosemikarbazon Komplekslerinin Önerilen Sentez Şeması.

Ali ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 2,6-diasetilpiridin bis(N-metiltiyosemikarbazon) ligandının çinko(II), kadmiyum(II) ve kalay(IV) kompleksleri sentezlenmiştir. Çeşitli spektroskopik tekniklerle karakterizasyonları yapılmış, yapıları X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır. Çinko ve kadmiyum komplekslerinde, bis(tiyosemikarbazon) ligandı metale iki azometin azot atomu, piridin azot atomu ve iki tiyon kükürt atomu üzerinden nötr SNNNS pentadentat ligand olarak koordine olmuştur. Ligandın donör atomları ekvatoryal düzlemi işgal ederken, iki adet su molekülü altıncı ve yedinci eksenel pozisyonlara yerleşmiştir (Şekil 2.27). Kalay(IV) komplekslerinde ise, tiyosemikarbazon, piridin azot atomu, iki azometin azot atomu ve iki tiyolat kükürt atomu aracılığıyla -2 yüklü pentadentat ligand olarak kalay(IV) iyonuna koordine olmuştur. Yedi koordinasyonlu kalay(IV) komplekslerinin iki eksenel pozisyonunda, fenil, kloro veya iyodo ligandları bulunmaktadır. Komplekslerin bozulmuş beşgen bipiramit geometride olduğu görülmüştür (Ali vd., 2011).



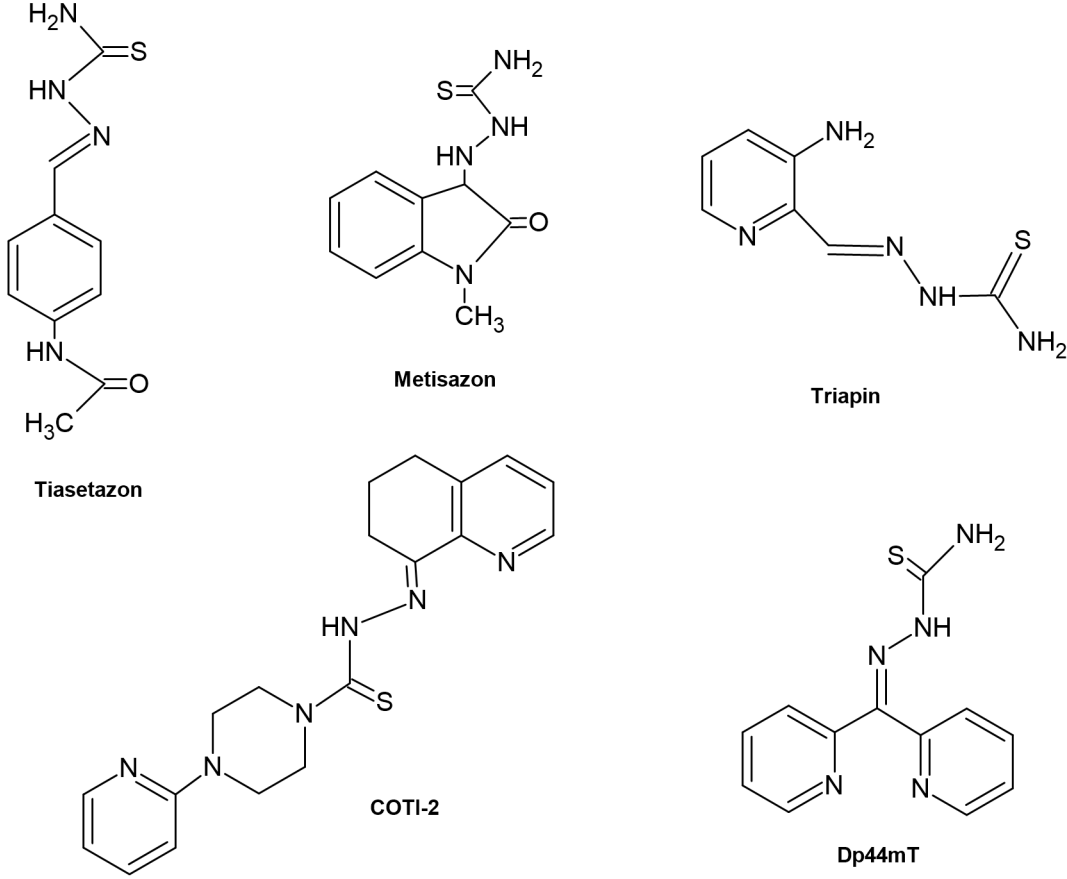
Şekil 2.27: SNNNS Koordinasyonlu Pentadentat Tiyosemikarbazon Kompleksleri.

2.3. TİYOSEMİKARBAZONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Biyolojik aktiviteleri, kolay sentezlenebilmeleri, kararlılıkları ve yapısal esneklikleri nedeniyle tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri uzun yıllardır yaygın olarak çalışılmakta ve tıpta yeni terapötik ajanların geliştirilmesinde kullanılmaktadırlar. Tiyosemikarbazonlar ve geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleksler antikanser, antioksidant, antiviral, antidiyabetik, antitüberküloz, antimalaryal, antifungal, anti-HIV, antibakteriyel, enzim inhibisyonu gibi çok geniş çaplı biyolojik aktivite gösterebilirler (Scovill vd., 1982; West vd., 1998; Mishra vd., 2002; Bal vd., 2005; Rodriguez-Argüelles, vd., 2005; Hu vd., 2006; Khan vd., 2009; Pervez vd., 2009; Dkhar vd., 2020; Kumar vd., 2024). Tiyosemikarbazonların biyolojik aktiflikleri, biyolojik sistemlerde eser miktarda bulunan metal iyonları ile şelat oluşturma kabiliyetlerinden kaynaklanabilir (Sing vd., 1978; Mostafa El-Shahawi, 2000).

Tiyosemikarbazonların tıbbi uygulamaları 20. yüzyılın başından beri bilinmektedir. 1946'da Domagk ve arkadaşları tarafından tiasetazon bileşiğinin tüberküloza karşı aktivitesi keşfedilmiş ve antiviral özellikleri, çiçek hastalığının tedavisi için önerilip, metisazonun (Marboran®) pazarlanmasına yol açmıştır (Rees, 1951; Domagk vd., 1964; Kune, 1964). Bu ilaç, çiçek hastalığının tedavisinde ve salgınların kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynamıştır. Tiyosemikarbazon ve türevlerinin virüslere, bakterilere ve kansere karşı etkilerinin bulunması sonucu bu bileşikler giderek daha fazla ilgi görmeye başlamıştır (Gerbeleu, 1986). Ayrıca metal iyonuna ilaveten bileşiğin içerdiği aldehit ya da keton grubu biyolojik aktivitelerini değiştirebilmektedir (Ferrari vd., 1989). Triapine® antikanser ajanı olarak geliştirilmiş ve birçok kanser hücre hattı üzerinde faz II denemelerine kadar ulaşmıştır (Knox vd., 2007). Bir

başka tiyosemikarbazon bileşiği olan COTI-2 vr Dp44mt'nin faz I çalışmalarına başlanmıştır (Şekil 2.28) (Salim vd., 2016). Tiyosemikarbazon bileşikleri tek başına etkili bir antikanser ajan olabildiği gibi, diğer ilaçlar ya da tedavi yöntemleri ile kombine edilerek farklı türdeki tümör hücrelerinde de etkili olabilmektedirler (Mrozek-Wilczkiewicz, 2019).



Şekil 2.28: İlaç Olarak Bilinen Tiyosemikarbazon Bileşikleri.

Tiyosemikarbazonların ilaç geliştirme için ilgi çekici olmasının nedenlerinden biri, yapılarındaki hidrojen bağı donörleri ve alıcılarının oranının genellikle düşük moleküler ağırlığa kıyasla yüksek olmasıdır. Bu özellikler, Lipinski'nin 5 Kuralı'na iyi uyum sağlar. 1997'den beri tıbbi kimyagerler tarafından organik moleküllerin ilaç benzeri olup olmadığını tahmin etmek için kullanılan bu kural, tiyosemikarbazonların ilaç geliştirme sürecinde potansiyel taşınmasını açıklar (Lipinski vd.,1997; Lipinski vd., 2012).

Tiyosemikarbazonların biyolojik aktivitelerinin kompleksleşmenin ardından arttığı görülmüştür (Hussein, 2021; Çakmakçı, 2023). Metal merkez çevresindeki koordinasyon ortamı, geleneksel organik ilaçlarla mümkün olmayan stereokimyasal çeşitlilik sunar, bu da çeşitli farklı etki mekanizmalarına yol açar (Ortega vd., 2021).

Tiyosemikarbazonların biyolojik etkisi donör atomları aracılığıyla metal iyonları ile çok kimlikli şelat oluşturma eğilimine atfedilir. Muhtemel mekanistik etki, metal iyonlarının koordinasyonu ile hücre içine girişini düzenleyen lipofiliklikteki değişiklikleri içerebilir. Kompleksleşmede bazı yan etkiler de ortadan kalkabilir ve koordinasyon kompleksi koordine olmayan ligandan daha aktif olabilir. Aktivite artırımı aromatik kısımda modifikasyonlar yapılarak gerçekleştirilebilir. Hücre içinde, tiyosemikarbazonlar hücreler için hayati önem taşıyan bazı temel enzimlerle etkileşime girerek bunların bozulmasına yol açar.

Enzim aktivitesinin koordinasyon bileşikleriyle kontrol edilmesi, yeni inorganik ilaç adaylarının keşfedilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, metal bağlayıcı bileşiklerin ve metal komplekslerinin, geleneksel organik moleküllerde bulunmayan enzim inhibisyonuna katkıda bulunan özellikler sağlama avantajı vardır. (Louie, 1999). 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzaldehit türevi tiyosemikarbazonların asetilkolinesteraz ve karboksikanhidraz enzimlerine karşı oldukça güçlü inhibisyon gösterdikleri görülmüştür (Yakan vd., 2022).

Asetil ve benzoilaseton-S-alkiltiyosemikarbazon (alkil: metil, etil, propil ve bütil) ligandlarının salisilaldehit varlığında kalıp sentez yöntemi ile oksovanadyum(IV) kompleksleri sentezlenmiştir. Gerçekleştirilen çalışmada bileşiklerin in-vitro sitotoksikite çalışmaları gerçekleştirilmiş, farklı meme kanseri hücre hatlarındaki antikanser aktiviteleri pozitif kontrol florourasilden daha iyi olarak tespit edilmiştir. Komplekslerin ayrıca elastaz, ksantin oksidaz ve nöraminidaz enzimlerini inhibe etme yetenekleri ve hücre ölümündeki rolleri incelenmiştir. Tüm kompleksler, elastaz ve ksantin oksidaz enzimlerini sitotoksikite için bulunan IC50 değerlerinden daha yüksek konsantrasyonlarda inhibe etmiştir. Ancak, etil ve propil grupları taşıyan komplekslerin nöraminidaz inhibisyonu için IC50 değerleri, kuersetininkinden daha iyi olup, sitotoksikite için bulunan değerlere yakın olarak tespit edilmiştir (Ertik vd., 2021).

Literatürdeki çoğu tiyosemikarbazon bileşiğinin suda çözünürlüğü azdır. Bu durum tıbbi ve farmakolojik uygulamalarda oral yolla kullanımı son derece sınırlamaktadır. Tiyosemikarbazonların metallerle kompleks oluşturmaları sonucunda suda çözünürlüklerinin arttığı ve bu durum klinik olarak uygulanabilirliklerini arttığı bilinmektedir (Subarkhan vd., 2016). Örneğin, proton pompası inhibitörü olanesomeprazolün suda çok düşük çözünürlüğü vardır ve genellikle suda çözünebilen bir bis(esomeprazol) magnezyum kompleksi olarak verilir (Johnson and Hedge, 2002). Ayrıca metal kompleksleri, çevreleri ile duyarlı bağlarla sahip oldukları için kontrollü ilaç salımı için özellikle uygundur. Pro-ilaç kompleksleri, normal

fizyolojik koşullar altında inert olan ancak redoks durumu, pH veya lokal ışık uygulaması gibi çevresel değişikliklerle labil hale gelen şekilde tasarlanabilir. Bir ilaca hedefine ulaşmadan önce deaktivasyon yapılarak, istenmeyen yan etkilere yol açabilen yan reaksiyonlar ve erken metabolizma azaltılabilir. (Renfrew, 2014).

Antioksidan aktivite, antioksidan maddelerin serbest radikalleri nötralize etme ve oksidatif stresi azaltma yeteneğini ifade eder. Tiyosemikarbazonların antioksidan aktiviteleri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (Al-Amiery vd., 2012; Anitha vd., 2013; Kumar vd., 2018). 2020 yılında Bal-Demirci ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada piridoksal-N-allil süstitüe tiyosemikarbazon ligandının trifenilfosfin varlığında karışık-ligand rutenyum(II) ve nikel(II) kompleksleri sentezlenmiş ve spektroskopik yöntemler ile yapıları aydınlatılmıştır. Ligandın ve komplekslerinin antioksidan aktivite gösterdikleri CUPRAC ve DPPH yöntemleri kullanarak belirlenmiştir. Hem ligand hem de metal komplekslerinin antioksidan özellik gösterdiği ve ligandın CUPRAC'a göre trolox'tan 3,5 kat daha fazla kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur (Bal-Demirci vd., 2020).

Literatürde tiyosemikarbazonların ve metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesine ait çok sayıda çalışma mevcuttur (Pahontu vd., 2015; Kalaivani vd., 2018). 2000 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, vitamin K3-tiyosemikarbazon bileşiğinin metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmış, nikel(II) ve bakır(II) komplekslerinin antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir (Li vd., 2000). Bir başka çalışmada ise, sinamaldehit tiyosemikarbazon türevi ligandların bakır(II) ve çinko(II) kompleksleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri rapor edilmiştir. (Bisceglie vd., 2020).

2017 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, alfa-amino asitlerden türetilen tiyosemikarbazonların antiviral aktivitesi in vitro olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar Bz-Trp-TSC'nin virüs replikasyon mekanizmasını bozma yeteneğini ortaya koymuştur (Padmanabhan, 2017). 2021 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, N2O2-tiyosemikarbazonların demir(III) ve nikel(II) komplekslerinin SARS-CoV-2 3CL-benzeri proteaz enzimine karşı inhibitör etkileri araştırılmış ve demir(III) kompleksinin daha etkili olduğu görülmüştür (Atasever-Arslan, 2021).

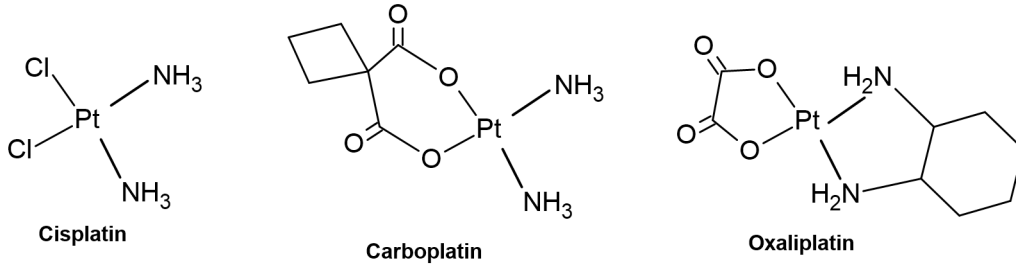
Bis(tiyosemikarbazon) ligandlarının bakır(II) komplekslerinin biyolojik aktivitesi, bunların potansiyel antikanser ajanlar, antimikrobiyaller ve nöroterapötikler olarak araştırılmasına yol açmıştır. Hücrelerin içinde karşılaşılan indirgeyici ortamın, Cu(gtsm)'yi liganddan ayırmaya

duyarlı olan daha az kararlı bakır(I) türlerine indirgemek için yeterli olduğu ve bakırı bilinen bakır bağlayıcı proteinler için “biyolojik olarak kullanılabilir” hale getirdiği öne sürülmüştür. Bakır, birçok enzim ve hücresel süreç için gerekli olan temel bir eser besin maddesidir ve hücresel biyokimyası bir dizi taşıma ve şaperon proteini tarafından dikkatle kontrol edilir. (Xiao vd., 2018).

Bir başka çalışmada, bis(tiyosemikarbazonların) bizmut(III) ve antimon(III) ile kompleksleşmesi, antimikrobiyal etkilerin iyileşmesine yol açmıştır. Bu nedenle, $[Bi(H_2L)(NO_3)_2]NO_3$, $H_2L = 2,6$ -diasetilpiridin bis[N(4)-metiltiyosemikarbazon] bileşiğinin, özellikle *Salmonella typhimurium* ve *Bacillus cereus*'a karşı, ana ligandına göre daha güçlü antibakteriyel etkiler gösterdiği ortaya konmuştur. Bu kompleks, Gram-pozitif *B. cereus* ve Gram-negatif *S. typhimurium* bakterilerine karşı, sırasıyla kloramfenikol ve kanamisin sülfat kontrol ilaçlarından çok daha yüksek aktiviteler sergilemiştir. Bu nedenle, bis(tiyosemikarbazonların) bizmut(III) ile koordinasyonu, yeni antibakteriyel ilaç adayları için bir strateji olarak önerilmiştir (Liv d., 2012).

2.4. TİYOSEMİKARBAZONLARIN ANTİKANSER AKTİVİTELERİ

Cis-diklorodiaminoplatin(II), ilk olarak 1845 yılında Michel Peyrone tarafından koordinasyon teorisinin gelişimi amacıyla keşfedilmiş ve başlangıçta Peyrone'un Tuzu veya Peyrone'un Klorürü olarak adlandırılmıştır. 1965 yılında Cisplatin bileşiğinin kanser tedavisinde uygulanması ve gösterdiği biyolojik aktivitenin keşfi kanser tedavisinde metal komplekslerinin kullanımı konusuna büyük ölçüde dikkat çekmiştir ve bu alanda yeni çalışmalara yön vermiştir (Jung ve Lippard, 2007). Klinik kemoterapide hastalar, 30 yıldan uzun süredir Cisplatin (cis- $[PtCl_2(NH_3)_2]$) ile tedavi edilmektedir ve bu ilacın iki yakın varyantı olan Karboplatin ve Oksaliplatin (Şekil 2.29) de kanser tedavisi için onaylanmıştır. Ancak, platin bazlı kemoterapötiklerin başarısını engelleyen bulantı, nörotoksisite, nefrotoksisite ve miyelotoksisite gibi yan etkiler bulunmaktadır.



Şekil 2.29: Platin Bazlı Kemoterapötik İlaçlar.

Şiddetli yan etkilere ek olarak, platin bazlı ilaçların etkinliği hücrel ilaç direnci nedeniyle giderek azalmaktadır. Bu fenomen, bir kemoterapötik ajanın zamanla etkisiz hale gelmesiyle hücrel düzeyde meydana gelir. Kemoteropatikler, tümör büyümesini durdurmayı ve kanser hücrelerinin sayısını azaltmayı hedefler. Ancak kanser hücreleri, ilacı tespit edip dışarı atma mekanizmaları geliştirebilir. Bu süreç, ilacın etkisinden daha hızlı gerçekleştiğinde, hücreler direnç kazanır. Bu ‘kazanılmış ilaç direnci’, bazı kanser türlerinin yaygın kemoterapötiklerle tedavi edilememesine neden olur ve bu da kanserle ilgili birçok ölümün sebebidir (Galluzzi, 2012; Aleksakhina, 2019).

α -(N) heterosiklik tiyosemikarbazonlar kanser hücrelerine karşı antineoplastik ajanlar olarak in-vitro ve klinik deneylerde değerlendirilen ilk bileşik gruplarından biridir (Brockman vd., 1956). Bu keşfin ardından bu sınıfa ait çeşitli bileşik serileri, güçlü antikanser ajanlar keşfetmek amacıyla sentezlenmiştir. Sartorelli ve ark. tarafından 1967 yılında gerçekleştirilen çalışmada ketoksal-bis(tiyosemikarbazon) bileşiğinin bakır(II) kompleksinin Ascites sarcoma 180 hücre hattı üzerindeki DNA-inhibisyonu yoluyla antitümör aktivitesi değerlendirilmiş, bileşiğin tümör taşıyan farelerin hayatta kalma süresini uzattığı gözlemlenmiştir. Ayrıca farklı antitümör özellik taşıyan ilaçlar ile kullanıldığında tümör büyümesine sinerjistik inhibisyon sağladığı gözlemlenmiştir (Sartorelli, 1967). Bu çalışmaların ardından tiyosemikarbazonların geçiş metal komplekslerinin antikanser özellikleri ile ilgili olarak çalışmalarda artış olduğu görülmektedir (Van Giessen ve Petering, 1968; Deng vd., 2018; Anjum vd., 2019).

Richardson ve arkadaşlarının tiyosemikarbazonların antitümör etkileri konusunda yaptıkları çalışmalar sonucu 2006 yılında elde ettikleri düşük konsantrasyonda etkili bir demir şelatörü olan 3-aminopiridin-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon (Triapine) maddesine ait Faz I ve Faz II çalışmalarına geçilmiş olup, bu bileşik antikanser ilaç olarak kazandırılmıştır (Knox, 2007). COTI-2 bileşiği de insan kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik aktivite göstermiş ve ilaç aktif madde olarak tanımlanmıştır (Salim vd., 2016). Triapin, ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe

eder, bu da ribonükleozit difosfatların DNA sentezi için gerekli deoksiribonükleotidlere dönüşümünün inhibisyonu ile sonuçlanır.

Tiyosemikarbazonların metal komplekslerinin sahip olduğu yapı esnekliği, yapı-aktivite ilişkileri üzerine yapılan çalışmalara olanak tanımaktadır. Örneğin, bir yapı-aktivite çalışması fenolik gruplar içeren tiyosemikarbazon türevlerinin iyi derecede antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Tiyosemikarbazonların antikanser aktivitelerinin ana aldehit veya keton grubu, metal şelasyon yeteneği ve terminal amino süstitüsüyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında, ana aldehit veya keton grubunun tiyosemikarbazonların antikanser aktivitesi için kritik olduğu düşünülmüştür. Heterosiklik tiyosemikarbazonlar aromatik tiyosemikarbazonlara kıyasla daha yüksek aktivite göstermiştir. (Ramachandran ve ark., 2012, Sampath ve ark., 2013). 2007 yılında Kowol ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada α -N-heterosiklik tiyosemikarbazon türevi ligandların demir(III) ve galyum(III) metal kompleksleri sentezlenmiş bileşiklerin in-vitro koşullarda 41M and SK-BR-3 (rahim kanseri ve meme kanseri) hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin farklı metal iyonlarında farklı sitotoksik etkiler gösterdiği kaydedilmiştir (Kowol vd., 2007).

Olası etki mekanizması bir maddenin veya ilacın biyolojik sistemlerde nasıl çalıştığını veya etki gösterdiğini ifade eden bir terimdir. Bu, ilacın vücutta hangi hedefe yönelik olarak hareket ettiğini ve bu hedef üzerinde ne tür bir etki yarattığını açıklar. Örneğin, bir ilacın belirli bir enzimi inhibe ederek veya hücrel bir işlevi değiştirerek etki göstermesi, bu mekanizmaların açıklanmasında kullanılır. Tiyosemikarbazonların biyolojik aktiviteleri 1940'lardan bilinmektedir ancak bu bileşiklerin etki mekanizmaları ile alakalı çalışmalar yakın zamana kadar oldukça sınırlı kalmıştır.

1966'da gerçekleştirilen bir çalışmada 2-keto-3-etoksibutiraldehit bis-tiyosemikarbazonun bakır kompleksinin (Cu(II)KTS) Sarcoma 180 tümör hücrelerindeki metabolik etkileri incelenmiş ve bileşiğin içerdiği bakır(II) iyonunun neoplastik hücrelerin büyümesinin inhibisyonunda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada elde edilen bulgular tiyosemikarbazonların antiproliferatif etkilerinin altında yatan mekanizmanın bir kısmını açıklığı kavuşturmada önemli bir adım olarak görülebilmektedir (Booth ve Sartorelli, 1966). Bu çalışmalarda tiyosemikarbazonların etki mekanizmasının DNA sentezinin inhibisyonundan kaynaklandığı rapor edilmiştir.

Antiproliferatif etki, hücrelerin aşırı büyüme veya bölünmesinin engellenmesi anlamına gelir. Bir bileşiğin antiproliferatif etkisi, hücrelerin kontrolsüz büyümesini durdurarak kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyebilir veya yavaşlatabilir. Bu tür etkiler genellikle kanser tedavisinde araştırılan önemli özelliklerden biridir. 2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, pridoksal N⁴-metil tiyosemikarbazon ve pridoksal N⁴-fenil tiyosemikarbazon ligandının bakır(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerinin sitotoksik aktivitesi HeLa, MCF-7, Hep G2 kanser hücre hatları ve 3T3 fibroblast hücre hattı üzerinde araştırılmış, komplekslerin bu hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkisi gözlenmiştir. Bileşiklerin suda çözünebilir olduğu ve anyonik komplekslerin nötral komplekslere oranla daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Subarkhan, vd., 2016). 2010 yılında Huang ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada α -heterosiklik karboksaldehit tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin geniş antiproliferatif aktivite gösterdiği ve tümör büyümesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Huang vd., 2010).

2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-kloro-2H-kromen temelli sikloheksil tiyosemikarbazon ligandının iki adet rutenyum(II)-benzen kompleksi sentezlenmiş, kontrollü şekilde gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda komplekslerden birinde ligandın monodentat(S) ve diğerinde bidentat(NS) ligand davranışı gösterdiği bir yapı elde edilmiştir. Komplekslerin yapıları X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak aydınlatılmış, CT-DNA ve BSA'ya karşı bağlanma yeteneklerini değerlendirmek için UV-Vis ve/veya hidrodinamik yöntemler kullanılmıştır. Docking çalışmaları sonucunda, DNA ile interkalatif bağlanma modu deneysel bulgularla uyumlu bir şekilde doğrulanmıştır. Bağlanma çalışmaları sonuçlarına dayanarak, ligand ve komplekslerin çeşitli kanser ve normal hücre hatları üzerindeki in vitro sitotoksitesini değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucunda bileşiğin aktivitesi doğrulanmış olup, ligandın bidentat özellik gösterdiği kompleks yapısının, monodentat yapıya göre daha iyi bir aktivite gösterdiği görüldü. Western Blot analizi ile hücre ölümünün apoptoz yoluyla gerçekleştiği belirlendi (Haribabu, 2024).

2019 yılında Yu ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5 adet Zn-2,6-diasetilpiridin-bis(tiyosemikarbazon) kompleksi sentezlenmiş, antikanser ve biyolojik özellikleri araştırılmıştır. Yapı-aktivite ilişkisinin ortaya konulmaya çalışıldığı bu çalışmada dinükleer Zn-2,6-diasetilpiridin-bis(tiyosemikarbazon) kompleksinin insan mesane kanseri hücrelerine (T-24) karşı önemli sitotoksitesite gösterdiği bulunmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ile çinko komplekslerinin sitotoksik aktivitelerinin kendilerini oluşturan serbest tiyosemikarbazon ligandına göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç ligandın, çinko(II) iyonuna

koordinasyonunun sitotoksiteyi arttırdığını göstermiştir. Aynı çalışmada dinükleer çinko komplekslerinin mononükleer komplekslere göre daha sitotoksik olduğu sonucuna varılmıştır (Yu vd., 2019).

Tiyosemikarbazonların antikanser aktivitesinin temelinde geçiş metallerini şelatlama yeteneklerinin yattığı önemli bir noktadır. Bu bileşikler geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleksler yoluyla, özellikle hücrel demir gibi, demir içeren proteinlerin inhibisyonuna yol açarak antikanser etkinliklerini sağlamaktadır. Bu mekanizma, tiyosemikarbazonların etkinliklerini anlamak için önemli bir katkı sağlamaktadır ve antikanser potansiyellerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır (Kalinowski, 2005).

Kanser hücrelerinde biyolojik işlevi bozan çeşitli hedefler tanımlanmıştır. Bu hedeflerden bazıları ribonükleotid redüktaz inhibisyonu, topoizomeraz inhibisyonu, mitokondriyal bozulma, lizozomal membran permeabilizasyonu, proteazomal aktivitenin inhibisyonu, hücrel yolların bozulması, oksidatif stres ve hücre apoptozunun indüklenmesidir (Cater, 2013; Palanimuthu, 2013). Tiyosemikarbazonların antikanser aktivitesi DNA sentezinin hız sınırlayıcı adımında yer alan diferrik merkezi içeren bir enzim olan ribonükleotid redüktaz (RR)'yi inhibe etme yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir (Sartorelli, 1971). Demir içeren ribonükleozid difosfat redüktaz (RDR) enziminin, RDR inhibitörü olarak görev yapan tiyosemikarbazonların ana hücrel hedefi olduğu düşünülmektedir. Bu bileşiklerin antineoplastik etkilerinde metal kompleksleşmesinin rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Beraldo, 2021). RDR, hücre bölünmesi ve DNA biyosentezi için hayati öneme sahiptir (Saha ve ark., 2002). RDR'nin deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP) biyosentezinin düzenlenmesinde, dNTP'lerin değiştirilmesinde, genomik istikrarsızlığa ve mitokondriyal bozukluklara yol açmasında ve kanser hassasiyetinin indüklenmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Aye ve ark., 2015). Bu nedenle, yüksek RNR ifadesi, birçok kanserin belirleyici özelliği olan DNA replikasyonunu indüklemesi nedeniyle antikanser aktivite çalışmalarında terapötik hedef olarak araştırılmıştır (Aye ve ark., 2015). RDR inhibisyonu, DNA transkripsiyonunu ve tamirini engelleyerek hücre apoptozuna yol açar (Cerqueira ve ark., 2007; Tebbi ve ark., 2015; Aye ve ark., 2015).

Bu biyolojik rol, güçlü bir RDR inhibitörü olan tiyosemikarbazon ilacı triapin'in aktivite sonuçları ile desteklenmiştir. Bu tür bileşiklerdeki daha ileri gelişmeler, 3-amino-4-metilpiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazon (3-AMP) gibi bileşiklerin, triapine'ye benzer

şekilde A2780 insan over karsinomasına karşı çok daha gelişmiş terapötik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Niu ve ark., 1999; Knox ve ark., 2007; Nutting ve ark., 2009; Ma ve ark., 2008).

Zhang ve arkadaşları tarafından 2008 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 8-hidroksikinolin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazon ve 8-hidroksikinolin-2-karboksaldehit-4,4-dimetil-3-tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak 2 adet bakır(II) kompleksi sentezlenmiş; sentezlenen komplekslerin cisplatin dirençli nöroblastoma hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesi araştırılmıştır. N⁴-süstitüe tiyosemikarbazon kompleksinin aktivitesinin süstitüe olmayan tiyosemikarbazon komplekslerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki bileşik, SK-N-DZ nöroblastoma hücreleri üzerinde doz bağımlı hücre büyüme inhibisyonu, hücre döngüsü durdurma ve apoptoz indüksiyonu aktiviteleri göstermiştir. 8-hidroksikinolin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazon ile tedavi edilen SK-N-DZ hücrelerinde p53 protein moleküllerinin arttığı tespit edilmiştir. Artan p53 ifadesi, hücrelerin DNA hasarına karşı tepkisini ve apoptozu artırır. Bu çalışmada elde edilen veriler, komplekslerin çocuklarda tedaviye dirençli nöroblastoma tedavisinde yeni ve etkili ilaçlar olarak potansiyele sahip olduklarını göstermiştir (Zhang, vd. 2008).

2.5. TİYOSEMİKARBAZONLARIN DİĞER UYGULAMA ALANLARI

Tiyosemikarbazonlar potansiyel moleküler sensör aktivitesine sahiplerdir ve çeşitli anyon, katyon veya nötral grupların tayini ve tanınması için kullanılabilirler. 2005 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, p-dimetilaminobenzaldehit tiyosemikarbazon bileşiğinin sulu çözeltilerde cıva(II) iyonlarının tespiti için floresan kemosensör özelliği keşfedilmiştir. Bu bileşiğin sulu çözelti içinde 448 nm'de floresans yaydığı bildirilmiş ve cıva(II) iyonları ile etkileşime girdiğinde floresans yoğunluğunun tamamen söndüğü gözlenmiştir. Çalışmada kompleksin bağlanma sabiti 7.48×10^6 M olarak hesaplanmıştır. Çeşitli geçiş metali iyonları ve anyonların varlığı, cıva(II) iyonlarının florimetrik tespitini önemli ölçüde etkilememekte, tespit limitleri ve doğrusal tespit aralığının, çevresel ve biyolojik örneklerde düşük konsantrasyonlardaki cıva(II) iyonlarının tespiti için uygun olduğu görülmüştür (Yu vd., 2005). 2021 yılında Arooj ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise kumarinaldehit tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak bir anyon sensörü geliştirilmiştir. Bu kemosensörün mekanizması tiyosemikarbazon molekülüne ait NH asidik protonu ile F⁻ iyonlarının etkileşimine dayandırılmıştır (Arooj vd., 2021). 2015 yılında gerçekleştirilen bir başka

çalışmada ise 3-hidroksinaftilamid tiyosemikarbazon ligandının Cu^{2+} katyonuna seçici sensör özelliği araştırılmış, ligandın bu katyona bağlanmasının ardından renginde ve absorbansında olan değişikliğin takip edilmesi ile atık su örneğinde bakır iyonu tespiti için uygun bir kemosensör olduğu anlaşılmıştır (Park ve Chang, 2015).

Tiyosemikarbazonlar, farmakolojik kullanımlarından yanı sıra analitik uygulamalardaki çok yönlülükleri nedeniyle kendilerini göstermişlerdir. Taşınabilir cihazların yaygın eksikliği, sulu ortamlarda metal iyonlarının varlığını belirlemek için nitel yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yöntemler su, gıda ve alaşımlar gibi çeşitli maddelerde metallerin varlığını analiz etmek için kullanılan bileşikler içerir. Tiyosemikarbazonların şelatlama yetenekleri nitel analitik reaktifler olarak kullanılmasına yol açmıştır. Bu bileşikler kullanarak bir maddedeki metal miktarını belirlemek için en yaygın yöntem şelatometrik titrasyondur. Bu yöntemle, çok çeşitli farklı metallerin ve oksidasyon durumlarının, daha geniş bir ligand çeşitliliği ile çeşitli koordinasyon modları keşfedilmiştir (Garg, 1982).

Darwish ve arkadaşları tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, tridentat grup olarak tiyosemikarbazon ve kromofor kısım olarak azo içeren 5-(m-tolildiazenil)salisilaldehit tiyosemikarbazon türevleri varlığında 12 adet geçiş metal kompleksi sentezlenmiş, elde edilen bileşiklerin baskılı kumaşlar üzerindeki renk gücü ve haslık özellikleri test edildiğinde, iyi ile mükemmel arasında değişen sonuçlar gösterdikleri görülmüştür (Darwish vd., 2024).

Radyofarmasötikler, nükleer tıpta kullanılan ve bir radyonüklit içeren ilaçlardır. Bu ilaçlar genellikle non-invaziv tanısal görüntüleme veya terapötik ajanlar olarak kullanılarak, belirli dokulara radyasyon dozları sağlayan ve hedefe yönelik radyonüklit terapisi olarak bilinen tedavilerde kullanılırlar (Shende ve Gandhi, 2021). Metal bazlı bir radyofarmasötik için kritik bir unsur, metalik radyonüklitten oluşan kararlı bir radyokompleks oluşturabilen bir ligand olan şelatördür. Tiyosemikarbazonların şelatör olarak kullanımındaki özellikle bis-tiyosemikarbazonların şelat kapasitesi, bu bileşik sınıfına olan ilgiyi artırmıştır. Tiyosemikarbazonların metal komplekslerinin radyofarmasötik olarak kullanımı üzerine yapılan çalışmalar, genellikle ilgi çekici biyolojik uygulamaları olan bakır(II) radyokomplekslerine odaklanmıştır. Bakır(II) komplekslerinin koordinasyon kimyası ve redoks özelliklerinin detaylı anlaşılması, ^{64}Cu için dikkatli bir şekilde bis-tiyosemikarbazon şelatörlerinin geliştirilmesine imkan sağlamıştır ve belirli biyolojik etkinlikler oluşturmak için kullanılmıştır. Örneğin, yüksek redoks potansiyellere sahip ^{64}Cu bis-tiyosemikarbazon

kompleksleri, beyin ve miyokard perfüzyon izleyicileri olarak araştırılmıştır; düşük redoks potansiyellere sahip kompleksler ise hipoksi-seçici görüntüleme ajanları olarak ilginç özelliklere sahiptir. Bu çalışmalar, bis-tiyosemikarbazon şelatörlerin radyofarmasötik uygulamalardaki potansiyelini ortaya koymaktadır (Parrilha, 2022).

Tiyosemikarbazon komplekslerinin fotokatalitik boya parçalanmasında etkileri rapor edilmiştir. Bu süreç, endüstriyel atık suyun arıtılması ve çevre kirliliğinin azaltılmasında önemli bir rol oynar. Kompleksler, ultraviyole (UV) ışık kullanılarak rose bengal adı verilen bir boyanın parçalanmasında etkili bir fotokatalitik aktivite göstermiş, en yüksek etkinliği ise Cu(II) içeren komplekste gözlenmiştir (Hassan vd., 2024).



3. YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR

Tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasalların tümü yüksek saflık ve kalite standartlarına uygun olup, ticari olarak temin edilmiştir.

Ligand ve komplekslerin sentezi aşamasında kullanılan kimyasallar, saflıkları ve tedarikçileri: tiyosemikarbazid (%99, Sigma-Aldrich); 4-fenil tiyosemikarbazid (%99, Sigma-Aldrich); 4-metil-3-tiyosemikarbazid (%99, Sigma-Aldrich); iyodometan (stabilizatör olarak bakır içeren, ReagentPlus®, %99, Sigma-Aldrich); salisilaldehit (%98, Sigma-Aldrich); 3,5-diklorosalisilaldehit (%99, Sigma-Aldrich); 3,5-dibromosalisilaldehit (%98, TCI Chemicals); 3-bromo-5-klorosalisilaldehit (%98, Sigma-Aldrich); 3,5-diiyodosalisilaldehit (%98, TCI Chemicals); 4-metoksisalisilaldehit (%98, Sigma-Aldrich); 5-bromosalisilaldehit (%98, Sigma-Aldrich); 5-klorosalisilaldehit (%98, Sigma-Aldrich); 5-nitrosalisilaldehit (%98, Thermo Scientific); diethanolamine (%98, Sigma-Aldrich); 3,5-lutidine (%98, Sigma-Aldrich); piridin (%99.8, Sigma-Aldrich); 2,6-dimetilpiridin (%98, Sigma-Aldrich); 2,4,6-trimetilpiridin (ReagentPlus®, %99, Sigma-Aldrich); 4-metilpiridin (%98, Sigma-Aldrich); 2,6-dimetilanilin (%98, TCI Chemicals); 2,2-bipiridine (ReagentPlus®, %99, Sigma-Aldrich); NiCl₂.6H₂O (%98.9, Merck); CuCl₂.2H₂O (%98, Merck); Zn(CH₃COO)₂.2H₂O (ACS reagent, %98, Sigma-Aldrich); CoCl₂.6H₂O (%98, Merck); etanol (ACS, %99, Isolab); metanol (ACS, %99, Isolab); diklorometan (%99.8, Merck); DMSO (%99.9, Merck); kloroform (%99.8, Merck); NaHCO₃ (%99, Isolab).

Bileşiklerin antioksidanlık tayinleri için kullanılan kimyasallar, saflıkları ve tedarikçileri: Neocupraine (%98, Sigma-Aldrich); sodyum asetat (%99, Sigma-Aldrich); CuCl₂.6H₂O (%98, Merck); etanol (ACS, %99, Isolab); metanol (ACS, %99, Isolab); 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (Sigma-Aldrich). Tüm çözeltiler çift destile su kullanılarak hazırlanmıştır.

Hücre kültürü çalışması ve sitotoksik aktivite analizleri için kullanılan kimyasallar: DMEM-Yüksek Glukoz (Gibco); DMEM-Düşük Glukoz (Gibco); RPMI-1640 (Sigma-Aldrich); FBS (Biowest); PBS (pH=7.4, Sigma-Aldrich); 3-(4,5-Dimetitiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT, %98, Sigma-Aldrich); DMSO (%99.9, Merck); Tripan mavisi (Sigma-Aldrich); Cisplatin (50 mg/100 mL, Koçak Farma), Tripsin (Domuz pankreasından elde edilmiş, Sigma-Aldrich).

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

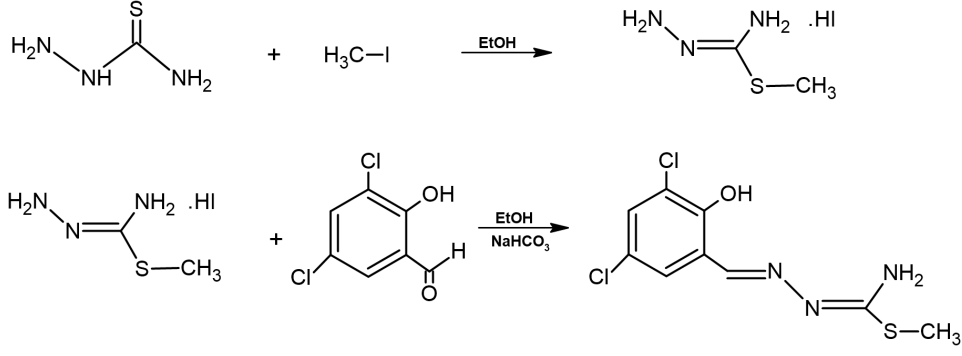
Tez çalışması kapsamında kullanılan ve anabilim dalımıza ait olan cihazlar; Agilent marka Cary 630 model Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi, Shimadzu marka UV-2600 model UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi, Büchi marka B-540 model erime noktası ölçüm cihazı, Radweg marka as 220/c/2 hassas ölçümlü terazi, Camag marka ultraviyole ışık kabini, Binder marka ED23 model klasik etüv, Heidolph marka Hei-VAP Precision ML/G5 model evaporatör, Binder marka CBS170 model CO₂ inkübatör, Biotek marka 400TS model mikroplaka okuyucu, Nüve marka MN-120 model sınıf II biyogüvenlik kabini. Çalışmada kullanılan ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan cihazlar ise şöyledir; Varian marka Unity Inova model 500 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Thermo marka Finnigan LCQ Advantage MAX model LC-Kütle Spektrometresi. NMR analizleri için ayrıca İnönü Üniversitesi İBTAM'nde bulunan Bruker marka Avance III HD model 500 MHz NMR cihazından faydalanılmış olup, Aynı merkezde bulunan LECO marka CHNS-932 model cihaz elementel analiz için kullanılmıştır. X-ışını kırınımı analizleri için Sinop Üniversitesi SUBİTAM'inde bulunan Bruker marka D8 Quest model cihazdan ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde bulunan STOE marka IPDS II model difraktometre cihazından faydalanılmıştır.

3.3.LİGANDLARIN HAZIRLANMASI

Ligand olarak kullanılan salisilaldehit-S-metil, N-metil ve N-fenil tiyosemikarbazon türevi bileşikler literatür metotları kullanılarak hazırlanmıştır (Yamazaki, 1975; West, 1993). Tez çalışması kapsamında kullanılan ligandların hazırlanma yöntemleri aşağıdaki gibidir:

3.1.1. 3,5-diCl₂SA-SCH₃TSC "H₂L1":

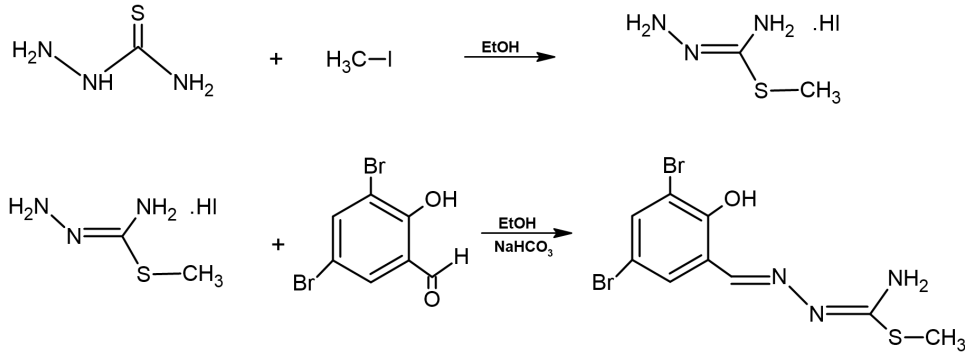
Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım 1,5 saat reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına 3,5-diklorosalisilaldehit bileşiği (0.96 g, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötralize edildi. Nötralizasyonun ardından çöken açık sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.1: H₂L1 Hazırlanması.

3.1.2. 3,5-diBr₂SA-SCH₃TSC “H₂L2”:

Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 1,5 saat reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına 3,5-dibromosalisilaldehit bileşiği (1.41 g, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötrale edildi. Nötralizasyonun ardından çöken açık sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.

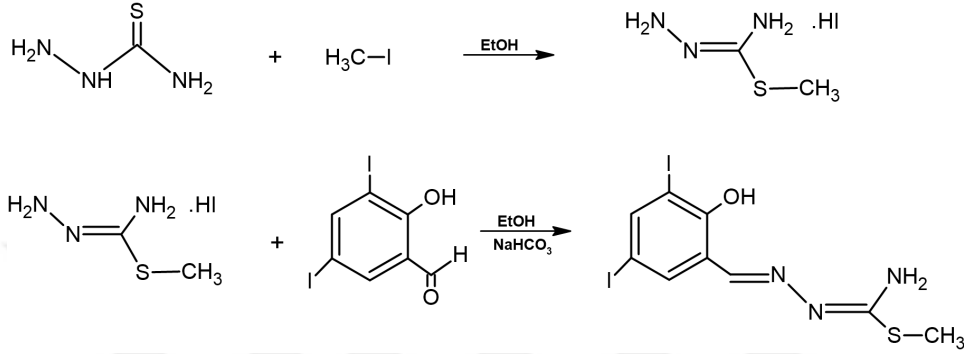


Şekil 3.2: H₂L2 Hazırlanması.

3.1.3. 3,5-diI₂SA-SCH₃TSC “H₂L3”:

Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 1,5 saat

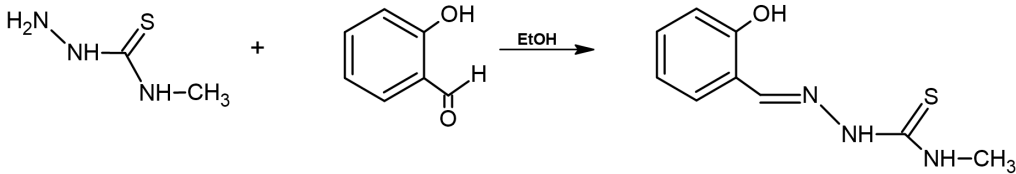
reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına 3,5-diiyodosalisilaldehit bileşiği (1.87 g, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötrale edildi. Nötralizasyonun ardından çöken koyu sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.3: H₂L3 Hazırlanması.

3.1.4. SA-NCH₃TSC “H₂L4”:

4-Metil-3-tiyosemikarbazid (0.53 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine salisilaldehit (0.53 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Renksiz çözelti evaporatörde uçurularak çökme hızlandırıldı, elde edilen beyaz toz ürün vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.

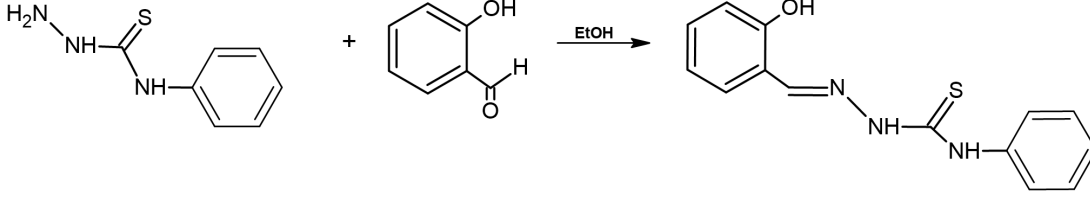


Şekil 3.4: H₂L4 Hazırlanması.

3.1.5. SA-NC₆H₅TSC “H₂L5”:

4-Feniltiyosemikarbazid (0.84 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine salisilaldehit (0.53 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Çözeltinin soğuması ile elde edilen hacimli beyaz toz ürün vakum altında

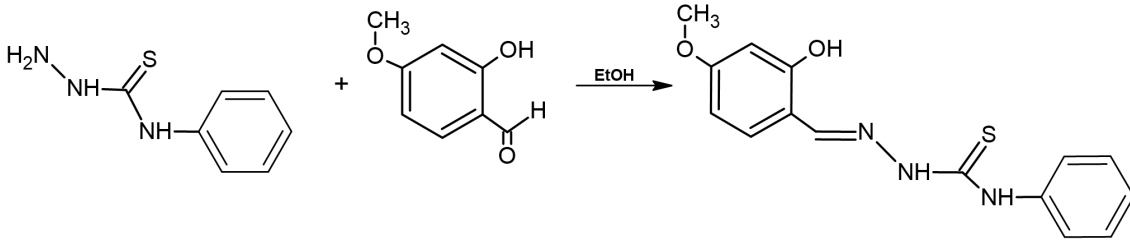
süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.5: H₂L5 Hazırlanması.

3.1.6. 4-OCH₃SA-NC₆H₅TSC “H₂L6”:

4-Feniltiyosemikarbazid (0.84 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 4-metoksisalisilaldehit (0.76 g, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Renksiz çözelti evaporatörde uçurularak çökme hızlandırıldı, elde edilen hacimli beyaz toz ürün vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.

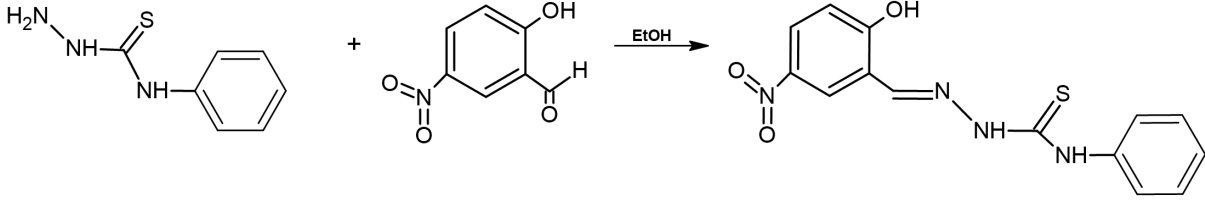


Şekil 3.6: H₂L6 Hazırlanması.

3.1.7. 5-NO₂SA-NC₆H₅TSC “H₂L7”:

4-Feniltiyosemikarbazid (0.84 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 5-nitrosalisilaldehit (0.84 g, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Renksiz çözelti evaporatörde uçurularak çökme hızlandırıldı, elde

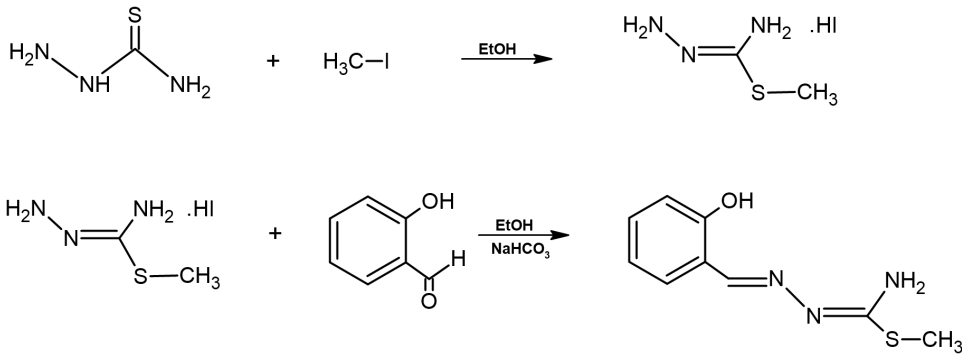
edilen sarı toz ürün vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.7: H₂L7 Hazırlanması.

3.1.8. SA-SCH₃TSC “H₂L8”:

Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 1,5 saat reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına salisilaldehit bileşiği (0.53 mL, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötralize edildi. Nötralizasyonun ardından çöken sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.

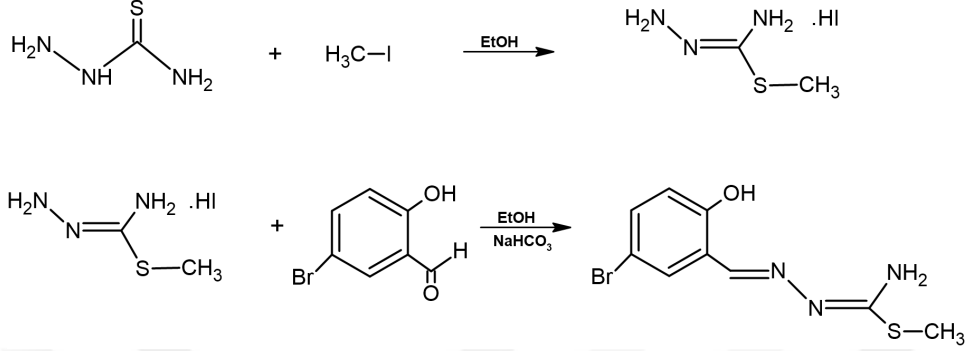


Şekil 3.8: H₂L8 Hazırlanması.

3.1.9. 5-BrSA-SCH₃TSC “H₂L9”:

Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 1,5 saat reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına 5-bromosalisilaldehit bileşiği (1 g, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda

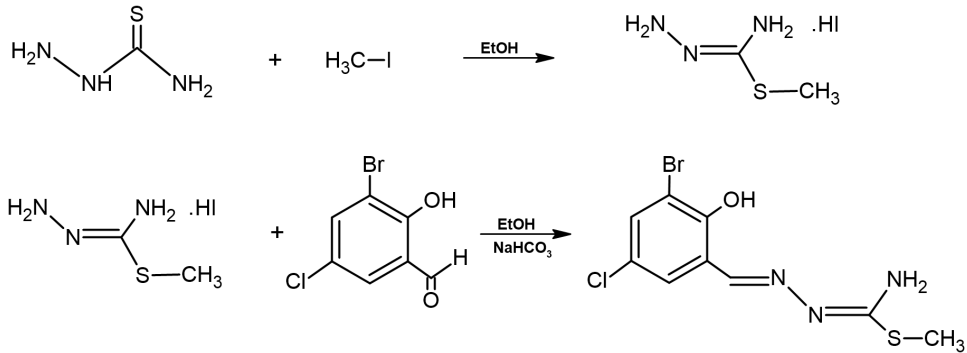
sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötrale edildi. Nötralizasyonun ardından çöken sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.9: H₂L₉ Hazırlanması.

3.1.10. 3Br5ClISA-SCH₃TSC “H₂L₁₀”:

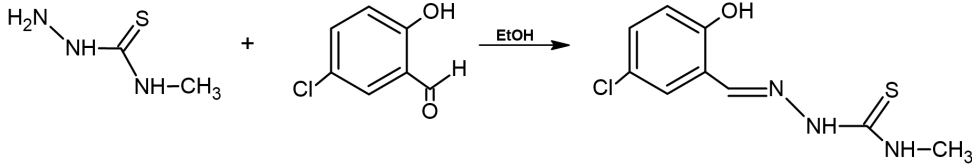
Tiyosemikarbazid bileşiği (0.46 g, 5 mmol) bir reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine iyodometan (0.31 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 1,5 saat reflüks altında tutuldu. Ardından, reaksiyon ortamına 3-bromo-5-klorosalisilaldehit bileşiği (1.18 g, 5 mmol) eklendi ve reaksiyona yaklaşık 2 saat daha devam edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve NaHCO₃ çözeltisi (%5 m/v) kullanılarak nötrale edildi. Nötralizasyonun ardından çöken sarı toz ürün bol su ile yıkandıktan sonra vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.10: H₂L₁₀ Hazırlanması.

3.1.11. 5CISA-NCH₃TSC “H₂L11”:

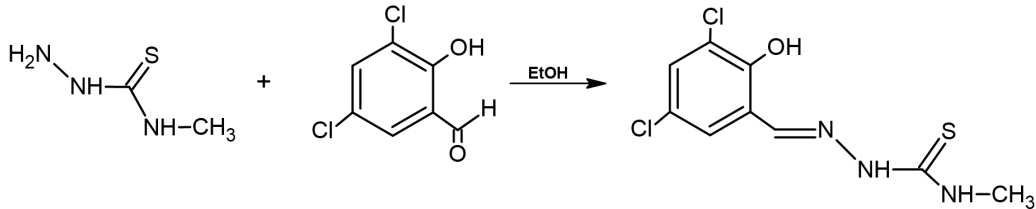
4-Metil-3-tiyosemikarbazid (0.53 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınıp etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 5-klorosalisilaldehit (0.78 g, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Renksiz çözelti evaporatörde uçurularak çökme hızlandırıldı, elde edilen sarı toz ürün vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



Şekil 3.11: H₂L11 Hazırlanması.

3.1.12. 3,5-diCl₂SA-NCH₃TSC “H₂L12”:

4-Metil-3-tiyosemikarbazid (0.53 g, 5 mmol) bileşiği reaksiyon balonuna alınarak etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 3,5-diklorosalisilaldehit (0.96 g, 5 mmol) ilave edildi ve karışım yaklaşık 2 saat reflüks altında karıştırıldı. Renksiz çözelti evaporatörde uçurularak çökme hızlandırıldı, elde edilen sarı toz ürün vakum altında süzülüp, kurutuldu. Reaksiyon verimi hesaplandı, elde edilen ürünün erime noktası kontrolü yapılarak saflığı tespit edildi.



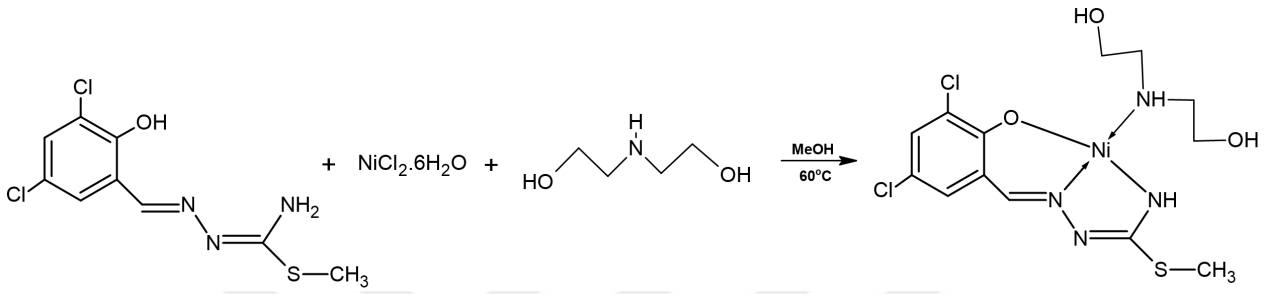
Şekil 3.12: H₂L12 Hazırlanması.

3.2. KOMPLEKSLERİN SENTEZİ

Tez çalışması kapsamında hazırlanan ligandlar kullanılarak toplam 31 adet karışık-ligand geçiş metal kompleksi sentezlenmiştir. Bu sentez aşamalarında metal iyonu olarak nikel(II), bakır(II), çinko(II) ve kobalt(II) tuzları; ikincil ligand olarak dietanolamin, piridin, 4-metilpiridin, 3,5-dimetilpiridin, 2,6-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 2,6-dimetilanilin ve 2,2'-bipiridin kullanılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi kullanılarak takip edilmiş, reaksiyon sıcaklıkları ve süreleri optimize edilmiştir.

3.2.1. [NiL1(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₁):

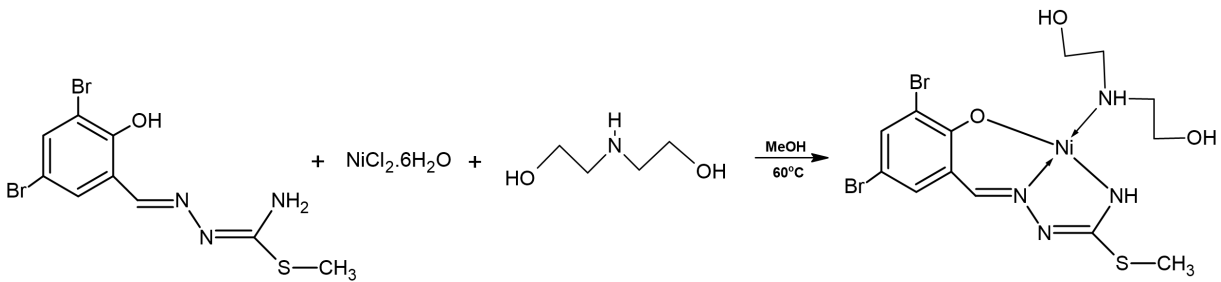
Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık kahve çözeltinin üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve kırmızı çözelti oluştu. Reaksiyona 3 saat daha devam edildi. Süre sonunda kırmızı berrak çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında 1 hafta bekletildi. Elde edilen kırmızı iğne şeklinde kristaller tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı ve kompleksin erime noktası belirlendi.



Şekil 3.13: [NiL1(dea)] Sentez Şeması.

3.2.2. [NiL2(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₂):

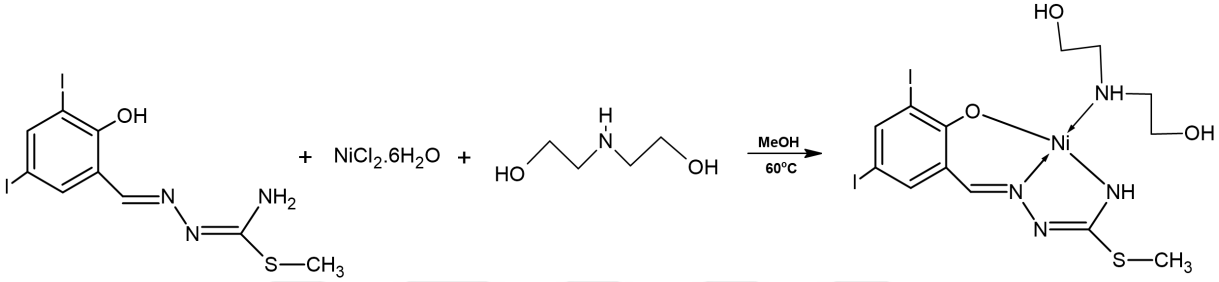
Ekimolar oranda H₂L2 (0.37 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan kahve-yeşil karışımın üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve açık kırmızı çözelti oluştu. Reaksiyona 2 saat daha devam edildi. Süre sonunda elde edilen kırmızı çözelti sıcakken süzüldü ve elde edilen kırmızı toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Metanol:diklorometan (2:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi ve 15. gün sonunda kırmızı renk kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.14: [NiL2(dea)] Sentez Şeması.

3.2.3. [NiL3(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₃):

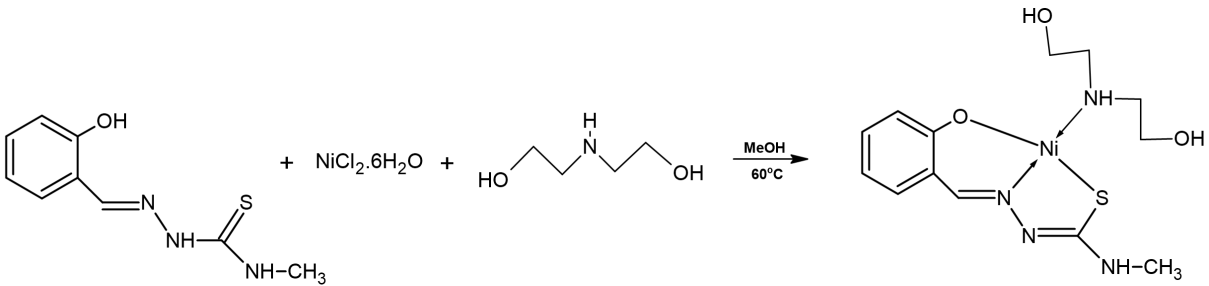
Ekimolar oranda H₂L₃ (0.46 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözeltinin üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve açık kırmızı çözelti oluştu. Reaksiyon sırasında çökme gözlemlendi. Süre sonunda elde edilen çözelti sıcakken süzüldü ve elde edilen turuncu-kırmızı toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Metanol:diklorometan (2:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi ancak kristal yapı elde edilemedi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.15: [NiL₃(dea)] Sentez Şeması.

3.2.4. [NiL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₄):

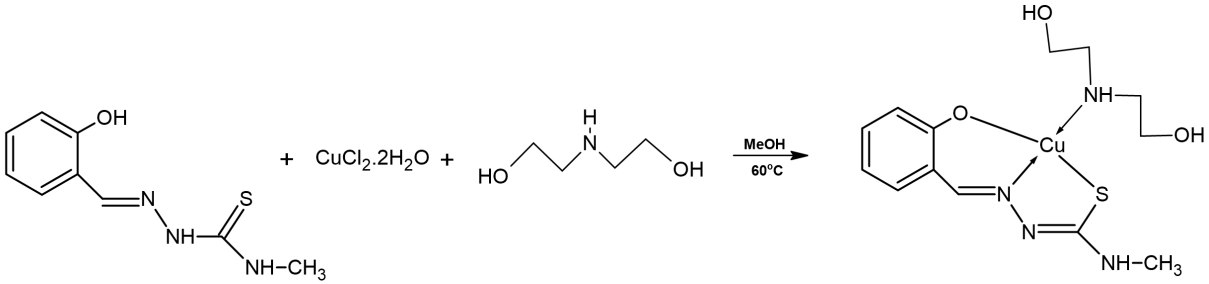
Ekimolar oranda H₂L₄ (0.21 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil berrak karışımın üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve açık kırmızı çözelti oluştu. Süre sonunda elde edilen çözelti sıcakken süzüldü ve elde edilen koyu turuncu toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Metanol:diklorometan (3:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi ancak kristal yapı elde edilemedi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.16: [NiL₄(dea)] Sentez Şeması.

3.2.5. [CuL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₅):

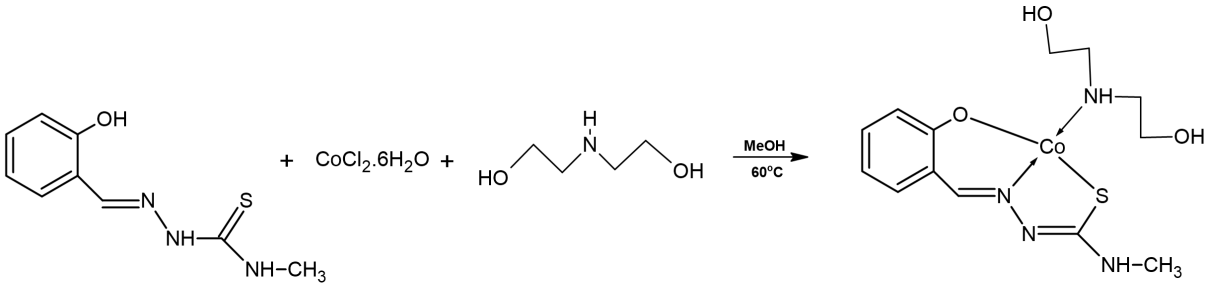
Ekimolar oranda H₂L4 (0.21 g, 1 mmol) ve CuCl₂.6H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan yeşil berrak karışımın üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşil çözelti oluştu. Süre sonunda elde edilen çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 5. günün sonunda elde edilen koyu yeşil kristaller tartılıp verim hesabı yapıldı, kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.17: [CuL4(dea)] Sentez Şeması.

3.2.6. [CoL4(dea)] Kompleksinin Sentezi (K₆):

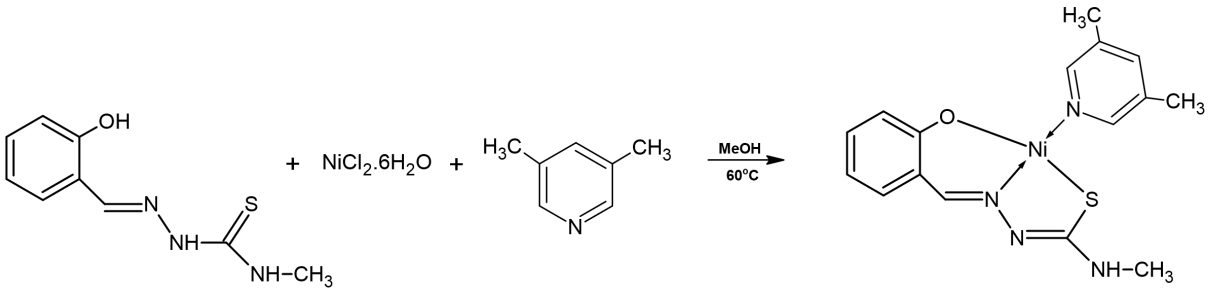
Ekimolar oranda H₂L4 (0.21 g, 1 mmol) ve CoCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan karışımın üzerine ikincil ligand olarak dietanolamin (dea; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu kahverengi çözelti oluştu. Süre sonunda elde edilen çözelti sıcakken süzüldü ve elde edilen siyah toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Etanol:diklorometan (1:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi. 1 hafta sonunda koyu yeşil kristaller elde edildi ve kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.18: [CoL4(dea)] Sentez Şeması.

3.2.7. [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₇):

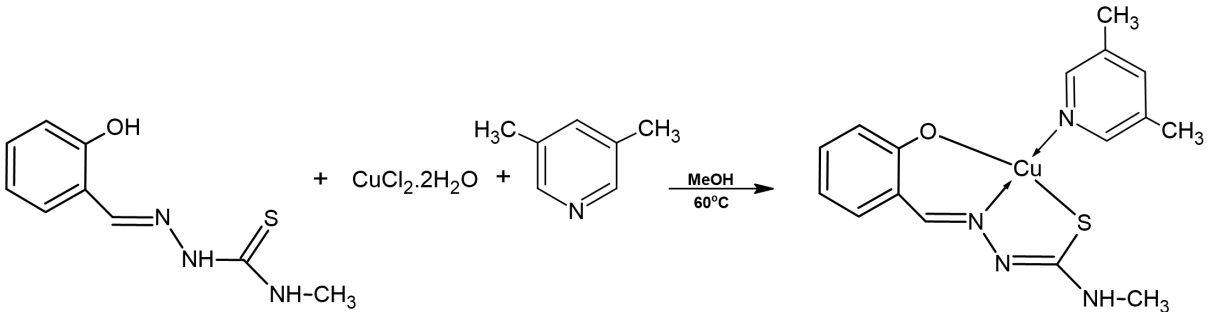
Ekimolar oranda H₂L4 (0.21 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil berrak karışımın üzerine ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu kırmızı çözelti oluştu. Reaksiyona 1 saat daha devam edildi ve çözelti sıcakken süzülde. Elde edilen koyu kırmızı toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Metanol:hekzan (4:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi ve 4.günün sonunda koyu kırmızı dörtgen kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.19: [NiL4(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.8. [CuL4(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₈):

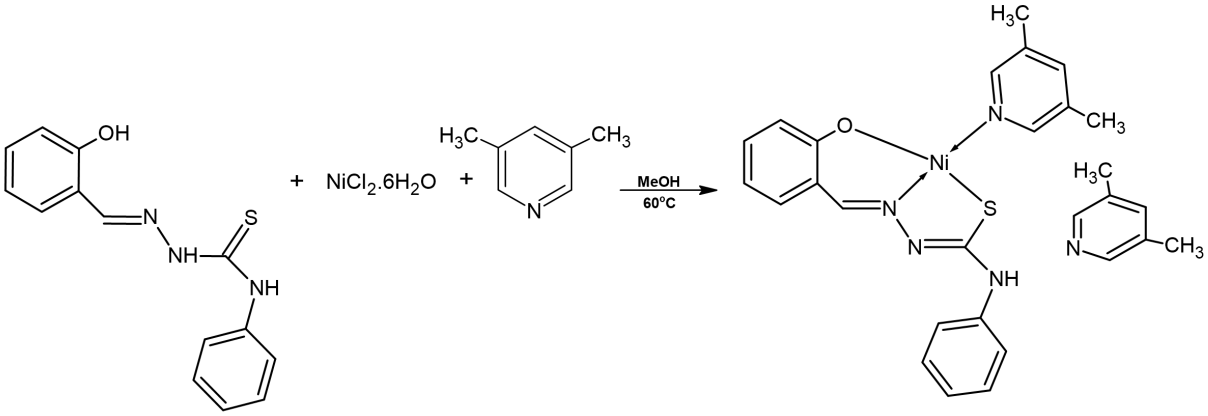
Ekimolar oranda H₂L4 (0.21 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan yeşil berrak karışımın üzerine ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşil çözelti oluştu. Reaksiyona 1 saat daha devam edildi. Süre sonunda elde edilen çözelti sıcakken süzülde ve elde edilen siyah toz ürün tartılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Metanol:hekzan (4:1) çözücü karışımı içerisinde tekrar kristallendirildi ve 8. günün sonunda siyah çok ince kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.20: [CuL4(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.9. [NiL5(3,5-dmPy)].3,5-dmPy Kompleksinin Sentezi (K₉):

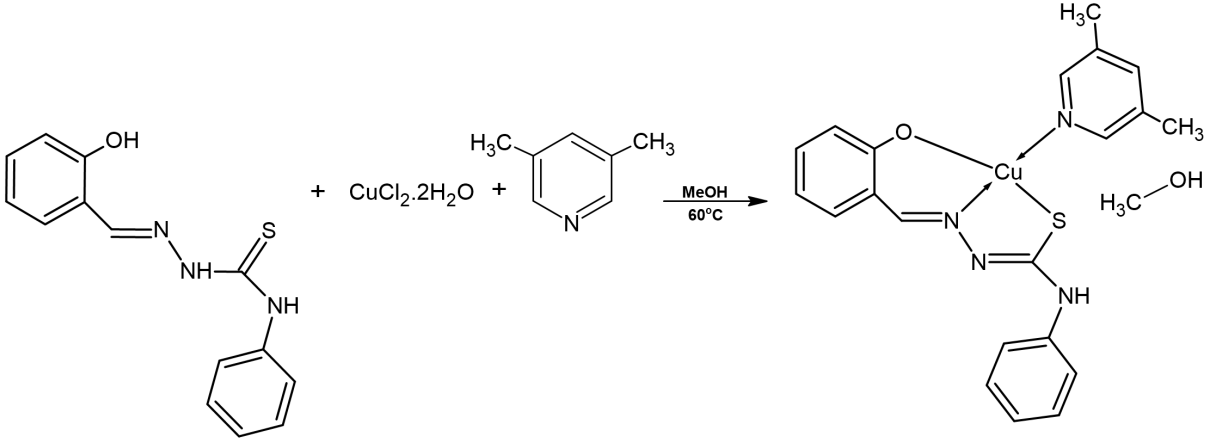
Ekimolar oranda H₂L5 (0.27 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve renk parlak kırmızıya döndü. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 2 gün sonra kırmızı iğne kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.21: [NiL5(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.10. [CuL5(3,5-dmPy)].MeOH Kompleksinin Sentezi (K₁₀):

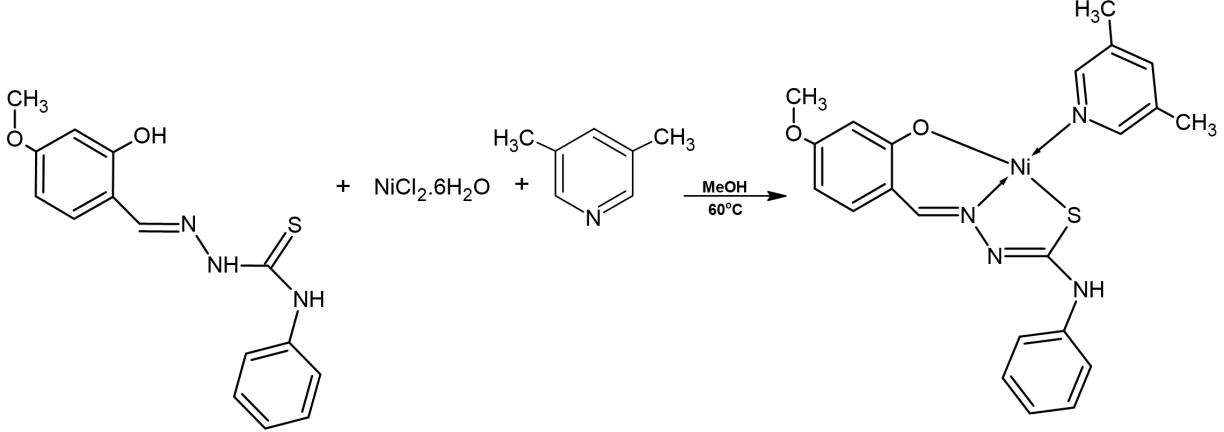
Ekimolar oranda H₂L5 (0.27 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan koyu yeşil çözelti ve yeşil çökelti karışımının üzerine ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi. Çöken toz formundaki ürün çözüldü ve koyu kahve çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 5 gün sonra koyu kahve kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.22: [CuL5(3,5-dmPy)].MeOH Sentez Şeması.

3.2.11. [NiL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₁):

Ekimolar oranda H₂L6 (0.3 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan yeşil-kahve çözelti üzerine ikincil ligand olarak 3,5-lutidin 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu kırmızıya döndü. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 4 gün sonra kırmızı iğne kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.

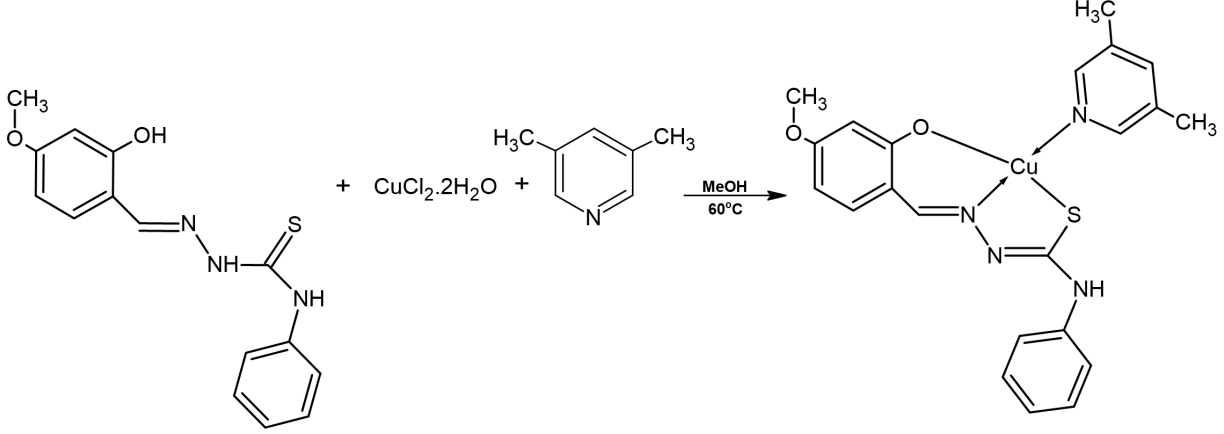


Şekil 3.23: [NiL6(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.12. [CuL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₂):

Ekimolar oranda H₂L6 (0.3 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan koyu yeşil çözelti ve yeşil çökelti karışımının üzerine

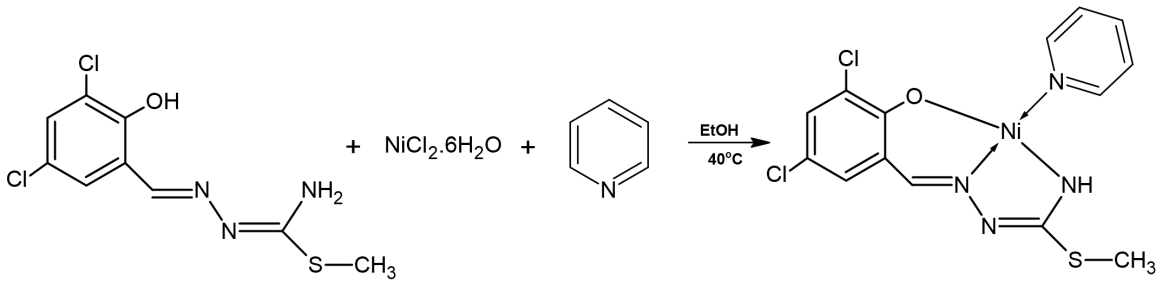
ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin (3,5-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi. Çöken toz formundaki ürün çözüldü ve koyu kahve çözelti oluştu. Yaklaşık 2 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 1 gün sonra koyu kahve-yeşil çökme oldu. Toz ürün metanol:diklorometan (1:1) karışımı içerisinde yeniden kristallendirildi, uygun kristaller elde edilemedi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.24: [CuL6(3,5-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.13. [NiL1(Py)] Kompleksinin Sentezi (K₁₃):

Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂·6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak piridin (Py; 0.08 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve renk koyu kırmızıya döndü. Yaklaşık 1 saat karıştırıldıktan sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 4 saat sonra kırmızı kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.

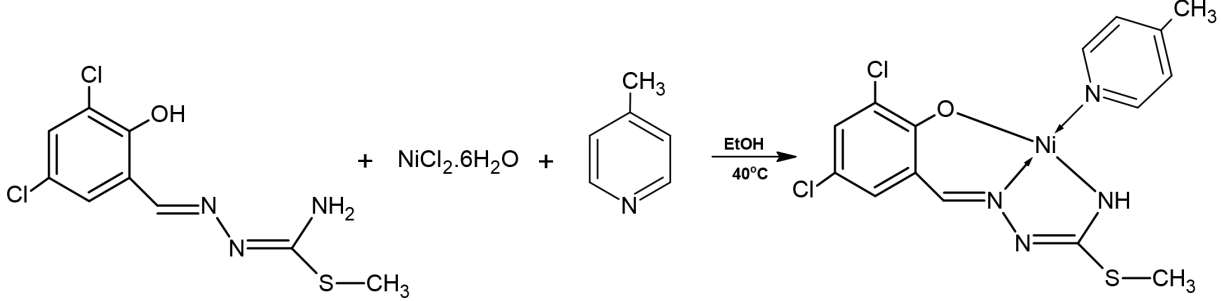


Şekil 3.25: [NiL1(Py)] Sentez Şeması.

3.2.14. [NiL1(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₄):

Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂·6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-

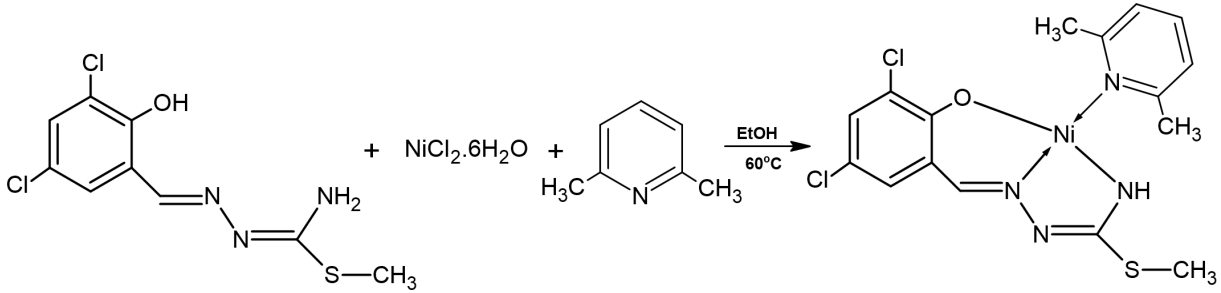
metilpiridin (4-mPy; 0.12 mL) bileşiği ilave edildi ve renk koyu kırmızıya döndü. Yaklaşık 1 saat karıştırıldıktan sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 2 gün sonra kırmızı kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.26: [NiL1(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.15. [NiL1(2,6-dmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₅):

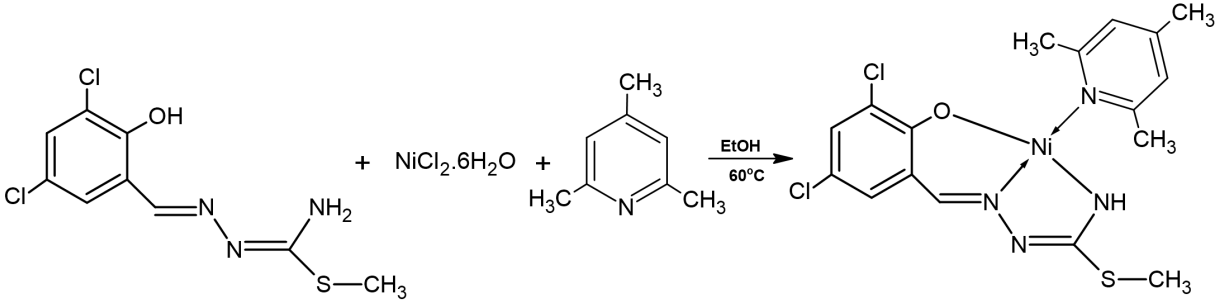
Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,6-dimetilpiridin (2,6-dmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu kırmızı çözelti, turuncu çökelti görüldü. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Artan çözülden yaklaşık 14 gün sonra kırmızı kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.27: [NiL1(2,6-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.16. [NiL1(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₆):

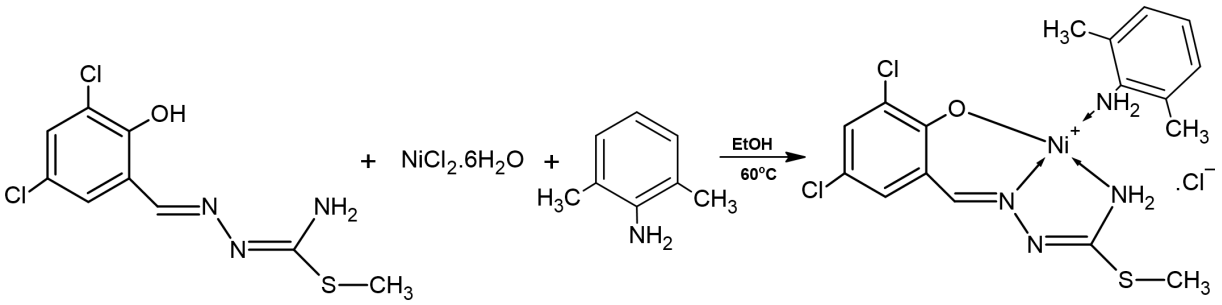
Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,4,6-dimetilpiridin (2,4,6-tmPy; 0.12 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu kırmızı çözelti, turuncu çökelti görüldü. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 2 gün sonra kırmızı renk çökme gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.28: [NiL1(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.

3.2.17. [NiL1(2,6-dmA)]Cl Kompleksinin Sentezi (K17):

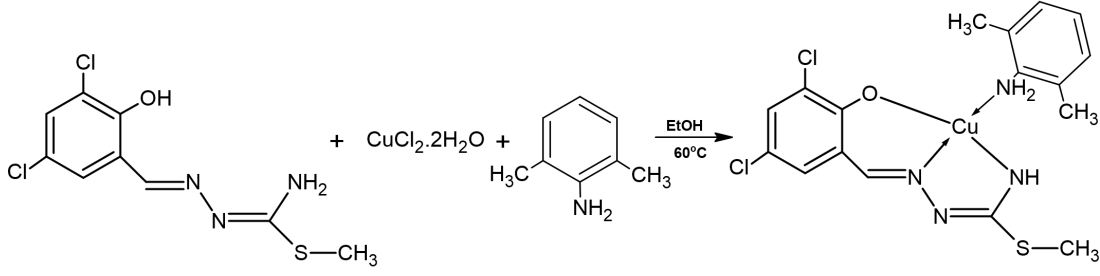
Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,6-dimetilanilin (2,6-dmA; 0.13 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve renk koyu kırmızıya döndü. Yaklaşık 2 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık 14 gün sonra kırmızı kristaller oluştu. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.29: [NiL1(2,6-dmA)] Sentez Şeması.

3.2.18. [CuL1(2,6-dmA)] Kompleksinin Sentezi (K18):

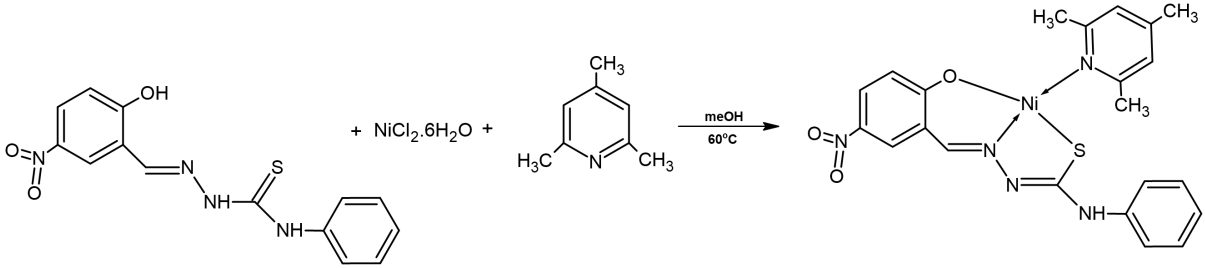
Ekimolar oranda H₂L1 (0.28 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,6-dimetilanilin (2,6-dmA; 0.13 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşile döndü. Yaklaşık 2 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. Ertesi gün sonra yoğun yeşil çökme gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.30: [CuL1(2,6-dmPy)] Sentez Şeması.

3.2.19. [NiL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₁₉):

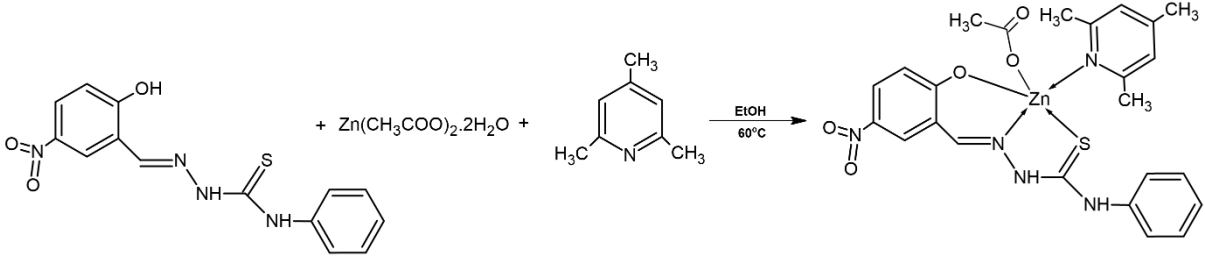
Ekimolar oranda H₂L7 (0.32 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin (2,4,6-tmPy; 0.13 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve parlak kırmızı çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 2 gün sonra kırmızı renk kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.31: [NiL7(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.

3.2.20. [ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] Kompleksinin Sentezi (K₂₀):

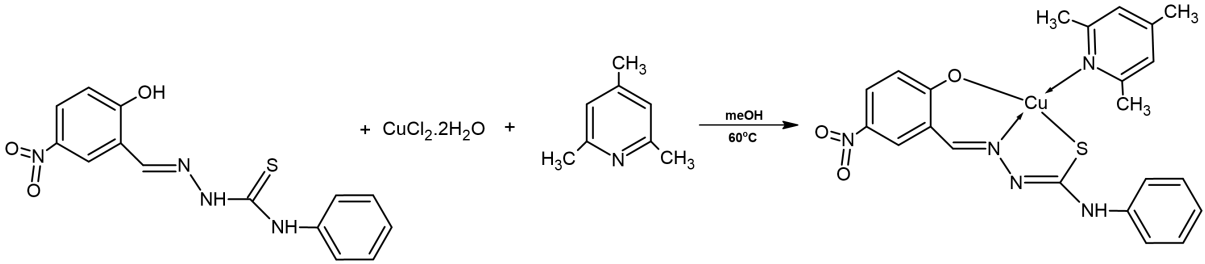
Ekimolar oranda H₂L7 (0.32 g, 1 mmol) ve Zn(CH₃COO)₂.2H₂O (0.22 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık sarı çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin (2,4,6-tmPy; 0.13 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu sarı çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 2 gün sonra sarı renk amorf kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.32: [ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc] Sentez Şeması.

3.2.21. [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₁):

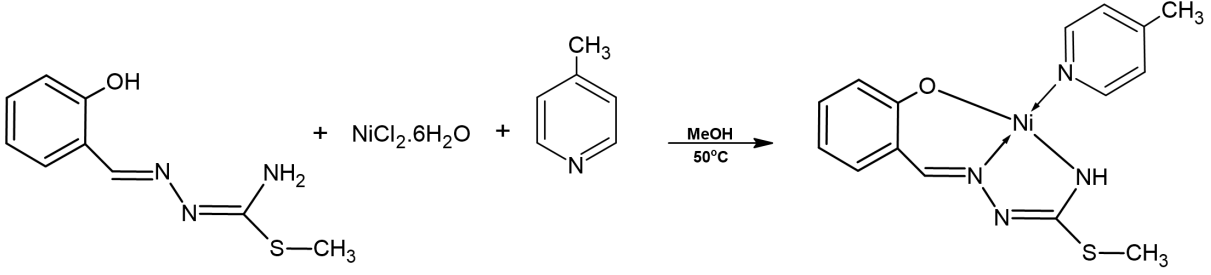
Ekimolar oranda H₂L7 (0.32 g, 1 mmol) ve CuCl₂·2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin (2,4,6-tmPy; 0.13 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşil çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat reflüks edildikten sonra çözelti sıcakken süzüldü ve oda sıcaklığında bekletildi. 3 hafta sonra siyah renk kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.33: [CuL7(2,4,6-tmPy)] Sentez Şeması.

3.2.22. [NiL8(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₂):

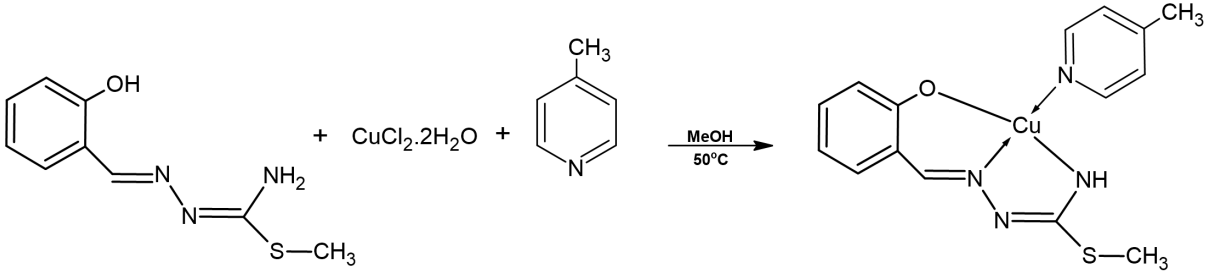
Ekimolar oranda H₂L8 (0.21 g, 1 mmol) ve NiCl₂·6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve kırmızı çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 hafta sonra kırmızı renk kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.34: [NiL8(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.23. [CuL8(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₃):

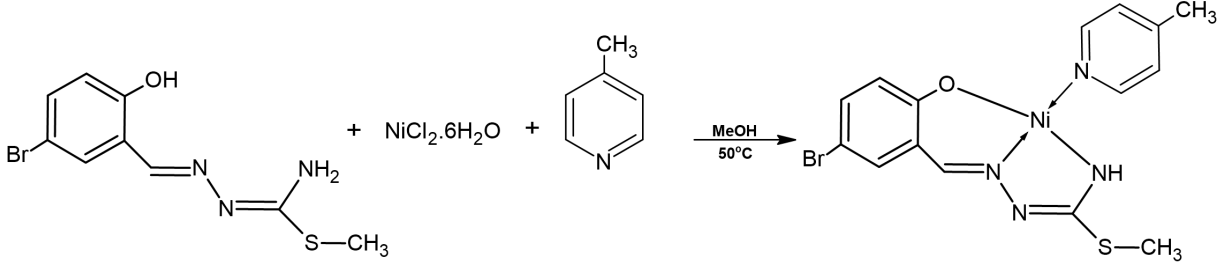
Ekimolar oranda H₂L₈ (0.21 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve çözeltinin rengi koyulaştı. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 gün sonra kahverengi toz çökme oldu. Kompleksin rime noktası tayini gerçekleştirildi.



Şekil 3.35: [CuL8(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.24. [NiL9(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₄):

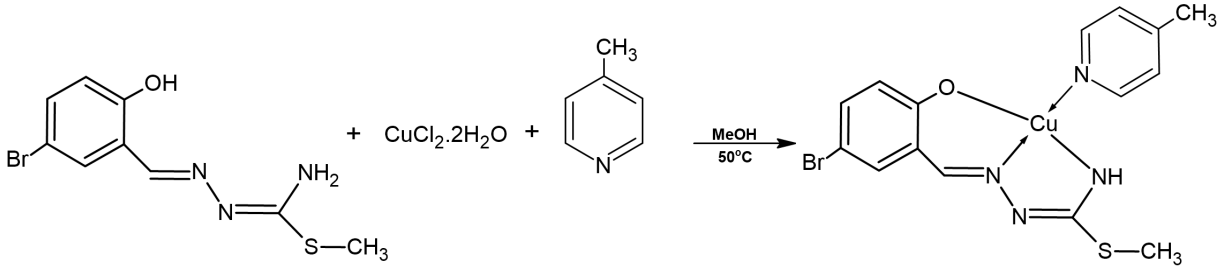
Ekimolar oranda H₂L₉ (0.29 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve kırmızı çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 2 gün sonra kırmızı renk iğne kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.36: [NiL9(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.25. [CuL9(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₅):

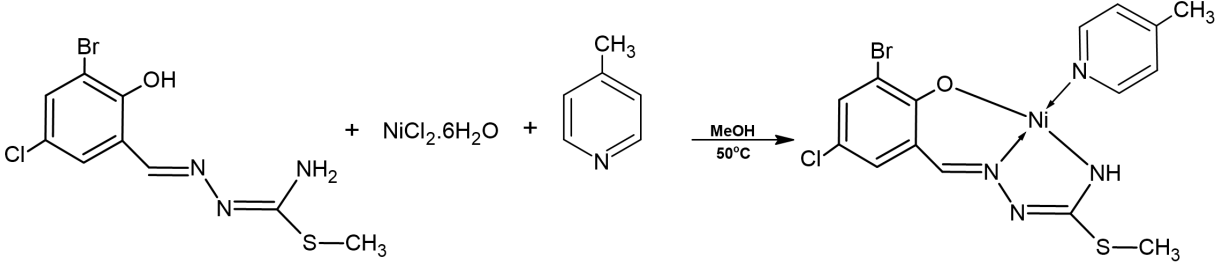
Ekimolar oranda H₂L9 (0.29 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşil çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. Reaksiyondan 3 saat sonra yeşil amorf kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.37: [CuL9(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.26. [NiL10(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₆):

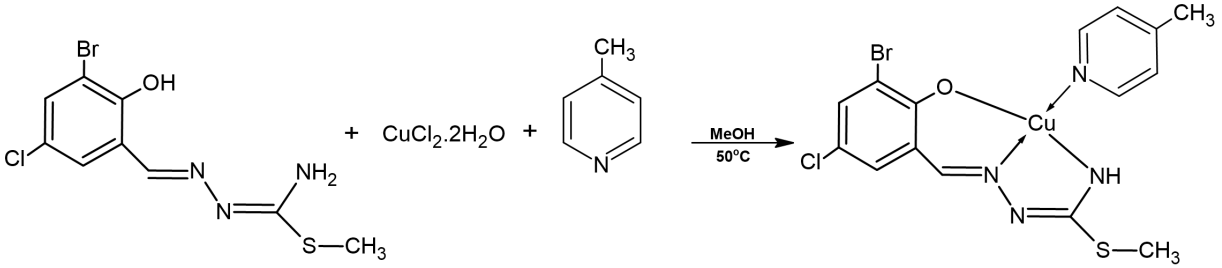
Ekimolar oranda H₂L10 (0.32 g, 1 mmol) ve NiCl₂.6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve kırmızı çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 hafta sonra kırmızı renk kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.38: [NiL10(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.27. [CuL10(4-mPy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₇):

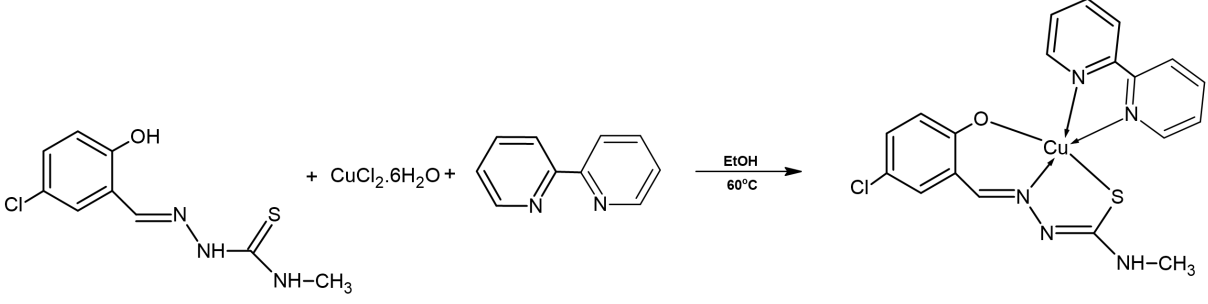
Ekimolar oranda H₂L10 (0.28 g, 1 mmol) ve CuCl₂.6H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu metanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 4-metilpiridin (4-mPy; 0.1 mL, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve koyu yeşil çözelti oluştu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. Kompleksin erime noktası reaksiyon sonucunda elde edilen toz ürün kullanılarak tespit edildi.



Şekil 3.39: [CuL10(4-mPy)] Sentez Şeması.

3.2.28. [CuL11(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₈):

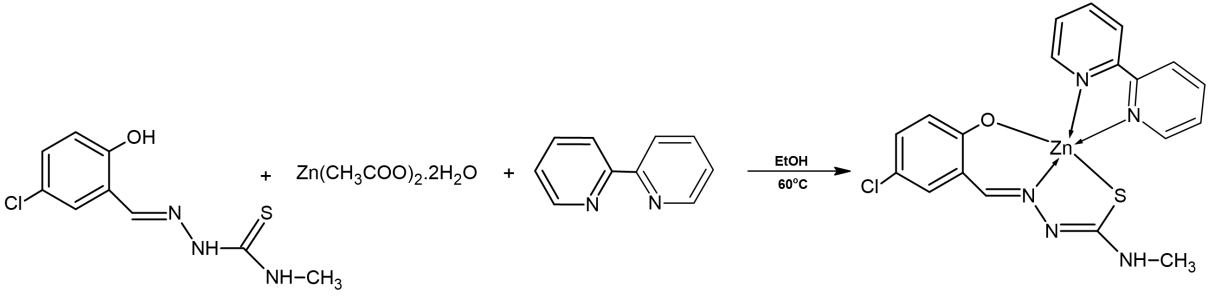
Ekimolar oranda H₂L11 (0.24 g, 1 mmol) ve CuCl₂.2H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,2'-bipiridin (bpy; 0.16 g, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve renk parlak yeşil oldu. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. Ertesi gün açık yeşil renk toz ürün gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.40: [CuL11(bpy)] Sentez Şeması.

3.2.29. [ZnL11(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K₂₉):

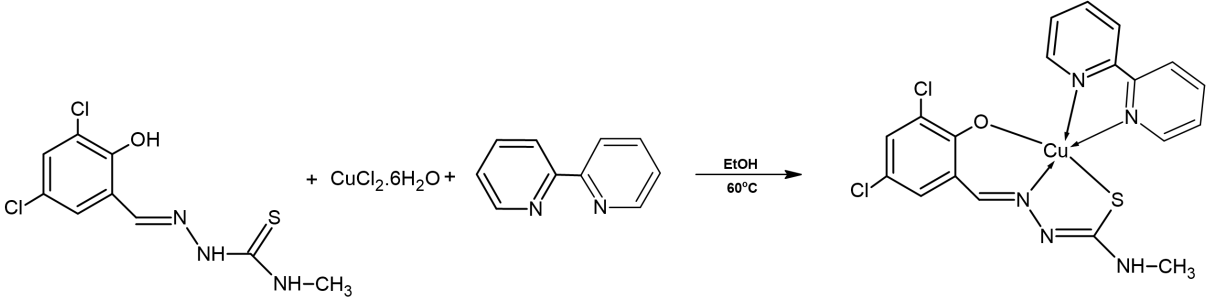
Ekimolar oranda H₂L11 (0.24 g, 1 mmol) ve Zn(CH₃COO)₂·2H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 1 saat reflüks edildi. Oluşan açık sarı çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,2'-bipiridin (bpy; 0.16 g, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve çözeltinin rengi koyulaştı. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 hafta sonra sarı renk toz ürün elde edildi. Kompleksin erime noktası bu ürün üzerinden tespit edildi.



Şekil 3.41: [ZnL11(bpy)] Sentez Şeması.

3.2.30. [CuL12(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K₃₀):

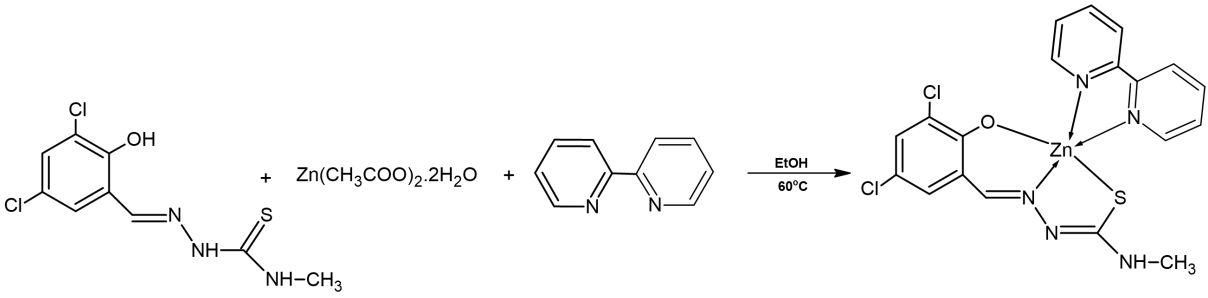
Ekimolar oranda H₂L12 (0.28 g, 1 mmol) ve CuCl₂·2H₂O (0.17 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık yeşil çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,2'-bipiridin (bpy; 0.16 g, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve çözeltinin rengi koyulaştı. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 hafta sonra parlak yeşil kristaller elde edildi. Kompleksin erime noktası bu ürün üzerinden tespit edildi.



Şekil 3.42: [CuL12(bpy)] Sentez Şeması.

3.2.31. [ZnL12(bpy)] Kompleksinin Sentezi (K₃₁):

Ekimolar oranda H₂L12 (0.28 g, 1 mmol) ve NiCl₂·6H₂O (0.24 g, 1 mmol) tuzu etanollü ortamda yaklaşık 30 dakika reflüks edildi. Oluşan açık sarı çözelti üzerine ikincil ligand olarak 2,2'-bipiridin (bpy; 0.16 g, 1 mmol) bileşiği ilave edildi ve çözeltinin rengi koyulaştı. Yaklaşık 1 saat daha reflüks edildi ve son karışım sıcakken süzüldü. 1 hafta sonra sarı renk parlak kristaller gözlemlendi. Kompleksin erime noktası tespit edildi.



Şekil 3.43: [ZnL12(bpy)] Sentez Şeması.

3.3. SPEKTROSKOPİK ANALİZ YÖNTEMLERİ

3.3.1. C, H, N, S Analizi

Katı halde elde edilen ligand ve geçiş metal komplekslerinin karbon (C), hidrojen (H), azot (N) ve kükürt (S) elementlerinin miktarını belirlemek için elementel analiz yöntemi (yanma analizi) kullanıldı. Elementlerin yüzdesel dağılımları kullanılarak bileşiklerin yapıları tayin edildi.

3.3.2. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi

Elde edilen ligand ve geçiş metal komplekslerinin 4000-600 cm⁻¹ aralığındaki FTIR spektrumları, ATR yöntemi kullanılarak katı haldeki numuneler üzerinden elde edildi. Ligandlar için başlıca fonksiyonel gruplara ait karakteristik bantlar ve komplekslerde bu

bantlarda görülen değişimler incelendi. Ayrıca yapıya bağlanan ikincil ligandlara ait bantlar belirlenerek, komplekslerin yapıları tayin edildi.

3.3.3. Mor Ötesi-Görünür Bölge Spektroskopisi

Elde edilen ligand ve geçiş metal komplekslerinin kloroform içerisinde 10 μM 'lık çözeltileri kullanılarak 200-800 nm aralığındaki elektronik spektrumları alındı. Bu işlem için 1 cm'lik kuvars hücreler kullanıldı. Molar absorpsiyon katsayısı değeri (ϵ), her bir λ_{max} değeri için hesaplandı. Her bileşik için karakteristik λ_{max} değerlerinden faydalanılarak, moleküllerin sahip oldukları fonksiyonel gruplar ve yapıları hakkında bilgi edinildi.

3.3.4. $^1\text{H-NMR}$ (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi

Elde edilen ligandların, nikel (II) ve çinko (II) komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde alındı. Bileşiklerin 0-15 ppm aralığındaki TMS referansına karşı kimyasal kaymaları ve integral değerleri incelenerek moleküler yapılar belirlendi.

3.3.5. Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometrisi

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bakır (II) ve kobalt (II) komplekslerinin kütle spektrumları pozitif iyon ESI-MS yöntemi kullanılarak alındı. Yöntemde çözücü olarak metanol kullanıldı. İyonize olmuş moleküllere ait kütle/yük oranı (m/z) ve %bağıl bolluk parametreleri kullanılarak yapısal analizleri gerçekleştirildi.

3.3.6. Tek Kristal X-ışını Kırınımı Yöntemi

Uygun tek kristal numunesi elde edilebilen geçiş metal komplekslerinin yapı aydınlatılması için X-ışını kırınımı yönteminden faydalanıldı. Veri toplama ve hücre iyileştirmeleri X-AREA kullanılarak gerçekleştirilirken; veri indirgeme işlemi için X-RED32 kullanıldı (Stoe & Cie, 2002). Yapı SHELXT-2018 kullanılarak çift uzay algortiması ile çözüldü ve SHELXL-2019 kullanılarak F^2 üzerinde tam matris en küçük kareler hesaplamaları ile rafine edildi.

3.4. MTT HÜCRE CANLILIK TESTİ İLE SİTOTOKSİK AKTİVİTENİN BELİRLENMESİ

MTT testi, hücre canlılığını ve proliferasyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup, hücrelerin metabolik aktivitesine dayanmaktadır (Mosmann, 1983). Bu test, ilaçların hücre hatları veya primer hasta hücreleri üzerindeki in vitro sitotoksik etkilerini ölçmek için yaygın olarak kullanılır ve hücre popülasyonu üzerinden mitokondriyal aktiviteyi belirler (Seo, 2016). Bu test, sarı renkli bir tetrazolyum tuzu olan MTT'nin (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-

2,5-difeniltetrazolyum bromür) mitokondriyal dehidrogenaz enzimleri tarafından mavi/mor renkli formazan kristallerine indirgenmesi prensibine dayanır.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin farklı hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla MTT testi uygulandı. Bu bağlamda kanser hücresi olarak K562 (insan kronik miyeloid lösemi hücre hattı), MDA-MB-231 (agresif insan meme kanseri hücre hattı), THP-1 (insan akut monositik lösemi hücre hattı), HCT-116 (insan kolon kanseri hücre hattı) ve sağlıklı hücre olarak HUVEC (insan göbük damarı endotel hücre hattı) kullanıldı. Kullanılan bu hücreler American Type Culture Collection (ATCC)'den elde edildi. Besiyeri çözültüsü olarak %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin ile takviye edilmiş DMEM ve RPMI-1640 kullanıldı ve hücreler %5 CO₂ içeren standart nemlendirilmiş bir inkübatörde 37°C'de kültürlendi. Canlı hücre sayısının belirlenmesinde tripan mavisini boyası dışlama testi kullanıldı ve hücre sayımında Neubauer lamından faydalandı. Bileşiklere ait stok çözültüler, DMSO içinde hazırlandı (5 mg/mL) ve daha sonra kültür ortamı kullanılarak 1, 5, 10, 25 ve 50 µM'lık konsantrasyonlara seyreltildi. Her kuyucukta 90 µL besiyeri içinde 10000 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu mikrotitre plakalarına ekilen hücrelerin üzerine, farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış olan örnek çözültülerinden 10 µL ilave edildi. Örneklerin her bir konsantrasyonu için 3 farklı kuyucukta test tekrarlandı. Negatif kontrole ait olan kuyucuklara %0.01 DMSO uygulandı. Pozitif kontrol olarak ise Koçak Farma'dan temin edilen ve standart bir kanser ilacı olan cisplatin kullanıldı. Plakalar 72 saat inkübe edildi ve hücre canlılığının değerlendirilmesi MTT kolorimetrik testi kullanılarak gerçekleştirildi. PBS içerisinde 5 mg/mL olarak hazırlanan MTT reaktifi her bir kuyucuğa 10 µL olacak şekilde eklendi ve inkübasyona 3,5 saat daha devam edildi. Süre sonunda oluşan formazan kristalleri 100 µL DMSO içerisinde çözüldü ve mikropilaka okuyucu kullanılarak 570 nm'de optik yoğunluk ölçüldü. Elde edilen absorbans değerlerine göre, hücre hatlarında test edilen tüm bileşiklerin IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 9 Yazılımı kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel analizler, Student's t-testi ile parametrik olmayan şekilde gerçekleştirildi ve kontrole kıyasla değerlendirildi.

3.5. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

3.5.1. CUPRAC Yöntemi Kullanılarak Troloksa Eşdeğer Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi:

Elde edilen ligand ve komplekslerin toplam antioksidan kapasiteleri CUPRAC yönteminden faydalanılarak hesaplandı. Bu yöntemin esası antioksidan örneklerin bir Cu(II)–Neokuproin kompleksini Cu(I)–Neokuproin kelatına indirgemesine dayanmaktadır. Neokuproin ve örneklere ait çözeltilerinin hazırlanması için çözücü olarak metanol, bakır (II) klorür ve amonyum asetat çözeltilerinin hazırlanması için ultrasaf su kullanıldı. 5, 10, 15, 20 ve 25 µM konsantrasyondaki örnek çözeltileri içerisinde 1 mL bakır (II) klörür, 1 mL amonyum asetat ve 1 mL Nc bulunan deney tüplerine eklendi ve kuvvetlice çalkalanmalarının ardından 30 dakika karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. Her bir örneğin 450 nm'deki absorpsiyonu referansa karşı ölçüldü. Deney tutarlı veri oluşturmak amacıyla 3 kez tekrarlandı. Troloksun molar absorptivite değeri, $\epsilon(\text{Trolox})$, metanol çözeltisi içerisinde $1,58 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alınarak, her bir bileşiğin TEAC değeri hesaplandı (Apak, 2004; Özyürek, 2011).

3.5.2. DPPH Yöntemi Kullanılarak Serbest Radikal Süpürme Aktivitesinin Belirlenmesi:

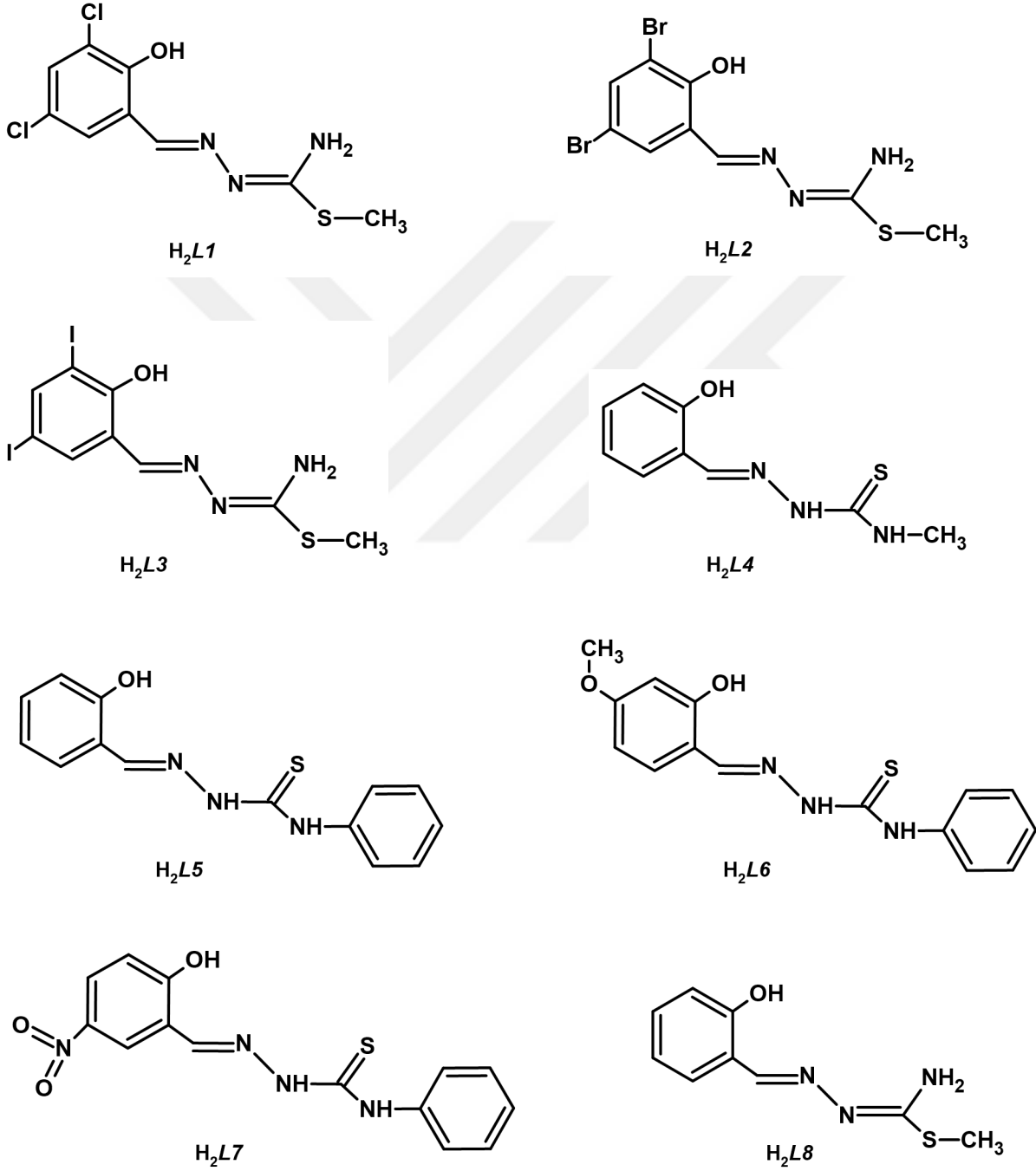
Bileşiklerin serbest radikal süpürme aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikril hidrazil) çözeltisi kullanılarak belirlendi. Yöntemin esası antioksidan örneklerin mor renkli DPPH* radikal çözeltisini renksiz DPPH-H çözeltisine dönüştürmesine dayanmaktadır. DPPH (0.1 mM) ve örnek çözeltilerinin hazırlanması için çözücü olarak metanol kullanıldı. 5, 10, 15, 20 ve 25 µM konsantrasyondaki örnek çözeltileri, içerisinde 2 mL DPPH çözeltisi bulunan deney tüplerine eklendi ve kuvvetlice çalkalanmalarının ardından 30 dakika karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. DPPH radikaline ait olan mor renkteki azalma 515 nm'deki absorpsiyonlar ölçülerek değerlendirildi (Sánchez-Moreno, 1998). Bileşiklerin serbest radikal süpürme aktiviteleri yüzde cinsinden aşağıdaki denklem kullanılarak belirlenmiştir:

$$\% \text{FRS Aktivitesi} = (A_{\text{DPPH}} - A_{\text{ÖRNEK}}) / A_{\text{DPPH}} \times 100$$

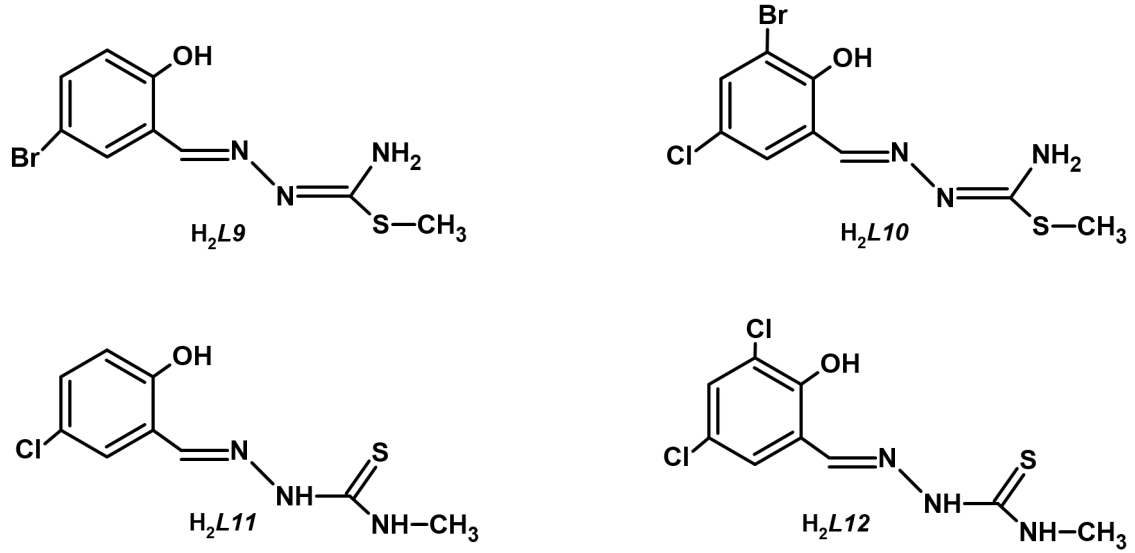
4. BULGULAR

4.1. LİGANDLARIN YAPILARI VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Tez kapsamında hazırlanan ligandların moleküler yapıları Şekil 4.1.1'deki gibidir:



Şekil 4.1: Ligandların Genel Formülleri.



Şekil 4.2 (Devam): Ligandların Genel Formülleri.

Tez kapsamında hazırlanan ligandların fiziksel özellikleri Tablo 4.1'deki gibidir:

Tablo 4.1: Ligandların Belirlenen Fiziksel Özellikleri.

Bileşik	Renk	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
H ₂ L ₁	Açık Sarı	278,15	237	94
H ₂ L ₂	Sarı	367,06	199	92
H ₂ L ₃	Koyu Sarı	461,06	224	89
H ₂ L ₄	Beyaz	209,27	210	91
H ₂ L ₅	Beyaz	271,34	202 - 203	87
H ₂ L ₆	Açık Sarı	301,36	186	87
H ₂ L ₇	Açık Sarı	316,33	182-183	92
H ₂ L ₈	Sarı	209,27	160 - 162	93

Tablo 4.1(Devam): Ligandların Belirlenen Fiziksel Özellikleri.

Bileşik	Renk	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
H₂L₉	Sarı	288,01	190	91
H₂L₁₀	Açık Sarı	322,61	208	90
H₂L₁₁	Açık Sarı	243,71	241	91
H₂L₁₂	Sarı	278,15	196	87

Tez kapsamında hazırlanan ligandların elementel analiz sonuçları Tablo 4.2'deki gibidir:

Tablo 4.2: Ligandlara Ait Elementel Analiz Verileri.

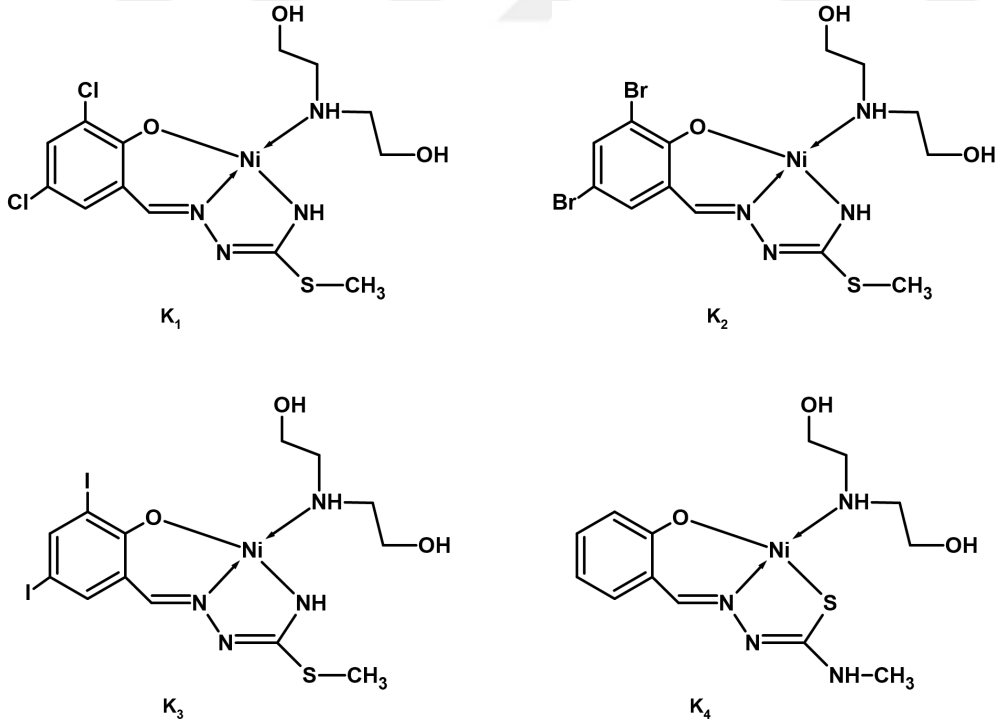
Bileşik	%C	%H	%N	%S
	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)
H₂L₁	%38.89 (%38.86)	%3.28 (%3.26)	%15.08 (%15.11)	%11.51 (%11.53)
H₂L₂	%29.42 (%29.45)	%2.45 (%2.47)	%11.44 (%11.45)	%8.75 (%8.73)
H₂L₃	%23.43 (%23.45)	%1.98 (%1.97)	%9.15 (%9.11)	%6.93 (%6.95)
H₂L₄	%51.69 (%51.66)	%5.32 (%5.30)	%20.10 (%20.08)	%15.30 (%15.28)
H₂L₅	%61.99 (%61.97)	%4.82 (%4.83)	%15.47 (%15.49)	%11.80 (%11.82)
H₂L₆	%59.77 (%59.78)	%5.05 (%5.02)	%13.93 (%13.94)	%10.66 (%10.64)
H₂L₇	%53.14 (%53.16)	%3.86 (%3.82)	%17.70 (%17.71)	%10.15 (%10.13)
H₂L₈	%51.63 (%51.66)	%5.32 (%5.30)	%20.05 (%20.08)	%15.32 (%15.28)

Tablo 4.2(Devam): Ligandlara Ait Elementel Analiz Verileri.

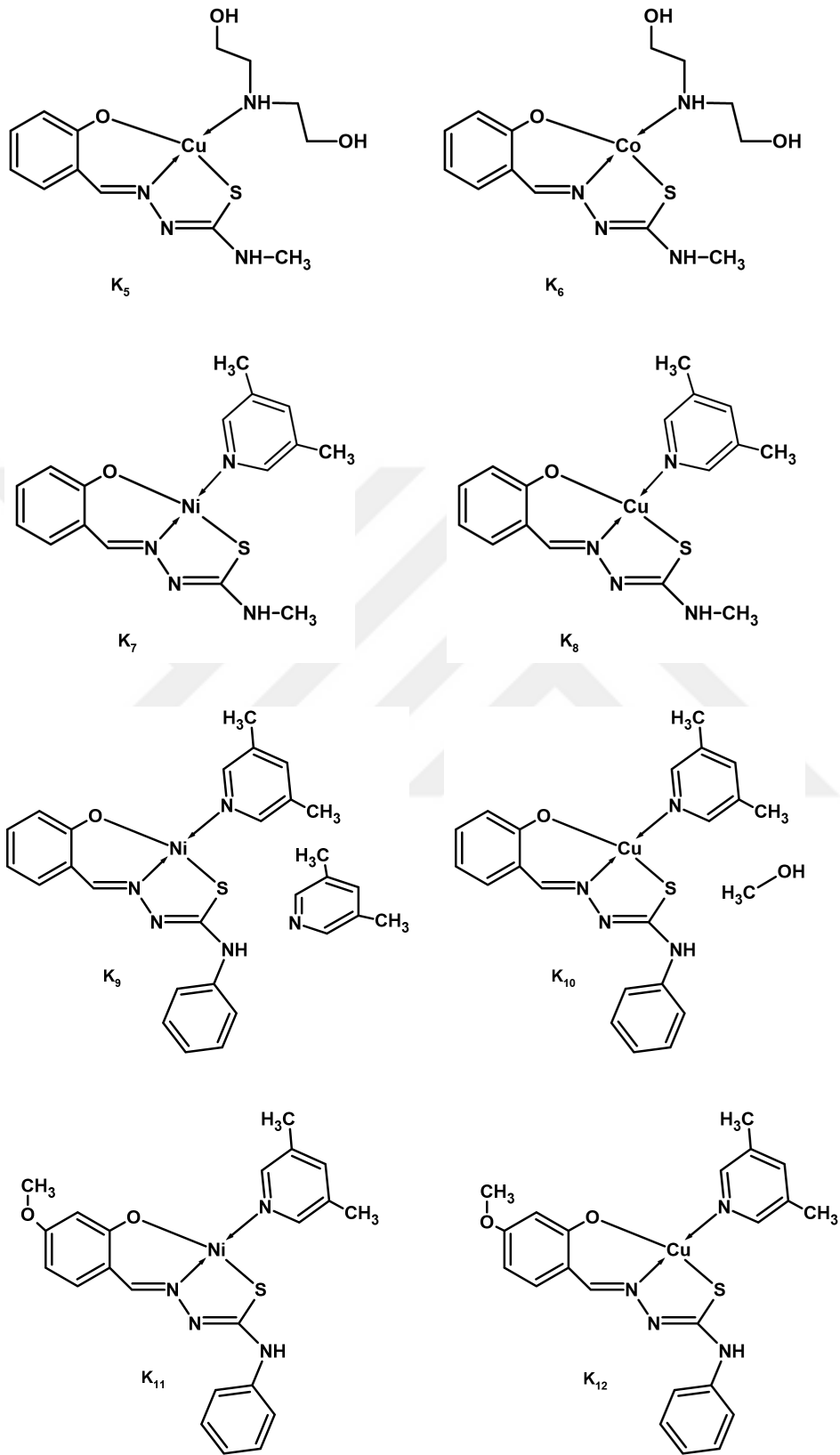
Bileşik	%C	%H	%N	%S
	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)
H₂L9	%37.53 (%37.51)	%3.48 (%3.50)	%14.62 (%14.58)	%11.09 (%11.13)
H₂L10	%33.53 (%33.51)	%2.80 (%2.81)	%13.00 (%13.03)	%9.97 (%9.94)
H₂L11	%44.34 (%44.36)	%4.17 (%4.14)	%17.21 (%17.24)	%13.15 (%13.16)
H₂L12	%38.90 (%38.86)	%3.24 (%3.26)	%15.10 (%15.11)	%11.50 (%11.53)

4.2. KOMPLEKSLERİN YAPILARI VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

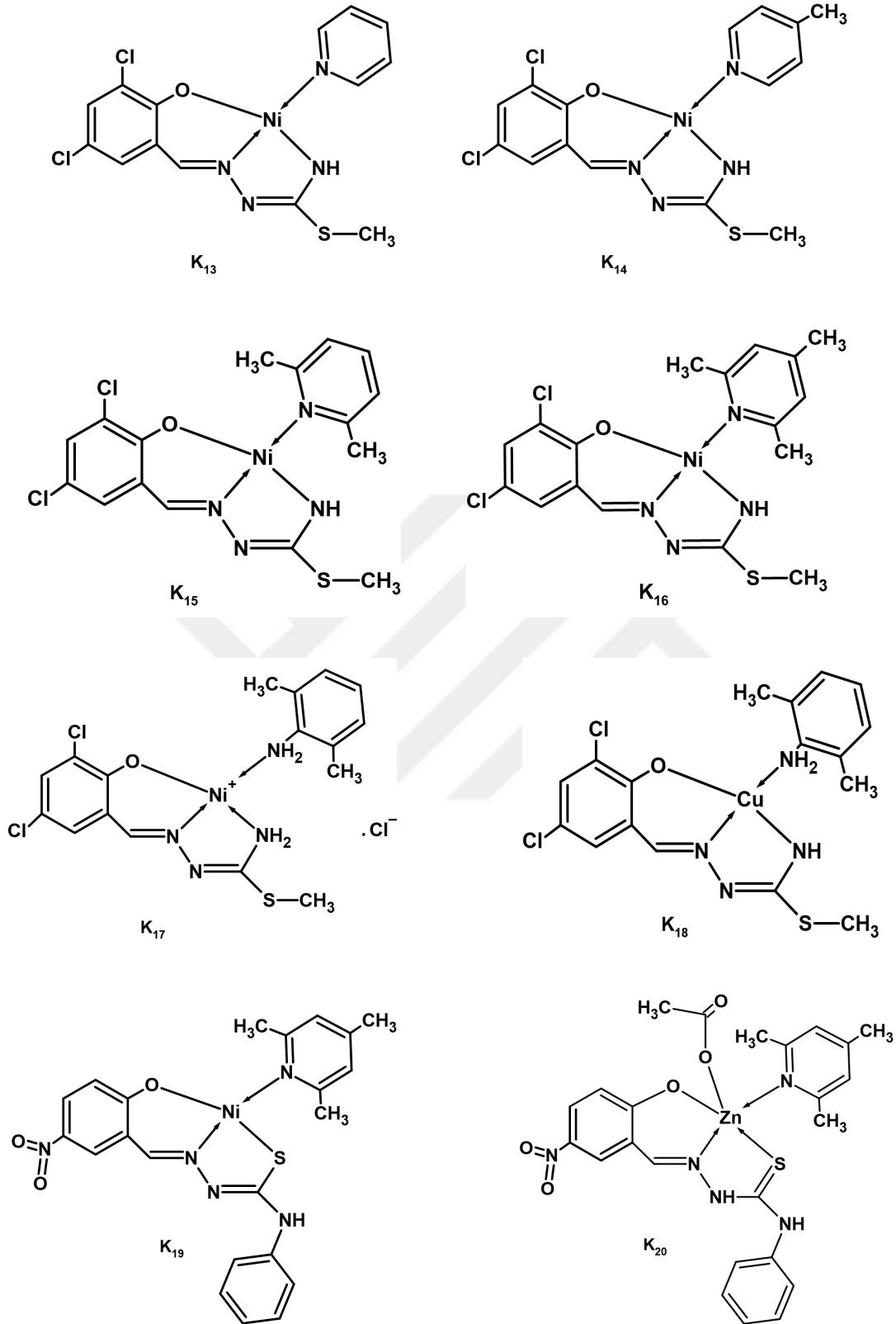
Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin moleküler yapıları Şekil 4.3'teki gibidir:



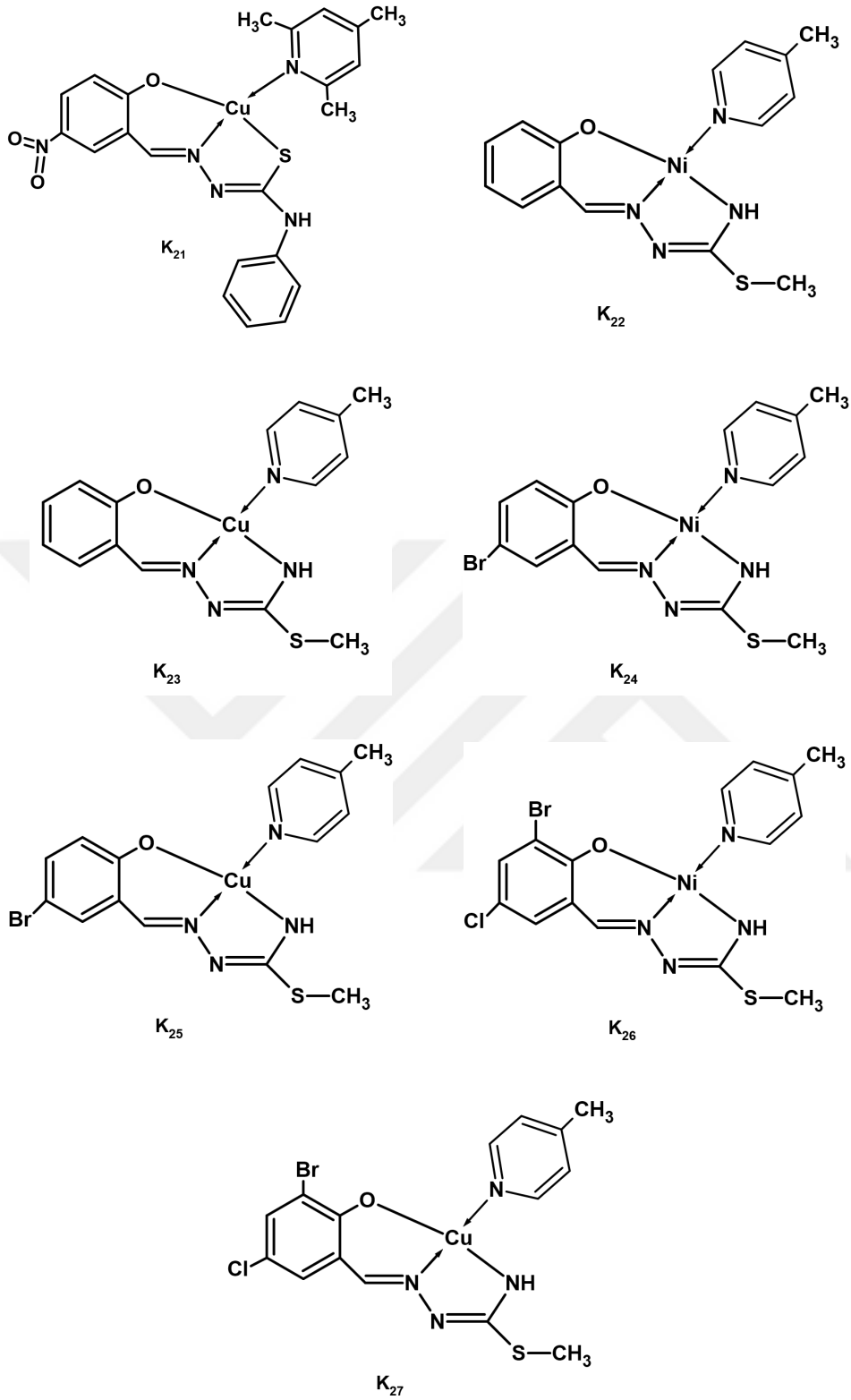
Şekil 4.3: Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K₁-K₄).



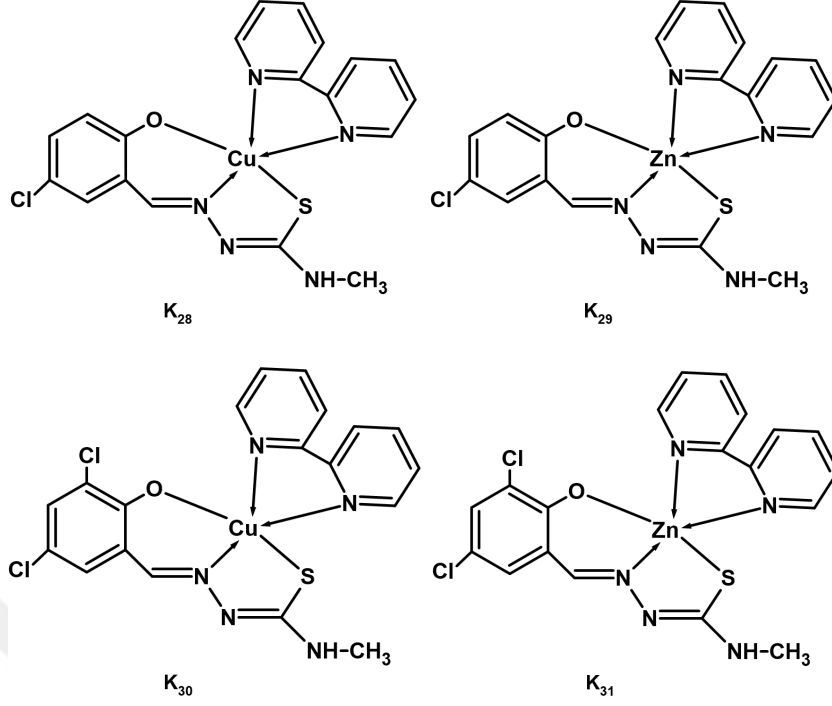
Şekil 4.3(Devam): Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K_5 - K_{12}).



Şekil 4.3(Devam): Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K_{13} - K_{20}).



Şekil 4.3(Devam): Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K₂₁-K₂₇).



Şekil 4.3(Devam): Sentezlenen Komplekslerin Moleküler Yapıları (K_{28} - K_{31}).

Tablo 4.3: Geçiş Metal Komplekslerinin Belirlenen Fiziksel Özellikleri.

Bileşik	Renk	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erieme Noktası (°C)	Verim (%)
K₁	Kırmızı	$C_{13}H_{18}Cl_2N_4NiO_3S$	439,98	339	74
K₂	Kırmızı	$C_{13}H_{18}Br_2N_4NiO_3S$	528,87	245	72
K₃	Kırmızı	$C_{13}H_{18}I_2N_4NiO_3S$	622,87	270	71
K₄	Kırmızı	$C_{13}H_{20}N_4NiO_3S$	371,08	226 - 227	63
K₅	Yeşil	$C_{13}H_{20}CuN_4O_3S$	375,93	136	51
K₆	Siyah	$C_{13}H_{20}CoN_4O_3S$	371,32	185	69
K₇	Kırmızı	$C_{16}H_{18}N_4NiOS$	373,10	198	69
K₈	Siyah	$C_{16}H_{18}CuN_4OS$	377,95	250-251	73

Tablo 4.3 (Devam): Geçiş Metal Komplekslerinin Belirlenen Fiziksel Özellikleri.

Bileşik	Renk	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
K ₉	Kırmızı	C ₂₈ H ₃₀ N ₅ NiOS	542,32	144	63
K ₁₀	Kahverengi	C ₂₂ H ₂₅ CuN ₄ O ₂ S	472,06	104	69
K ₁₁	Kırmızı	C ₂₂ H ₂₃ N ₄ NiO ₂ S	465,19	157	70
K ₁₂	Yeşil	C ₂₂ H ₂₃ CuN ₄ O ₂ S	470,04	237	88
K ₁₃	Kırmızı	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ NiOS	413,94	248	69
K ₁₄	Kırmızı	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ NiOS	427,96	236	79
K ₁₅	Kırmızı	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ NiOS	441,99	205	63
K ₁₆	Kırmızı	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ NiOS	456,01	247	66
K ₁₇	Kırmızı	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ NiOS	492,47	229	73
K ₁₈	Yeşil	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ CuN ₄ NiOS	460,86	187-188	75
K ₁₉	Kırmızı	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ NiO ₃ S	494,19	250	61
K ₂₀	Sarı	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅ SZn	533,96	269	89
K ₂₁	Koyu Yeşil	C ₂₂ H ₂₂ CuN ₅ O ₃ S	500,05	211	59
K ₂₂	Kırmızı	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ NiOS	359,07	201	52
K ₂₃	Yeşil	C ₁₅ H ₁₆ CuN ₄ OS	363,93	206-207	79
K ₂₄	Kırmızı	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₄ NiOS	437,97	220	71
K ₂₅	Yeşil	C ₁₅ H ₁₅ BrCuN ₄ OS	442,82	217	68

Tablo 4.3 (Devam): Geçiş Metal Komplekslerinin Belirlenen Fiziksel Özellikleri.

Bileşik	Renk	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
K ₂₆	Kırmızı	C ₁₅ H ₁₄ ClBrN ₄ NiOS	472,11	246-247	53
K ₂₇	Kahverengi	C ₁₅ H ₁₄ ClBrCuN ₄ OS	477,27	203	59
K ₂₈	Yeşil	C ₁₉ H ₁₆ ClCuN ₅ OS	463,44	210	78
K ₂₉	Sarı	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ OSZn	465,31	204-205	61
K ₃₀	Yeşil	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ CuN ₅ OS	497,88	212	69
K ₃₁	Sarı	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ OSZn	499,75	288	83

Tablo 4.4: Geçiş Metal Komplekslerinin Elementel Analiz Sonuçları.

Bileşik	%C %Den. (%Hesp.)	%H %Den. (%Hesp.)	%N %Den. (%Hesp.)	%S %Den. (%Hesp.)
K ₁	%35.47 (%35.49)	%4.14 (%4.12)	%12.70 (%12.73)	%7.30 (%7.29)
K ₂	%29.49 (%29.52)	%3.45 (%3.43)	%10.49 (%10.59)	%6.09 (%6.06)
K ₃	%25.09 (%25.07)	%2.88 (%2.91)	%9.03 (%9.00)	%5.13 (%5.15)
K ₄	%41.99 (%41.96)	%5.64 (%5.69)	%15.80 (%15.77)	%8.65 (%8.62)
K ₅	%41.52 (%41.53)	%5.33 (%5.36)	%14.94 (%14.90)	%8.58 (%8.53)
K ₆	%42.07 (%42.05)	%5.39 (%5.43)	%15.13 (%15.09)	%8.60 (%8.63)
K ₇	%51.53 (%51.51)	%4.84 (%4.86)	%15.01 (%15.02)	%8.61 (%8.59)
K ₈	%50.88 (%50.85)	%4.80 (%4.80)	%14.89 (%14.82)	%8.45 (%8.48)

Tablo 4.4 (Devam): Geçiş Metal Komplekslerinin Elementel Analiz Sonuçları.

Bileşik	%C	%H	%N	%S
	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)	%Den. (%Hesp.)
K₉	%61.93 (%61.90)	%5.58 (%5.57)	%12.88 (%12.89)	%5.88 (%5.90)
K₁₀	%55.83 (%55.86)	%5.29 (%5.33)	%11.91 (%11.84)	%6.79 (%6.78)
K₁₁	%56.69 (%56.68)	%4.95 (%4.97)	%12.01 (%12.02)	%6.91 (%6.88)
K₁₂	%56.13 (%56.10)	%4.95 (%4.92)	%11.92 (%11.89)	%6.78 (%6.81)
K₁₃	%40.84 (%40.82)	%2.89 (%2.92)	%13.56 (%13.54)	%7.78 (%7.75)
K₁₄	%42.11 (%42.10)	%3.29 (%3.30)	%13.12 (%13.09)	%7.46 (%7.49)
K₁₅	%43.51 (%43.48)	%3.63 (%3.65)	%12.70 (%12.68)	%7.23 (%7.25)
K₁₆	%44.80 (%44.78)	%3.96 (%3.98)	%12.25 (%12.29)	%7.07 (%7.03)
K₁₇	%41.43 (%41.46)	%3.90 (%3.89)	%11.34 (%11.38)	%6.54 (%6.51)
K₁₈	%44.33 (%44.31)	%3.90 (%3.94)	%12.18 (%12.16)	%6.97 (%6.96)
K₁₉	%53.44 (%53.47)	%4.27 (%4.28)	%14.15 (%14.17)	%6.46 (%6.49)
K₂₀	%51.78 (%51.74)	%4.94 (%4.91)	%13.10 (%13.12)	%6.05 (%6.00)
K₂₁	%51.89 (%51.84)	%4.44 (%4.43)	%14.05 (%14.01)	%6.40 (%6.41)
K₂₂	%50.18 (%50.17)	%4.52 (%4.49)	%15.59 (%15.60)	%8.95 (%8.93)
K₂₃	%49.55 (%49.51)	%4.40 (%4.43)	%15.41 (%15.40)	%8.83 (%8.81)
K₂₄	%41.11 (%41.14)	%3.48 (%3.45)	%12.80 (%12.79)	%7.30 (%7.32)
K₂₅	%40.67 (%40.69)	%3.44 (%3.41)	%12.61 (%12.65)	%7.25 (%7.24)

Tablo 4.4 (Devam): Geçiş Metal Komplekslerinin Elementel Analiz Sonuçları.

Bileşik	%C %Den. (%Hesp.)	%H %Den. (%Hesp.)	%N %Den. (%Hesp.)	%S %Den. (%Hesp.)
K ₂₆	%38.13 (%38.14)	%2.97 (%2.99)	%11.89 (%11.86)	%6.83 (%6.79)
K ₂₇	%37.74 (%37.75)	%2.98 (%2.96)	%11.78 (%11.74)	%6.71 (%6.72)
K ₂₈	%49.49 (%49.46)	%3.48 (%3.50)	%15.14 (%15.18)	%6.94 (%6.95)
K ₂₉	%49.23 (%49.26)	%3.50 (%3.48)	%15.16 (%15.12)	%6.89 (%6.92)
K ₃₀	%46.05 (%46.02)	%3.02 (%3.05)	%14.14 (%14.12)	%6.46 (%6.47)
K ₃₁	%45.88 (%45.85)	%3.05 (%3.04)	%14.04 (%14.07)	%6.45 (%6.44)

4.3. BİLEŞİKLERE AİT IR SPEKTRUMLARI

4.3.1. Ligandların IR Verileri

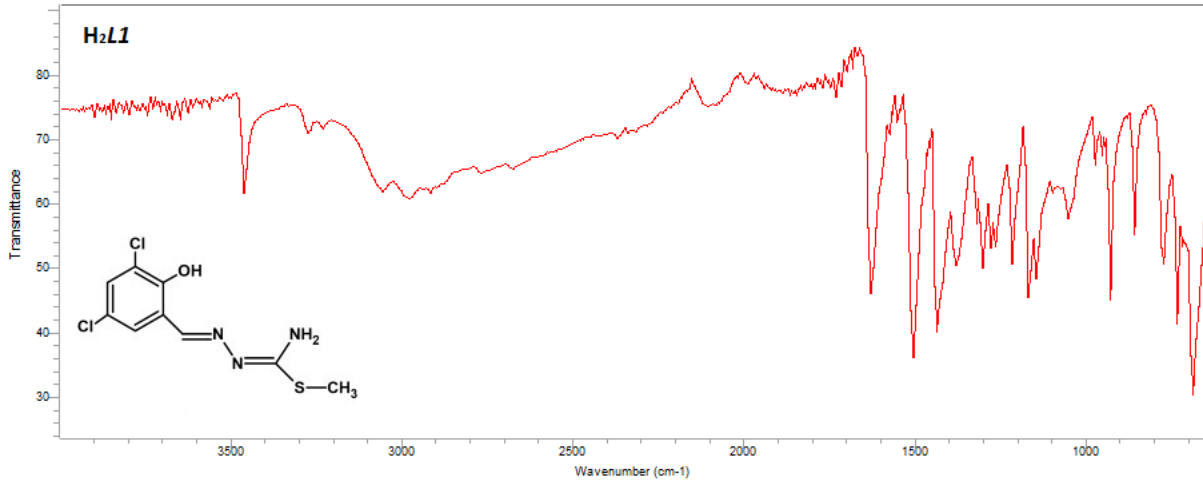
Elde edilen ligandlara ait tüm örnekler katı formda olup, IR spektrumları 4000-600 cm⁻¹ aralığında kaydedilmiştir. Tüm ligandların IR spektrumları listelenmiş olup, önemli fonksiyonel gruplara ait karakteristik pikler tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının Karakteristik IR Pikleri.

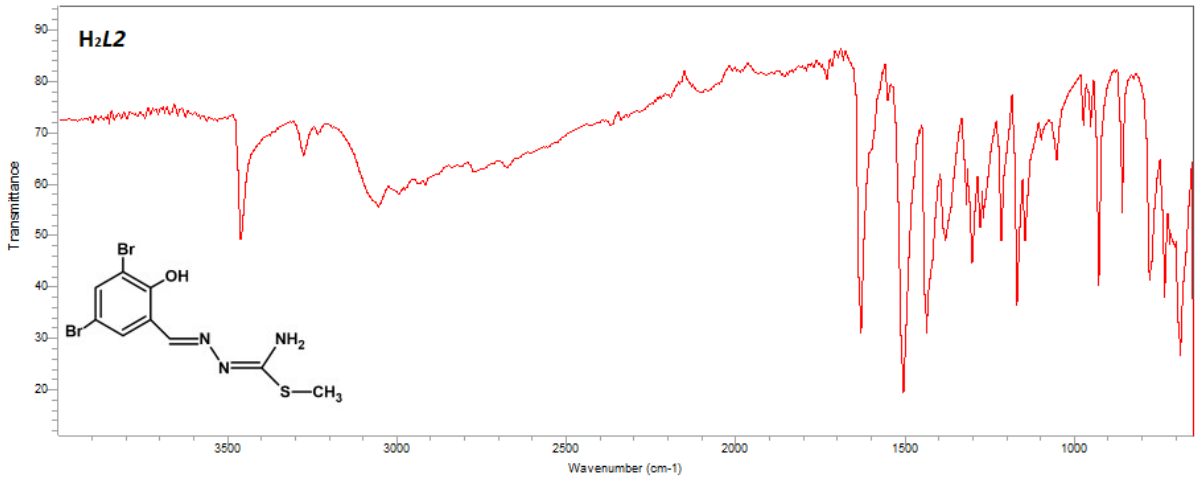
Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$ $\nu(\text{C=S})$
H ₂ L1	3467	3281, 3239	3060, 2989, 2924	1634	1608, 1599	-	1147	736
H ₂ L2	3468	3282, 3237	3060, 3002, 2921	1633	1617, 1598	-	1146	732
H ₂ L3	3459	3279, 3235	3047, 3005, 2928	1634	1617, 1594	-	1143	732

Tablo 4.5 (Devam): Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının Karakteristik IR Pikleri.

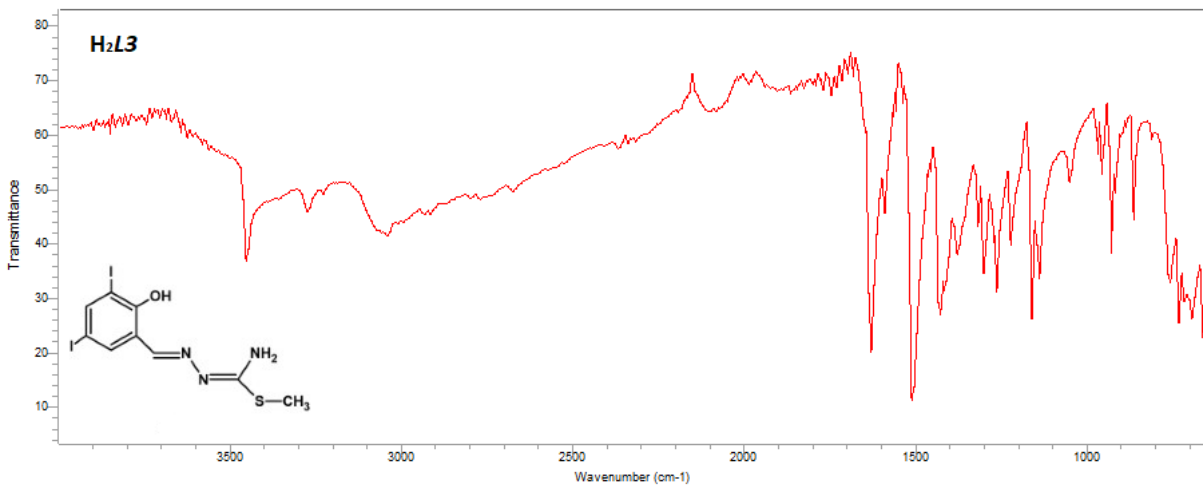
Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$ $\nu(\text{C=S})$
H₂L4	3198	3363, 3264	3049, 2996, 2939	1615	1600	-	1149	654
H₂L5	3141	3361	3044, 2981, 2907	1617	1593	-	1149	685
H₂L6	3130	3379	3055, 2977, 2919	1629	1593	-	1159	697
H₂L7	3130	3298	3079, 2985, 2954	1607	1592	1506, 1331	1133	697
H₂L8	3449	3278, 3239	3036, 2997, 2923	1636	1613, 1597	-	1145	747
H₂L9	3477	3278, 3235	3067, 2989, 2915	1629	1617, 1599	-	1153	771
H₂L10	3473	3270, 3227	3067, 2985, 2919	1629	1617, 1597	-	1153	767
H₂L11	3250	3399	3100, 3071, 2981	1614	1599	-	1176	708
H₂L12	3149	3418	3110, 2993, 2938	1610	1608	-	1168	697



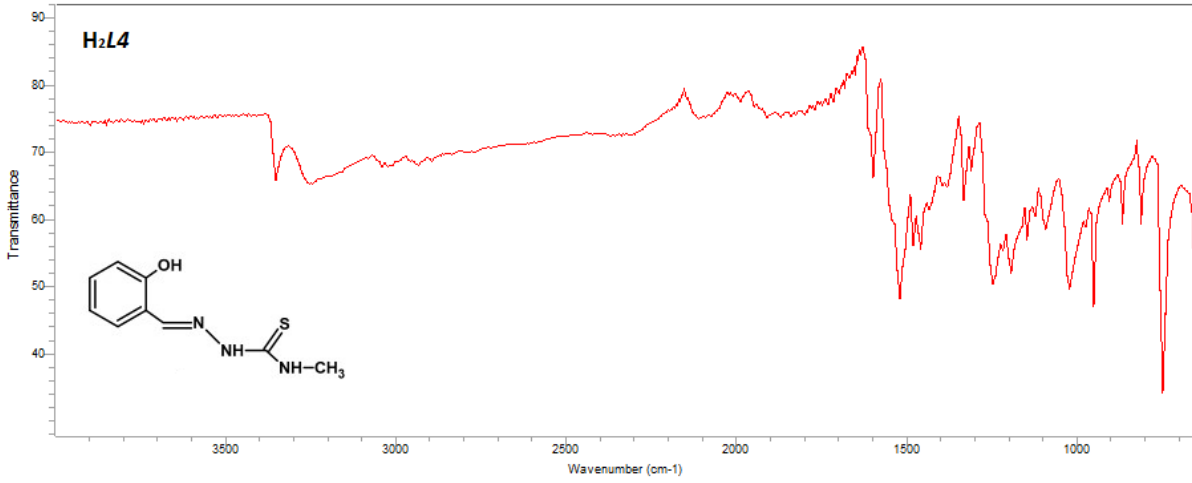
Şekil 4.4: H₂L1'in IR Spektrumu.



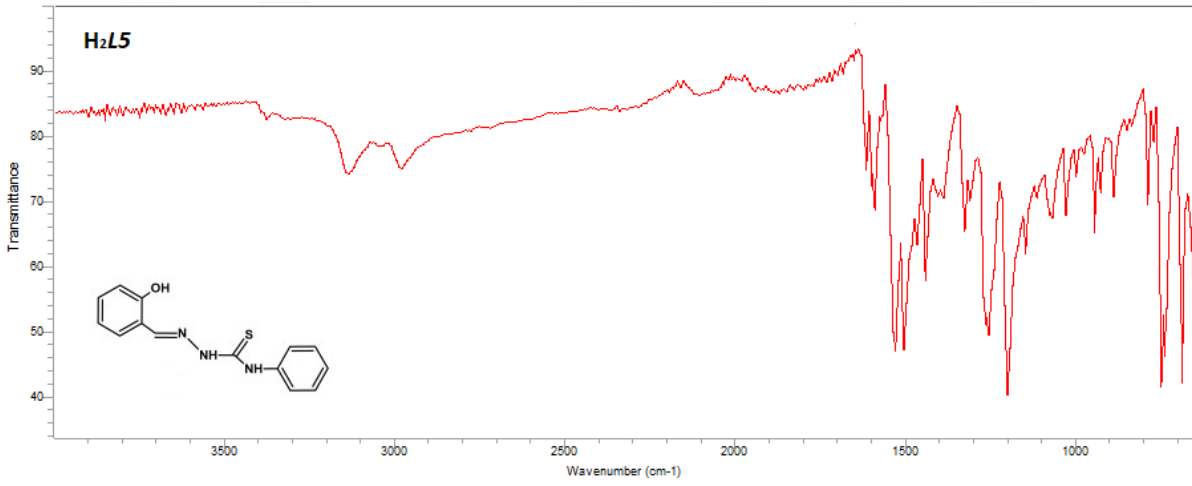
Şekil 4.5: H₂L2'nin IR Spektrumu.



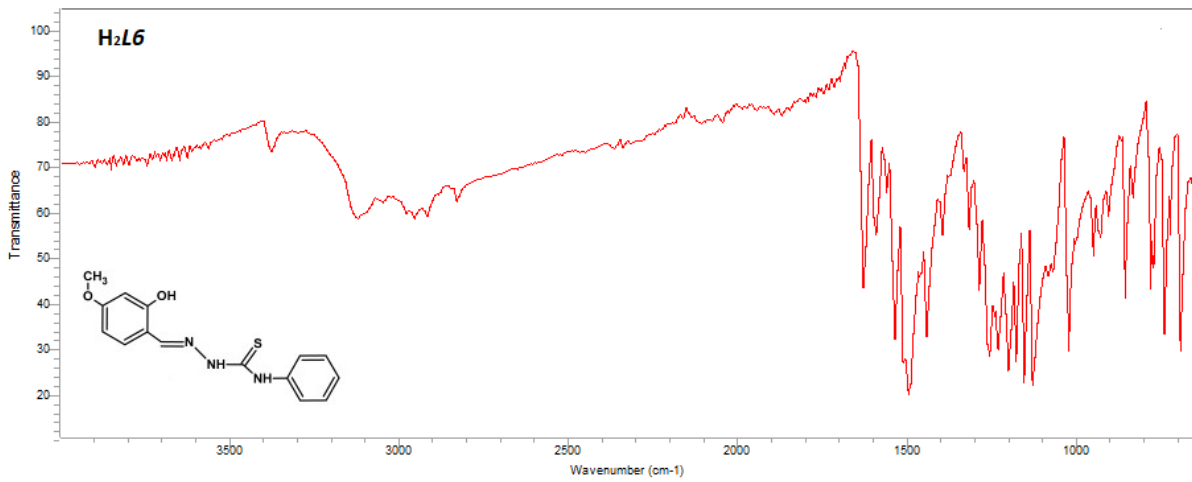
Şekil 4.6: H₂L3'ün IR Spektrumu.



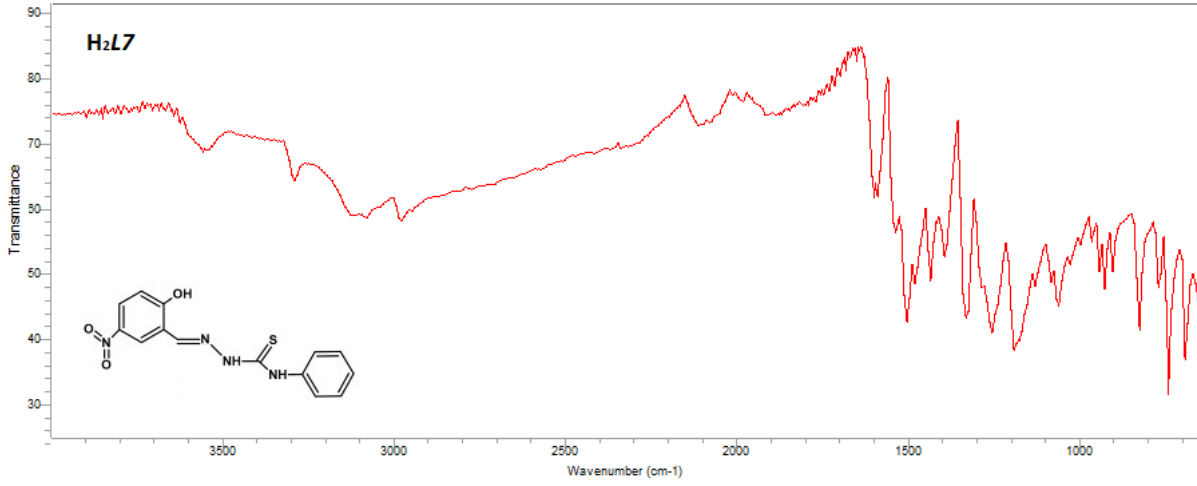
Şekil 4.7: H₂L4'ün IR Spektrumu.



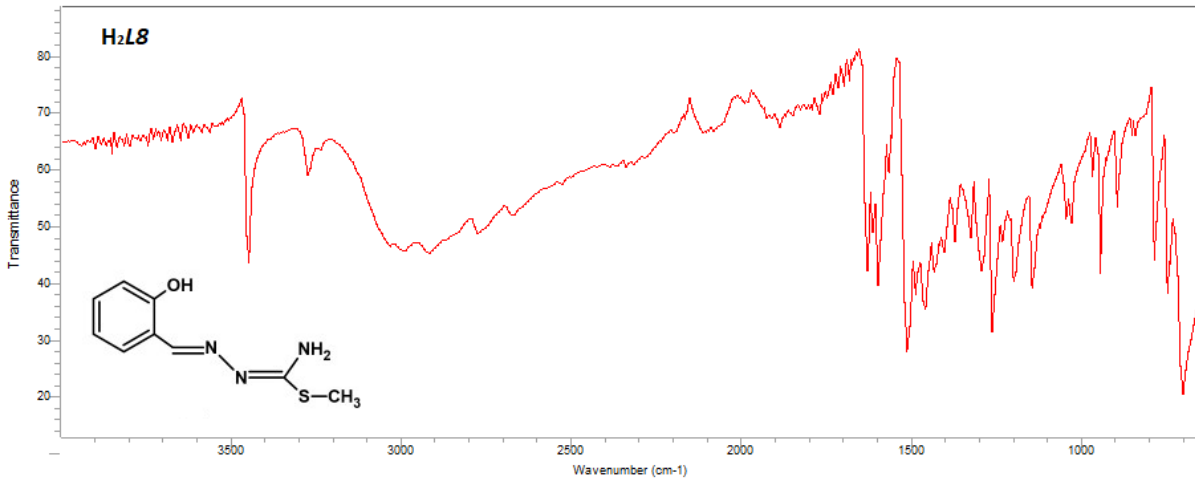
Şekil 4.8: H₂L5'in IR Spektrumu.



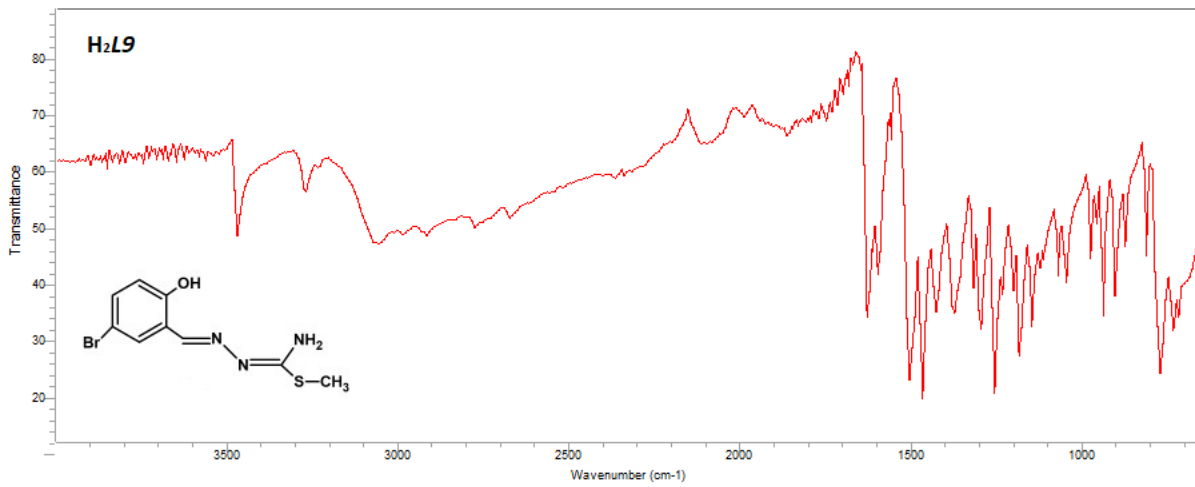
Şekil 4.9: H₂L6'nın Ait IR Spektrumu.



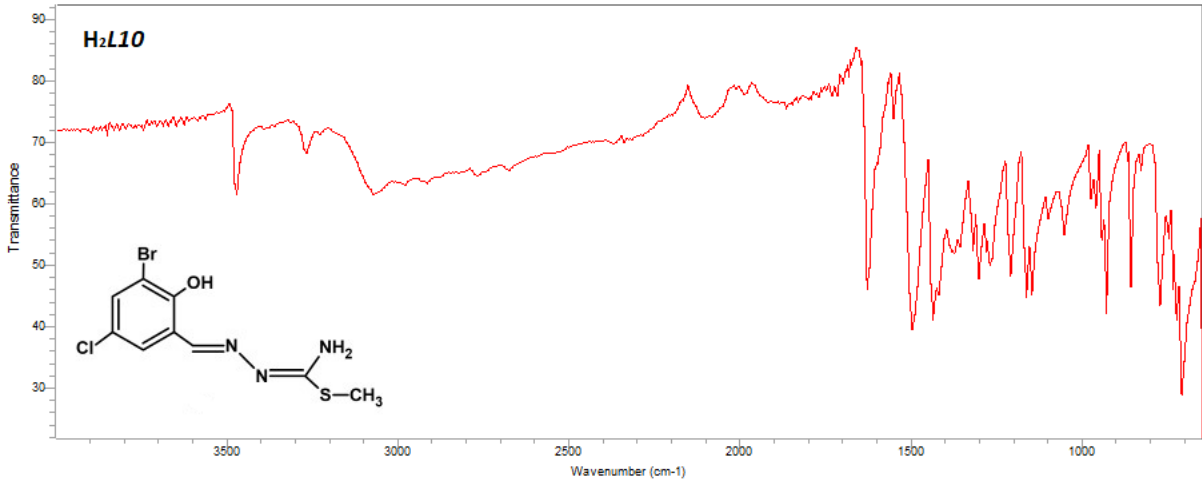
Şekil 4.10: H₂L7'nin Ait IR Spektrumu.



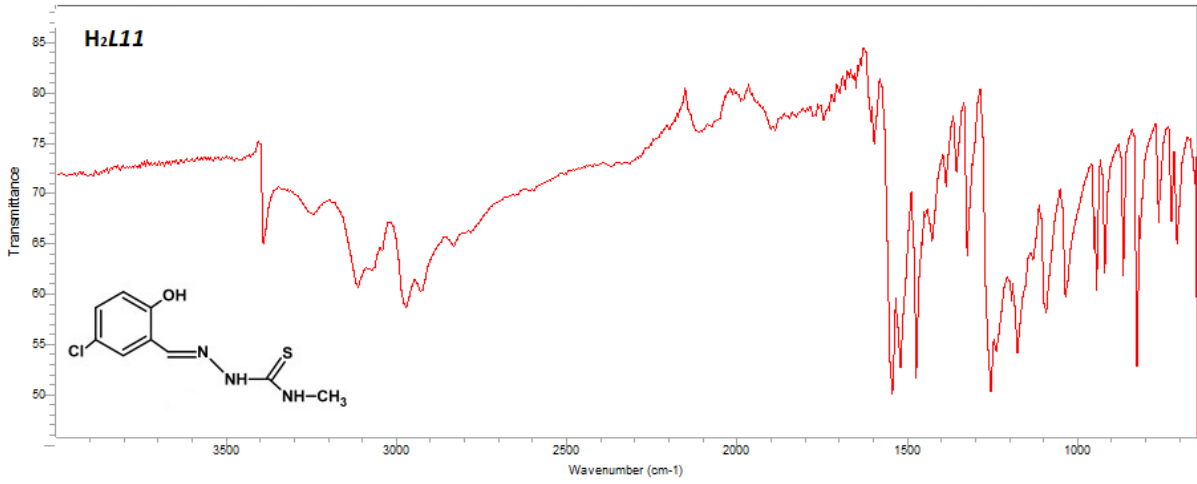
Şekil 4.11: H₂L8'in IR Spektrumu.



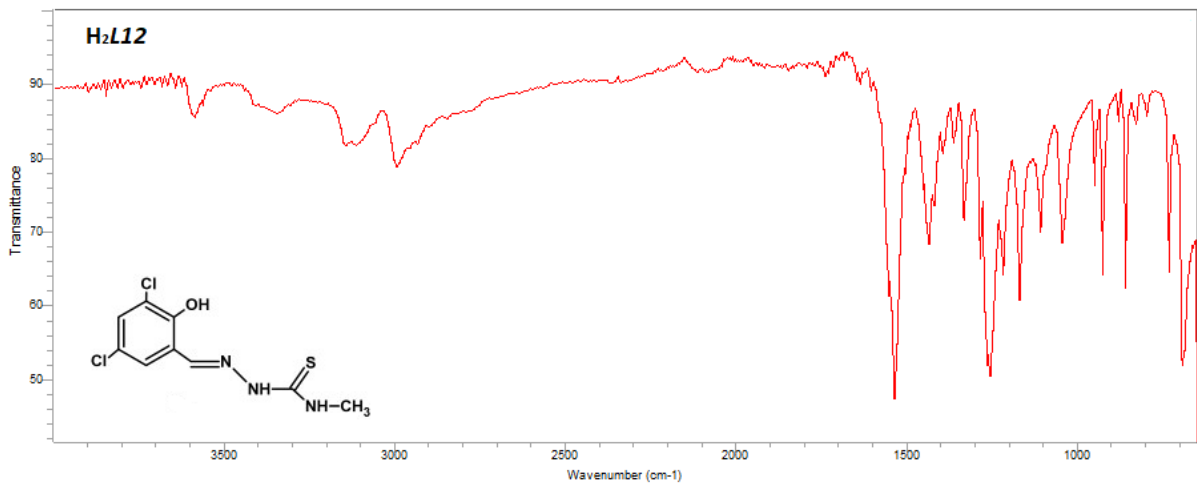
Şekil 4.12: H₂L9'un IR Spektrumu.



Şekil 4.13: H₂L10'un IR Spektrumu.



Şekil 4.14: H₂L11'in IR Spektrumu.



Şekil 4.15: H₂L12'nin IR Spektrumu.

4.3.2. Geçiş Metal Komplekslerinin IR Verileri

Sentezlenen karışık-ligand geçiş metal komplekslerine ait tüm örnekler katı formda olup, IR spektrumları 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir. Tüm bileşikler IR spektrumları listelenmiş olup, önemli fonksiyonel gruplara ait karakteristik pikler tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin Karakteristik IR Pikleri.

Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$
K₁	3108	3484, 3278	2958, 2919, 2864	1625	1586, 1562	-	1149	728
K₂	3168	3371, 3254	2971, 2923, 2875	1635	1585, 1571	-	1131	724
K₃	3123	3359, 3258	2958, 2918, 2858	1615	1597, 1583	-	1137	739
K₄	3385	3362, 3255	2964, 2930, 2861	1591	1583, 1570	-	1128	673
K₅	3440	3353, 3160	3044, 2981, 2907	1617	1593	-	1149	650
K₆	3410	3361, 3130	2962, 2903, 2845	1636	1598	-	1145	692
K₇	-	3196	3048, 3013, 2919, 2861, 2845, 2790	1610	1590, 1577	-	1145	697
K₈	-	3192	3048, 3015, 2997, 2923, 2868, 2794	1606	1588, 1562	-	1149	697
K₉	-	3254	3052, 3005, 2970, 2915, 2857, 2845	1626	1598, 1580, 1566	-	1137	690

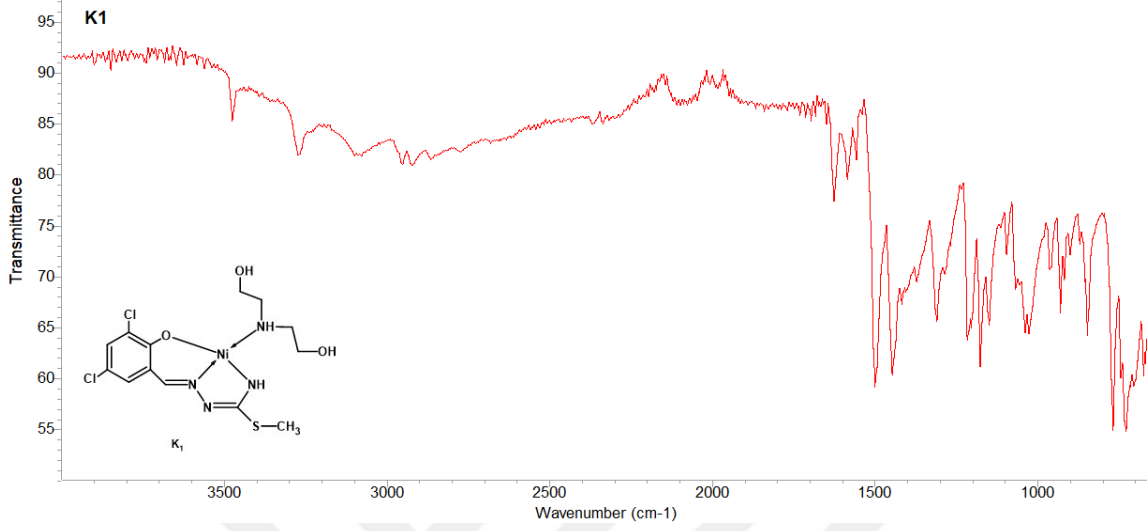
Tablo 4.6 (Devam): Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin Karakteristik IR Pikleri.

Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$ $\nu(\text{C=S})$
K₁₀	3580	3246	3075, 3016, 2977, 2923, 2857, 2818	1615	1598, 1585	-	1149	686
K₁₁	-	3266	3094, 3044, 3013, 2954, 2907, 2822	1601	1587, 1576	-	1114	693
K₁₂	-	3400, 3278	3083, 3055, 3005, 2935, 2880, 2833	1606	1591	-	1145	685
K₁₃	-	3211	3052, 3009, 2966, 2915	1616	1599, 1582	-	1126	725
K₁₄	-	3383	3055, 2970, 2923, 2880	1623	1592, 1583	-	1129	723
K₁₅	-	3200	3048, 3001, 2923	1621	1593, 1561	-	1161	725
K₁₆	-	3399	3020, 2985, 2907	1635	1595, 1576	-	1176	736
K₁₇	-	3348, 3301	3067, 3016, 2919	1618	1593, 1578	-	1141	751
K₁₈	-	3420, 3254	3065, 2923, 2829	1625	1607, 1585	-	1178	768
K₁₉	-	3340	3052, 3009, 2950, 2919, 2845	1622	1602, 1592	1504, 1344	1129	688
K₂₀	-	3332, 3266	3063, 2915, 2837	1629	1597(w)	1508, 1305	1172	690

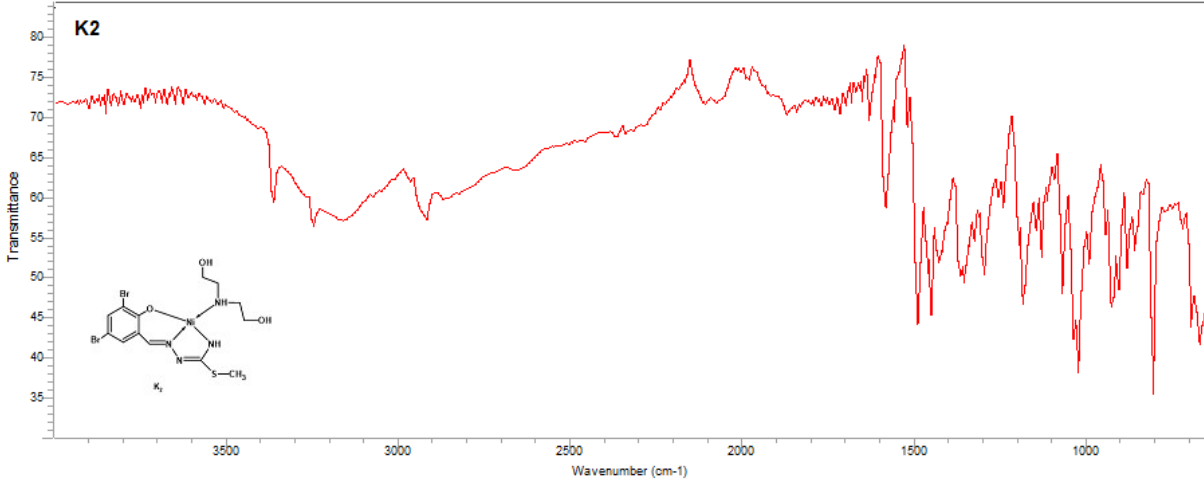
Tablo 4.6 (Devam): Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin Karakteristik IR Pikleri.

Bileşik	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$ $\nu(\text{C=S})$
K₂₁	-	3352	3048, 2997, 2958, 2908,	1620	1594, 1577	1535, 1363	1126	693
K₂₂	-	3344	3052, 3009, 2923, 2845	1632	1630-1550 (w)	-	1149	732
K₂₃	-	3289	3009, 2927, 2861, 2810	1616	1598	-	1137	740
K₂₄	-	3375	3055, 2989, 2935	1624	1584, 1579	-	1165	740
K₂₅	-	3328	3040, 2989, 2911	1626	1606, 1590	-	1172	701
K₂₆	-	3364	3040, 2993, 2923	1621	1603, 1576	-	1161	747
K₂₇	-	3200	3059, 2993, 2938, 2905, 2853	1622	1608, 1587	-	1153	736
K₂₈	-	3352	3020, 2993 2907	1625	1604, 1583	-	1141	716
K₂₉	-	3223	2985, 2931, 2853	1616	1596, 1576	-	1180	689
K₃₀	-	3200	3052, 3001, 2915	1620	1595, 1576	-	1137	721
K₃₁		3317	3070, 3029, 2999, 2927, 2873	1606	1597, 1576	-	1161	736

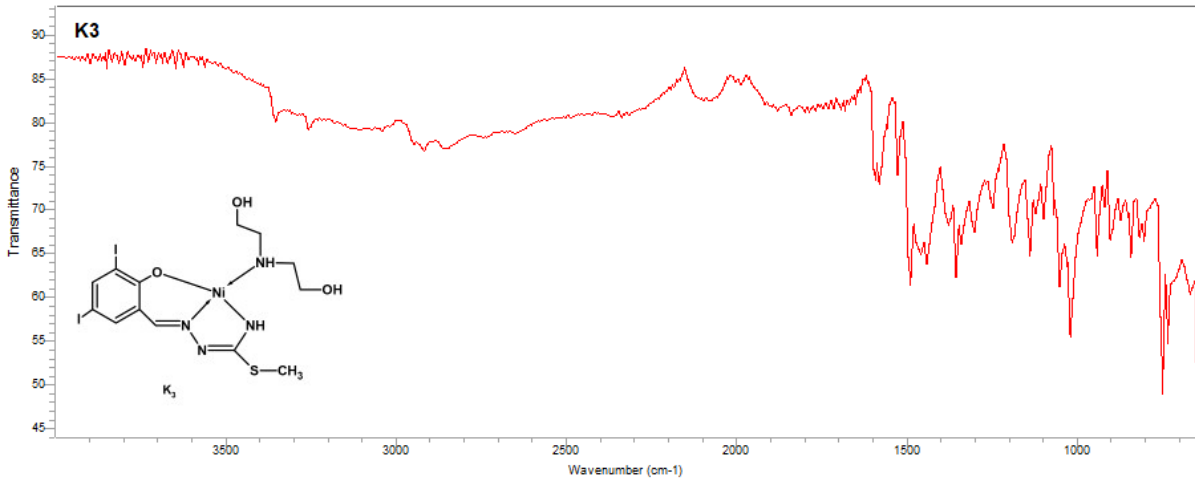
Sentezlenen geçiş metal komplekslerine ait tüm örnekler katı formda olup, IR spektrumları 4000-400 cm⁻¹ aralığında kaydedilmiştir. Tüm komplekslerin IR spektrumları listelenmiş olup, önemli fonksiyonel gruplara ait karakteristik pikler tablo x’de verilmiştir.



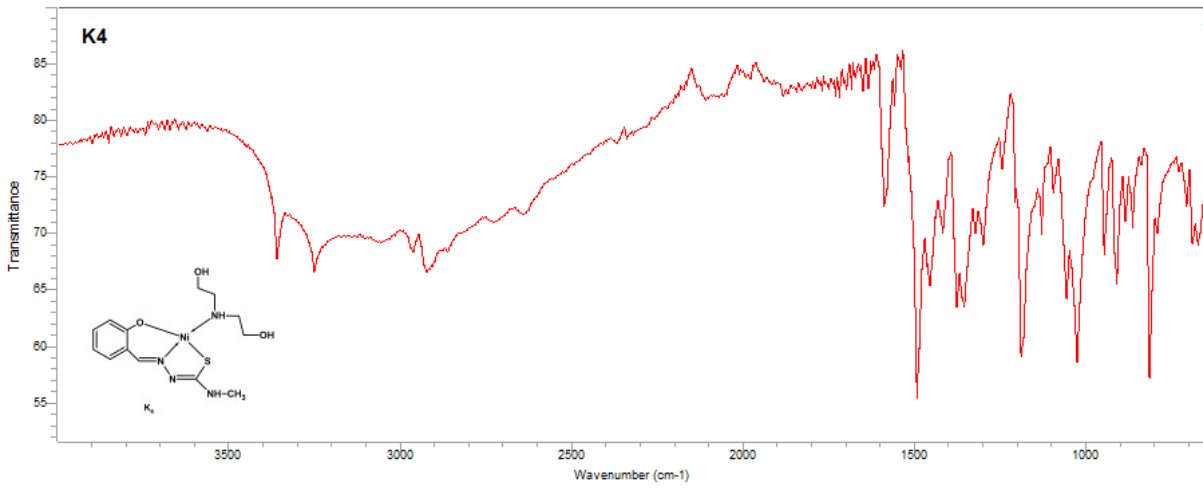
şekil 4.16: [NiL1(dea)] IR Spektrumu.



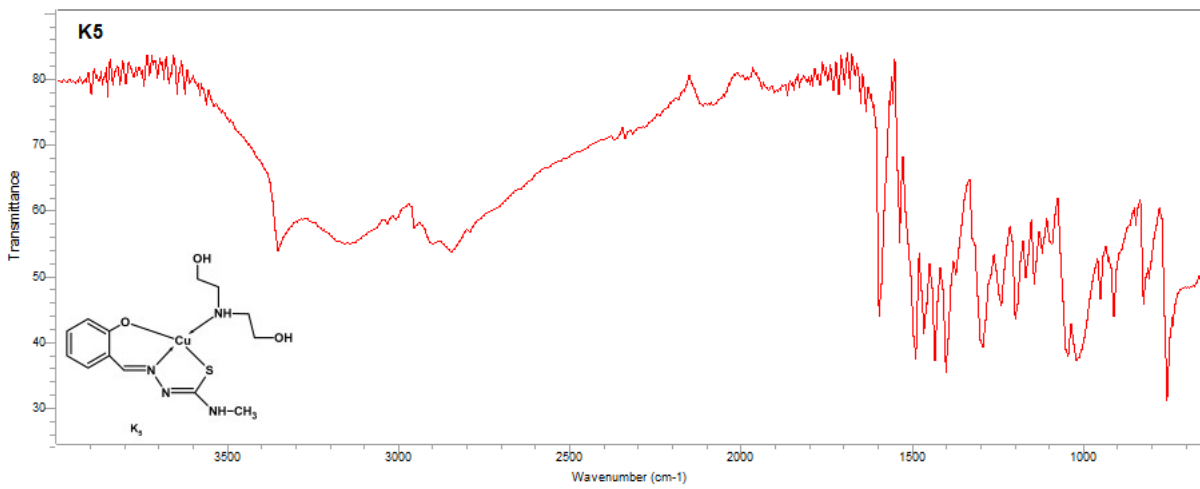
şekil 4.17: [NiL2(dea)] IR Spektrumu.



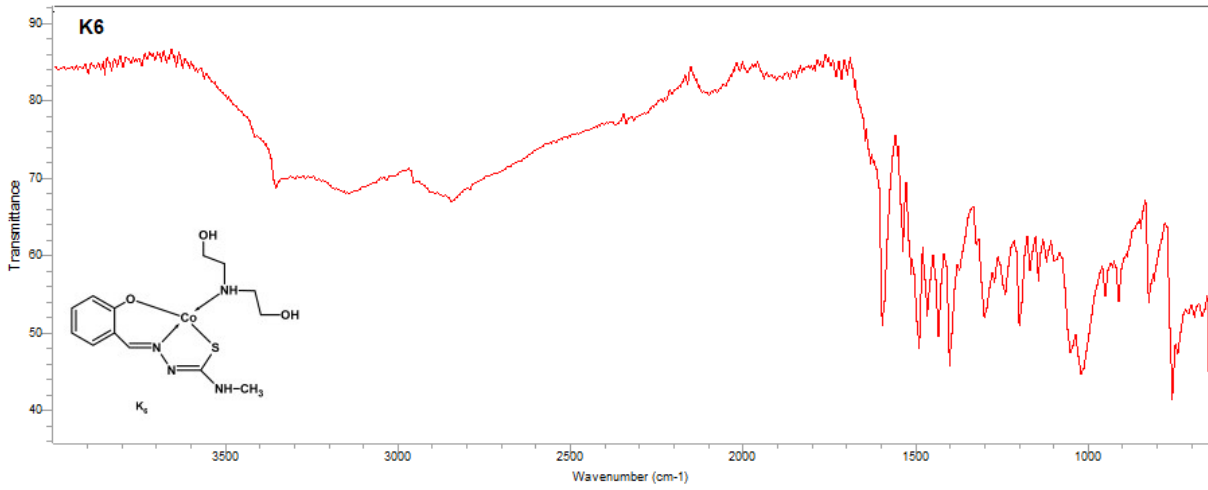
Şekil 4.18: [NiL3(dea)] IR Spektrumu.



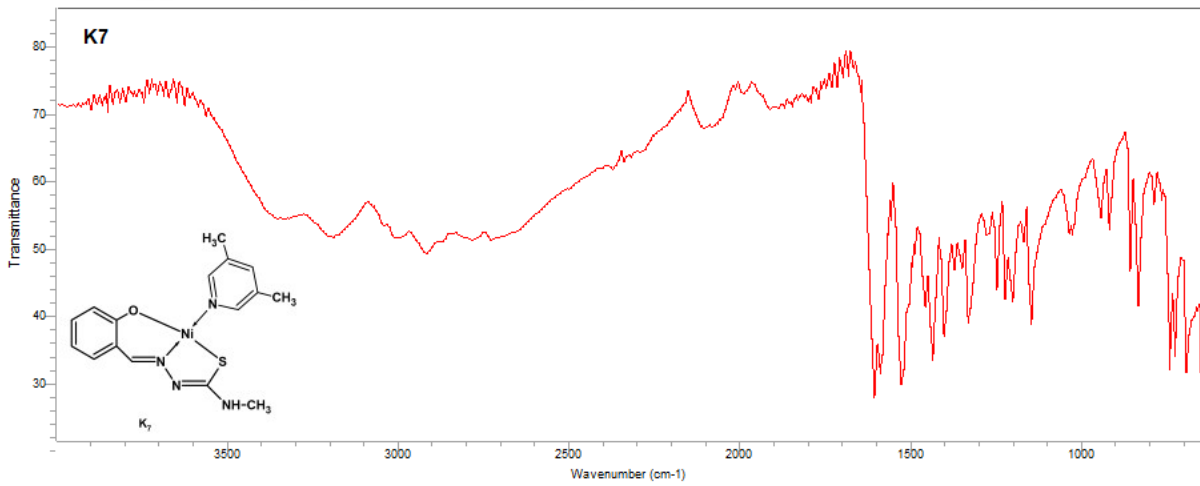
Şekil 4.19: [NiL4(dea)] IR Spektrumu.



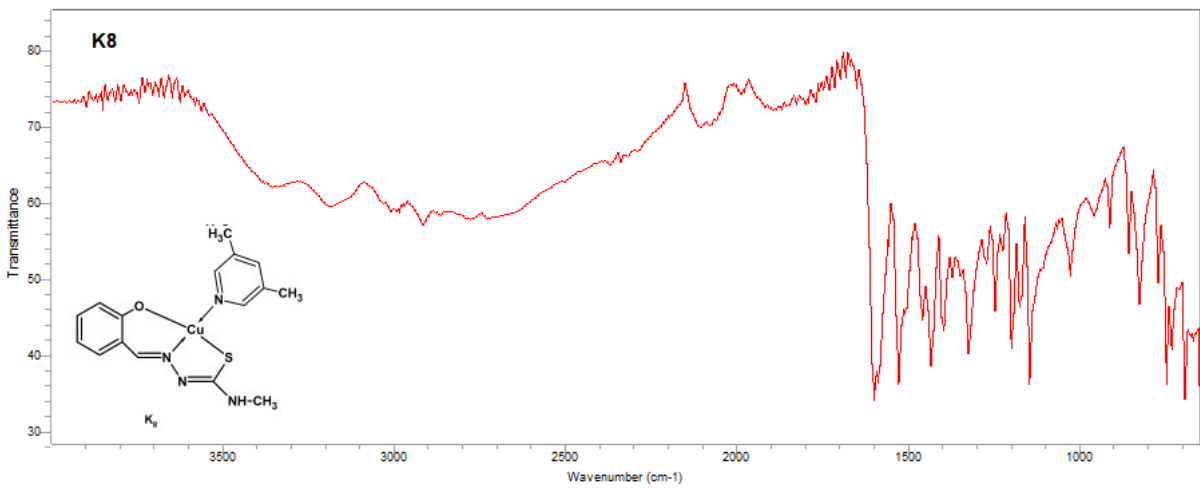
Şekil 4.20: [CuL4(dea)] IR Spektrumu.



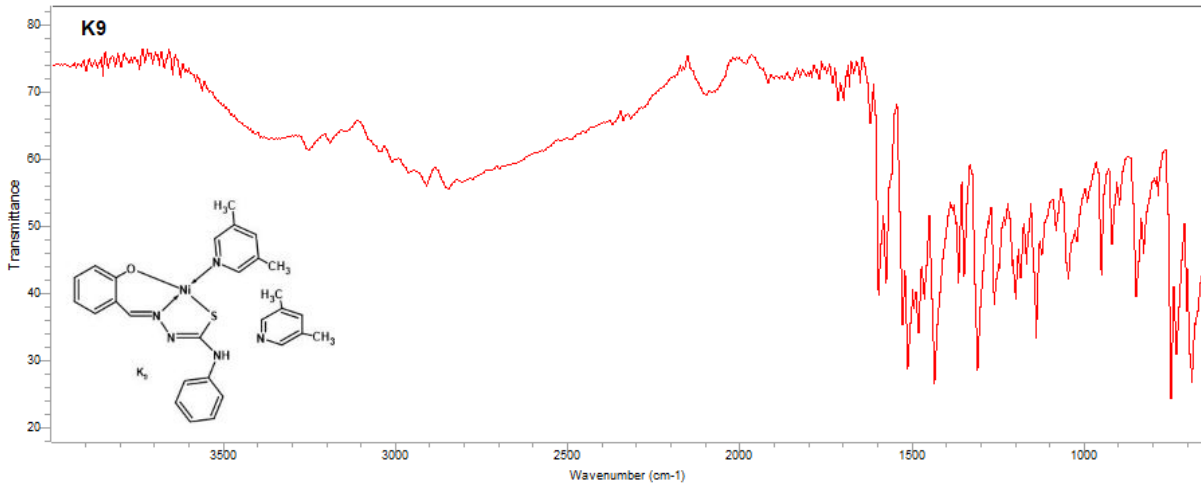
Şekil 4.21: [CoL4(dea)] IR Spektrumu.



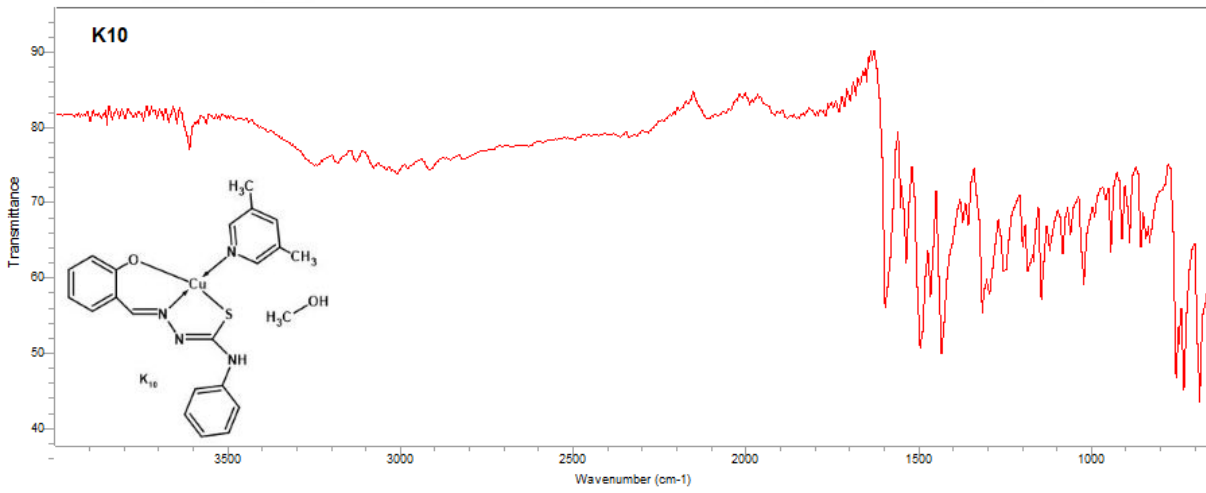
Şekil 4.22: [NiL4(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.



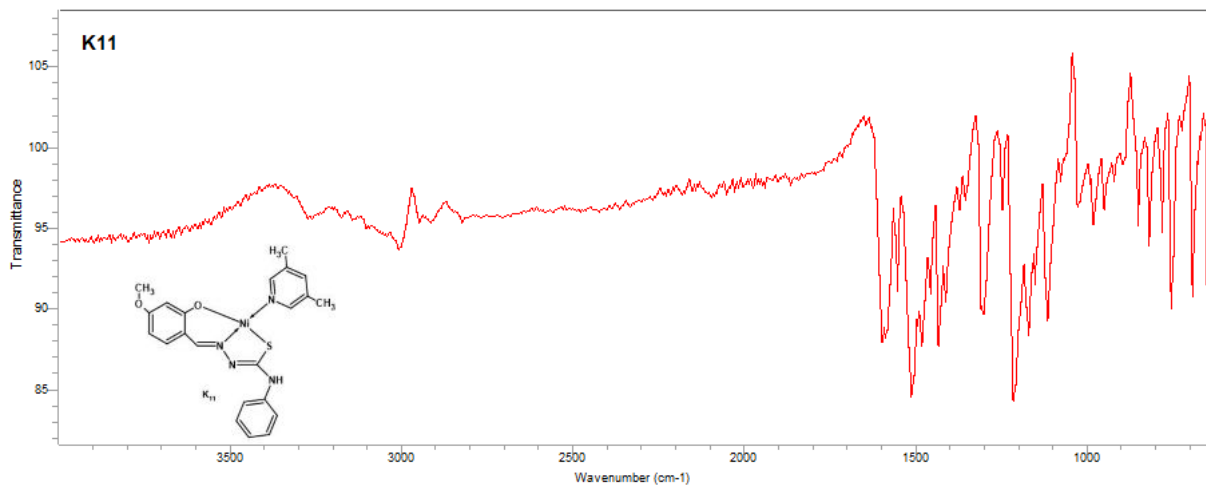
Şekil 4.23: [CuL4(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.



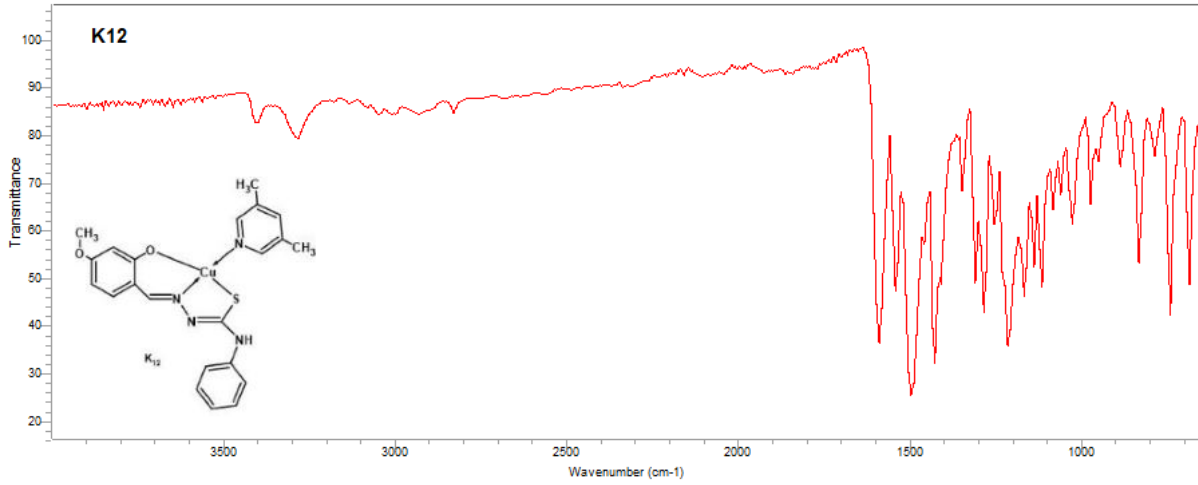
Şekil 4.24: $[NiL5(3,5-dmPy)]$ IR Spektrumu.



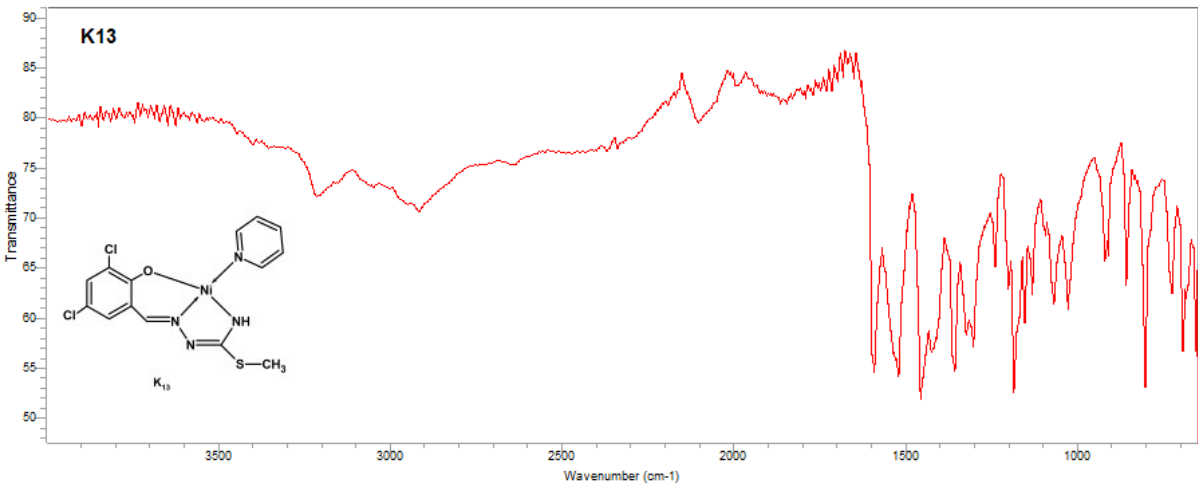
Şekil 4.25: $[CuL5(3,5-dmPy)]$ IR Spektrumu.



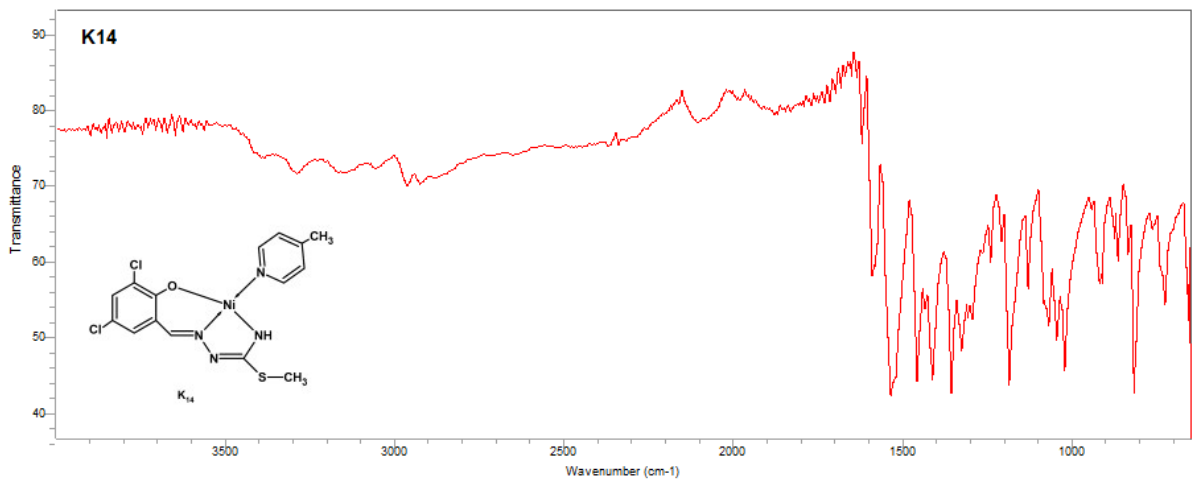
Şekil 4.26: $[NiL6(3,5-dmPy)]$ IR Spektrumu.



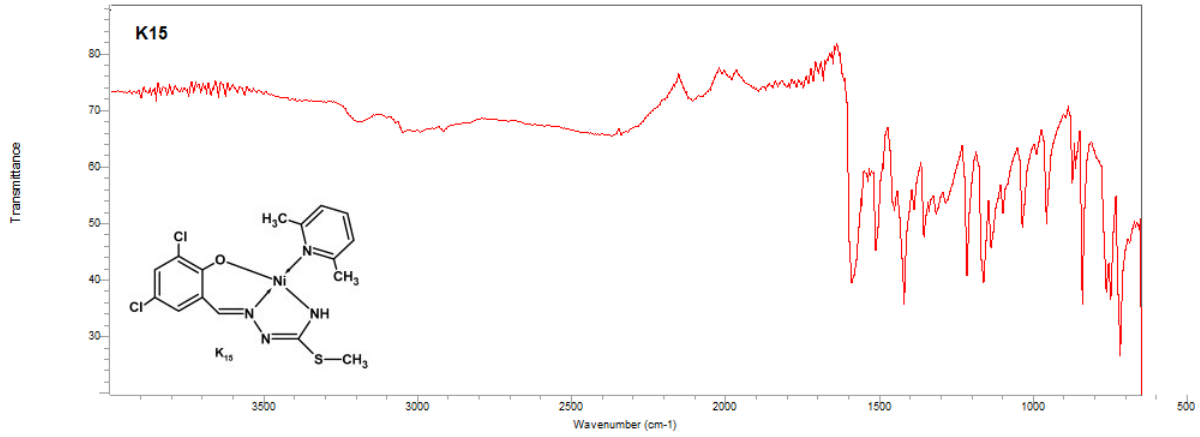
Şekil 4.27: [CuL6(3,5-dmPy)] IR Spektrumu.



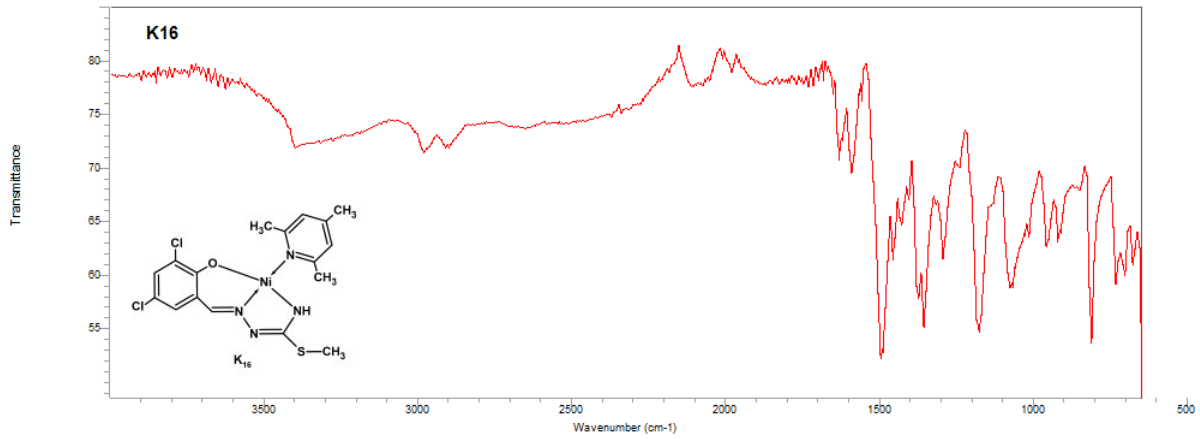
Şekil 4.28: [NiLI(Py)] IR Spektrumu.



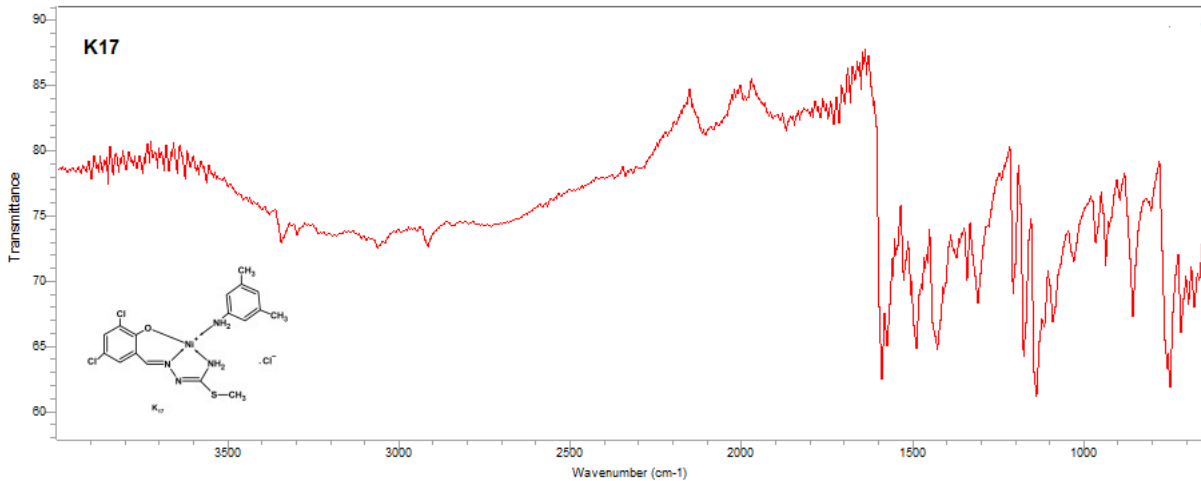
Şekil 4.29: [NiLI(4-mPy)] IR Spektrumu.



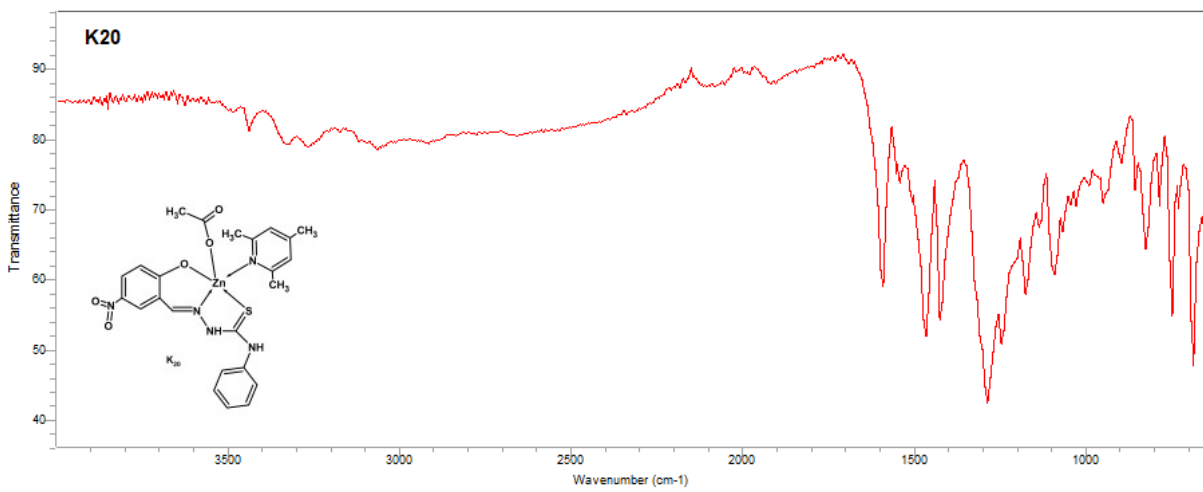
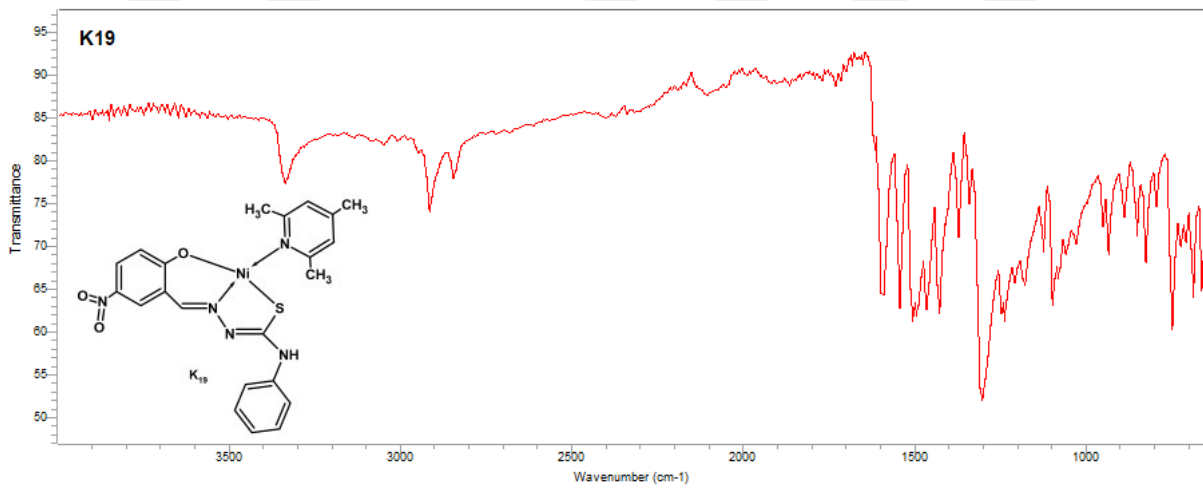
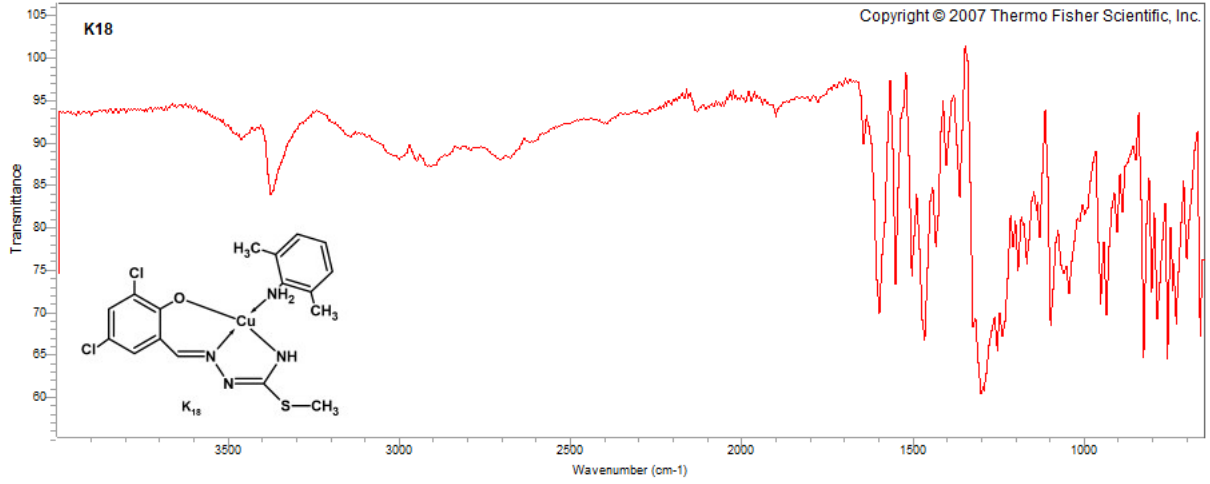
Şekil 4.30: $[\text{NiL1}(2,6\text{-dmPy})]$ IR Spektrumu.

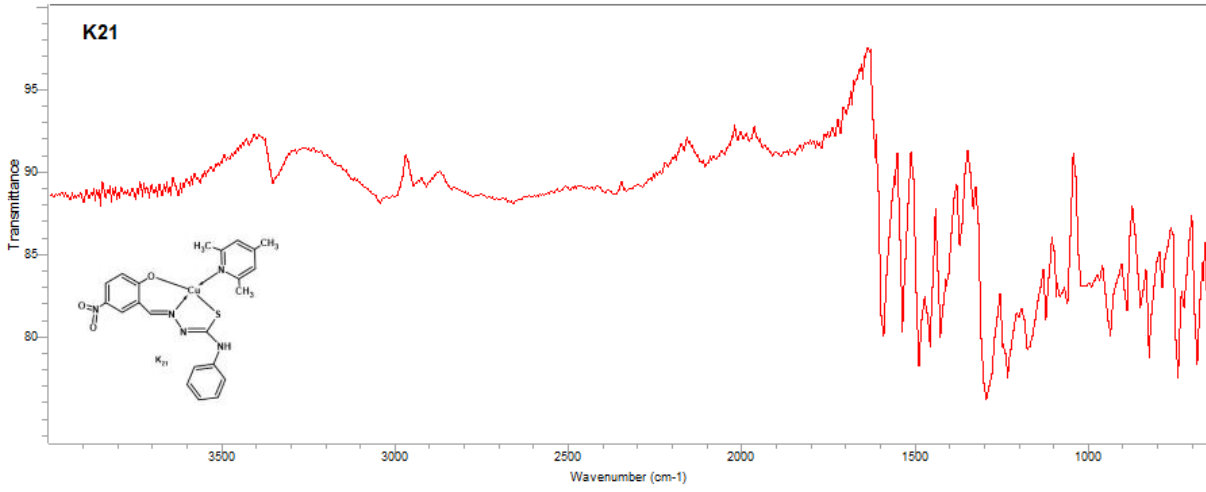


Şekil 4.31: $[\text{NiL1}(2,4,6\text{-tmPy})]$ IR Spektrumu.

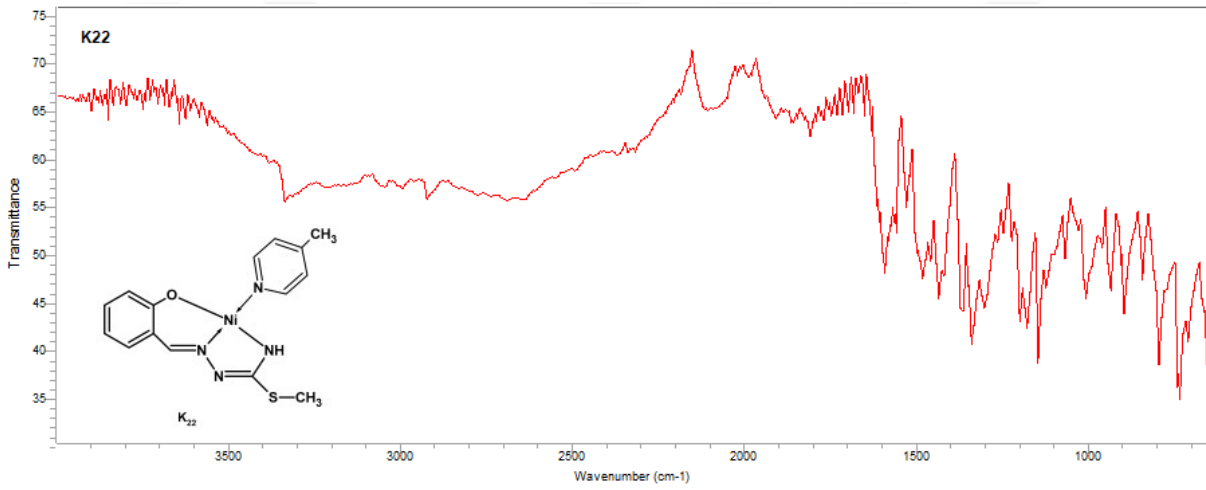


Şekil 4.32: $[\text{NiL1}(2,6\text{-dmA})]$ IR Spektrumu.

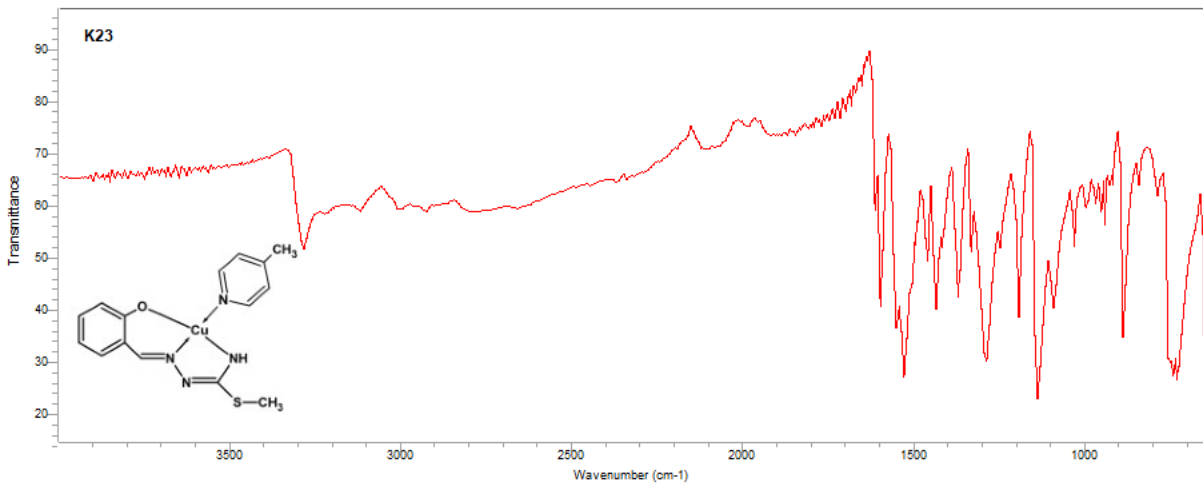




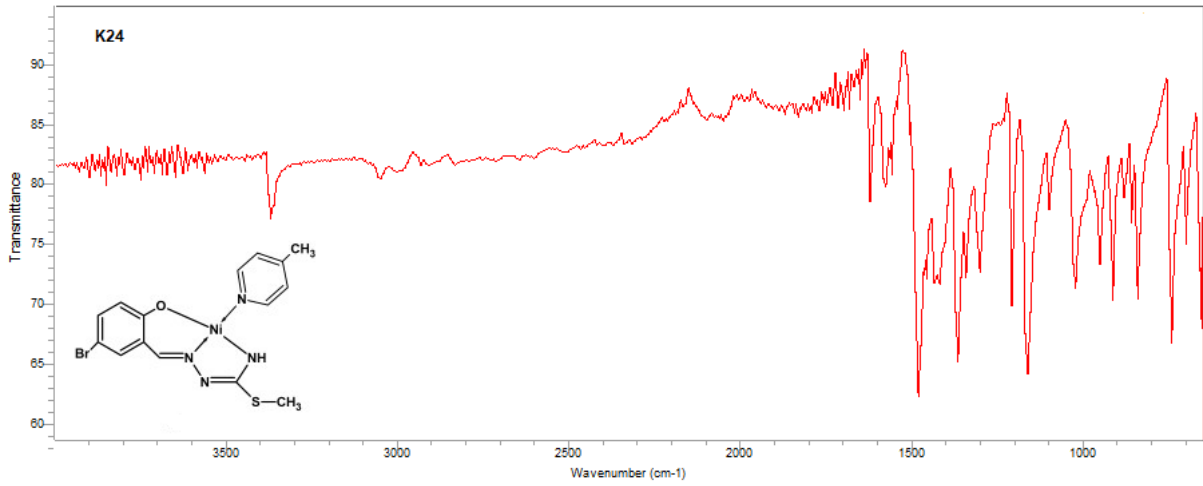
Şekil 4.36: [CuL7(2,4,6-tmPy)] IR Spektrumu.



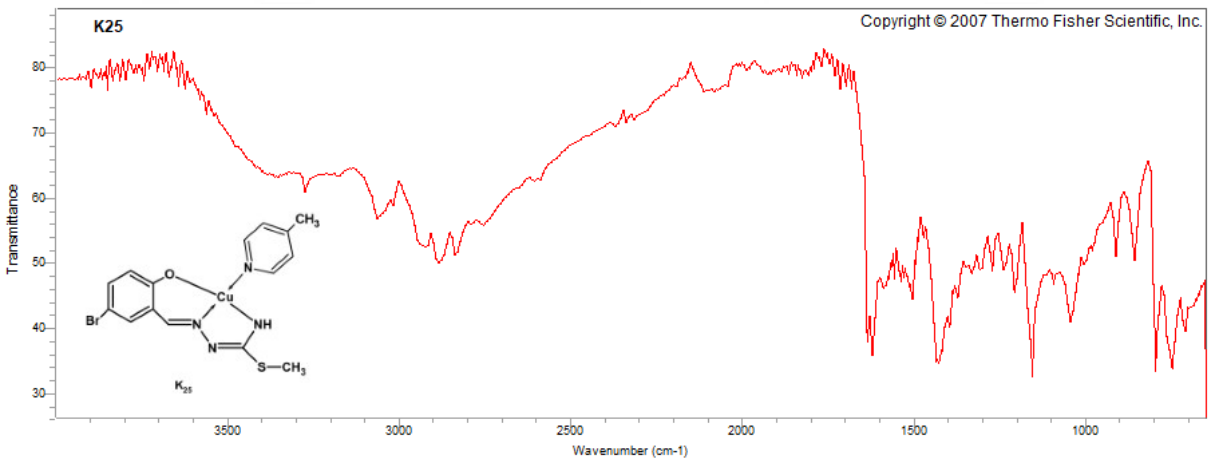
Şekil 4.37: [NiL8(4-mPy)] IR Spektrumu.



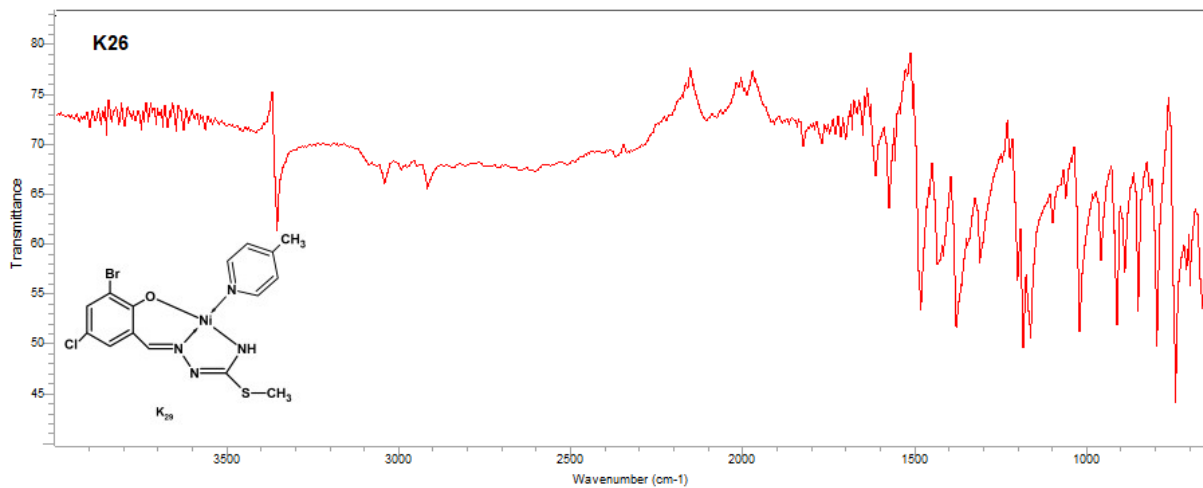
Şekil 4.38: [CuL8(4-mPy)] IR Spektrumu.



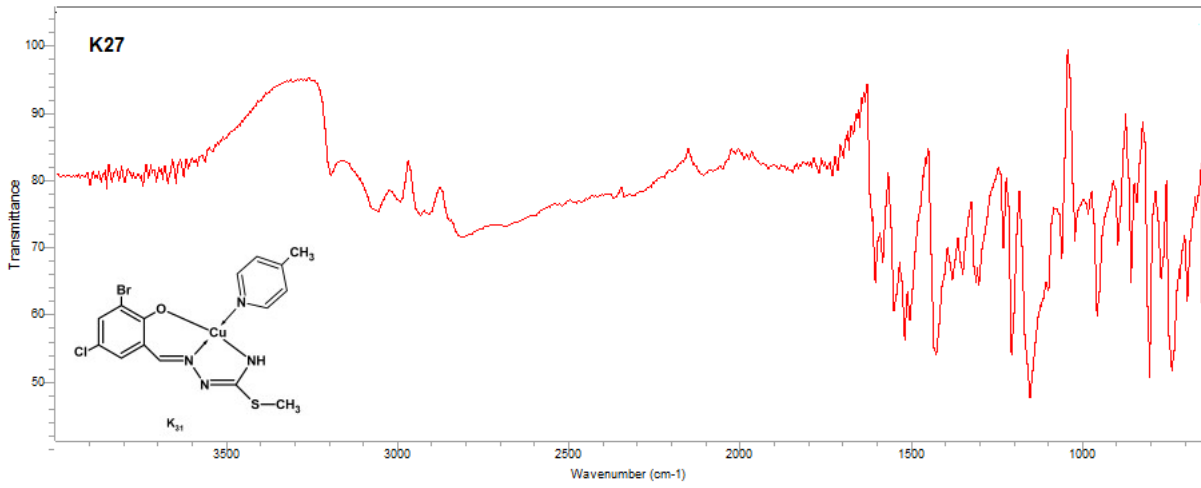
Şekil 4.39: [NiL9(4-mPy)] IR Spektrumu.



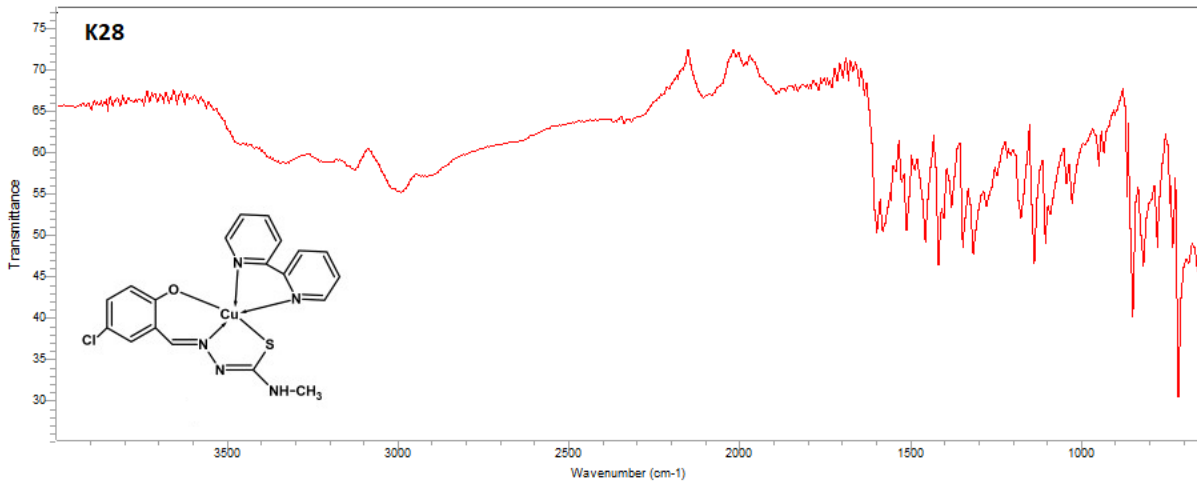
Şekil 4.40: [CuL9(4-mPy)] IR Spektrumu.



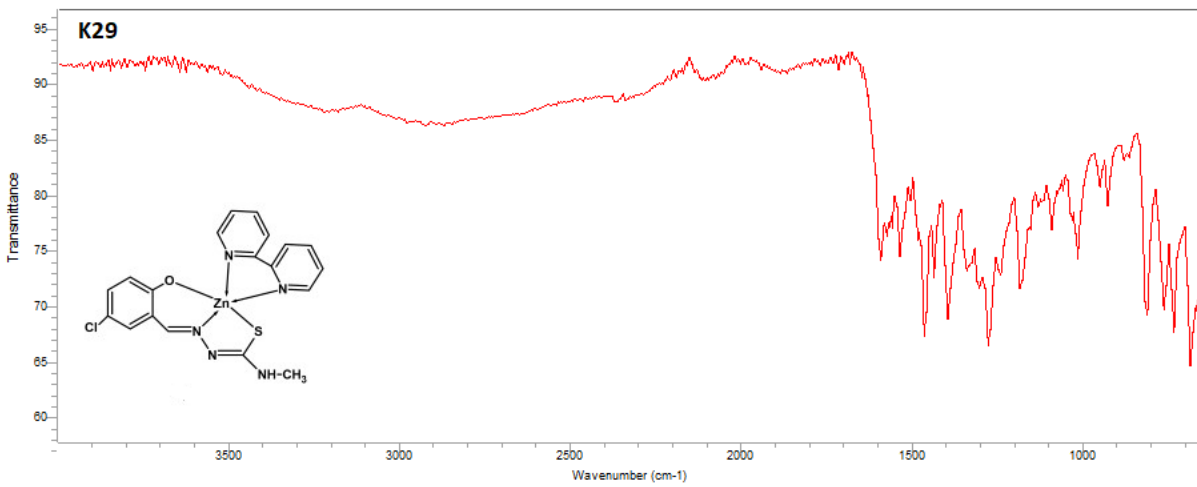
Şekil 4.41: [NiL10(4-mPy)] IR Spektrumu.



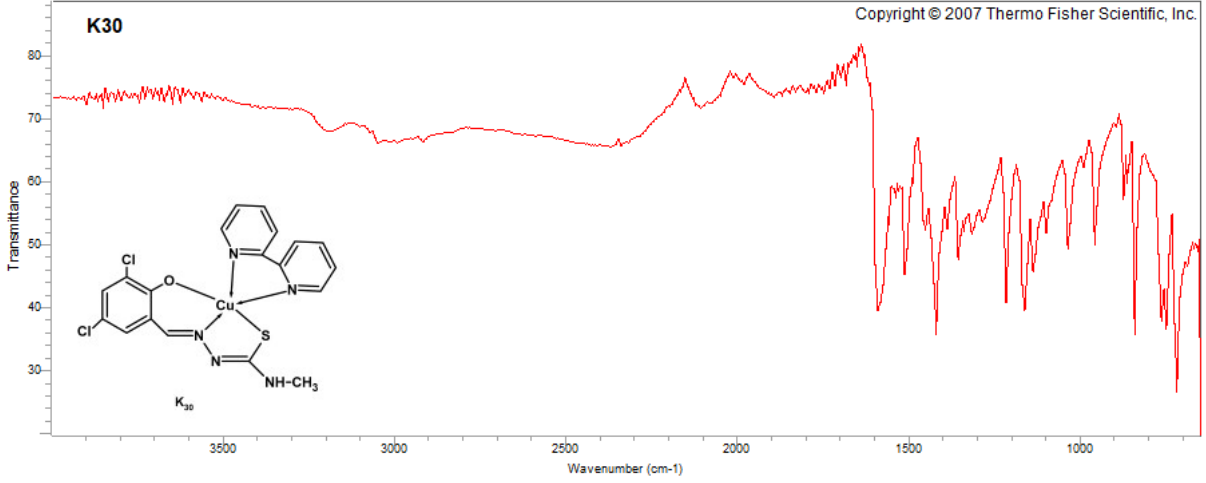
Şekil 4.42: [CuL10(4-mPy)] IR Spektrumu.



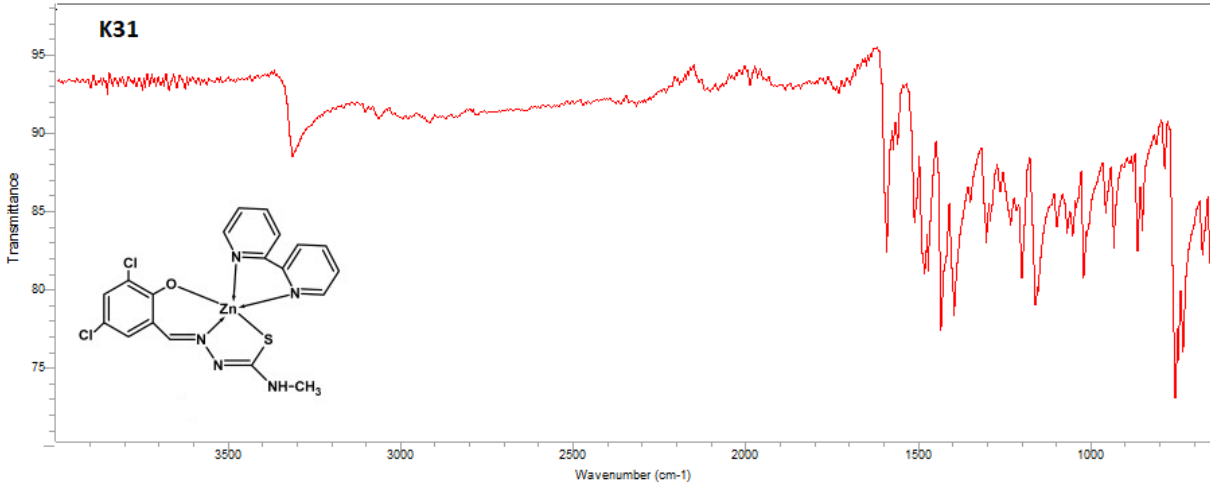
Şekil 4.43: [CuL11(bpy)] IR Spektrumu.



Şekil 4.44: [ZnL11(bpy)] IR Spektrumu.



Şekil 4.45: [CuL12(bpy)] IR Spektrumu.



Şekil 4.46: [ZnL12(bpy)] IR Spektrumu.

4.4. BİLEŞİKLERİN UV-GÖRÜNÜR BÖLGE ELEKTRONİK SPEKTRUMLARI

Bu analiz için tez kapsamında hazırlanan ligandların ve sentezlenen komplekslerin $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ 'lık örnek çözeltileri kloroform içerisinde hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerinin elektronik spektrumları 1 cm'lik kuvars küvetler kullanılarak, 200-800 nm aralığında kaydedildi. Her bir liganda ait elektronik spektrumlar listelenmiş olup, absorpsiyon maksimumu (λ_{max}) ve molar absorptivite (ϵ) değerleri tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7: Ligandların Absorpsiyon Maksimumu (λ_{\max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

Bileşik		$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		
H₂L1	λ	218	240,50	304	316	345
	ϵ	22600	49200	59000	55700	46000
H₂L2	λ	218,50	240,50	298,50	309,50	343
	ϵ	29100	56400	63200	56000	56000
H₂L3	λ	220	238	308,50	320,50	350,50
	ϵ	25500	63700	49050	47200	36400
H₂L4	λ	228,50	238		310	335
	ϵ	12800	22350		39800	46400
H₂L5	λ		239		312	341
	ϵ		34650		48200	56050
H₂L6	λ	206	248,50		310	349
	ϵ	20500	34300		33200	82800
H₂L7	λ	214,50	227,50	236	300	338
	ϵ	26700	26600	29900	54800	58900
H₂L8	λ		239,50	293	304,50	333,50
	ϵ		41000	54750	52800	54400
H₂L9	λ		240	298	309,50	342
	ϵ		47800	55000	49300	48100
H₂L10	λ		239,50	304,50	316,50	345,50
	ϵ		40600	19500	46000	38700
H₂L11	λ		239,50	301	312,50	344
	ϵ		42200	54500	57500	61200

Tablo 4.7 (Devam): Ligandların Absorpsiyon Maksimumu (λ_{\max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

Bileşik		$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$	
H₂L12	λ	237,50	304,50	315	345,50
	ϵ	44200	49800	47200	39400

Tez kapsamında sentezlenen komplekslere ait absorpsiyon maksimumu (λ_{\max}) ve molar absorptivite (ϵ) değerleri tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8: Komplekslerin Absorpsiyon Maksimumu (λ_{\max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

Bileşik		$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$	
K₁	λ	244,50	311	382,50	400
	ϵ	50000	13000	29000	24600
K₂	λ	243	312,50	384	402
	ϵ	52700	14000	29100	26500
K₃	λ	240	311	382,50	401
	ϵ	42800	11400	23500	21000
K₄	λ	224,50	241	300,50	373
	ϵ	27500	59500	16900	36500
K₅	λ	237,50	295,50	374,50	387,50
	ϵ	58300	44600	29000	29900
K₆	λ	247,50		384,50	416
	ϵ	26600		7850	6500
K₇	λ	239,50	304	362	412
	ϵ	51400	18500	20200	11200
K₈	λ	225	301	385,50	
	ϵ	41000	56650	14200	

Tablo 4.8(Devam): Komplekslere Ait Absorpsiyon Maksimumu (λ_{max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

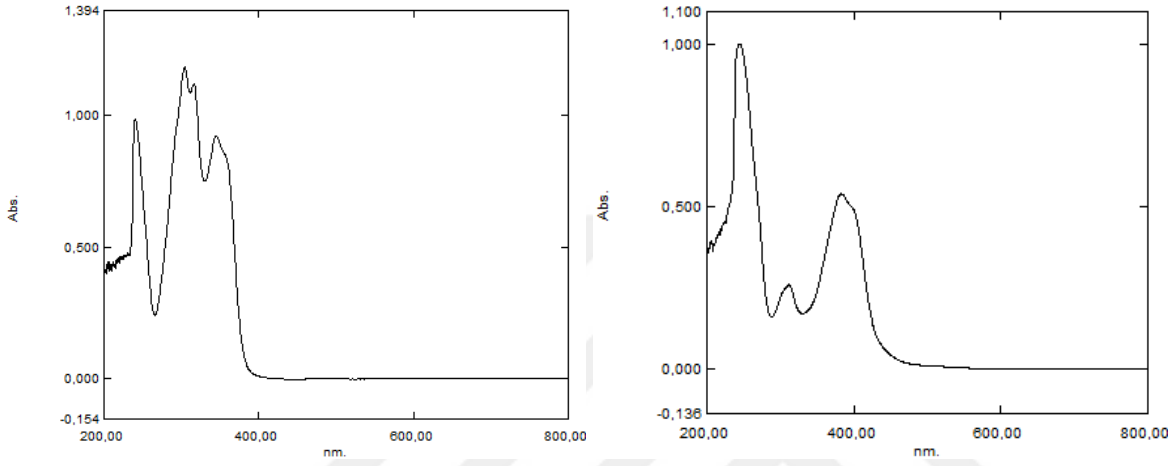
Bileşik		$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$	
K₉	λ	239,50	269	368,50	419
	ϵ	50500	45800	21200	14100
K₁₀	λ	239,50	294,50	321,50	333
	ϵ	46000	29100	37500	39900
K₁₁	λ	205,50	234	261	370
	ϵ	32400	38400	48800	3170
K₁₂	λ	238	261	293	324,50
	ϵ	32700	36800	25500	31300
K₁₃	λ	212	245,50	312	387
	ϵ	23200	42200	12600	20500
K₁₄	λ	216,50	244	310	386,50
	ϵ	25000	55200	19400	26800
K₁₅	λ		247	310	385
	ϵ		53300	12200	22900
K₁₆	λ		248,50	304,50	384,50
	ϵ		56500	12400	19700
K₁₇	λ		238	286	378
	ϵ		52800	18900	7500
K₁₈	λ		253,50	292	314
	ϵ		56400	19700	12400
K₁₉	λ		238	307,50	373,50
	ϵ		52400	30900	43700

Tablo 4.8(Devam): Komplekslere Ait Absorpsiyon Maksimumu (λ_{max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

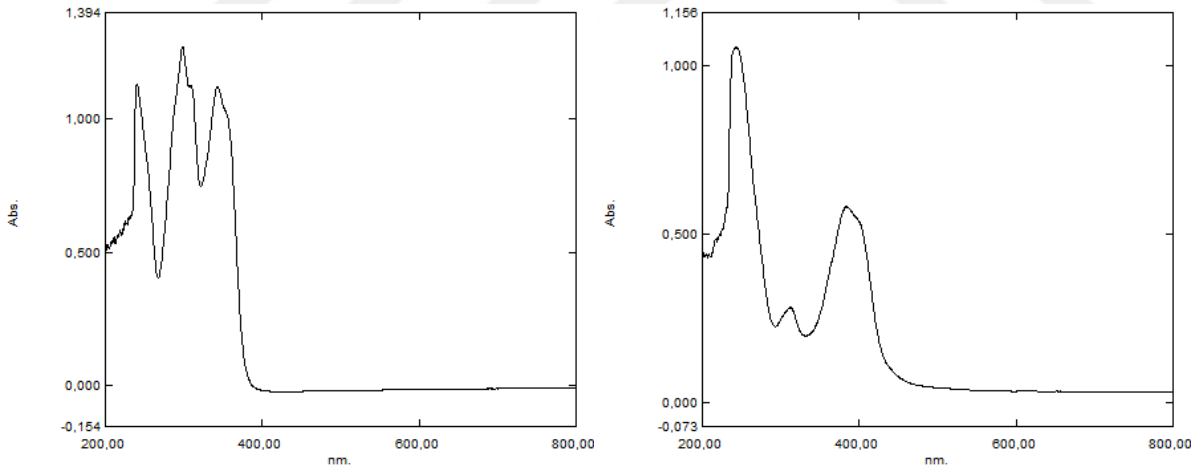
Bileşik		$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$				
K₂₀	λ	227	237	322	373,50		
	ϵ	24500	39800	38000	51700		
K₂₁	λ	214,50	237	264	327	389	
	ϵ	29800	42800	33400	47600	20200	
K₂₂	λ		239	296	384	399,50	
	ϵ		55400	18700	24100	23600	
K₂₃	λ		238	308		385	
	ϵ		43700	23300		7200	
K₂₄	λ		244,50	311	386	407	
	ϵ		48000	19700	22800	20000	
K₂₅	λ	217	243	312	339	401	
	ϵ	26100	45400	16500	12800	14600	
K₂₆	λ		241	311,50	387,50	410	
	ϵ		53400	15000	23700	21000	
K₂₇	λ	203,50	238,50	298	326	358	471,50
	ϵ	27000	50900	21300	27500	21900	14200
K₂₈	λ		253,50	292	312	404	
	ϵ		56400	19700	13700	7300	
K₂₉	λ		238		305	377,50	
	ϵ		52600		39300	23900	
K₃₀	λ	218	235	269	294(sh)	351(sh)	415
	ϵ	26800	34500	50000	31500	8400	6500

Tablo 4.8(Devam): Komplekslere Ait Absorpsiyon Maksimumu (λ_{\max}) ve Molar Absorptivite (ϵ) Değerleri.

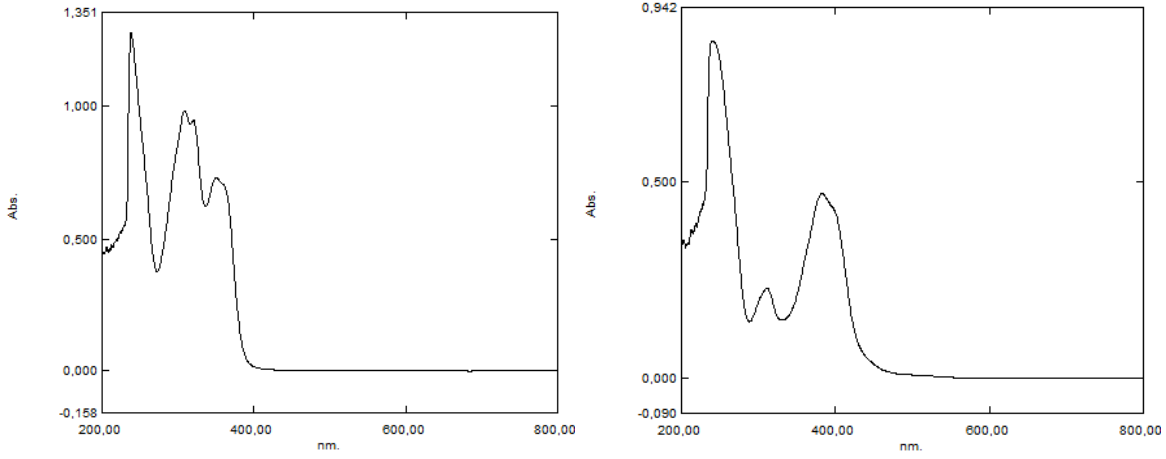
Bileşik	$\pi \rightarrow \pi^*$			$n \rightarrow \pi^*$	
λ	214	241,50	296,50	302,50	397,50
ϵ	24700	47000	36100	35800	22700



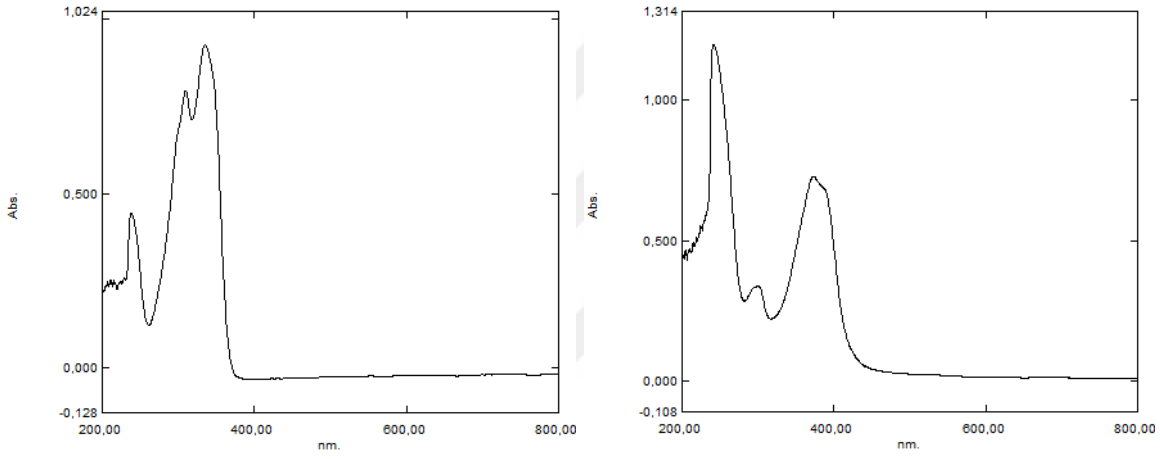
Şekil 4.47: H_2L1 ve $[NiL1(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



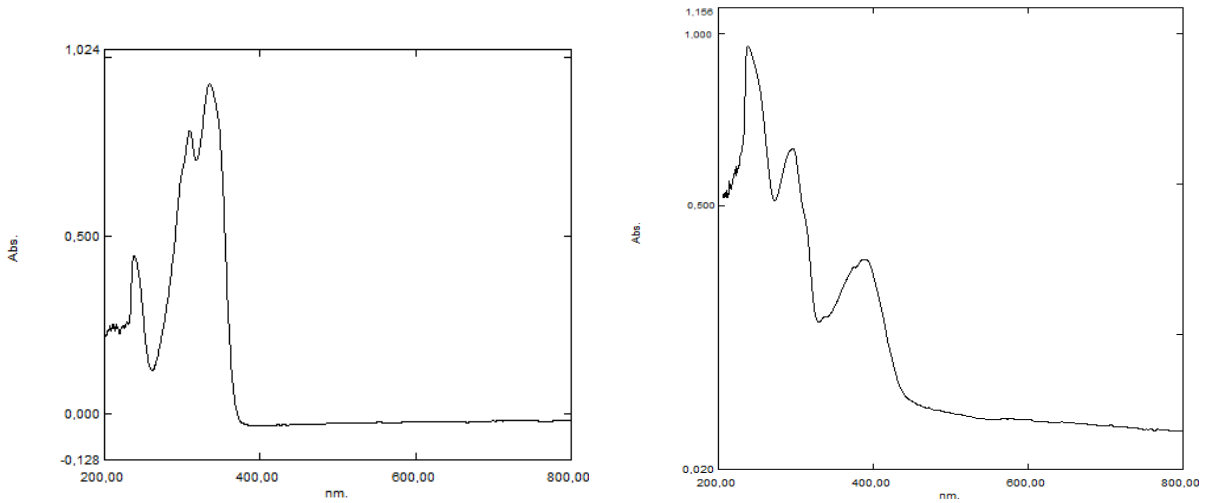
Şekil 4.48: H_2L2 ve $[NiL2(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



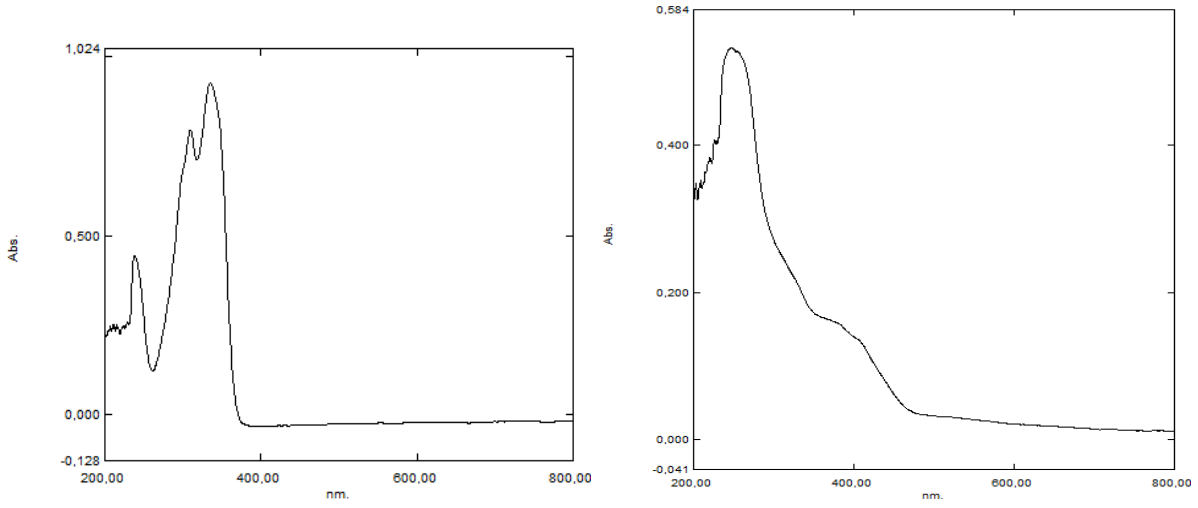
Şekil 4.49: H_2L3 ve $[NiL3(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



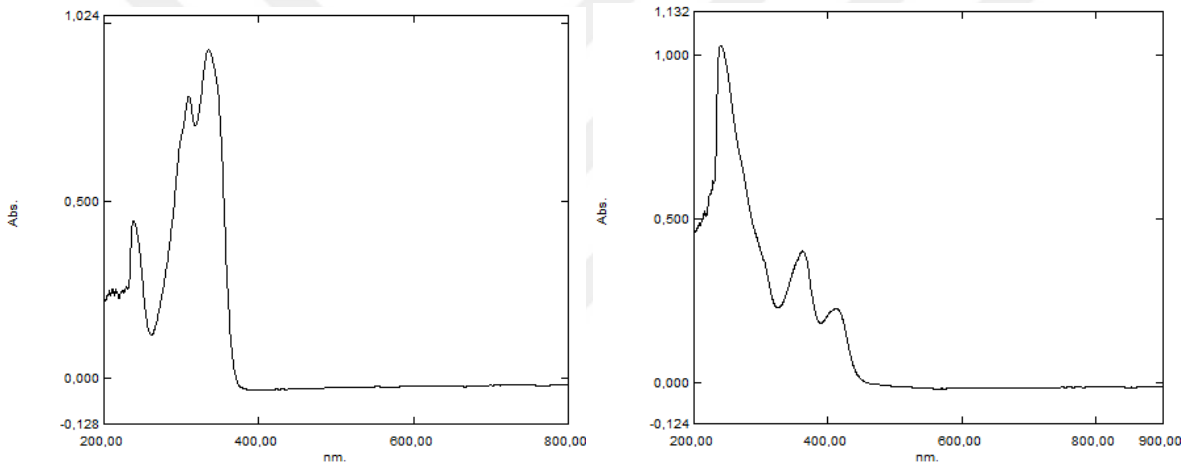
Şekil 4.50: H_2L4 ve $[NiL4(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



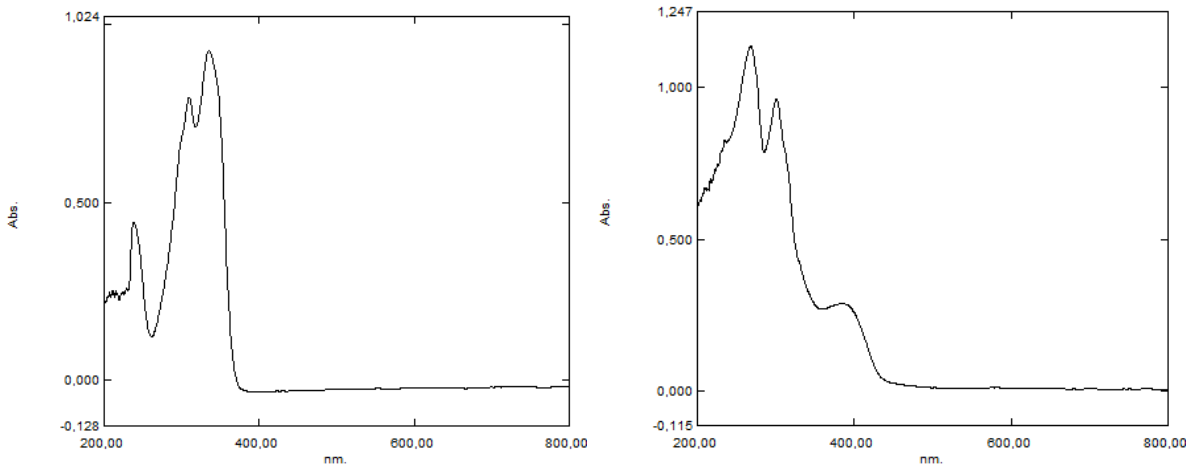
Şekil 4.51: H_2L4 ve $[CuL4(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



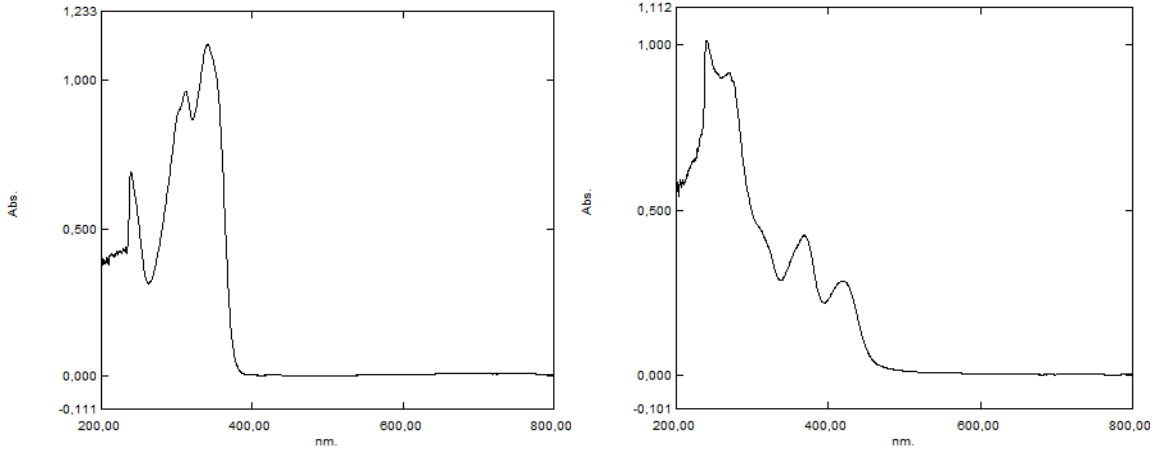
Şekil 4.52: H_2L4 ve $[CoL_4(dea)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



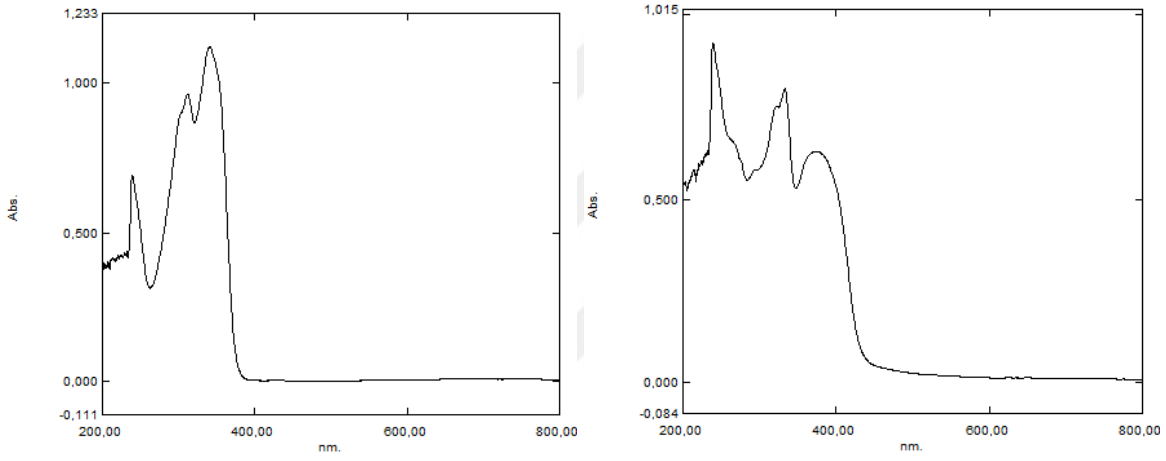
Şekil 4.53: H_2L4 ve $[NiL_4(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



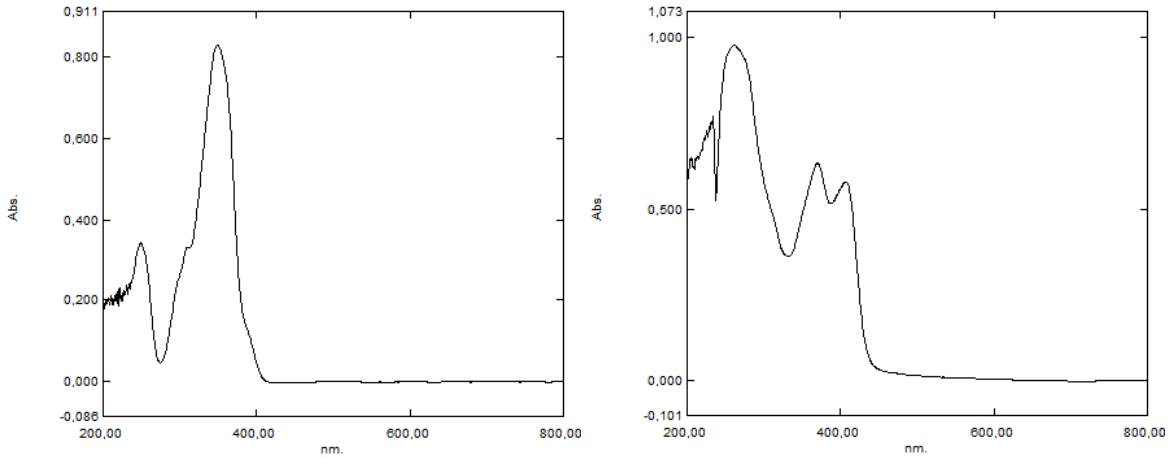
Şekil 4.54: H_2L4 ve $[CuL_4(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



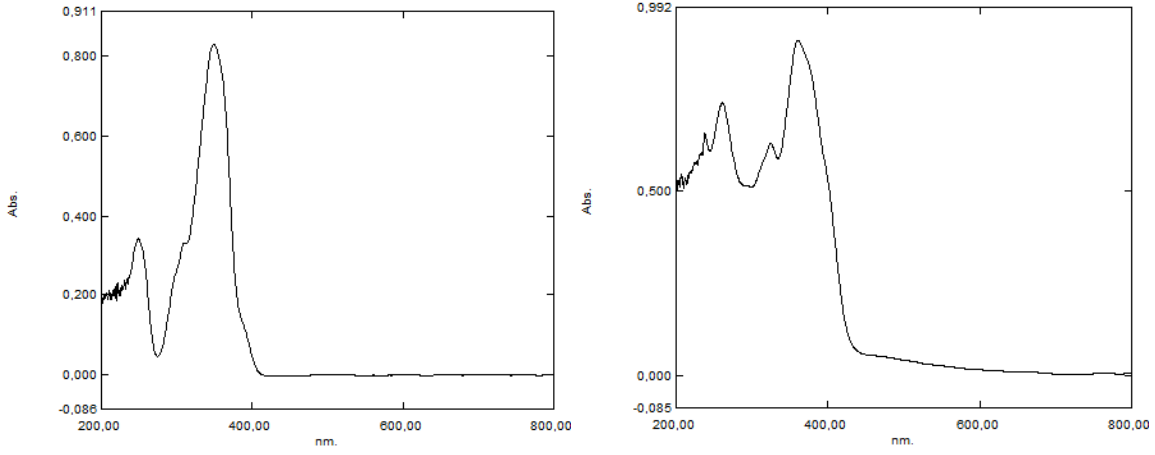
Şekil 4.55: H₂L₅ ve [NiL₅(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



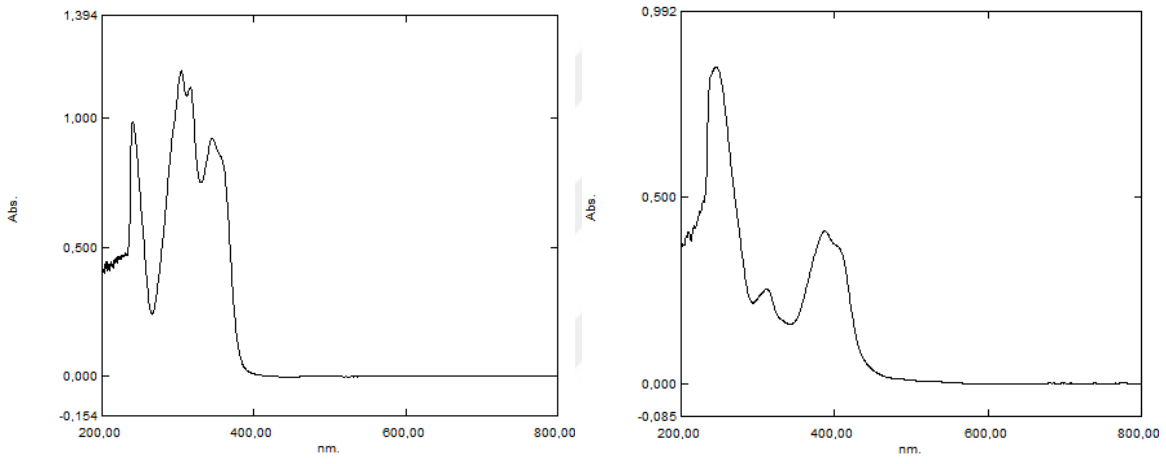
Şekil 4.56: H₂L₅ ve [CuL₅(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



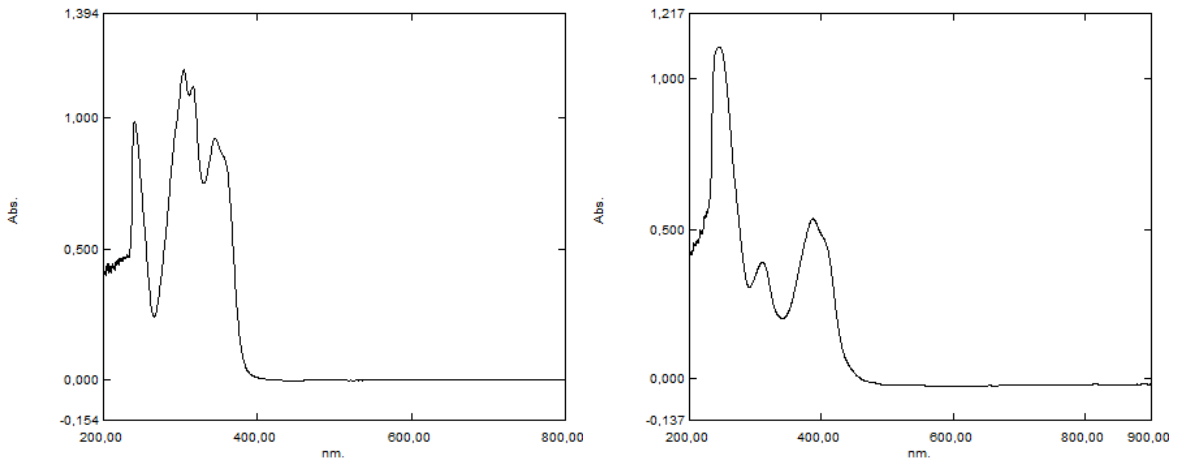
Şekil 4.57: H₂L₆ ve [NiL₆(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



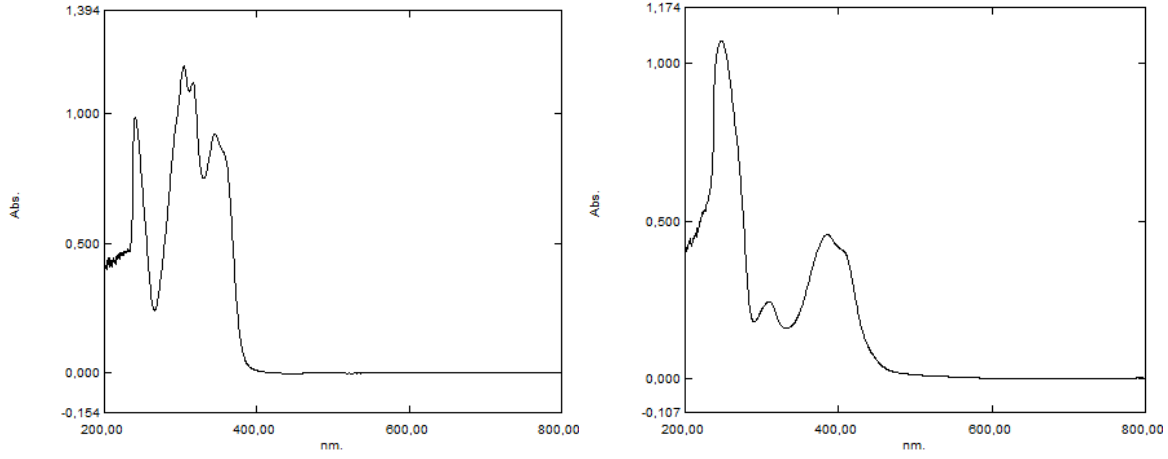
Şekil 4.58: H₂L₆ ve [CuL₆(3,5-dmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



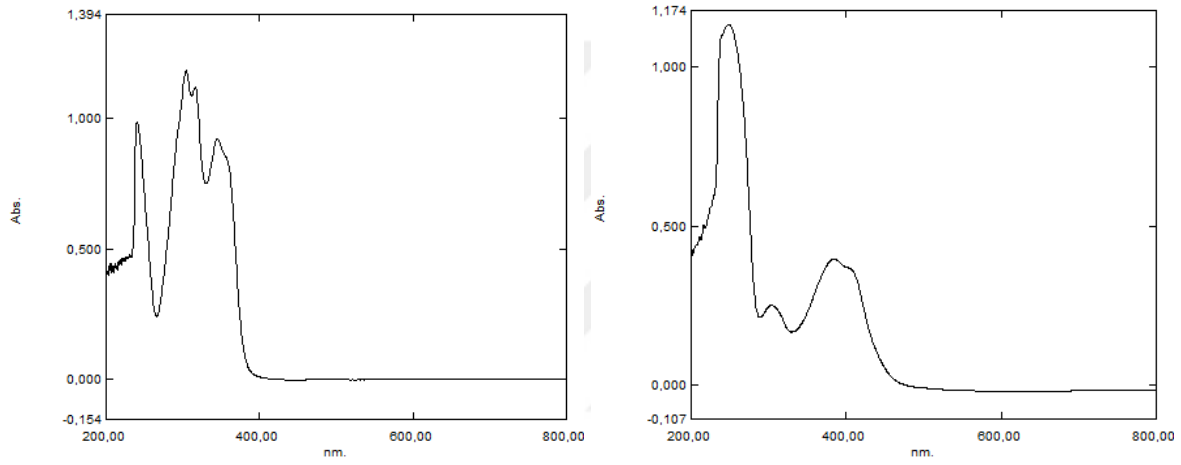
Şekil 4.59: H₂L₁ ve [NiL₁(Py)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



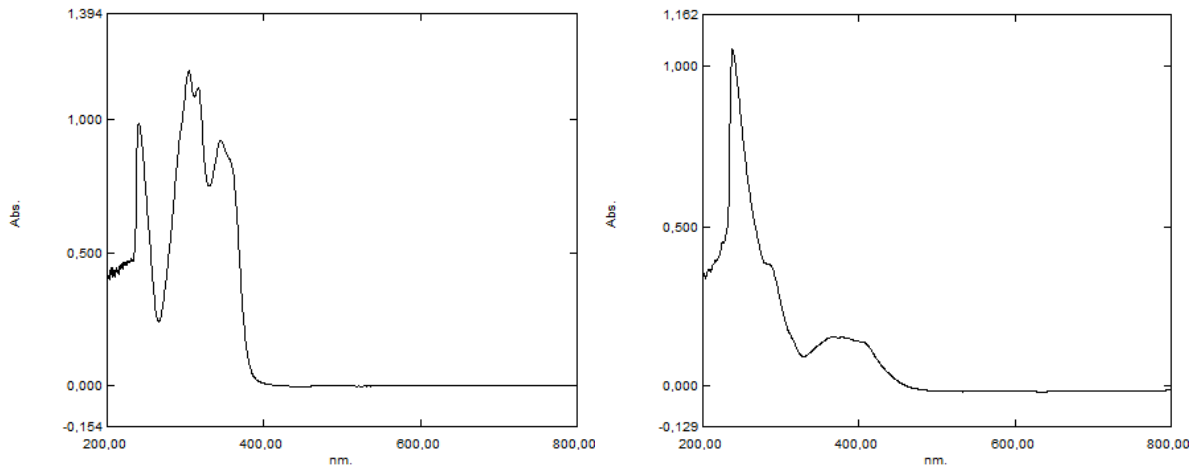
Şekil 4.60: H₂L₁ ve [NiL₁(4-mPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



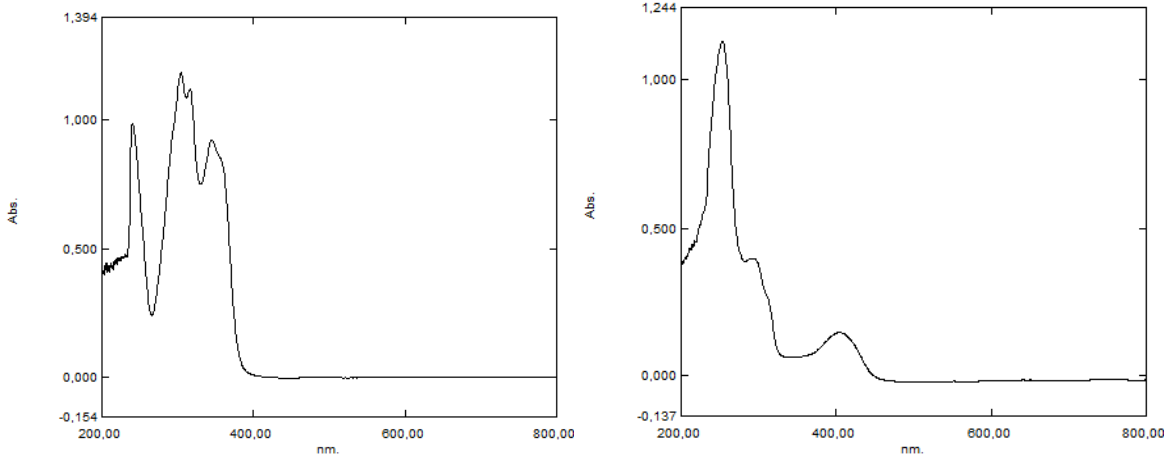
Şekil 4.61: H_2L1 ve $[NiL1(2,6-dmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



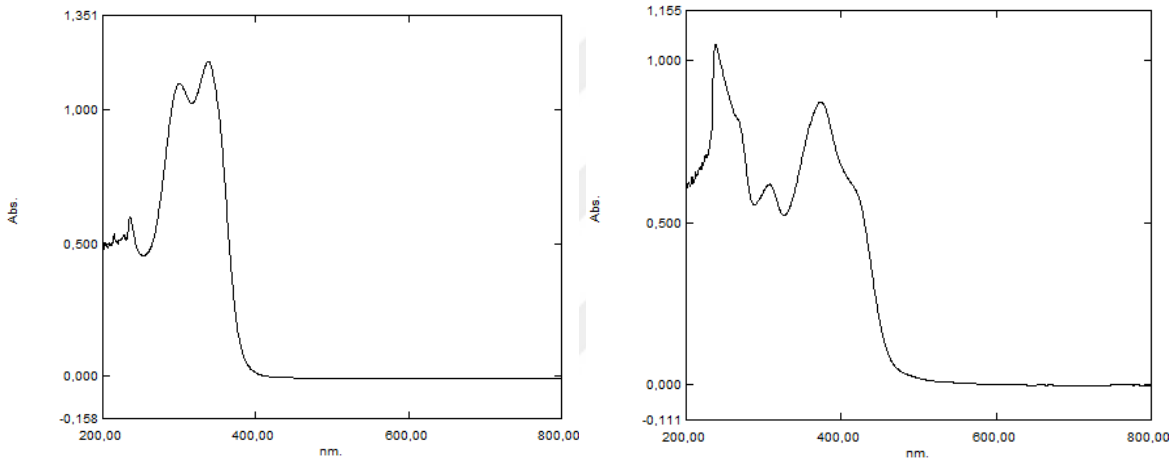
Şekil 4.62: H_2L1 ve $[NiL1(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



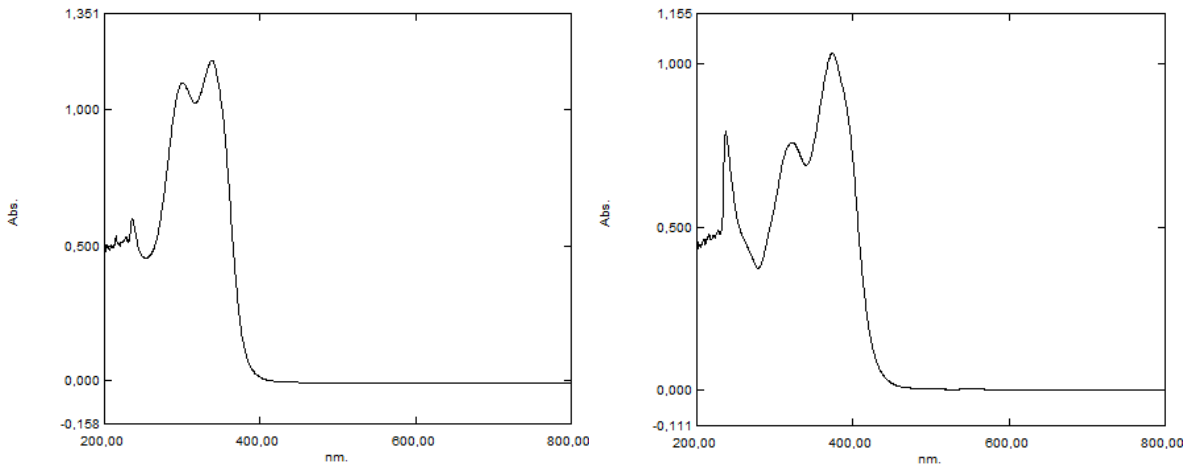
Şekil 4.63: H_2L1 ve $[NiL1(2,6-dmA)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



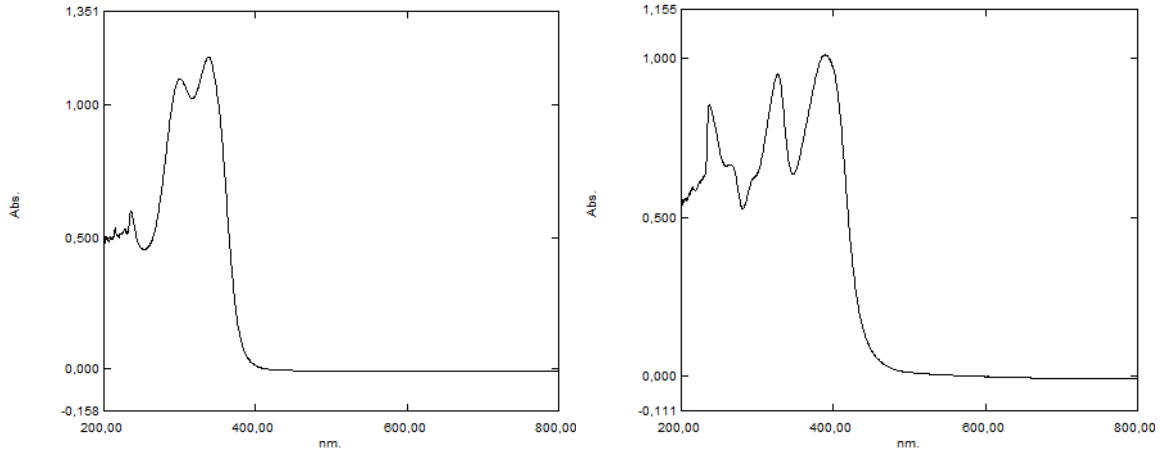
Şekil 4.64: H_2L1 ve $[CuL1(2,6-dmA)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



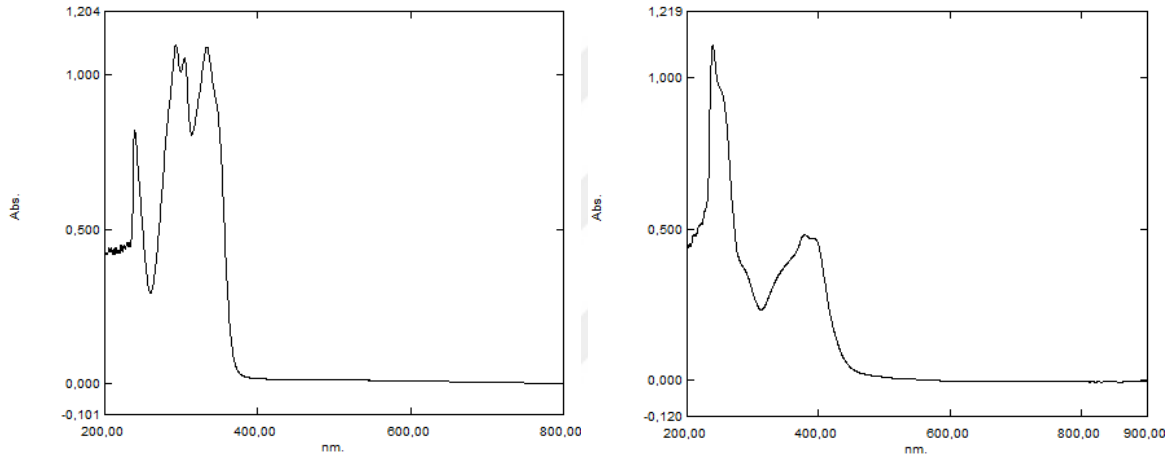
Şekil 4.65: H_2L7 ve $[NiL7(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



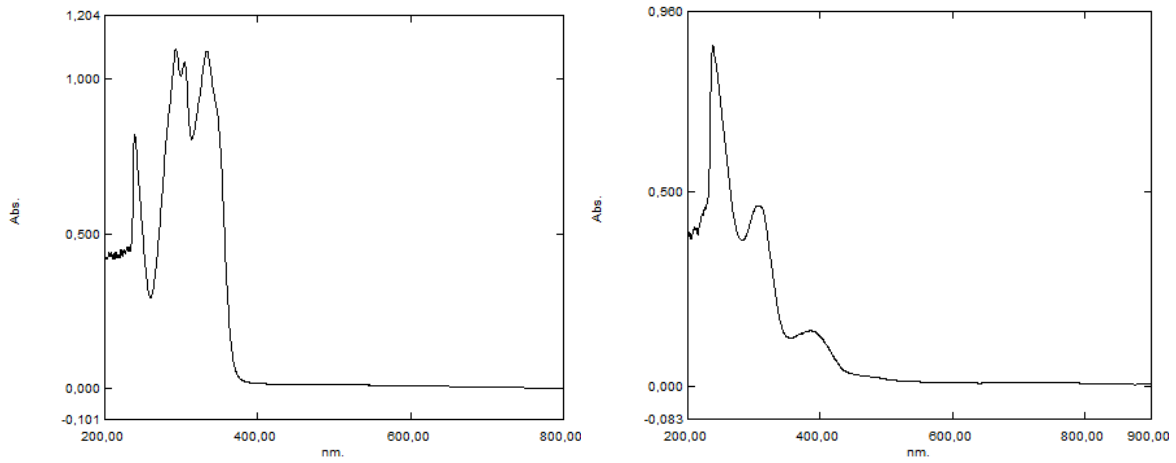
Şekil 4.66: H_2L7 ve $[ZnL7(2,4,6-tmPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



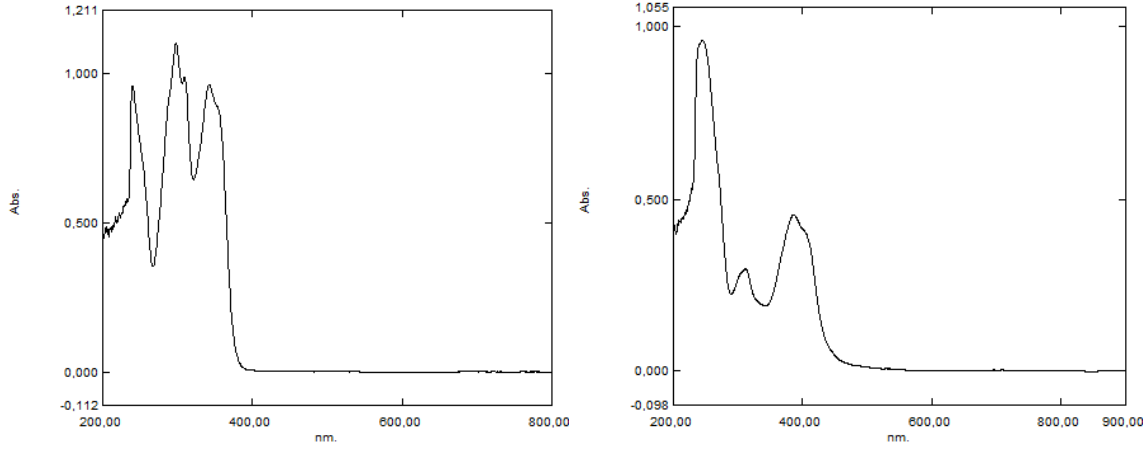
Şekil 4.67: H₂L7 ve [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



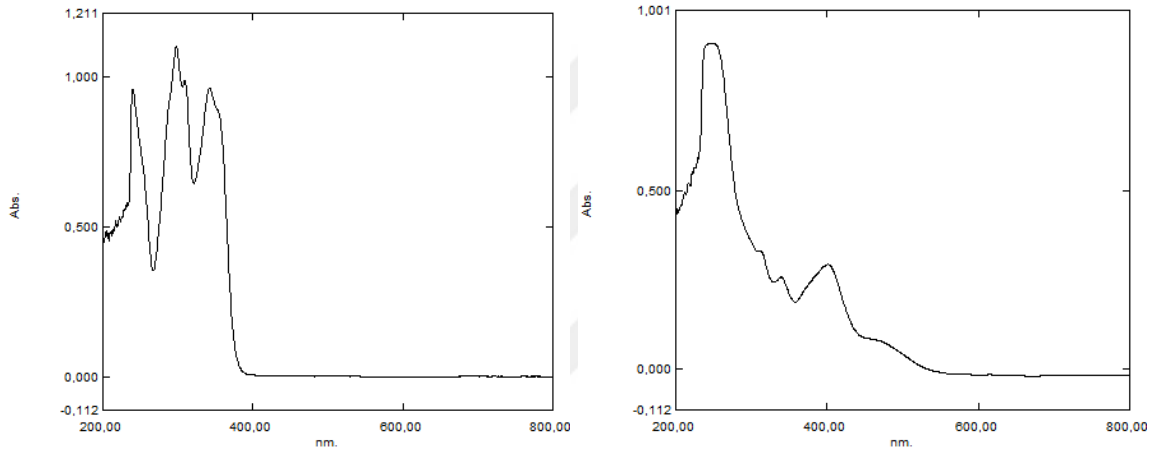
Şekil 4.68: H₂L8 ve [NiL8(4-mPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



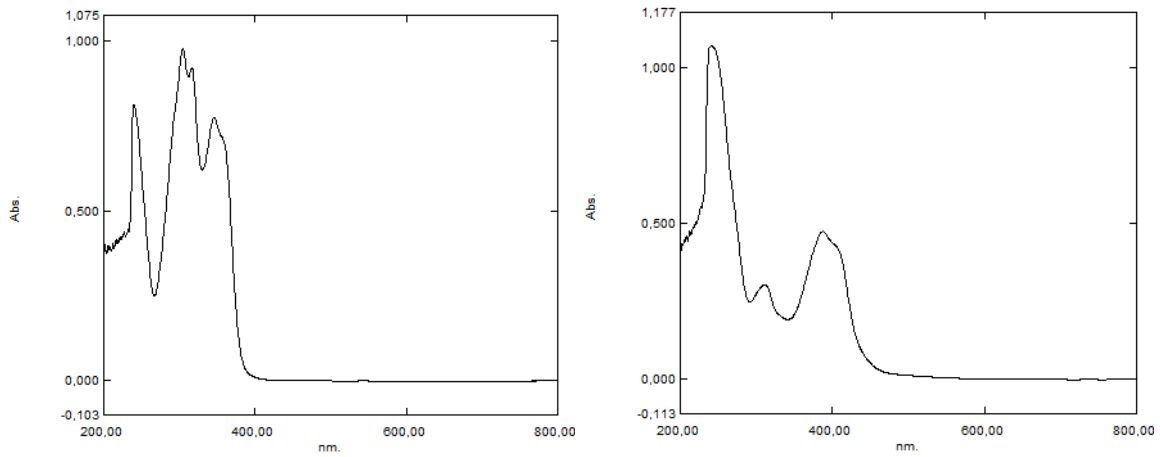
Şekil 4.69: H₂L8 ve [CuL8(4-mPy)] Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



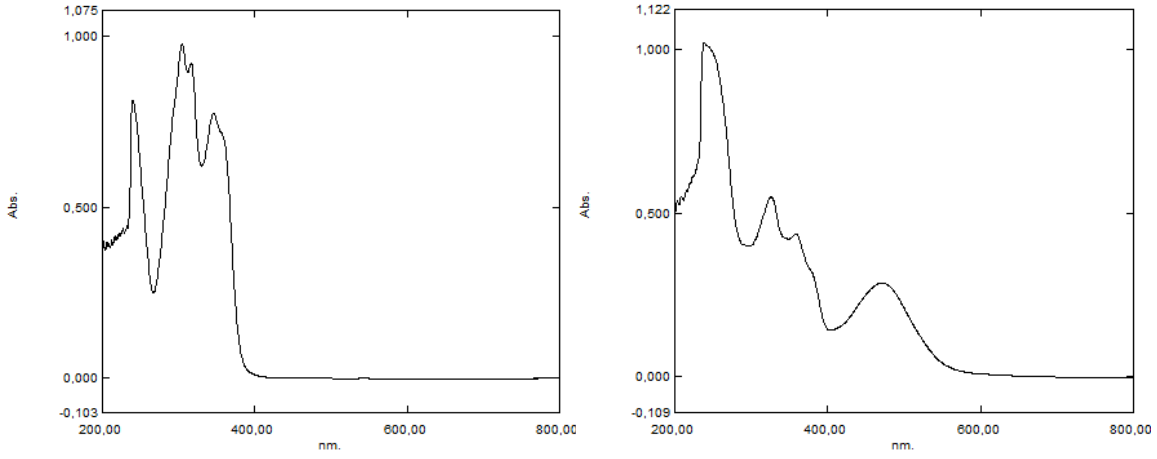
Şekil 4.70: H_2L9 ve $[NiL9(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



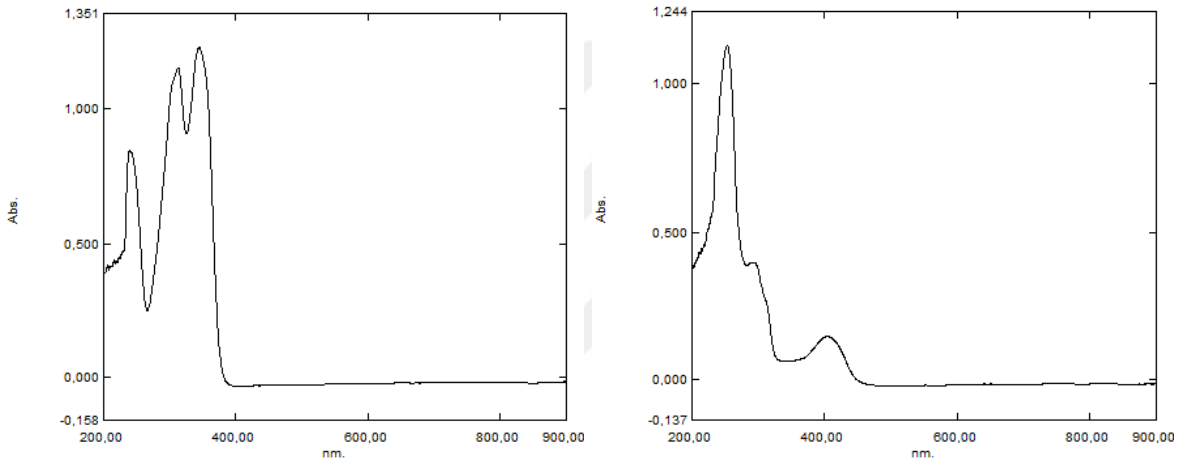
Şekil 4.71: H_2L9 ve $[CuL9(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



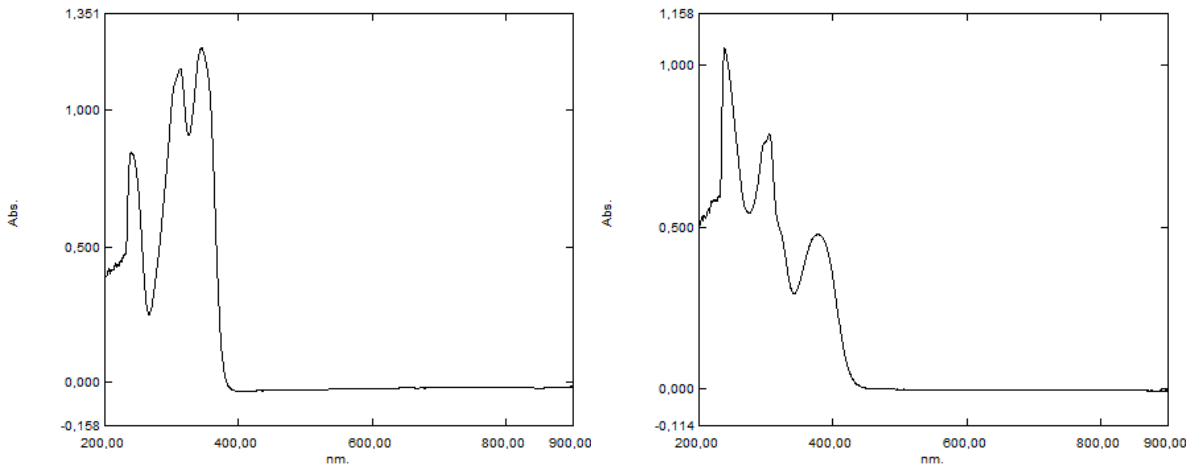
Şekil 4.72: H_2L10 ve $[NiL10(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



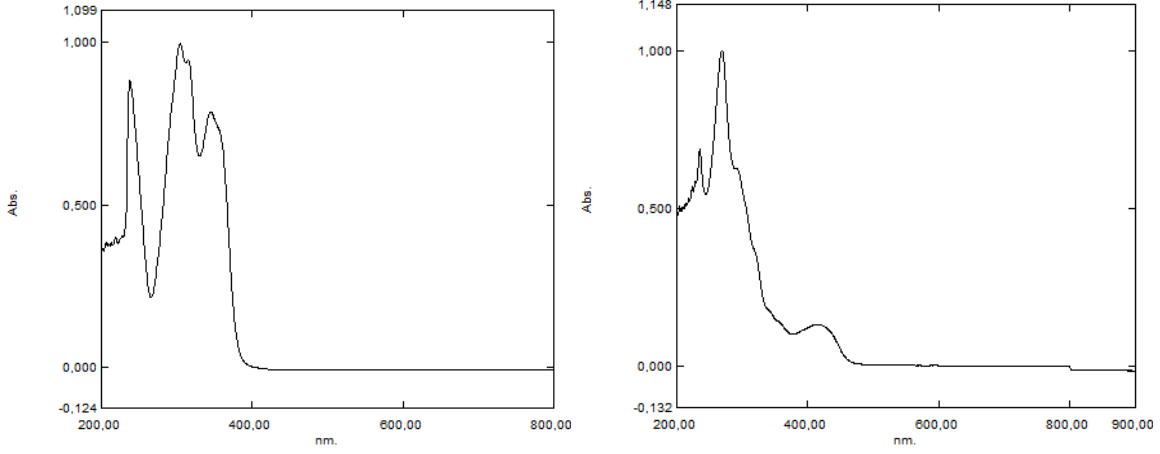
Şekil 4.73: H_2L10 ve $[CuL10(4-mPy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



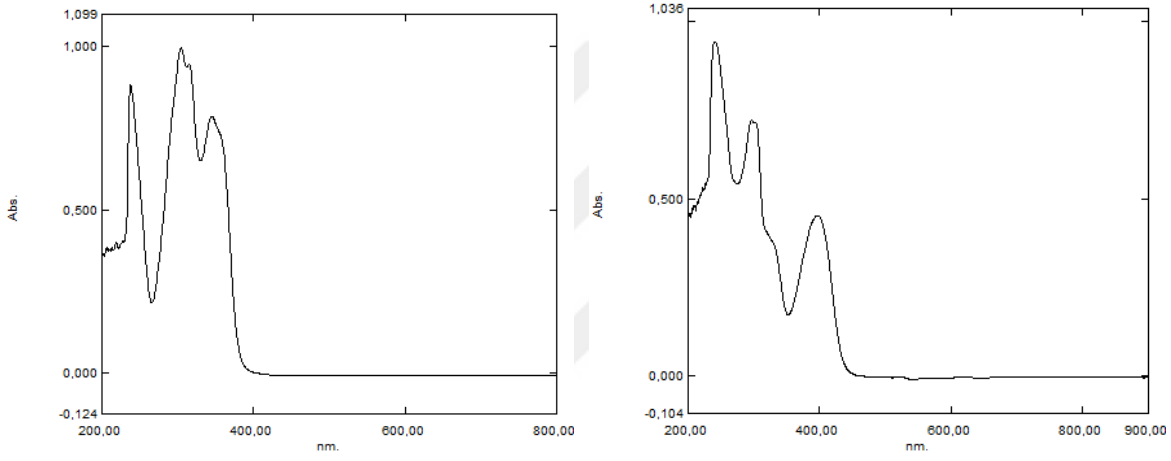
Şekil 4.74: H_2L11 ve $[CuL11(bpy)]$ K Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



Şekil 4.75: H_2L11 ve $[ZnL11(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



Şekil 4.76: H_2L12 ve $[CuL12(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.



Şekil 4.77: H_2L12 ve $[ZnL12(bpy)]$ Kompleksinin Elektronik Spektrumları.

4.5. BİLEŞİKLERİN 1H -NMR SPEKTRUMLARI

Ligandların ve metal komplekslerinin 1H -NMR spektrumları, DMSO- d_6 içerisinde alındı ve kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden rapor edildi. Spektrumlar oda sıcaklığında, 500 MHz frekansında ölçüldü.

4.5.1. Ligandların 1H -NMR Verileri

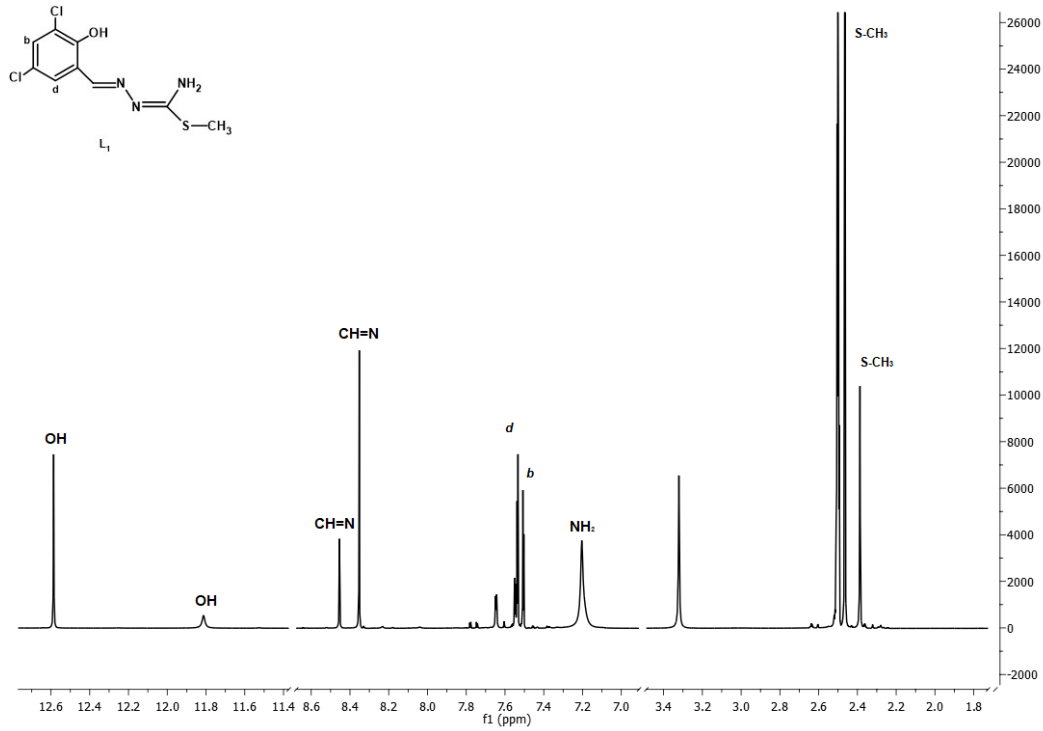
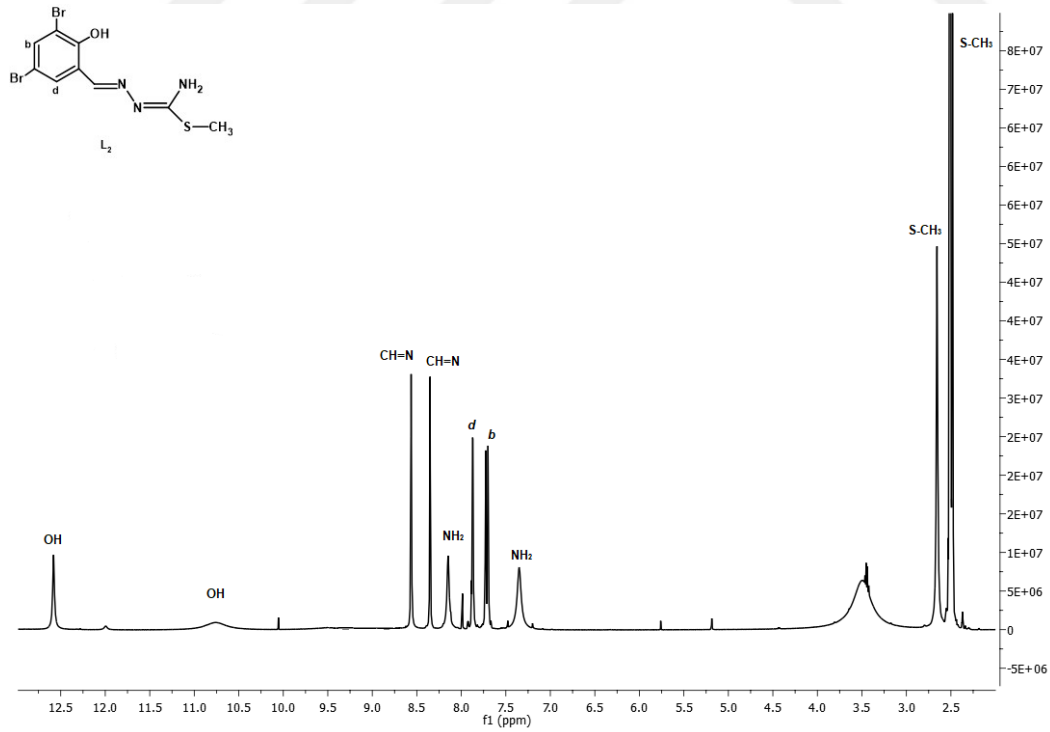
Aşağıda, her bir ligand için elde edilen 1H -NMR spektrumları listelenmiş ve kimyasal kayma değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir.

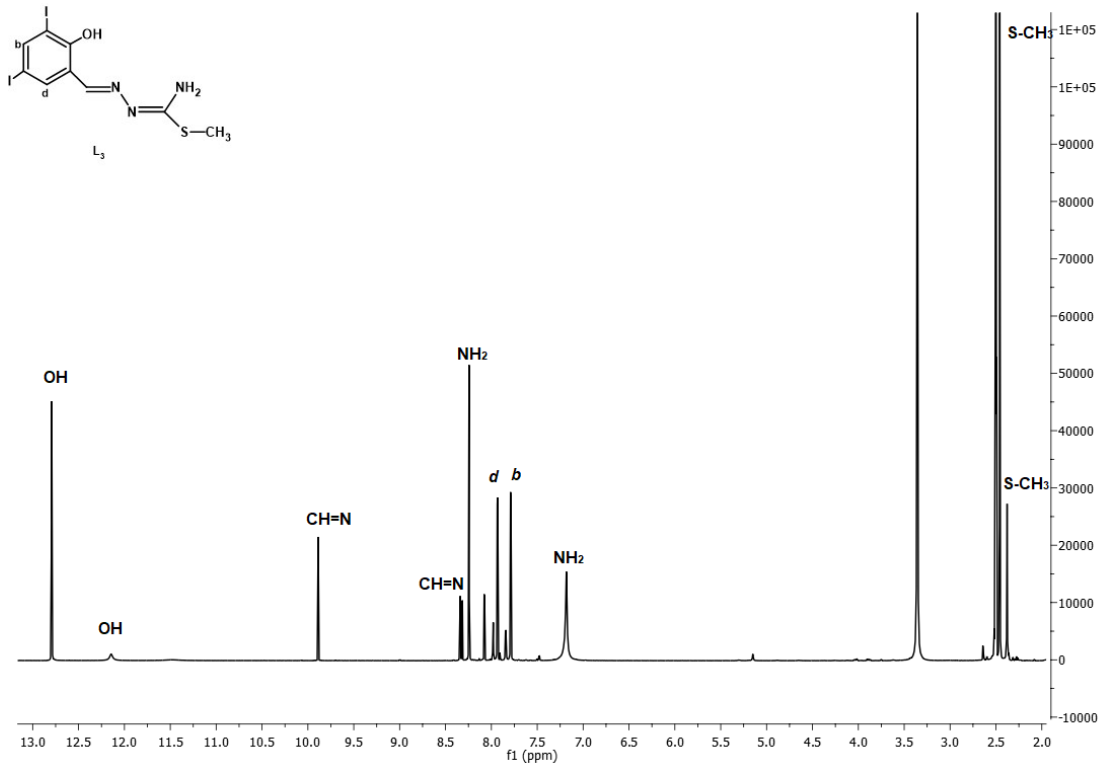
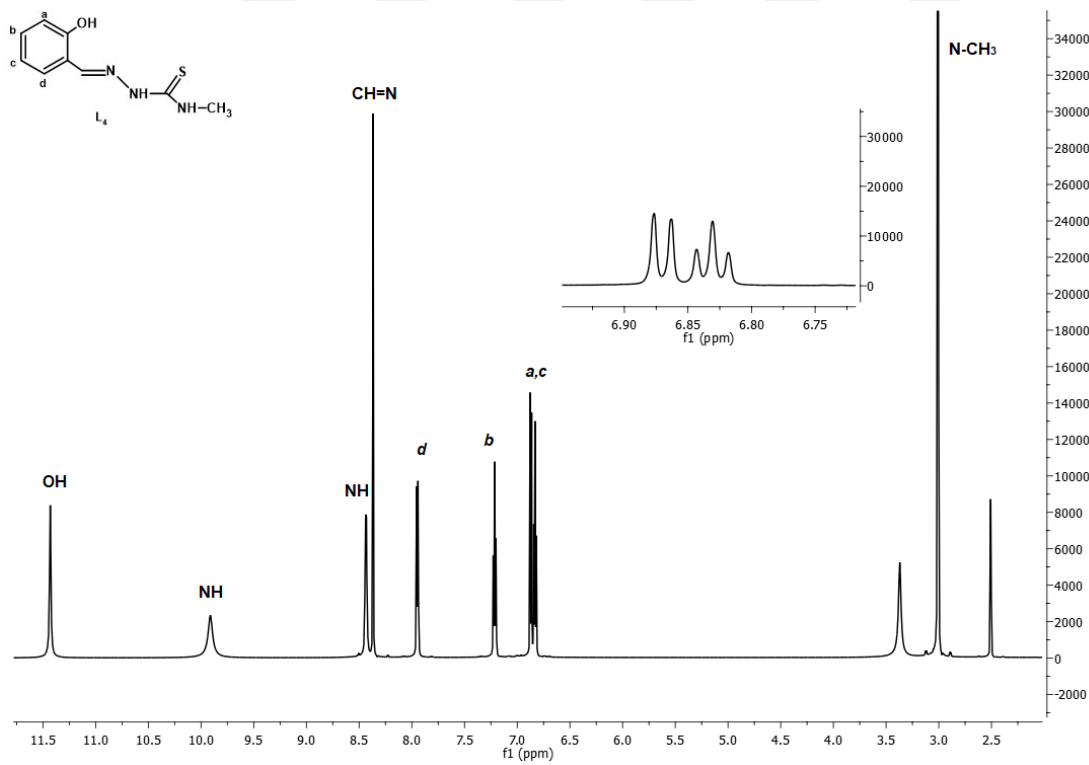
Tablo 4.9: Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının ¹H-NMR Pikleri.

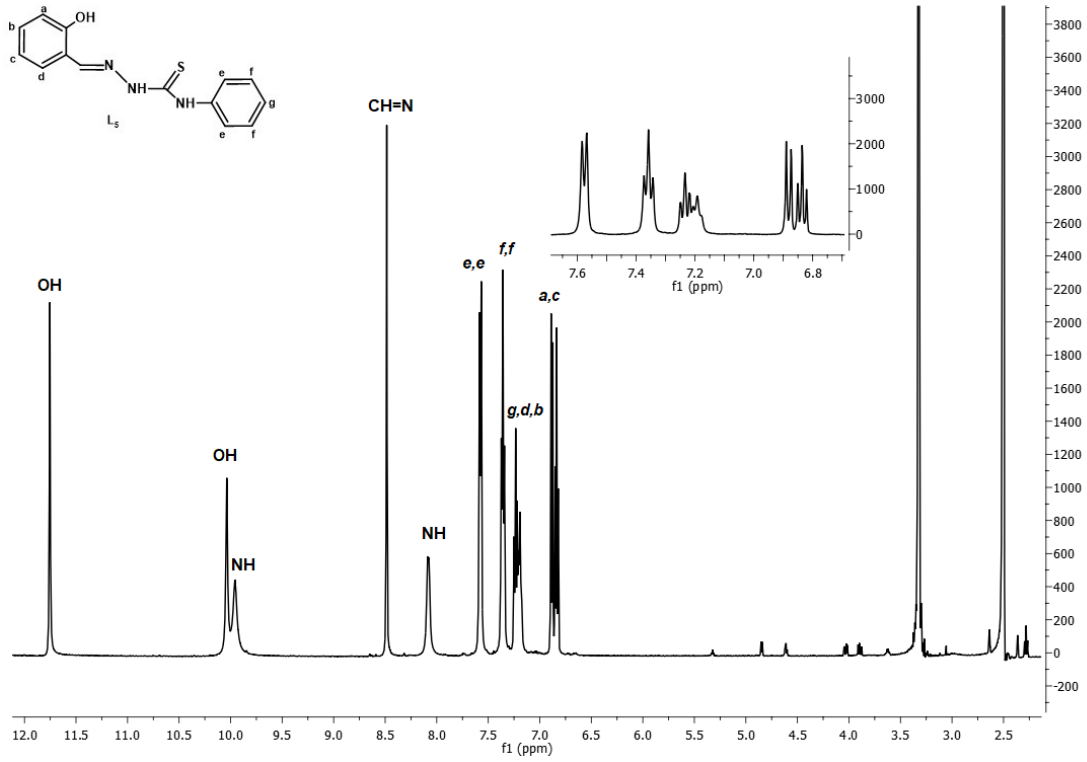
Bileşik	δ (-OH)	δ (CH=N)	δ (NH ₂)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)
H₂L1	12.59, 11.81 cis/trans: 3/1, s, (1H)	8.45, 8.35 syn/anti: 1/3, s, (1H)	7.20 s, geniş, (2H)		7.54 d, 1H. <i>d</i> 7.51 d, (1H) <i>b</i>			2.47, 2.39 cis/trans: 1/2, s (3H)
H₂L2	12.58, 10.76 cis/trans: 4/1, s, (1H)	8.56, 8.35 syn/anti: 1, s, (1H)	8.15, 7.35 cis/trans: 1, s, geniş, (2H)		7.87 m, 1H. <i>d</i> 7.71 d, (1H) <i>b</i>			2.66, 2.48 cis/trans: 1/2, s (3H)
H₂L3	12.79, 12.19 cis/trans: 4/1, s, (1H)	9.88, 8.24 syn/anti: 1/2, s, (1H)	8.34, 7.18 cis/trans: 1, s, geniş, (2H)		7.94 d, 1H. <i>d</i> 7.79 d, (1H) <i>b</i>			2.45, 2.37 cis/trans: 1/2, s (3H)
H₂L4	11.43 s, (1H)	8.37 s, (1H)		8.94 s, geniş, (1H) 8.43 d, (1H)	7.95 m, (1H) <i>d</i> 7.21 m, (1H) <i>b</i> 6.86 t, (1H) <i>a</i> 6.83 t, (1H) <i>c</i>		3.01 d, (3H)	
H₂L5	11.75, 10.04 cis/trans: 2/1, s, (1H)	8.48 s, (1H)		9.96 s, geniş, (1H) 8.08 s, geniş (1H)	7.58 d, (2H) <i>e,e</i> 7.36 t, (2H) <i>f,f</i> 7.23 m, (1H) <i>g</i> 7.20 d, (1H) <i>d</i> 7.17 m, (1H) <i>b</i> 6.88 d, (1H) <i>a</i> 6.84 t, (1H) <i>c</i>			
H₂L6	11.63, 11.50 cis/trans: 3/2, s, (1H)	8.87, 8.40 syn/anti: 1/3, s, (1H)		10.03 s, geniş, (1H) 9.97 s, (1H)	7.98 d, (1H) <i>a</i> 7.57 dd, (2H) <i>e,e</i> 7.36 m, (2H) <i>f,f</i> 7.18 m, (1H) <i>g</i> 6.46 d, (1H) <i>d</i> 6.44 dd, (1H) <i>c</i>	3.80, 3.75 cis/trans: 1/3, s, (3H)		

Tablo 4.9 (Devam): Hazırlanan Tiyosemikarbazon Ligandlarının ¹H-NMR Pikleri.

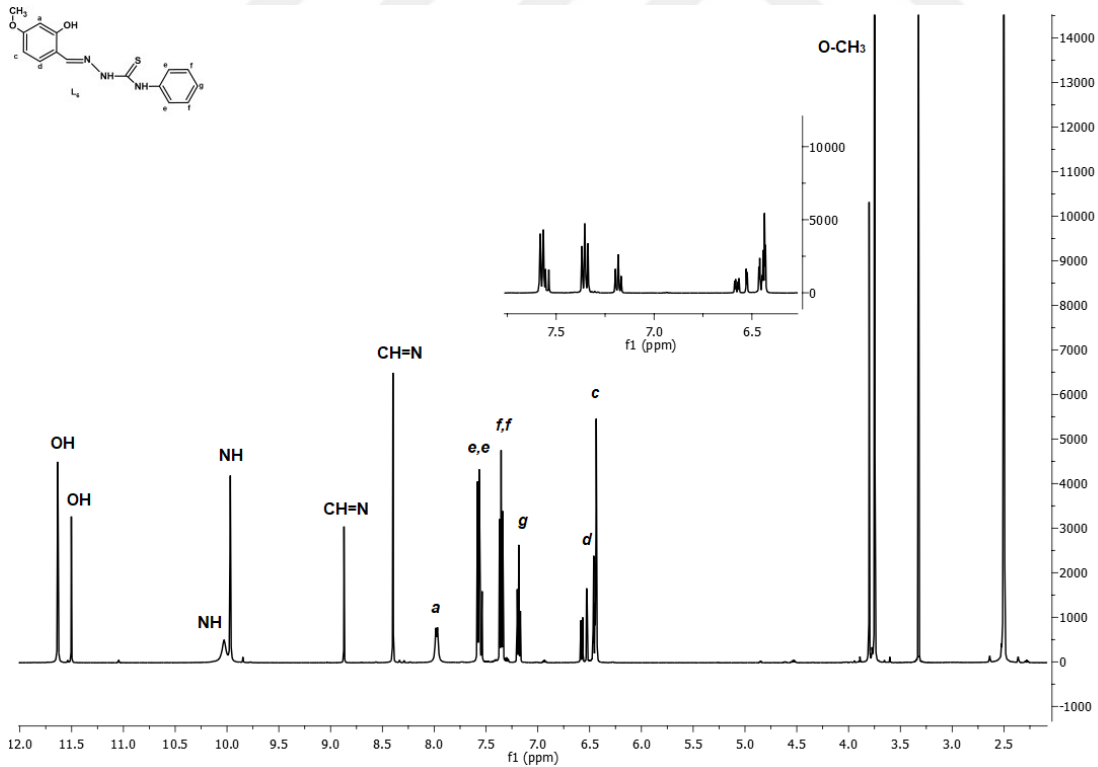
Bileşik	δ (-OH)	δ (CH=N)	δ (NH ₂)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)
H₂L7	11.90 s, (1H)	8.49 s, (1H)		11.63 s, geniş, (1H) 10.33 s, (1H)	8.98 d, (1H) <i>d</i> 8.14 dd, (2H) <i>b</i> 7.52 d, (2H) <i>e,e</i> 7.39 t, (2H) <i>ff</i> 7.24 t, (1H) <i>g</i> 7.08 d, (1H) <i>a</i>			
H₂L8	11.60, 10.88 cis/trans: 2/1, s, (1H)	8.47, 8.35 syn/anti: 1/2, s, (1H)	6.93 s, geniş, (2H)		7.55 m, (1H) <i>d</i> 7.39 dt, (1H) <i>b</i> 7.25 m, (1H) <i>a</i> 6.89 m, (1H) <i>c</i>			2.45, 2.39 cis/trans: 2, s (3H)
H₂L9	11.61 s, geniş	8.42, 8.32 syn/anti:2/3, s, (1H)	6.99 s, geniş, (2H)		7.63 d, (1H) <i>d</i> 7.34 dd, (1H) <i>b</i> 6,84 d, (1H)			2.43, 2.37 cis/trans: 2, s (3H)
H₂L10	11.35, 10.43 cis/trans: 2/1, s, (1H)	8.43, 8.34 syn/anti:2/3, s, (1H)	6.98 s, geniş, (2H)		7.28 dd, (1H) <i>d</i> 7.04 t, (1H) <i>b</i>			2.43, 2.37 cis/trans: 2, s (3H)
H₂L11	11.44 s, (1H)	8.30 s, (1H)		10.20 s, geniş, (1H) 8.52 d, (1H)	8.05 d, (1H) <i>d</i> 7.21 dd, (1H) <i>b</i> 6.87 m, (1H) <i>a</i>		3.01 d, (3H)	
H₂L12	11.55 s, (1H)	8.37 s, (1H)		11.50 s, geniş (1H) 8.66 s, geniş (1H)	8.10 dd, (1H) <i>d</i> 7.04 d, (1H) <i>b</i>		3.03 d, (3H)	

Şekil 4.78: H_2L1 'e Ait NMR Spektrumu.Şekil 4.79: H_2L2 'ye Ait NMR Spektrumu.

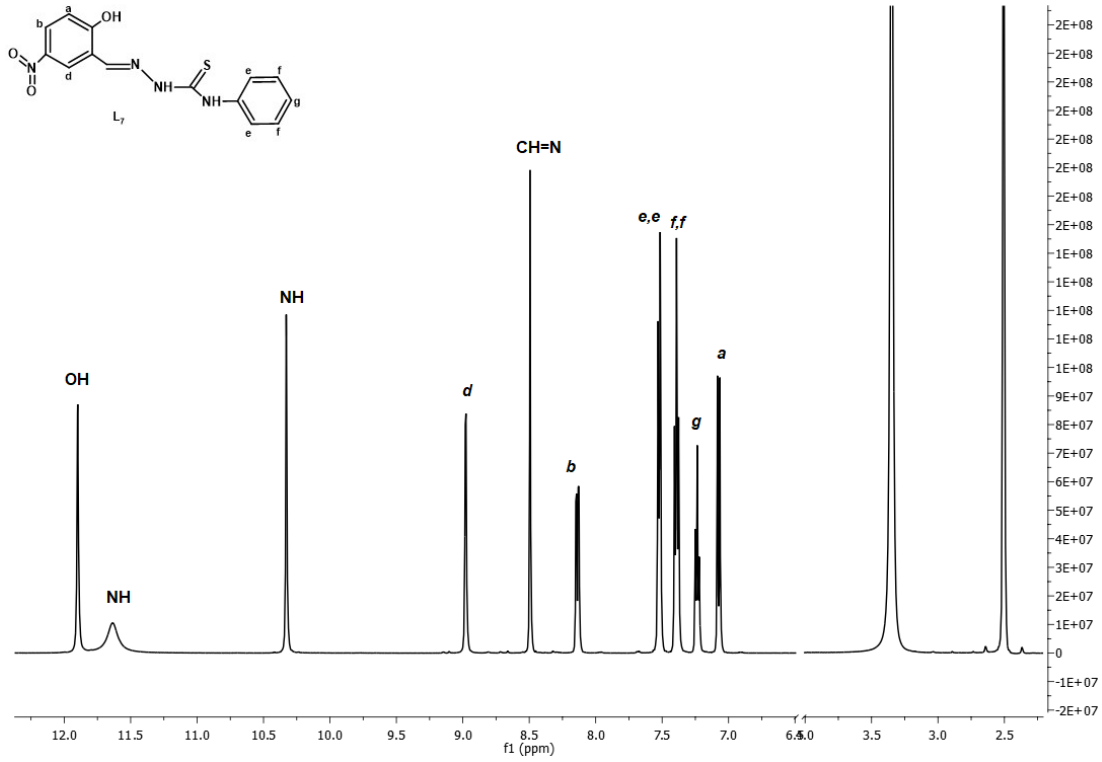
Şekil 4.80: H_2L_3 'e Ait NMR Spektrumu.Şekil 4.81: H_2L_4 'e Ait NMR Spektrumu.



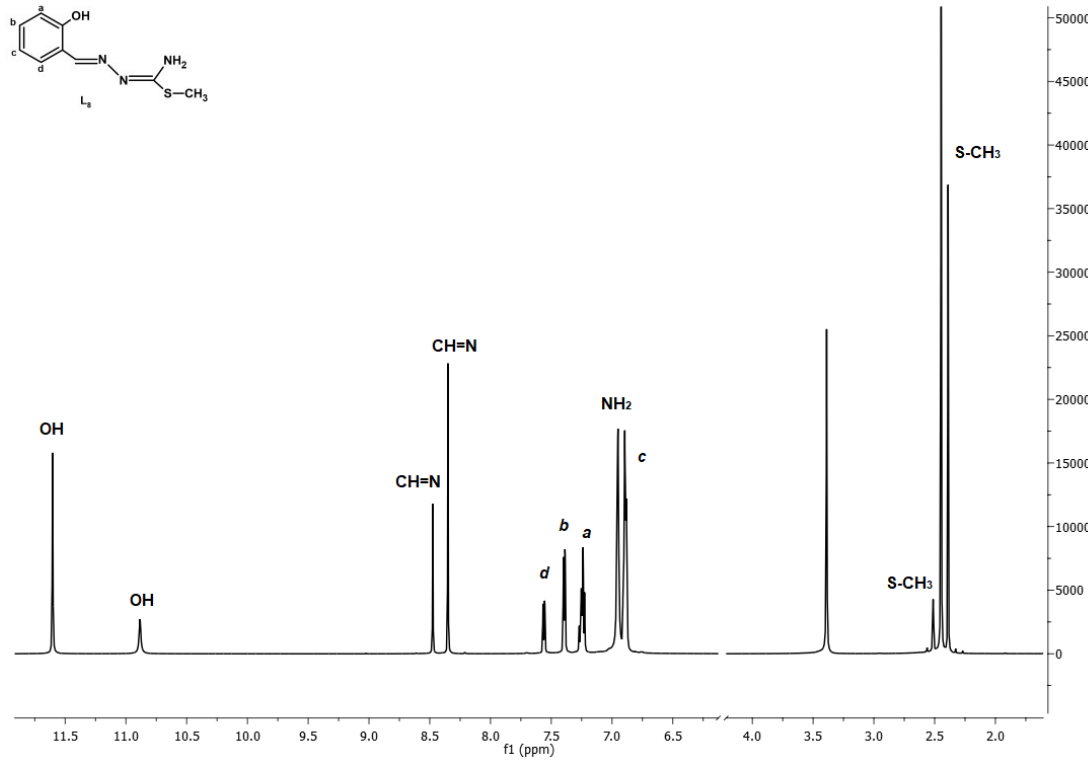
Şekil 4.82: H₂L₅'e Ait NMR Spektrumu.



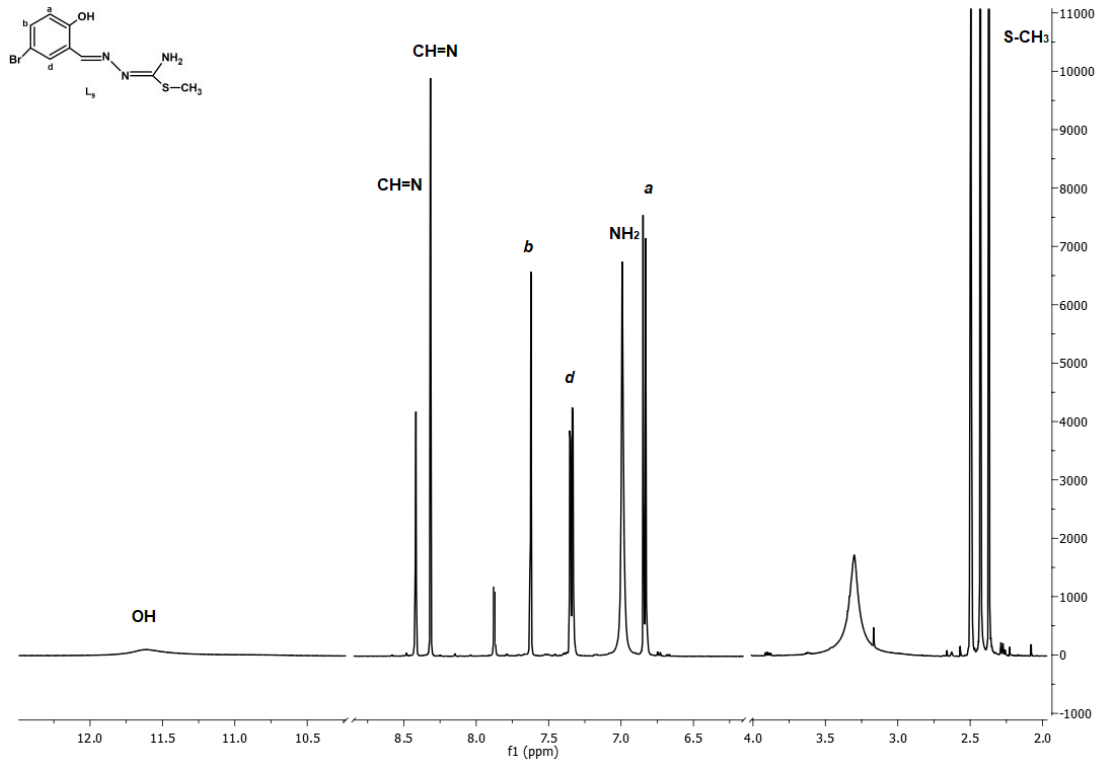
Şekil 4.83: H₂L₆'ya Ait NMR Spektrumu.



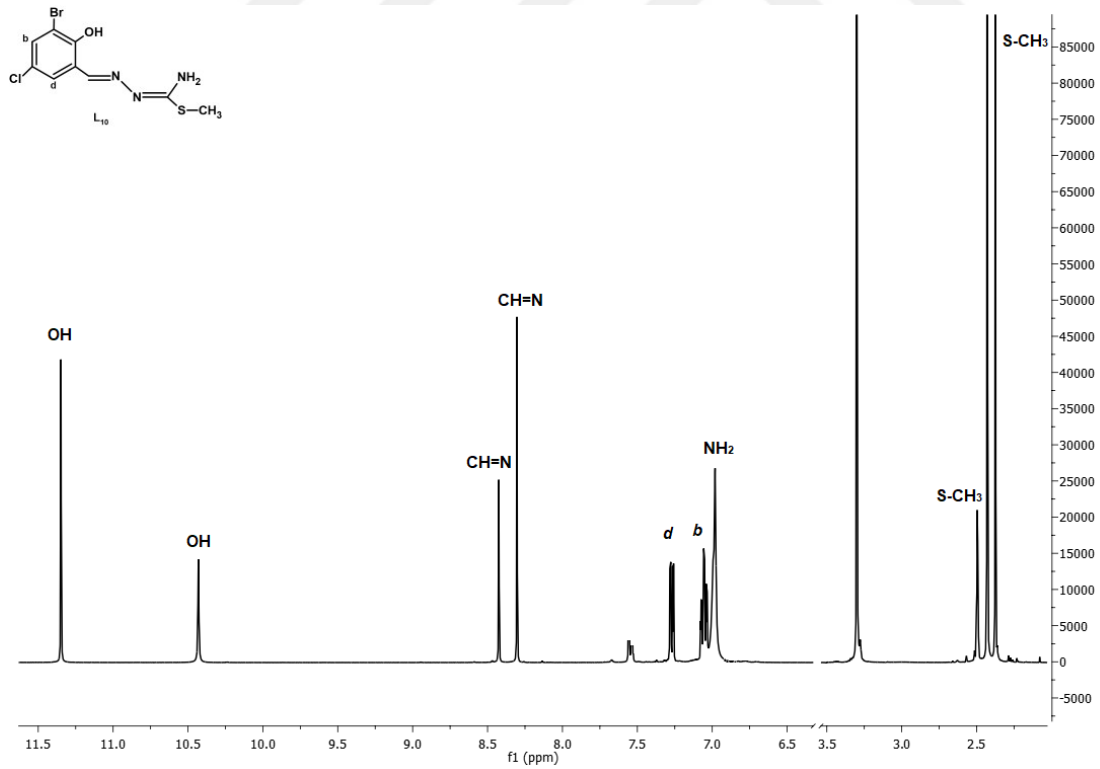
Şekil 4.84: H_2L_7 ye Ait NMR Spektrumu.



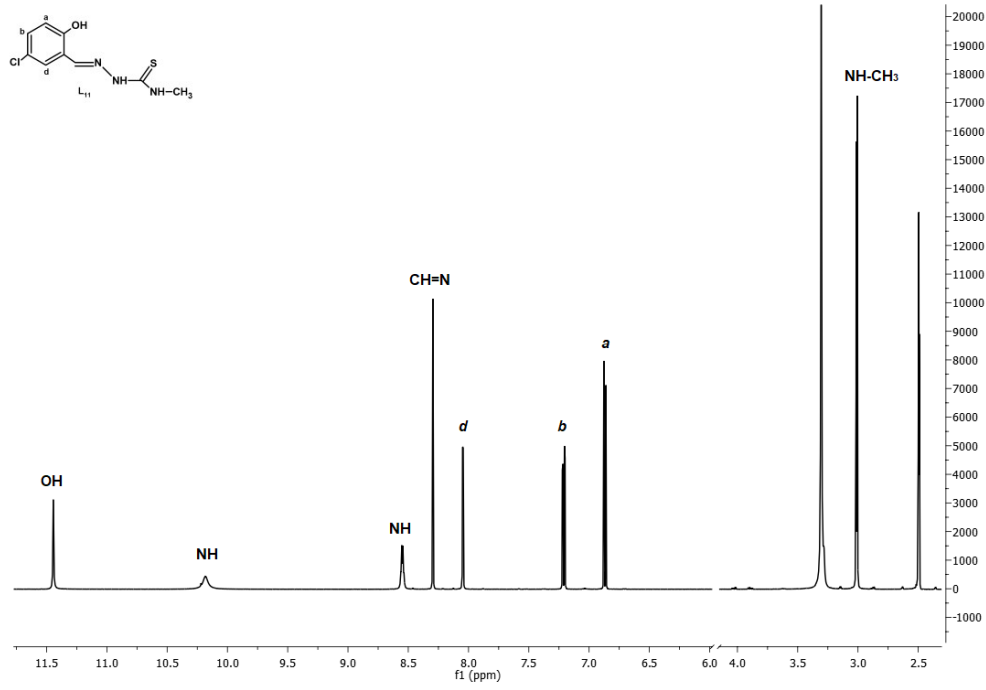
Şekil 4.85: H_2L_8 ye Ait NMR Spektrumu.



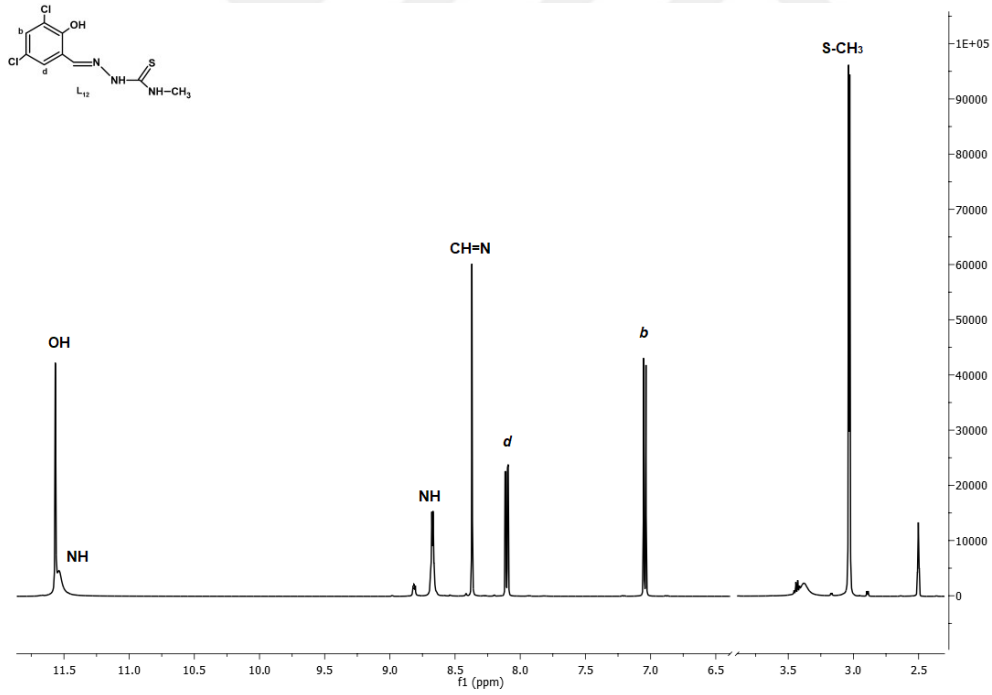
Şekil 4.86: H_2L_9 'a Ait NMR Spektrumu.



Şekil 4.87: H_2L_{10} 'a Ait NMR Spektrumu.



Şekil 4.88: H_2L11 'e Ait NMR Spektrumu.



Şekil 4.89: H_2L12 'e Ait NMR Spektrumu.

4.5.2. Komplekslerin 1H -NMR Verileri:

Aşağıda, her bir kompleks için elde edilen 1H -NMR spektrumları listelenmiş ve kimyasal kayma değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin ¹H-NMR Pikleri.

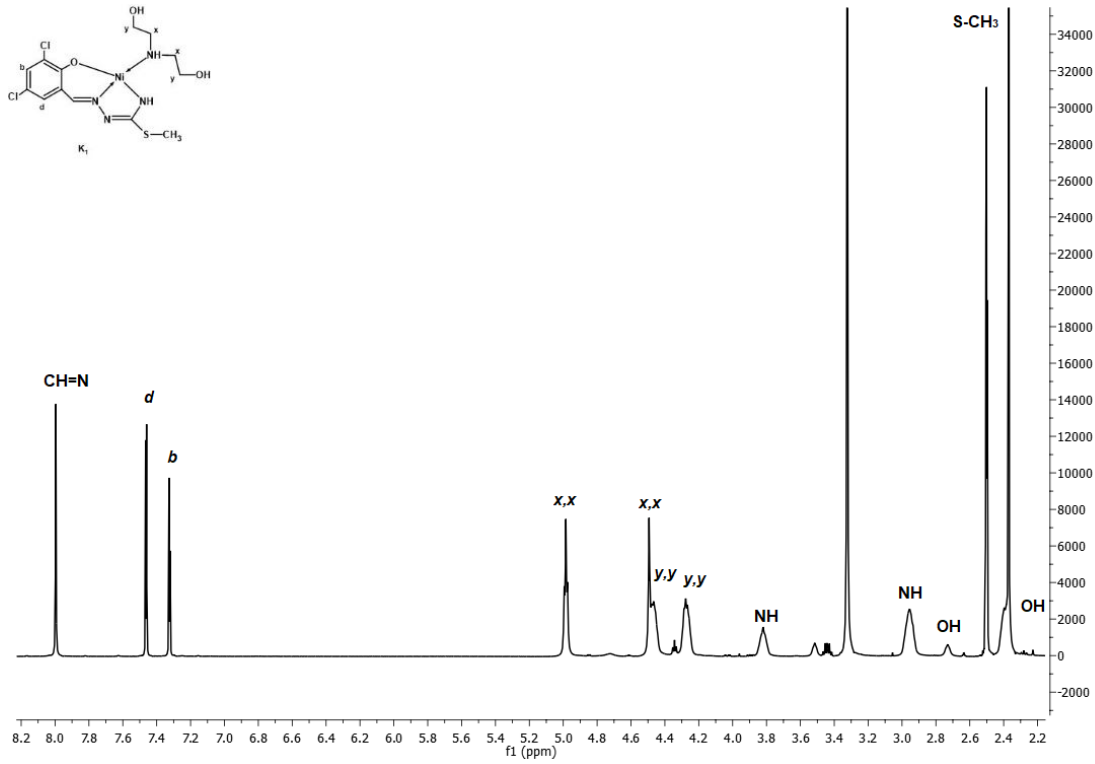
Bileşik	δ (CH=N)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (OH)	δ (-CH ₃)	δ (-CH ₂ -)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)	δ (Ar-CH ₃)
K₁	8.00 s, (1H)	2,72 s, geniş (1H) 2.39 s, geniş, (1H)	7.46 d, (1H) <i>d</i> 7.32 d, (1H) <i>b</i>	2,72 s, geniş (1H) 2.39 s, geniş, (1H)		4.98 t, (2H) x,x 4.49 s, geniş (2H) x,x 4.47 s, geniş, (2H) y,y 4.28 t, (2H) y,y			2.37 s, (3H)	
K₂	7.99 s, (1H)	2.81 s, geniş, (1H) 2.39 s, geniş, (1H)	7.62 d, (1H) <i>d</i> 7.55 d, (1H) <i>b</i>	2.81 s, geniş, (1H) 2.39 s, geniş, (1H)		4.99 t, (2H) x,x 4.50 s, geniş, (2H) x,x 4.48 m, (2H) y,y 4.29 m, (2H) y,y			2.37 s, (3H)	
K₃	7.91 s, (1H)	2.72 s, geniş, (1H) 2.37 s, geniş, (1H)	7.53 d, 1H. <i>d</i> 7.12 dd, (1H) <i>b</i>	2.72 s, geniş, (1H) 2.37 s, geniş, (1H)		4.92 t, (2H) x,x 4.38 s, geniş, (2H) x,x 4.29 d, (2H) y,y 4.25 s, geniş, (2H) y,y			2.36 s, (3H)	
K₄	7.92 s, (1H)	6,92 s, (1H) 4.62 s, geniş (1H)	7.05 ddd, (1H) <i>d</i> 6.72 d, (1H) <i>b</i> 6.55 m, (1H) <i>a</i> 6,28 d, (1H) <i>c</i>	2.66 s, geniş, (1H) 2.34 s, geniş, (1H)		4.93 t, (2H) x,x 4.46 s, geniş, (2H) x,x 4.28 m, (2H) y,y 3.49 d, geniş, (2H) y,y		2.91, d, (3H)		
K₇	8.52 s, (1H)	7.92 s, geniş, (1H)	7.53 s, (1H) <i>d</i> 7.34 d, (1H) <i>b</i> 7.05 s, geniş (2H) <i>x,x</i> 6.84 s, geniş (1H) <i>z</i> 6.63 d, (1H) <i>a</i> 6.54 t, (1H) <i>c</i>					2.69 s, (3H)		2.29 s, (6H)

Tablo 4.10 (Devam): Sentezlenen Geçiş Metal Komplekslerinin ¹H-NMR Pikleri.

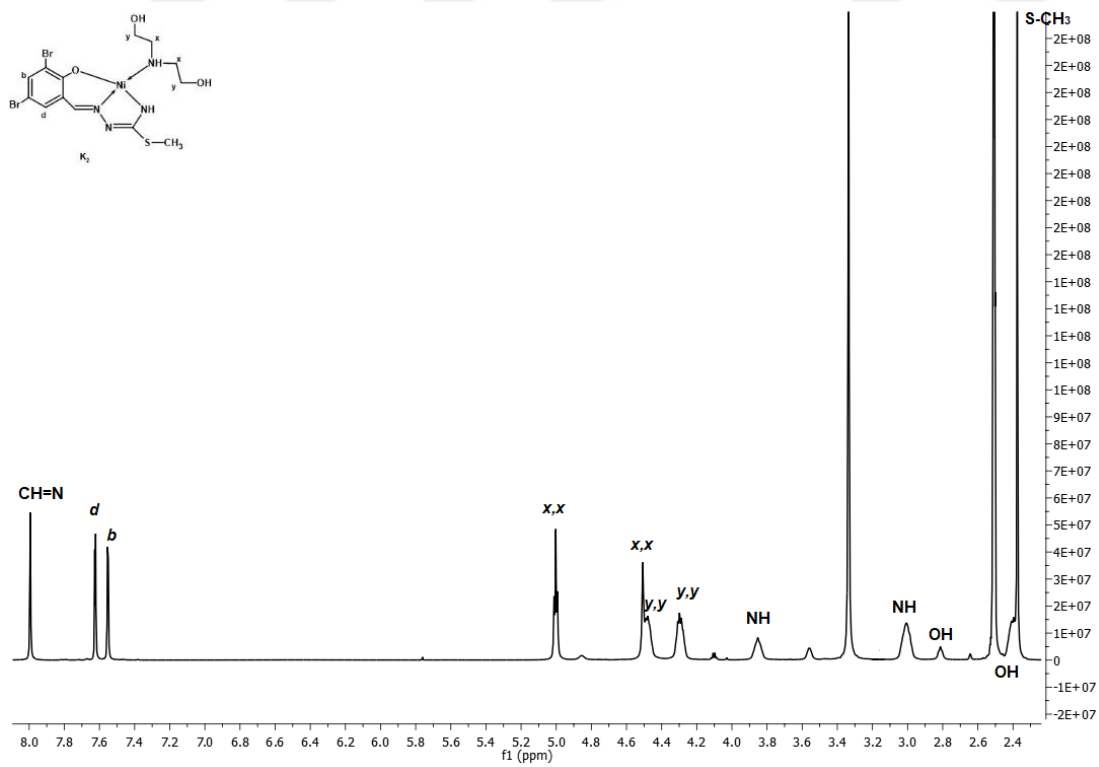
Bileşik	δ (CH=N)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (OH)	δ (-CH ₃)	δ (-CH ₂ -)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)	δ (Ar-CH ₃)
K₉	9.35 s, (1H)	8.26 s, (1H)	8.75-8.30 broad, (4H) <i>x,x,x',x'</i> 7.63 dd, (2H) <i>e,e</i> 7.59 s, geniş (1H) <i>y,y'</i> 7.45 dt, (1H) <i>g</i> 7.23 m, (2H) <i>f,f</i> 7.17 m, (1H) <i>d</i> 6.90 dt, (1H) <i>c</i> 6.72 d, (1H) <i>a</i> 6.60 dd, (1H) <i>b</i>							2.29 s, geniş, (12H)
K₁₁	7.61 s, (1H)	9.21 s, (1H)	8.59 s, (2H) <i>x,x</i> 8.11 s, (1H) <i>z</i> 7.60 s, (1H) <i>d</i> 7.34 s, (1H) <i>a</i> 7.23 d, (1H) <i>c</i> 7.21 dd, (2H) <i>e,e</i> 6.88 dd, (1H) <i>g</i> 6.24 ddd, (2H) <i>f,f</i>				3.75 s, (3H)			2.31 s, (6H)
K₁₃	8.11 s, (1H)	4.72 s, geniş, (1H)	8.73 s, (2H) <i>x,x</i> 8.02 s, (1H) <i>z</i> 7.57 s, 2H. <i>y,y</i> 7.53 s, (1H) <i>d</i> 7.36 s, (1H) <i>b</i>						2.42 s, (3H)	
K₁₄	7.98 s, (1H)	4.37 s, geniş, (1H)	7.41 s, (1H) <i>d</i> 7.13 s, (2H) <i>x,x</i> 6.98 m, (1H) <i>y,y</i> 6.53 d, (1H) <i>b</i>						2.37 s, (3H)	2.26 s, (3H)

Bileşik	δ (CH=N)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (NH ₂)	δ (-CH ₃)	δ (-CH ₂ -)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)	δ (Ar-CH ₃)
K ₁₅	8.04 s, (1H)	3.72 s, (1H)	7.74 dd, (1H) <i>z</i> 7.55 t, (2H) <i>y,y</i> 7.30 t, (1H) <i>d</i> 7.02 t, (1H) <i>b</i>						2.34 s, (3H)	2.40 s, (6H)
K ₁₆	8.05 s, (1H)	3.62 s, (1H)	7.22 s, (1H) <i>d</i> 7.15 s, (1H) <i>b</i> 7.06 s, (1H) <i>y,y</i>						2.34 s, (3H)	2.31 s, (3H) 2.44 s, (6H)
K ₁₇	8.42 s, (1H)	4.46 s, geniş, (1H)	7.52 dd, (1H) <i>b</i> 7.48 d, (1H) 6.76 d, (2H) <i>y,y</i> 6.35 t, (1H) <i>z</i>	12.62 s, geniş, (2H)					2.57 s, (3H)	2.05 s, (6H)
K ₁₉	8.48 s, (1H)	9.52 s, (1H)	8.57 d, (1H) <i>d</i> 7.92 dd, (1H) <i>g</i> 7.62 d (2H) <i>e,e</i> 7.24 t, (2H) <i>f,f</i> 7.19 s, (2H) <i>y,y</i> 6.95 t, (1H) <i>b</i> 6.67 d, (1H) <i>a</i>							3.35 s, (6H) 2.30 s, (3H)
K ₂₀	8.63 s, (1H)	11.89 s, geniş (1H) 9.02 s, (1H)	8.31 d, (1H) <i>d</i> 7.98 dd, (1H) <i>g</i> 7.81 d (1H) <i>b</i> 7.21 t, (2H) <i>e,e</i> 6.88 dd, (2H) <i>f,f</i> 6.85 s, (2H) <i>y,y</i> 6.66 d, (1H) <i>a</i>		1.91 s, (3H)					2.23 d, (3H) 2.36 s, (6H)

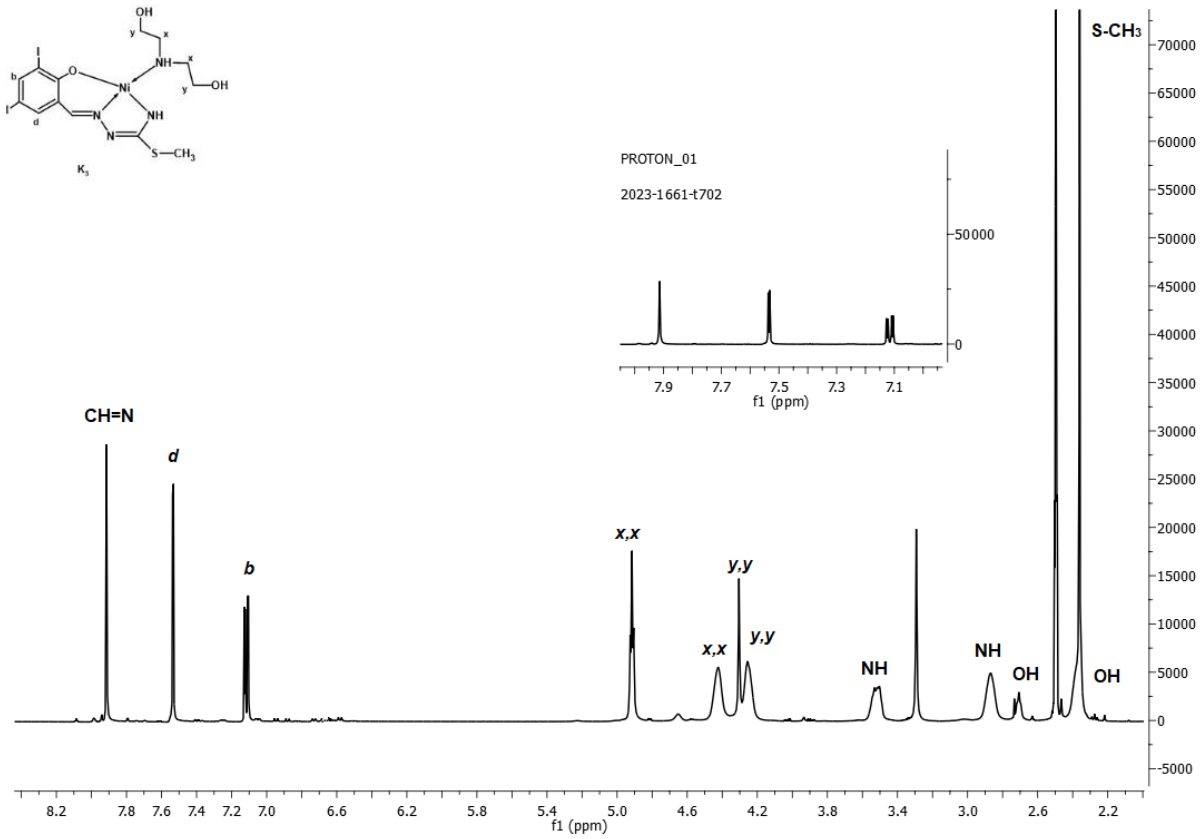
Bileşik	δ (CH=N)	δ (N-H)	δ (Aromatik Bölge)	δ (NH ₂)	δ (=CH-)	δ (-CH ₃)	δ (-CH ₂ -)	δ (O-CH ₃)	δ (N-CH ₃)	δ (S-CH ₃)	δ (Ar-CH ₃)
K₂₂	8.58 s, (1H)	4.38 s, geniş, (1H)	7.80-6.82 (6H) <i>x,x,y,y,d,b</i> 6.80-6.40 (2H) <i>c,a</i>							2.39 s, (3H)	2.35 s, (3H)
K₂₄	8.10 s, (1H)	4.68 s, geniş, (1H)	8.54 s, (2H) <i>x,x</i> 8.08 <i>d</i> (1H) <i>b</i> 7.68 s, (1H) <i>d</i> 7.58 s, (1H) <i>a</i> 7.41 s, (2H) <i>y,y</i>							2.39 s, (3H)	2.42 s, (3H)
K₂₆	8.04 s, (1H)	4.64 s, geniş (1H)	8.44 s, (2H) <i>x,x</i> 7.58 s, (1H) <i>d</i> 7.48 s, (1H) <i>b</i> 7.34 s, (2H) <i>y,y</i>							2.38 s, (3H)	1.19 s, (3H)
K₂₉	8.63 s, (1H)	8.50 s, geniş (1H)	8.33 <i>d</i> , 1H <i>d</i> 8.07 s, (1H) <i>b</i> 7.57 s, (1H) <i>a</i> 7.24 <i>m</i> , (1H) <i>w</i> 7.03 s, (1H) <i>y</i> 6.72 s, (2H) <i>x,z</i>						2.76 s, (3H)		
K₃₁	8.66 s, (1H)	8,36 s, (1H)	8.47 <i>d</i> , 1H <i>d</i> 8.04 <i>t</i> , (1H) <i>b</i> 7.55 s, (1H) <i>w</i> 7.22 s, (2H) <i>x,z</i> 6.76 s, (1H) <i>y</i>						2.77 s, (3H)		



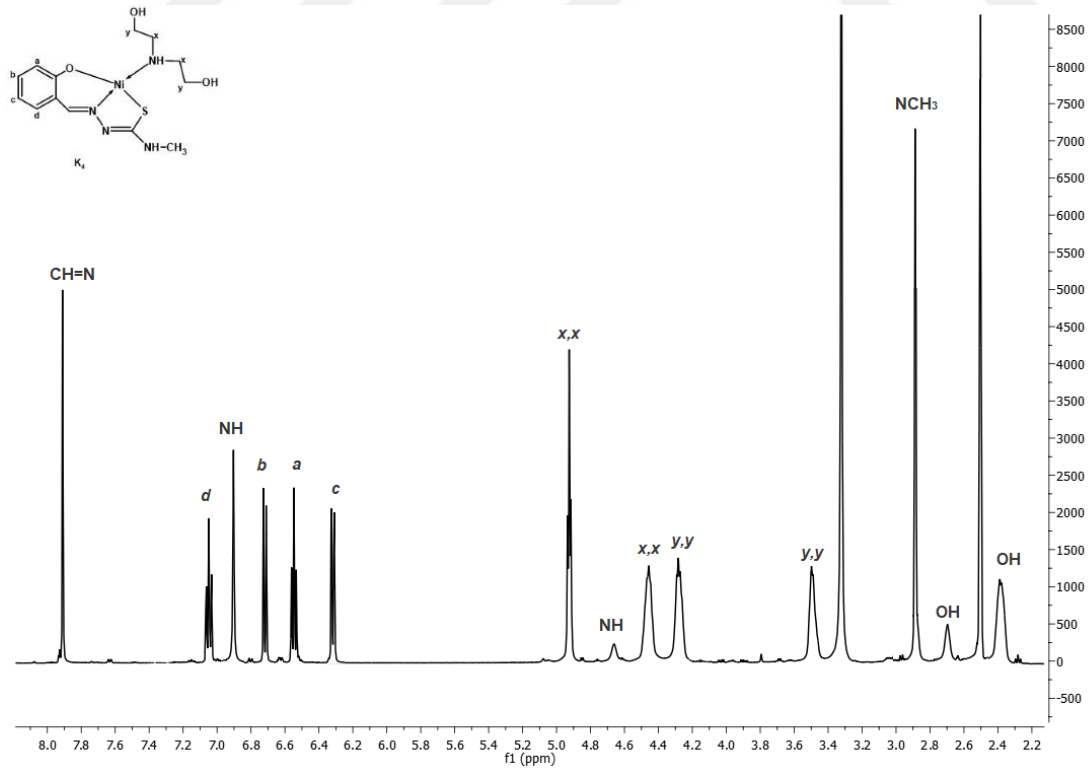
Şekil 4.90: $[NiL1(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_1).



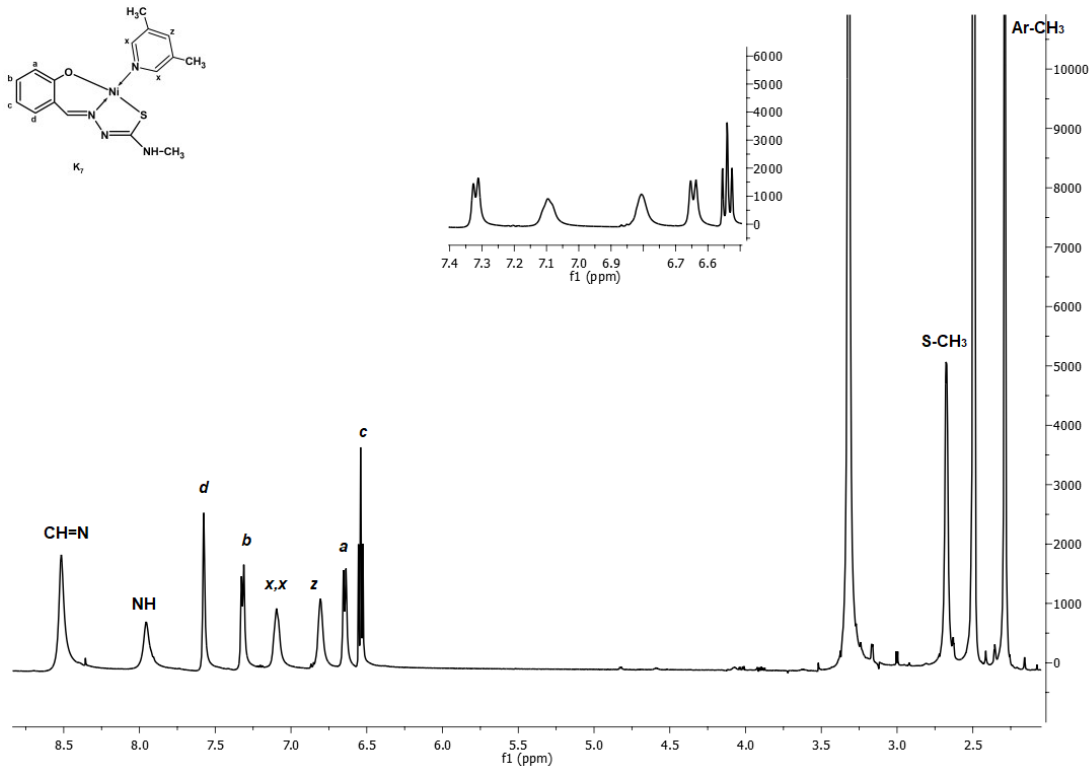
Şekil 4.91: $[NiL2(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_2).



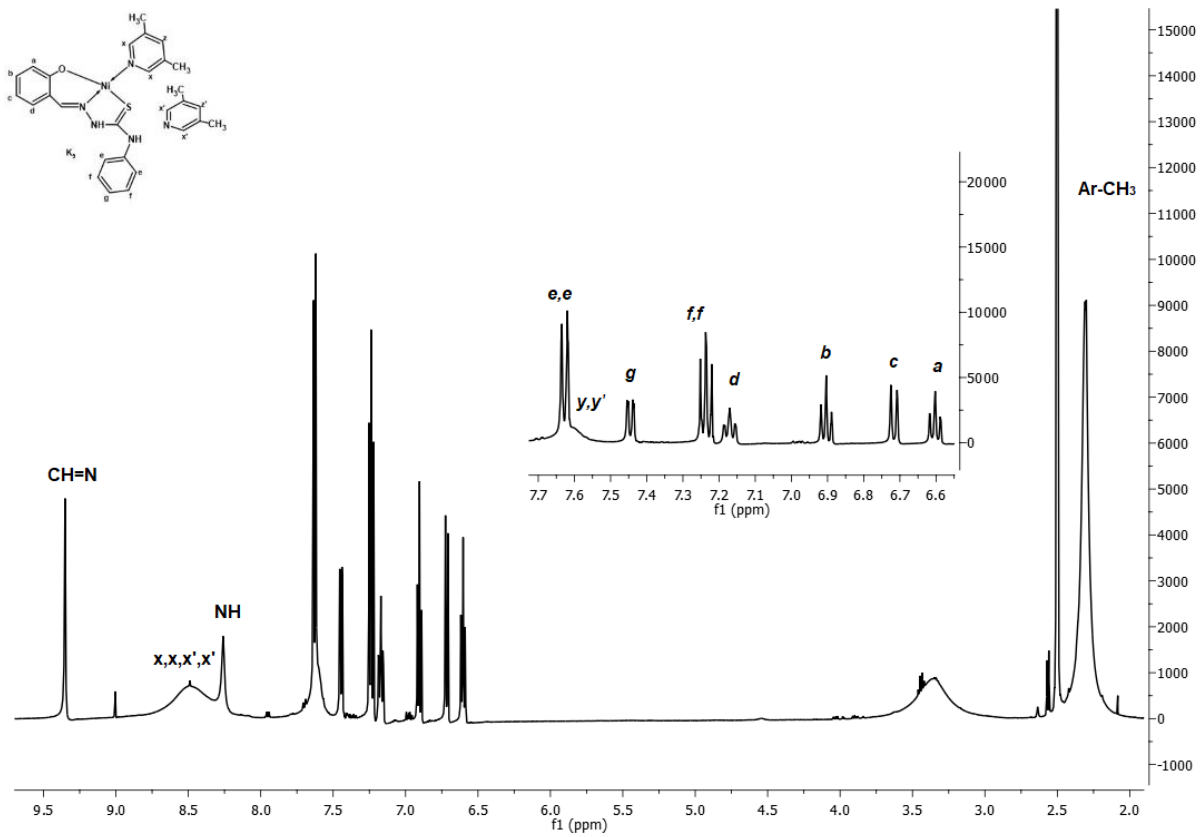
Şekil 4.92: $[NiL3(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_3).



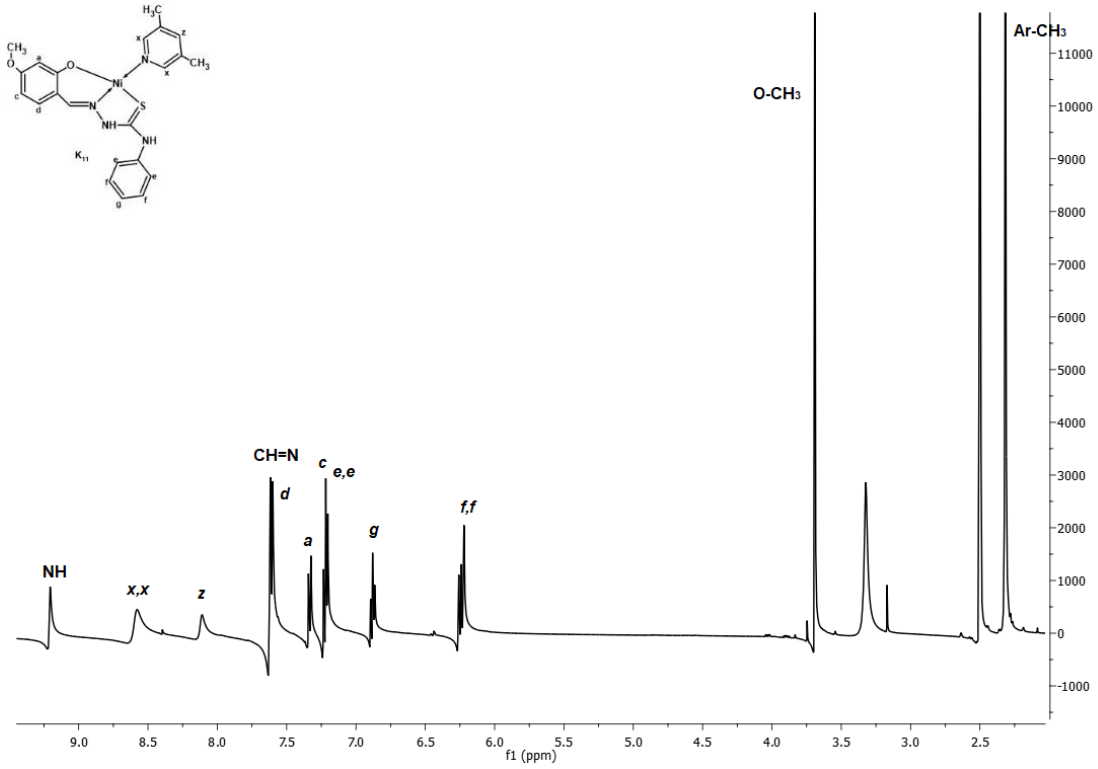
Şekil 4.93: $[NiL4(dea)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_4).



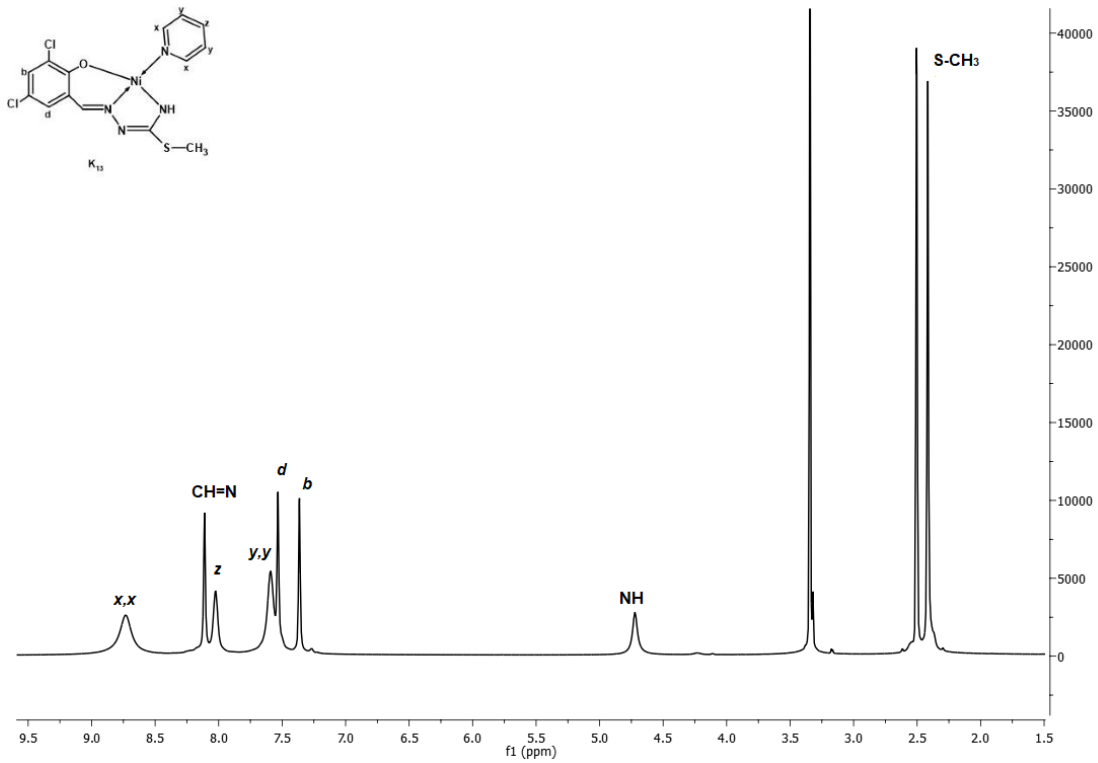
Şekil 4.94: $[\text{NiL4}(2,6\text{-dmPy})]$ $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (K_7).



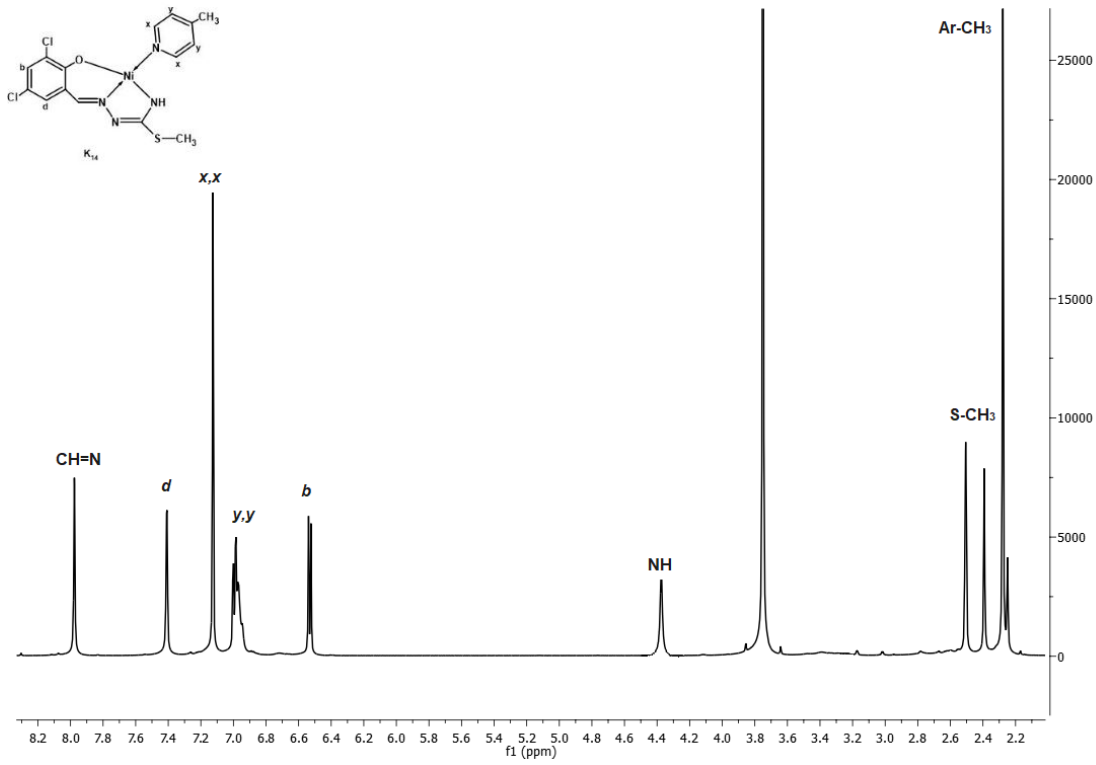
Şekil 4.95: $[\text{NiL5}(2,6\text{-dmPy})]$ $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (K_9).



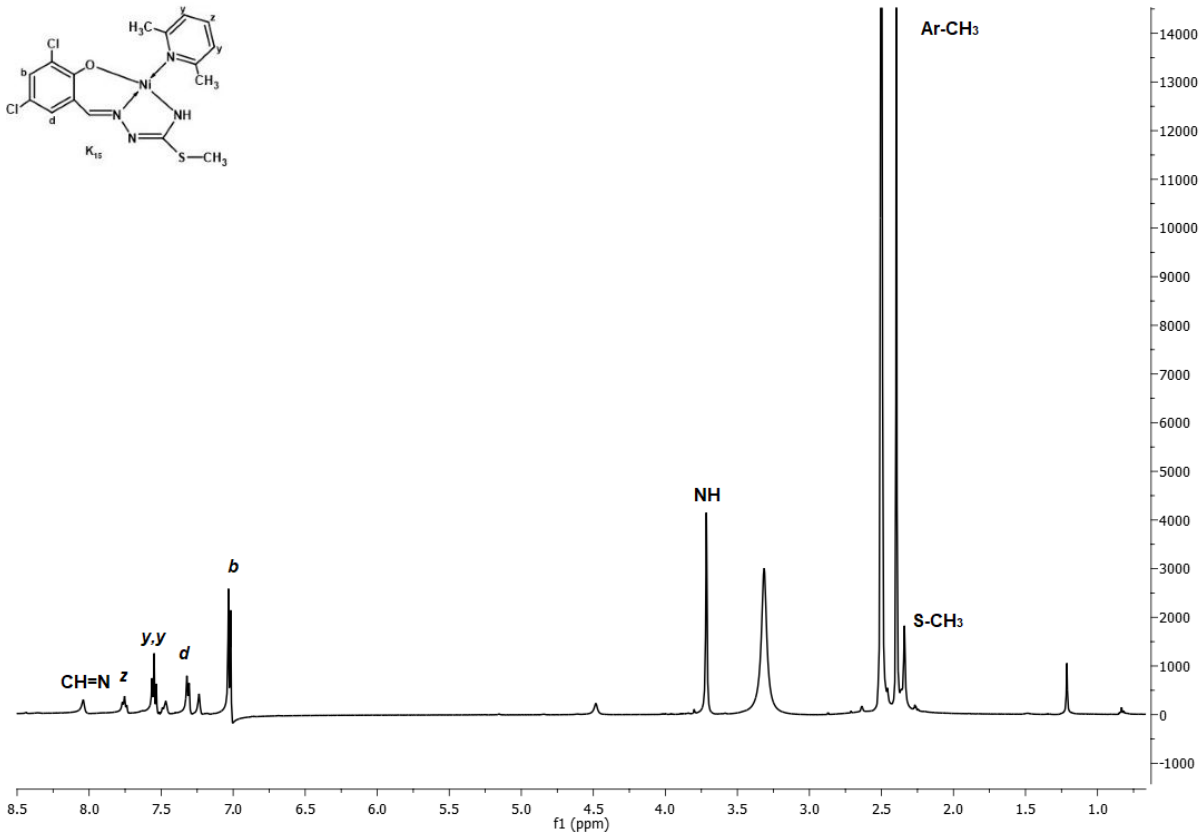
Şekil 4.96: $[NiL6(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{11}).



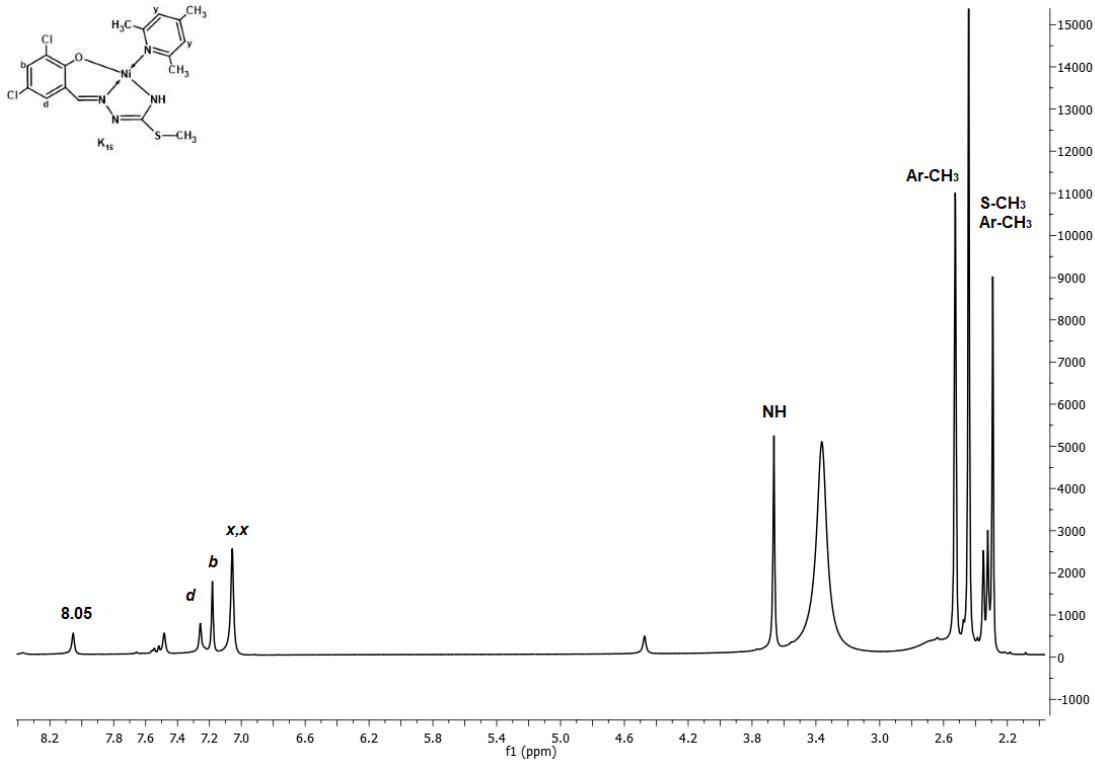
Şekil 4.97: $[NiL1(Py)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{13}).



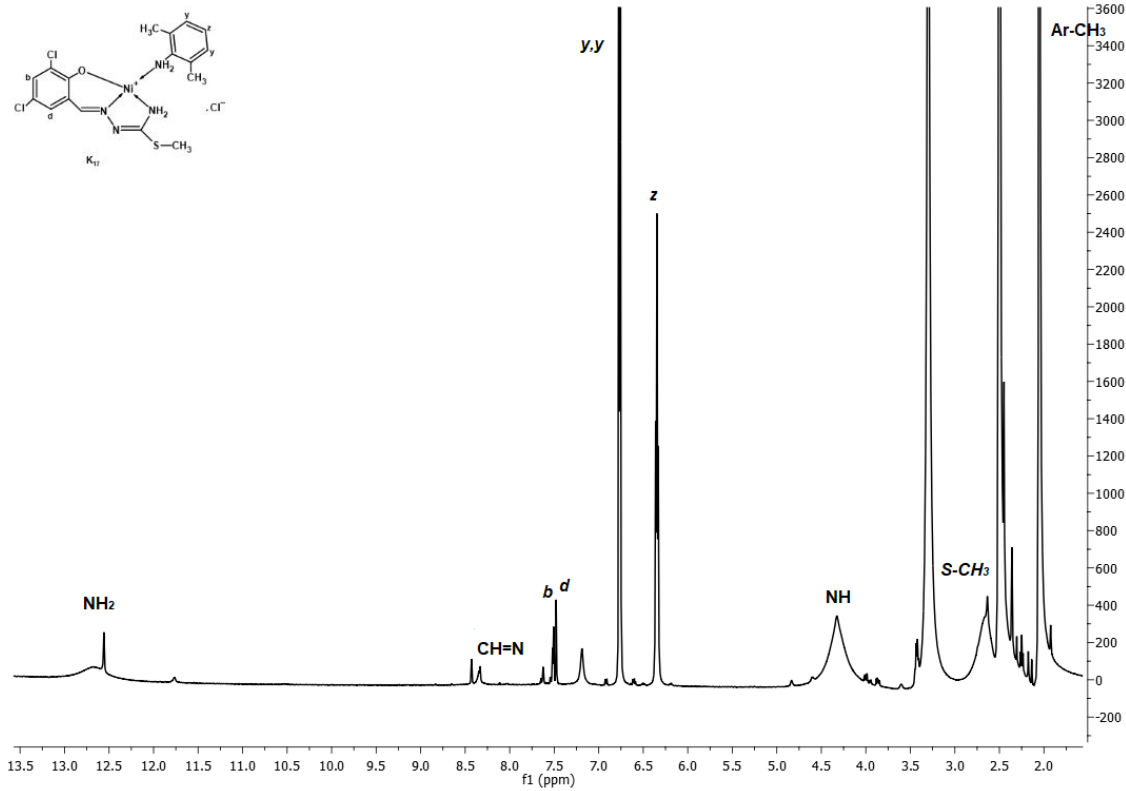
Şekil 4.98: $[NiL1(4-mPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{14}).



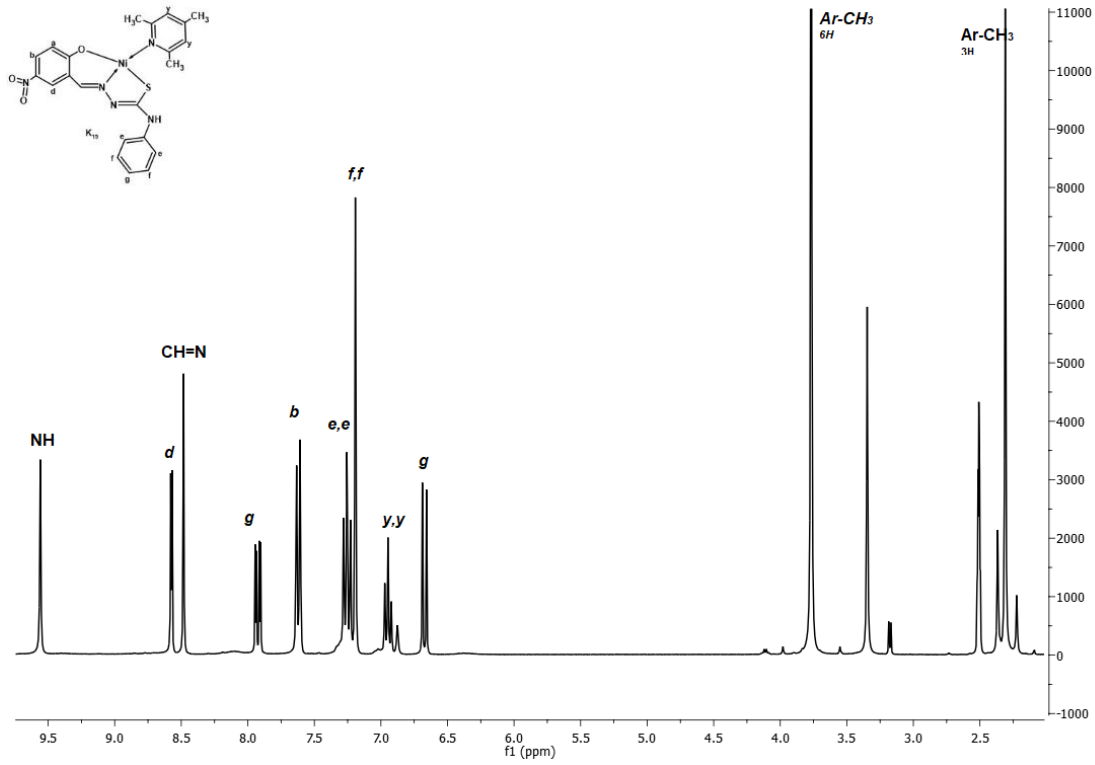
Şekil 4.99: $[NiL1(2,6-dmPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K_{15}).



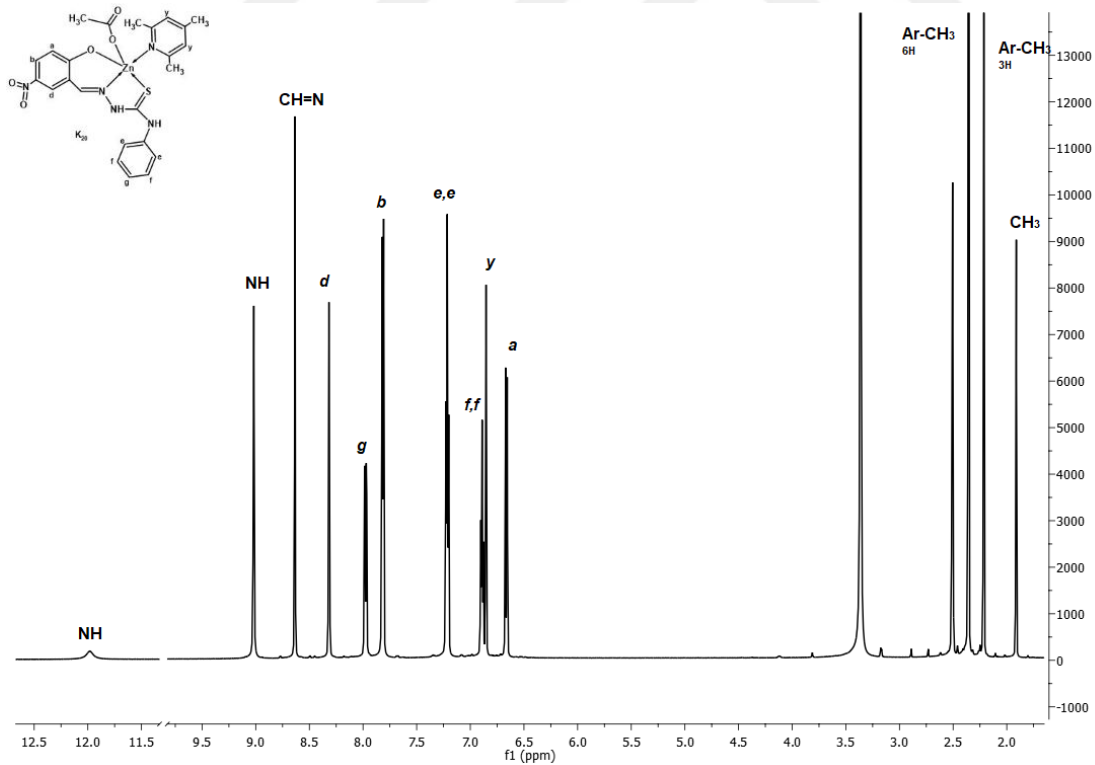
Şekil 4.100: $[NiL1(2,4,6\text{-tmPy})]$ $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (K₁₆).



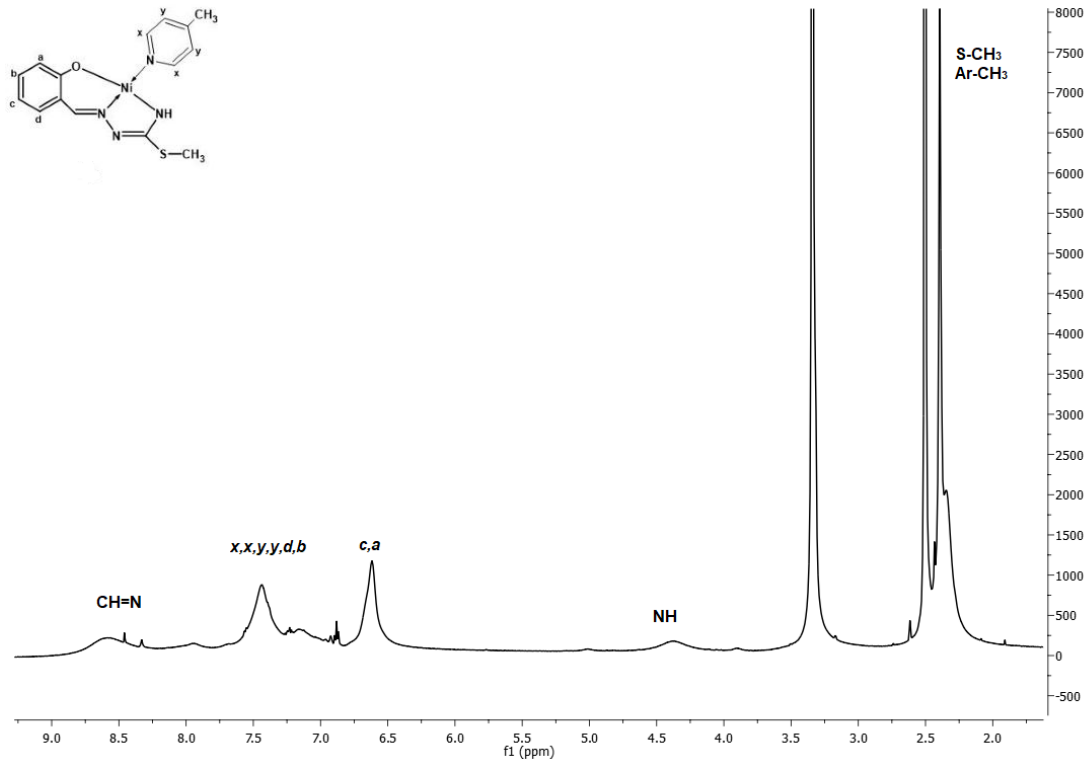
Şekil 4.101: $[NiL1(2,6\text{-dmA})]$ $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (K₁₇).



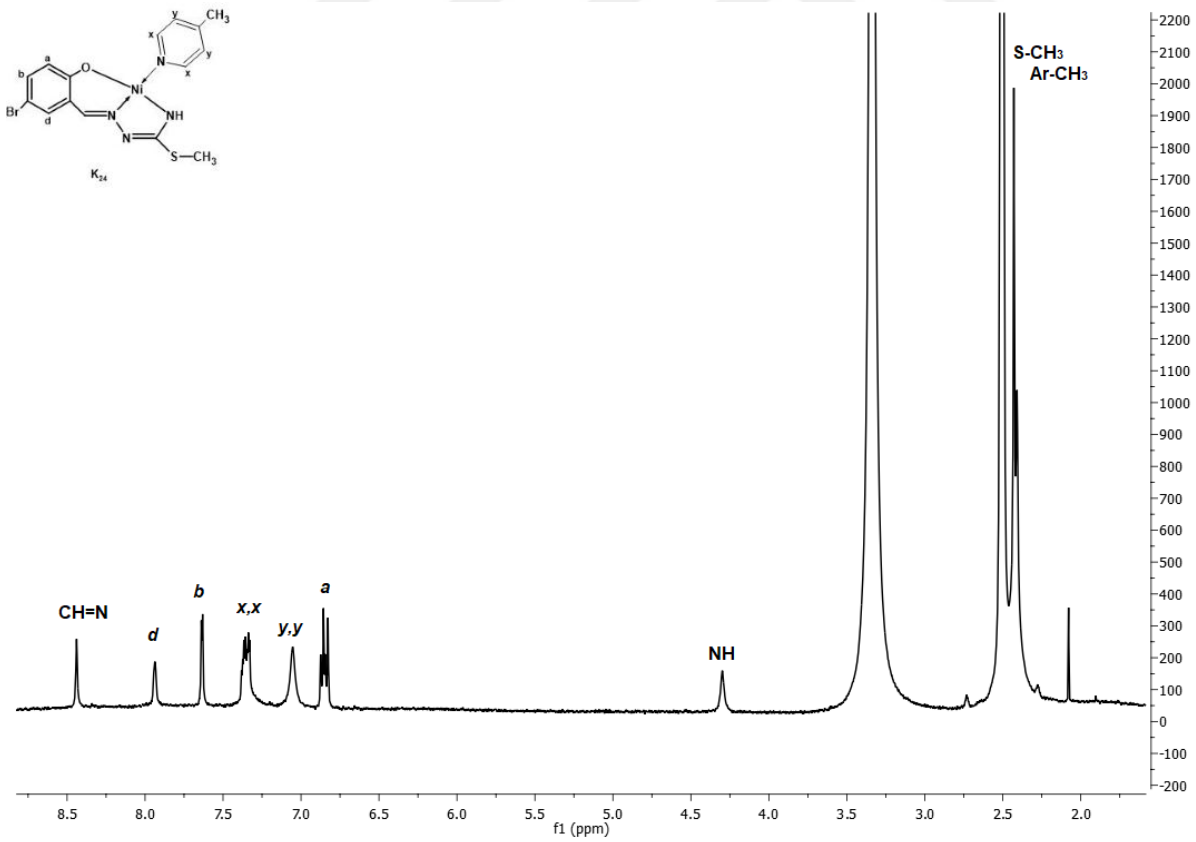
Şekil 4.102: $[NiL7(2,4,6-tmPy)]$ ¹H-NMR Spektrumu (K₁₉).



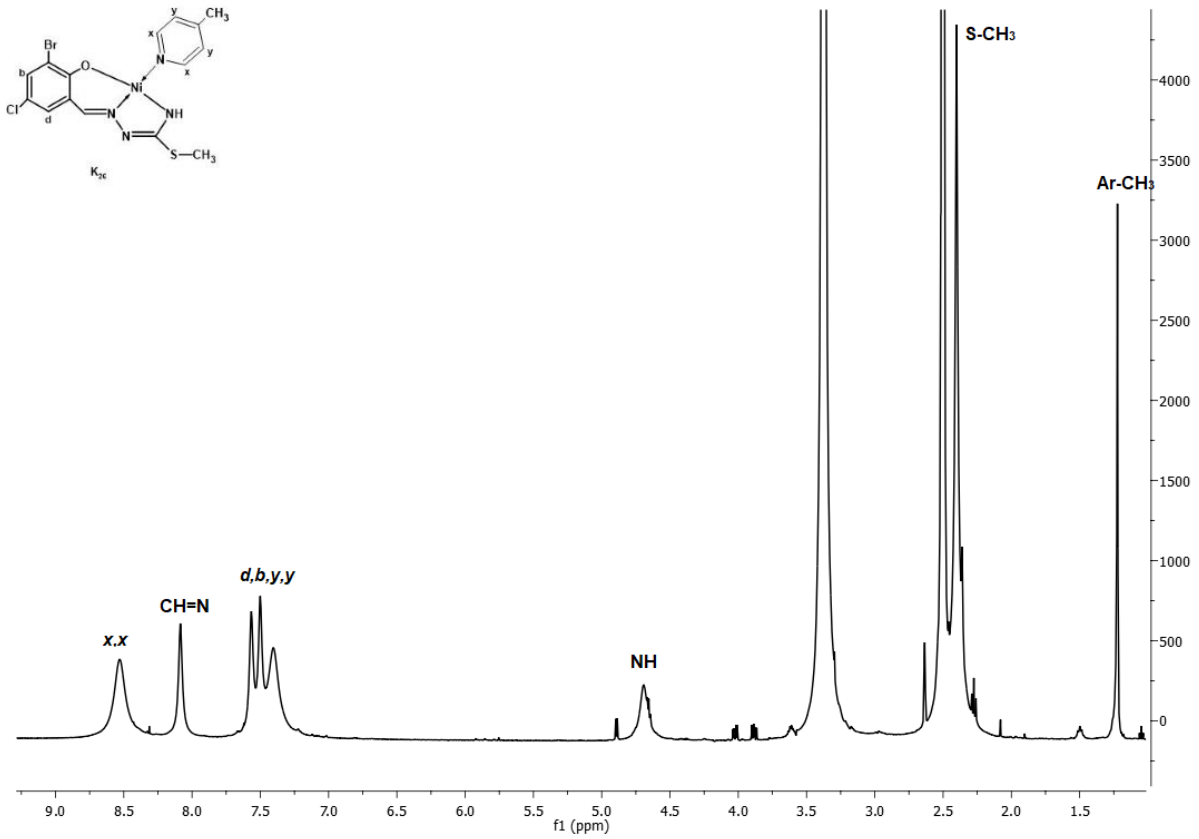
Şekil 4.103: $[ZnL7(2,4,6-tmPy)OAc]$ ¹H-NMR Spektrumu (K₂₀).



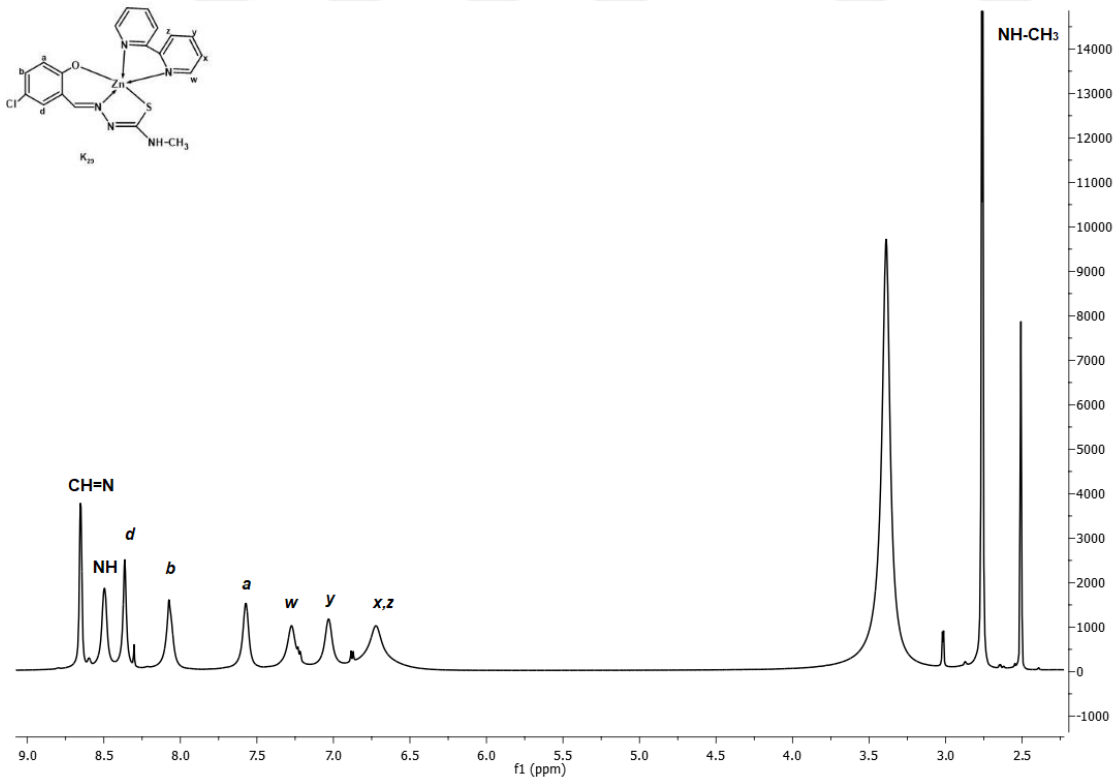
Şekil 4.104: $[NiL8(4-mPy)]$ Kompleksine 1H -NMR Spektrumu (K₂₂).



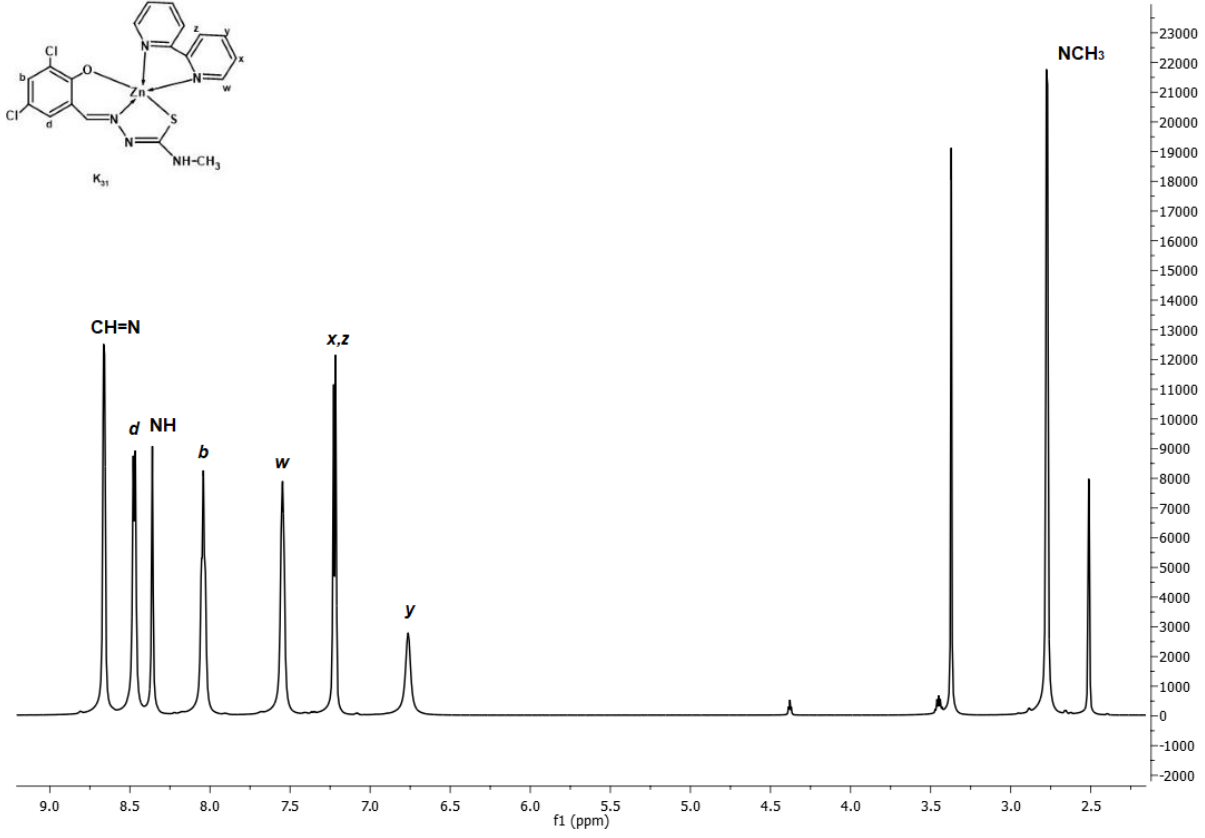
Şekil 4.105: $[NiL9(4-mPy)]$ 1H -NMR Spektrumu (K₂₄).



Şekil 4.106: [NiL0(4-mPy)] Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K₂₆).



Şekil 4.107: [ZnL11(bpy)] Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K₂₉).

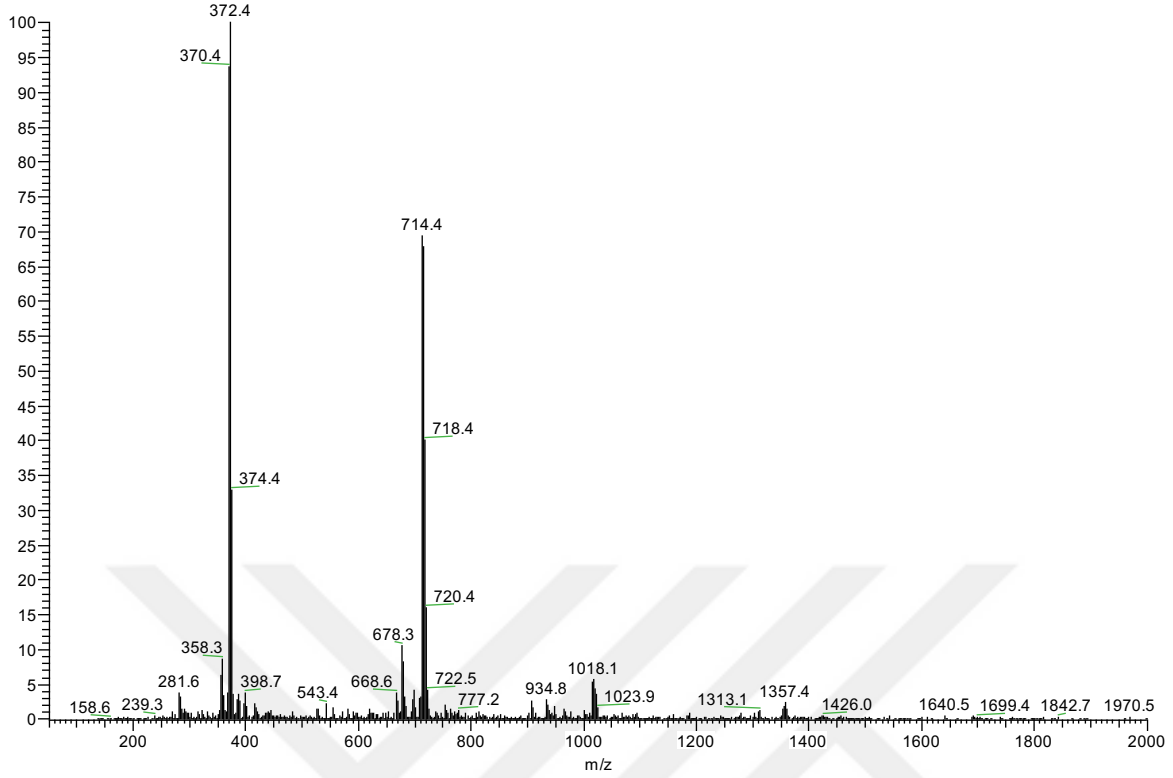


Şekil 4.108: $[ZnL12(bpy)]$ Kompleksine Ait NMR Spektrumu (K_{31}).

4.6. BİLEŞİKLERE AİT KÜTLE SPEKTRUMLARI

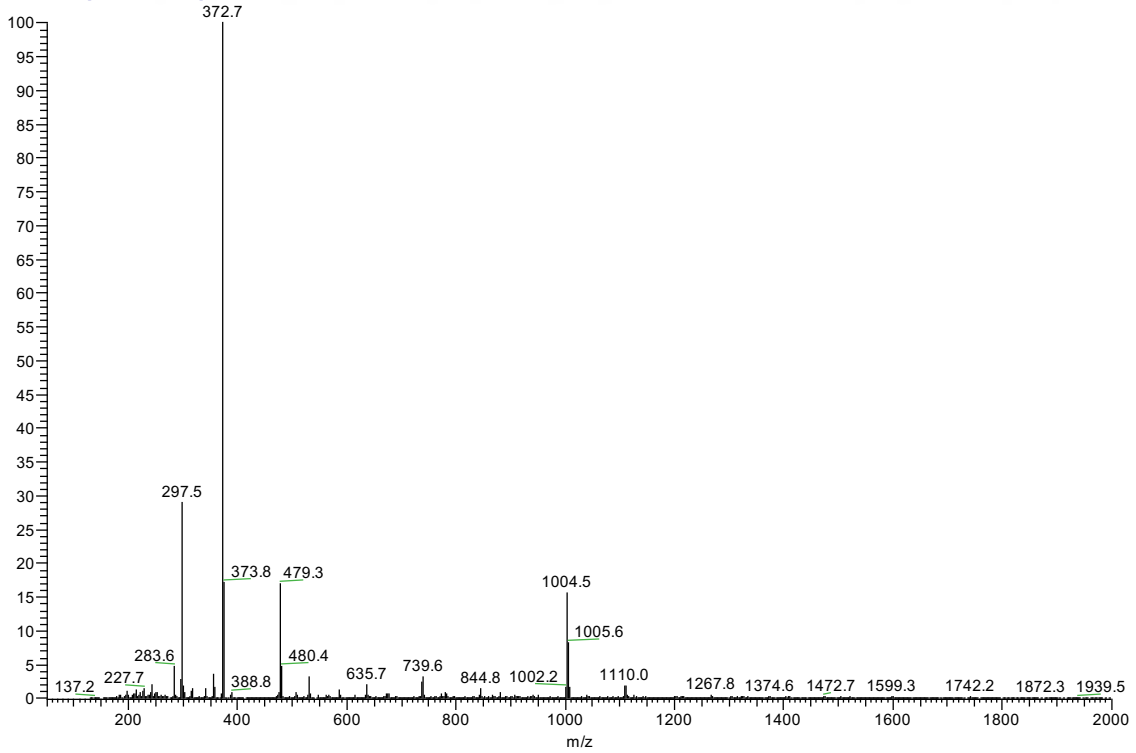
Tez kapsamında sentezlenen Co(II) ve Cu(II) komplekslerine ait kütle spektrumları metanol içerisinde ESI-MS yöntemi kullanılarak, oda sıcaklığında alınmıştır. Bileşiklerin m/z değerleri ve %bağıl bollukları spektrumlarda görülmektedir. Söz konusu bileşiklere ait kütle spektrumları aşağıda listelenmektedir.

TE311(T838) #38-41 RT: 1.00-1.08 AV: 4 NL: 1.94E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]



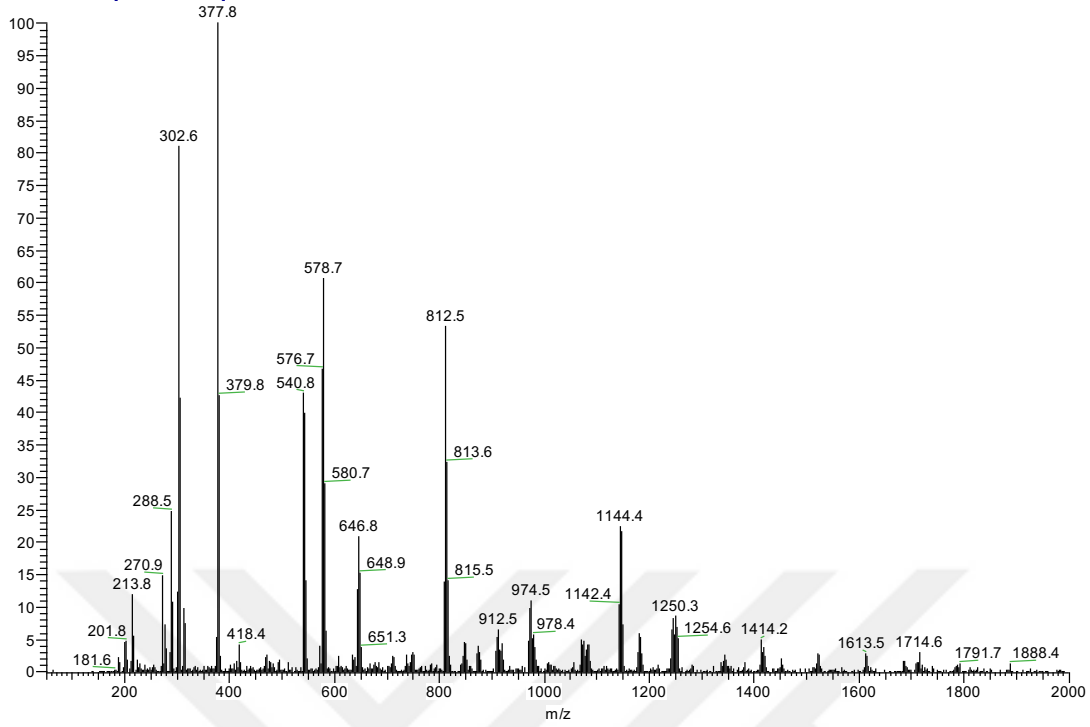
Şekil 4.109: [CuL4(dea)] Kütle Spektrumu (K₅).

TE445(T612) #55-59 RT: 1.44-1.54 AV: 5 NL: 4.13E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]



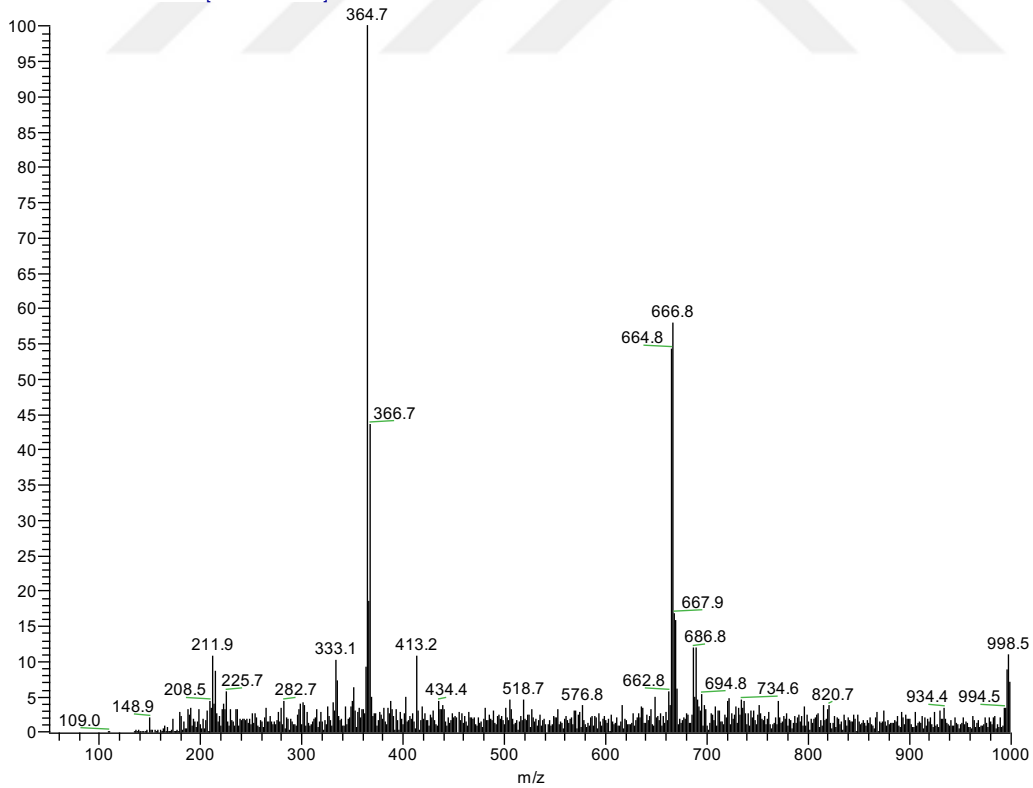
Şekil 4.110: [CoL4(dea)] Kütle Spektrumu (K₆).

T1125 #108-113 RT: 2.86-2.99 AV: 6 NL: 8.21E7
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]



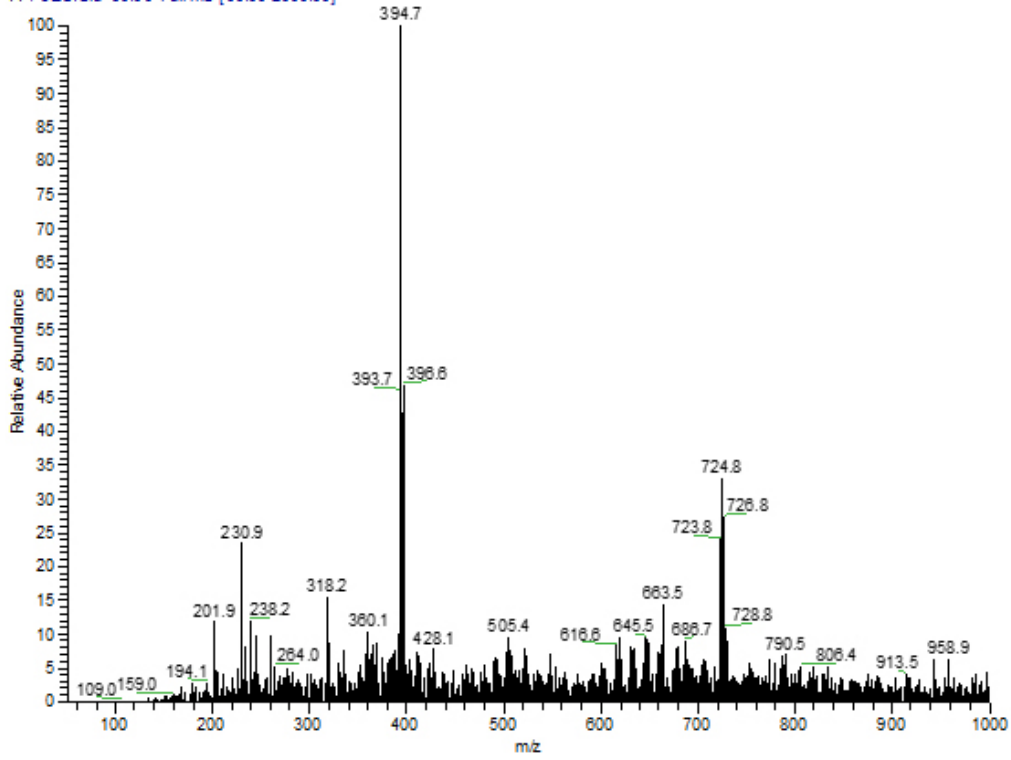
Şekil 4.111: $[CuL_4(3,5-dmPy)]$ Kütle Spektrumu (K₈).

T639 #657-662 RT: 13.15-13.29 AV: 6 NL: 1.70E6
T: + c ESI sid=30.00 Full ms [50.00-2000.00]



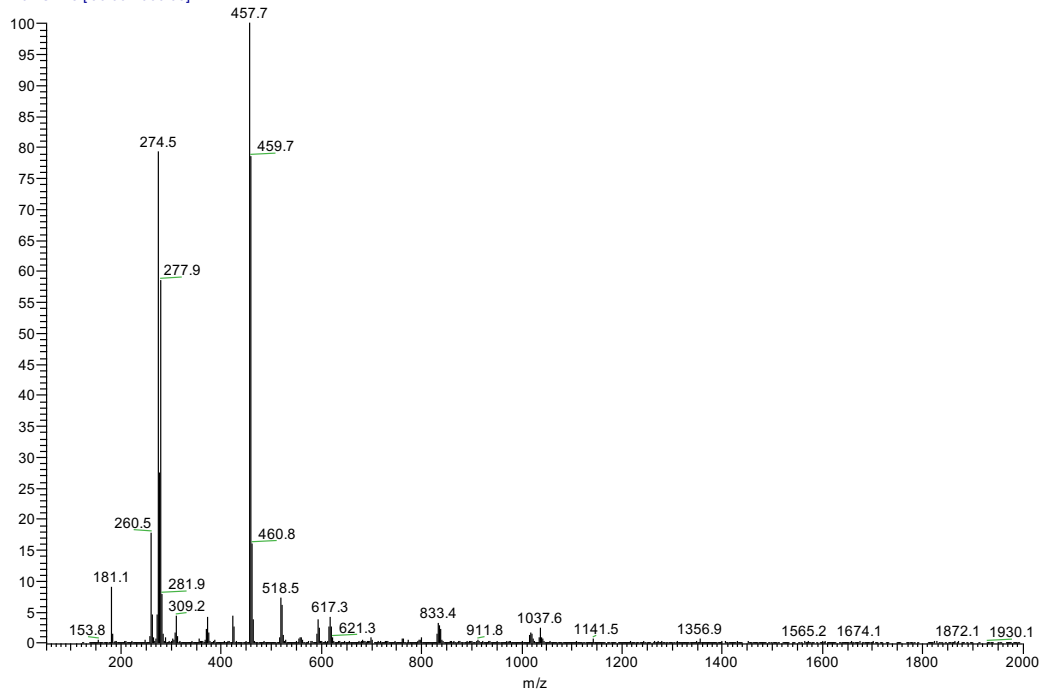
Şekil 4.112: $[CuL_5(3,5-dmPy)]$ Kütle Spektrumu (K₁₀).

T751 #120-125 RT: 3.31-3.45 AV: 6 NL: 2.24E6
T: +cESI sid=30.00 Full ms [50.00-2000.00]



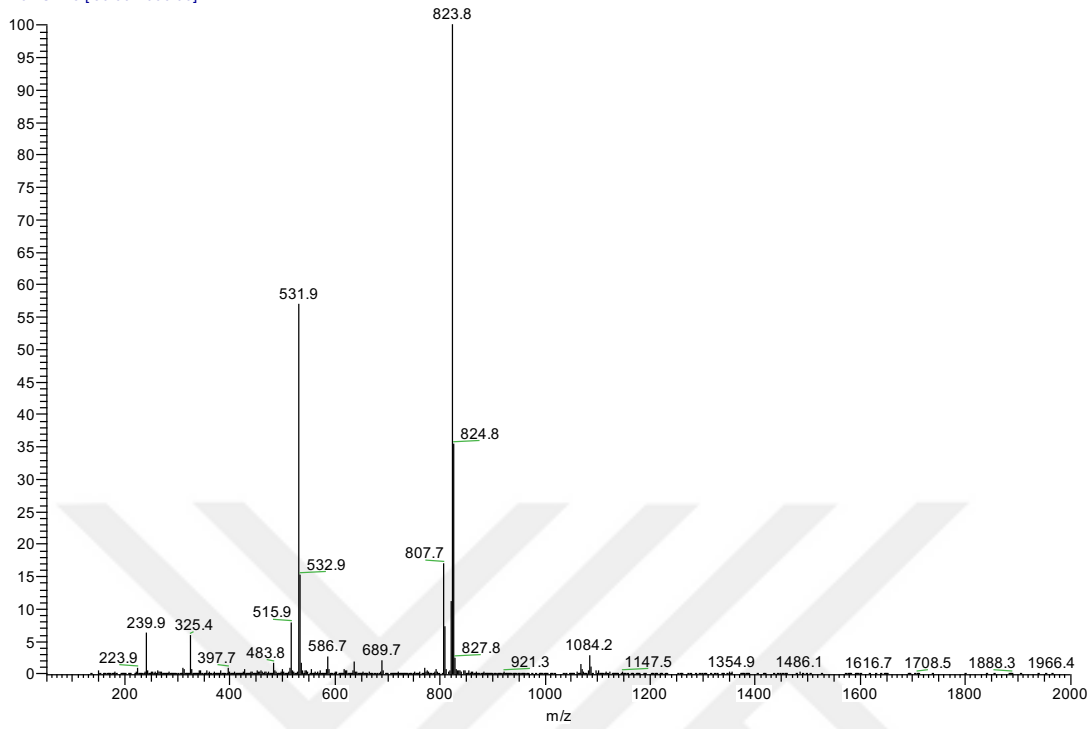
Şekil 4.113: $[\text{CuL}_6(3,5\text{-dmPy})]$ Kütle Spektrumu (K_{12}).

TE448(T1254) #33-37 RT: 0.87-0.97 AV: 5 NL: 1.03E8
T: +cESI ms [50.00-2000.00]



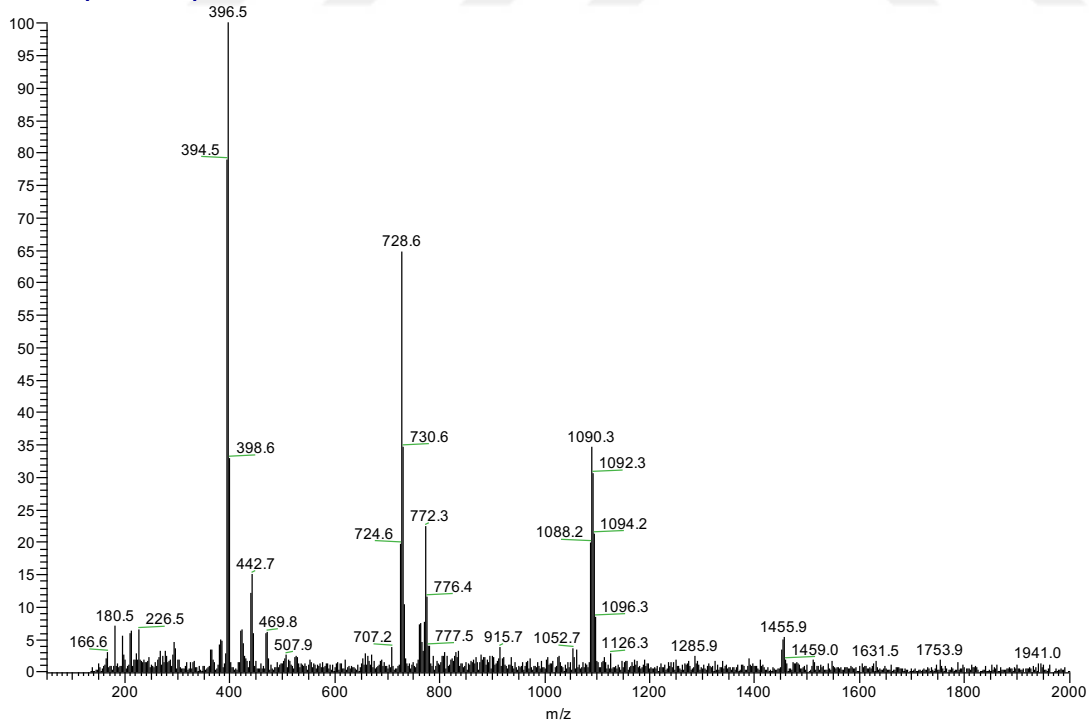
Şekil 4.114: $[\text{CuLI}(2,6\text{-dmA})]$ Kütle Spektrumu (K_{18}).

T-1138 #71-74 RT: 1.83-1.91 AV: 4 NL: 7.89E8
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]



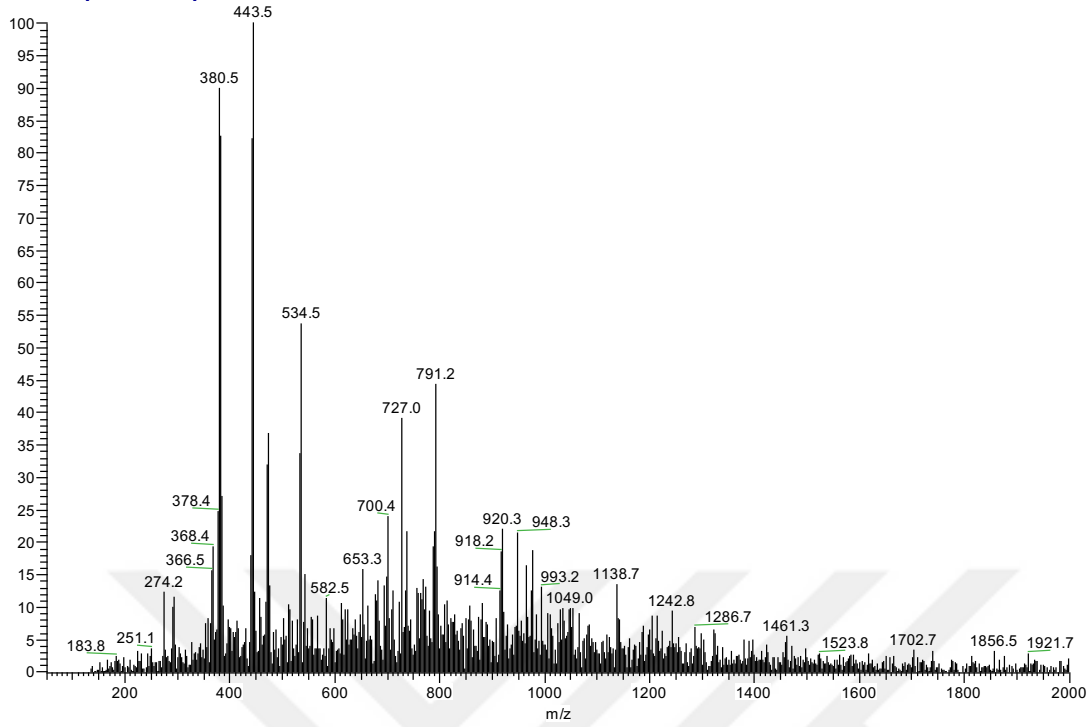
Şekil 4.115: $[\text{CuL7}(2,4,6\text{-tmPy})]$ Kütle Spektrumu (K_{21}).

T1004 #22-26 RT: 0.56-0.67 AV: 5 NL: 3.06E7
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]



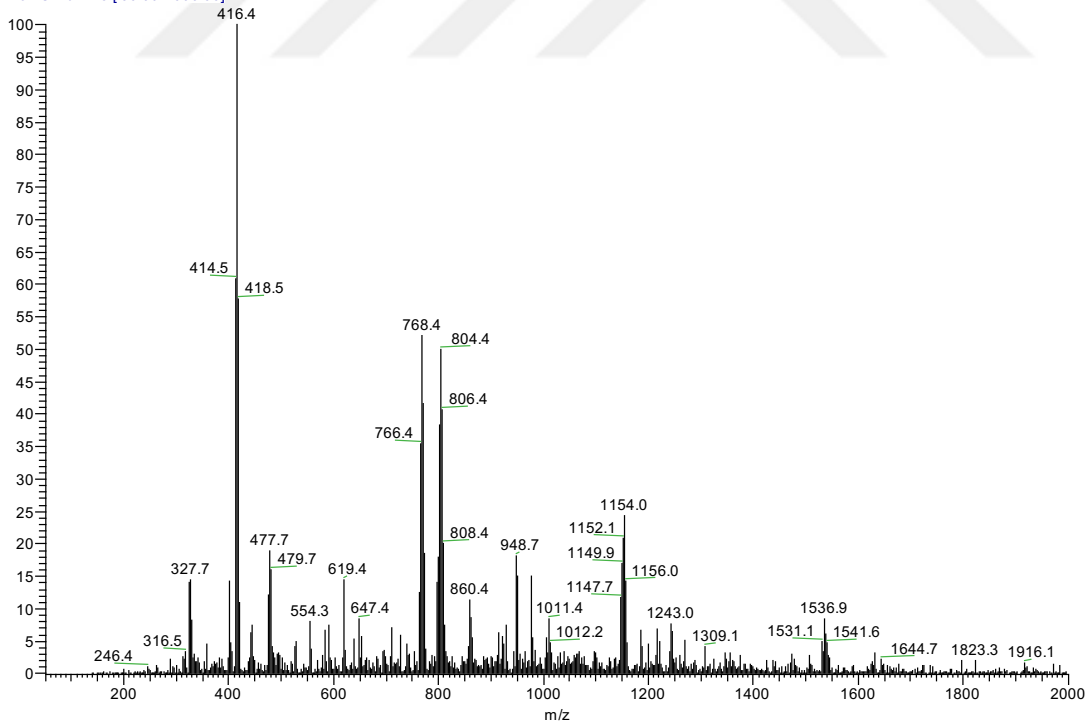
Şekil 4.116: $[\text{CuL8}(4\text{-mPy})]$ Kütle Spektrumu (K_{23}).

TE442(T798) #97-101 RT: 2.59-2.69 AV: 5 NL: 2.52E7
T: + c ESI ms [50.00-2000.00]



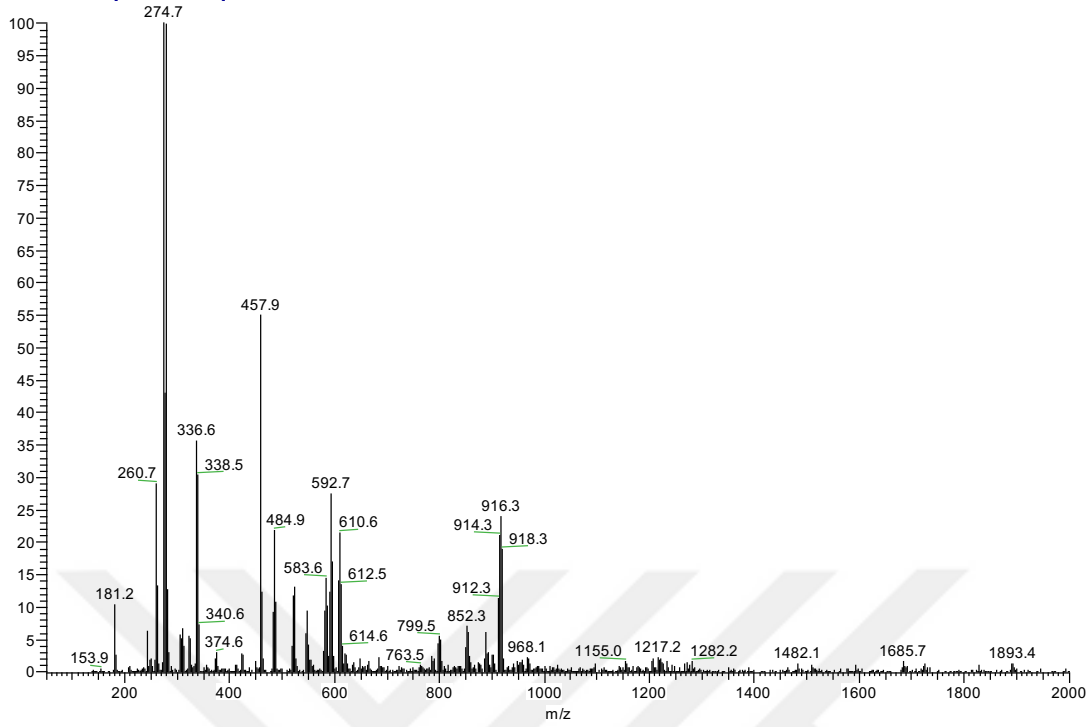
Şekil 4.117: [CuL9(4-mPy)] Kütle Spektrumu (K₂₅).

TE13(T999) #62-66 RT: 1.84-1.94 AV: 5 NL: 1.07E7
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]



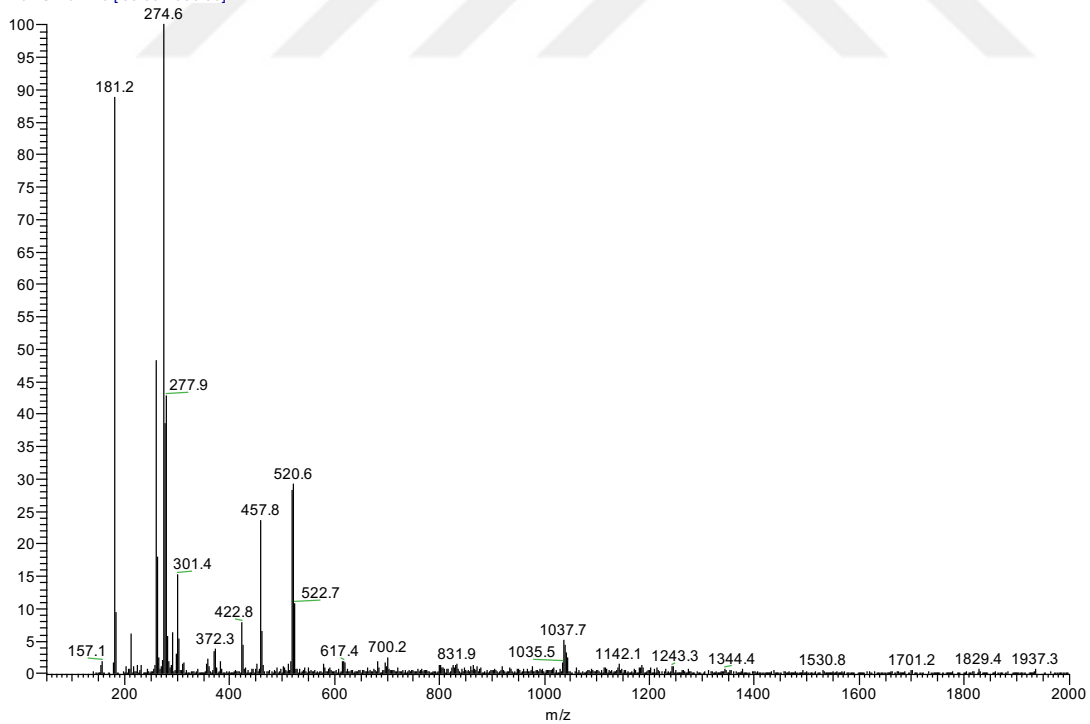
Şekil 4.118: [CuL10(4-mPy)] Kütle Spektrumu (K₂₇).

T1150 #118-122 RT: 3.29-3.39 AV: 5 NL: 8.33E7
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]



Şekil 4.119: [CuLII(bpy)] Kompleksine Ait Kütle Spektrumu (K₂₈).

TE1121(T1245) #145-149 RT: 4.15-4.25 AV: 5 NL: 7.98E7
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]



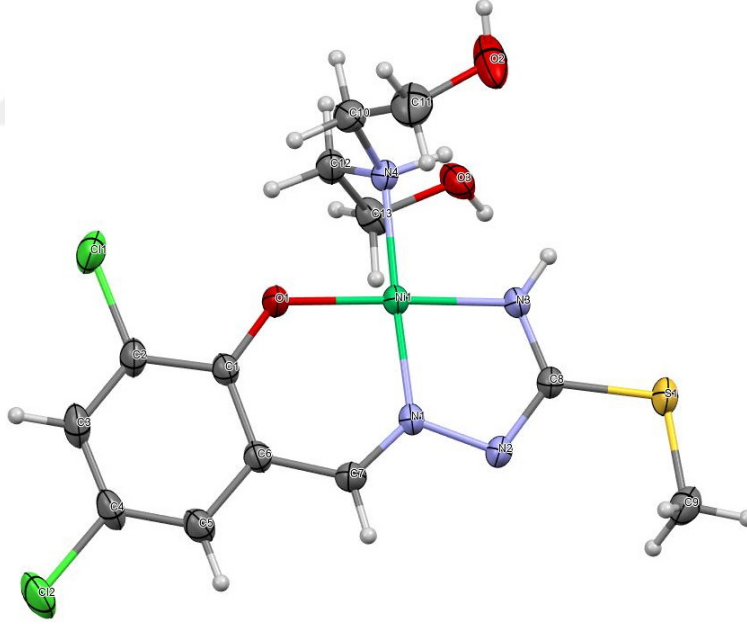
Şekil 4.120: [CuLII(bpy)] Kütle Spektrumu (K_{30p}).

4.7. BİLEŞİKLERİN KRİSTALLOGRAFİK VERİLERİ

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerden uygun kristaller elde edilen komplekslerin kristalografik veri toplama işlemleri 293° K sıcaklıkta grafit-monokromatik Mo-K α ışınımı ile donatılmış bir STOE IPDS II difraktometresinde gerçekleştirildi. Kompleks yapıları, SHELXS-2013 [1] kullanılarak doğrudan yöntemlerle çözüldü ve SHELXL-2013 [2] kullanılarak F² üzerinde tam matris en küçük kareler yöntemleri ile iyileştirildi. Analizlerde veri toplama ve hücre iyileştirme: X-AREA [3]; veri indirgeme: X-RED32 [3]; moleküler grafikler için kullanılan program: MERCURY programları [4]; yapı çözümü ile ilgili diğer yazılımlar için GUI: WinGX [5] programları ve prosedürleri kullanıldı. Veri toplama ve kristal yapı tespitlerinin detaylarına ait tablolar aşağıda listelenmiştir.

4.7.1. [NiL1(dea)] (K₁) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₁ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.121: [NiL1(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.

Tablo 4.11: [NiLI(dea)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ NiO ₃ S
Formula weight	439.98
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.3415(8)
<i>b</i> (Å)	10.1900(6)
<i>c</i> (Å)	15.4159(11)
β (°)	110.924(5)
<i>V</i> (Å ³)	1810.9(2)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.614
θ range (°)	2.5-27.8
Measured refls.	11650
Independent refls.	4227
<i>R_{int}</i>	0.061
<i>S</i>	0.94
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.051/0.100
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³)	0.41/-0.23
CCDC	

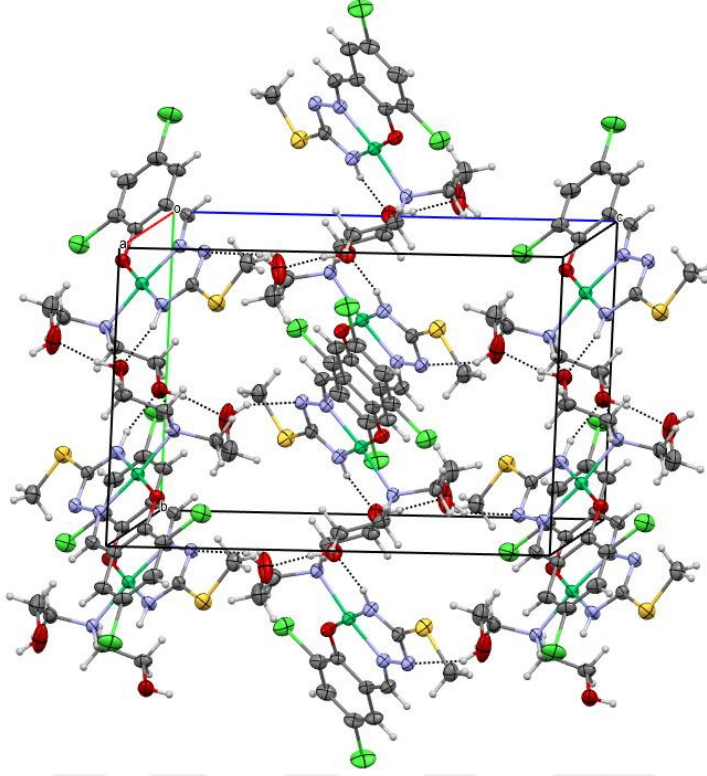
Tablo 4.12: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—O1	1.824 (2)	Ni1—N1	1.842 (3)
Ni1—N3	1.834 (3)	Ni1—N4	1.953 (3)
O1—Ni1—N3	177.96 (13)	O1—Ni1—N4	87.35 (12)
O1—Ni1—N1	95.65 (12)	N3—Ni1—N4	94.68 (13)
N3—Ni1—N1	82.34 (13)	N1—Ni1—N4	174.26 (12)

Tablo 4.13: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
O2—H2O···N2 ⁱ	0.82	2.05	2.730 (4)	141
O3—H3O···O2 ⁱⁱ	0.82	1.86	2.637 (4)	158
N3—H3N···O3 ⁱⁱ	0.86	2.04	2.884 (4)	167
N4—H4N···O3 ⁱⁱ	0.98	2.61	3.514 (4)	153

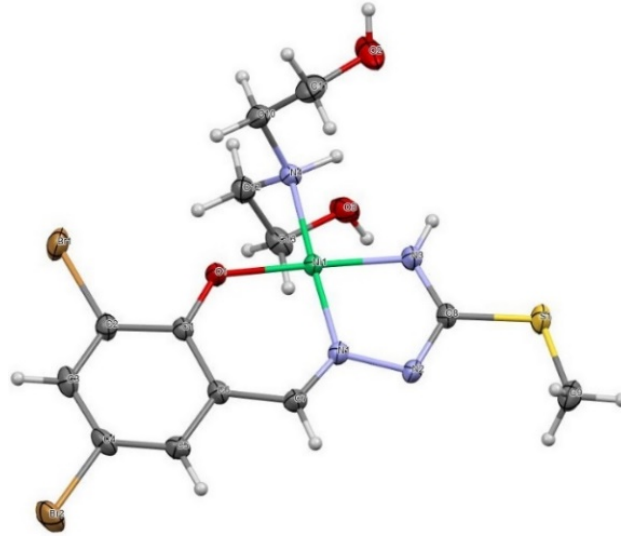
Symmetry codes: (i) *x*, $-y+1/2$, $z-1/2$; (ii) $-x+1$, $-y$, $-z+1$.



Şekil 4.122: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.2. [NiL2(dea)] (K₂) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₂ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.123: [NiL2(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.

Tablo 4.14: [NiL2(dea)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ Br ₂ N ₄ NiO ₃ S
Formula weight	528.90
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.6900(8)
<i>b</i> (Å)	10.2688(5)
<i>c</i> (Å)	15.4499(12)
β (°)	111.571(5)
<i>V</i> (Å ³)	1872.3(2)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.876
θ range (°)	2.4-27.8
Measured refls.	15384
Independent refls.	4379
<i>R_{int}</i>	0.081
<i>S</i>	1.03
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.051/0.118
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.84/-0.55
CCDC	2288069

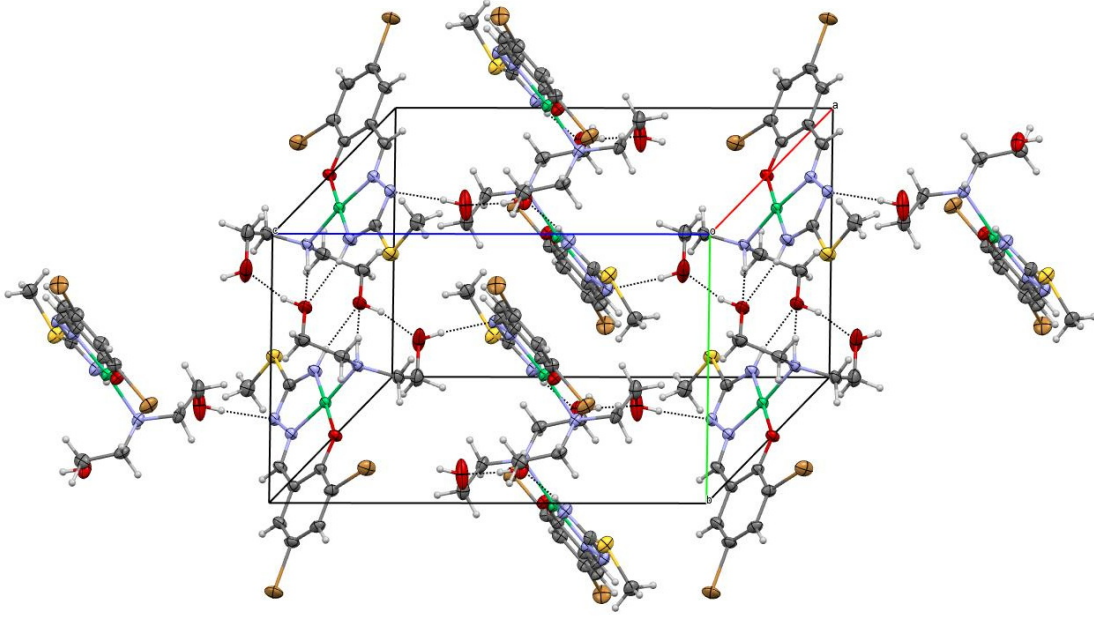
Tablo 4.15: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—O1	1.830(3)	Ni1—N3	1.844(4)
Ni1—N1	1.855(3)	Ni1—N4	1.968(4)
O1—Ni1—N1	95.52(14)	N1—Ni1—N3	82.37(16)
O1—Ni1—N3	177.73(15)	N1—Ni1—N4	174.25(16)
O1—Ni1—N4	87.52(14)	N3—Ni1—N4	94.65(16)

Tablo 4.16: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
O2—H2···N2 ⁱ	0.82	1.93	2.748 (6)	175
N3—H3A···O3 ⁱⁱ	0.86	2.05	2.898 (5)	170
O3—H3···O2 ⁱⁱ	0.82	1.89	2.660 (6)	157
N4—H4···O3 ⁱⁱ	0.98	2.61	3.519 (5)	154

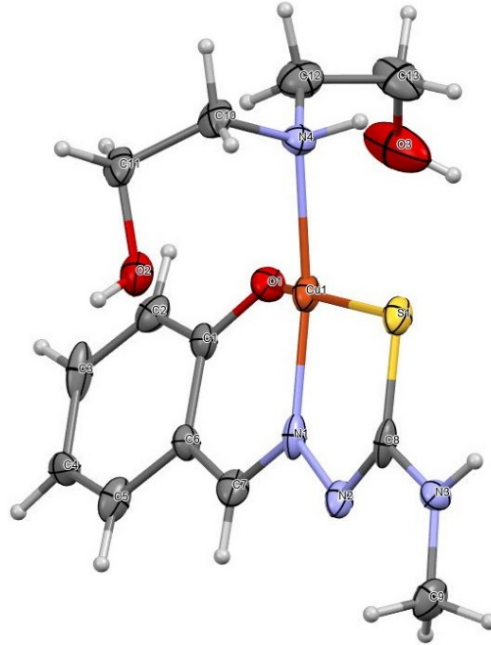
Symmetry codes: (i) *x*, $-y+1/2$, $z+1/2$; (ii) $-x+1$, $-y$, $-z+1$.



Şekil 4.124: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.3. [CuL4(dea)] (K₅) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₆ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.125: [CuL4(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.

Tablo 4.17: [CuL4(dea)] Kompleksine ait kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

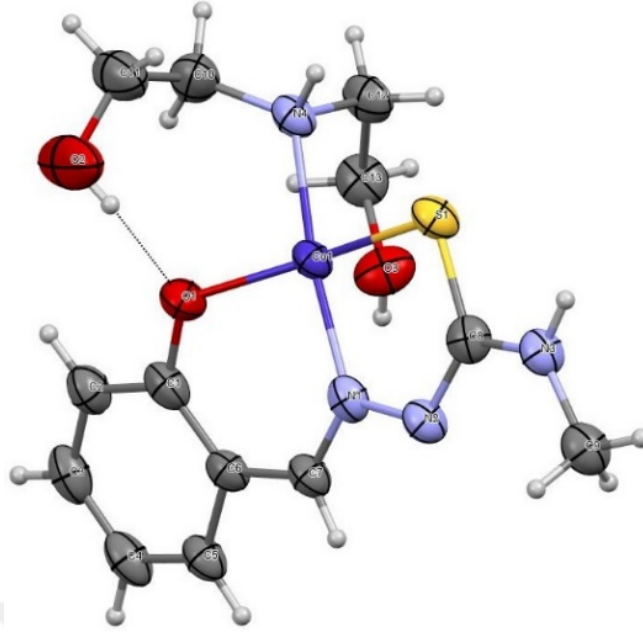
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₀ CuN ₄ O ₃ S
Formula weight	375.93
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.0258(14)
<i>b</i> (Å)	9.3184(14)
<i>c</i> (Å)	15.0422(16)
β (°)	106.051(9)
<i>V</i> (Å ³)	1619.9(4)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.541
θ range (°)	1.8-27.7
Measured refls.	14187
Independent refls.	3768
<i>R_{int}</i>	0.365
<i>S</i>	1.10
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.179/0.484
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	1.60/-0.67
CCDC	

Tablo 4.18: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Cu1—N1	1.905 (19)	Cu1—N4	2.055 (15)
Cu1—O1	1.929 (12)	Cu1—S1	2.240 (5)
N1—Cu1—O1	92.3 (6)	N1—Cu1—S1	85.0 (4)
N1—Cu1—N4	169.9 (6)	O1—Cu1—S1	162.0 (4)
O1—Cu1—N4	91.9 (6)	N4—Cu1—S1	93.7 (5)

4.7.4. [CoL4(dea)] (K₆) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₆ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.126: [CoL4(dea)]'e ait ORTEP diyagramı.

Tablo 4.19: [CoL4(dea)] Kompleksine ait kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri.

Empirical formula	C ₁₃ H ₂₀ CoN ₄ O ₃ S
Formula weight	371.32
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.0875(14)
<i>b</i> (Å)	9.3662(8)
<i>c</i> (Å)	15.1590(17)
β (°)	106.535(9)
<i>V</i> (Å ³)	1645.2(3)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.499
θ range (°)	2.6-27.8
Measured refls.	12107
Independent refls.	3857
<i>R</i> _{int}	0.161
<i>S</i>	0.92
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.080/0.224
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³)	1.37/-0.52
CCDC	

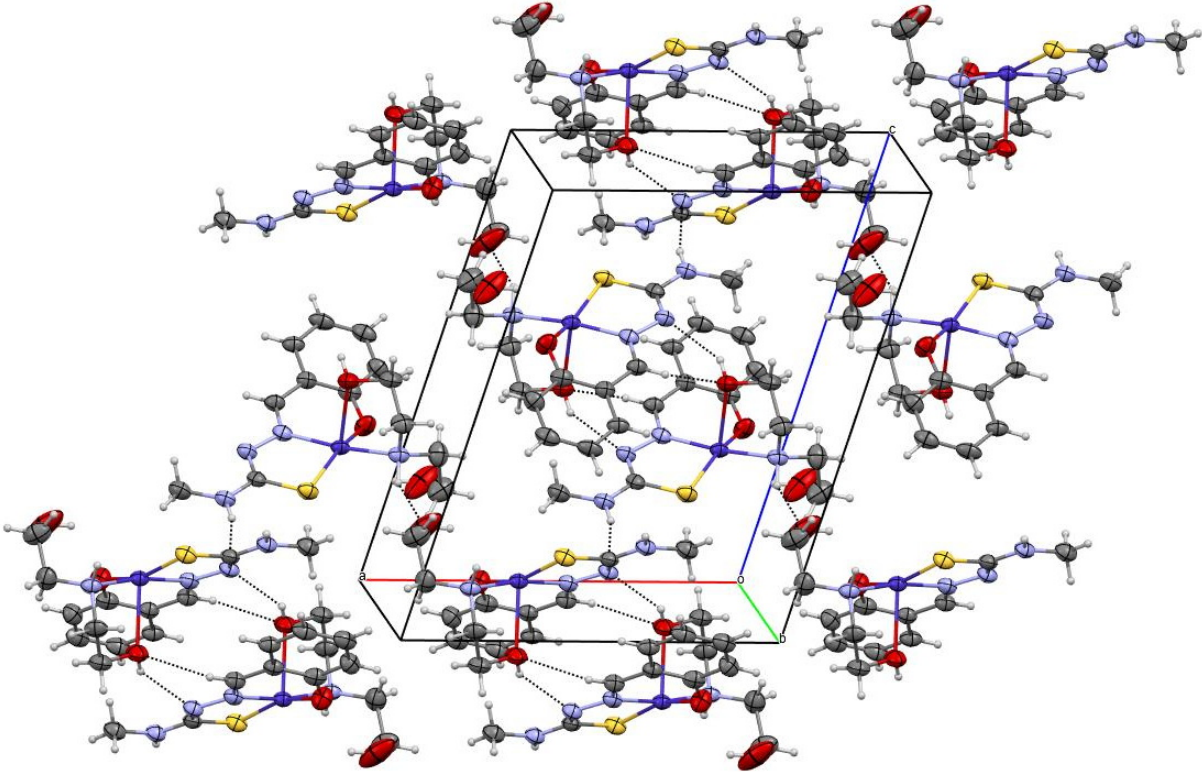
Tablo 4.20: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Co1—O1	1.941 (6)	Co1—N4	2.052 (6)
Co1—N1	1.974 (6)	Co1—S1	2.263 (2)
O1—Co1—N1	91.9 (2)	O1—Co1—S1	161.0 (2)
O1—Co1—N4	92.0 (2)	N1—Co1—S1	85.48 (18)
N1—Co1—N4	170.4 (2)	N4—Co1—S1	93.61 (18)

Tablo 4.21: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

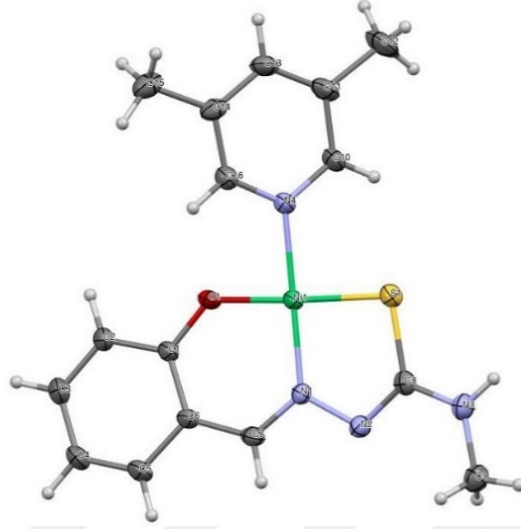
D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
O2—H2O···O1	0.82	2.02	2.561 (10)	123
O3—H3O···N2 ⁱ	0.82	2.20	2.858 (8)	137
N3—H3N···N2 ⁱⁱ	0.86	2.55	3.375 (9)	163
N4—H4N···O2 ⁱⁱⁱ	0.98	1.97	2.867 (9)	151
C7—H7···O3 ⁱ	0.93	2.51	3.218 (10)	133

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (iii) $-x+2, y-1/2, -z+3/2$.

**Şekil 4.127:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.5. $[\text{NiL4}(3,5\text{-dmPy})]$ (K_7) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K_7 kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (\AA , $^\circ$) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



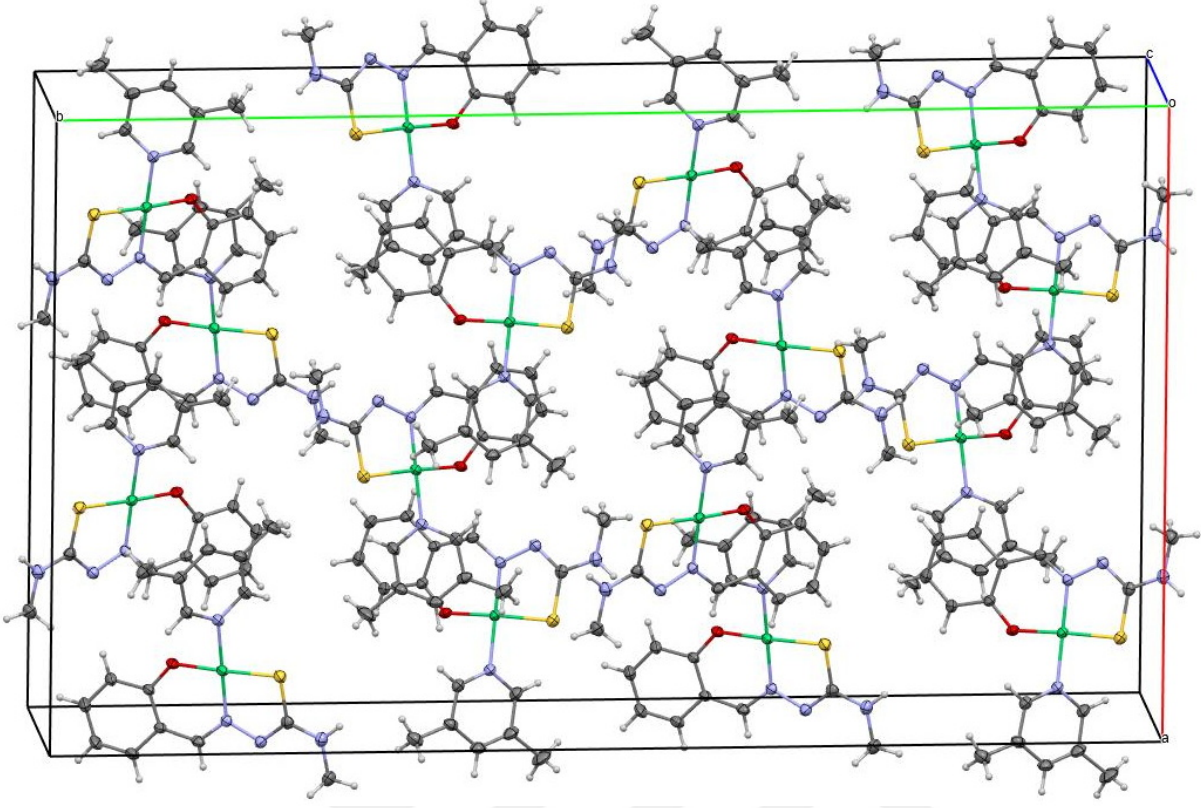
Şekil 4.128: $[\text{NiL4}(3,5\text{-dmPy})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.22: [NiL4(3,5-dmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ NiOS
Formula weight	373.11
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>Fdd2</i>
<i>a</i> (Å)	22.772(3)
<i>b</i> (Å)	39.033(6)
<i>c</i> (Å)	7.6193(12)
<i>V</i> (Å ³)	6772.5(18)
<i>Z</i>	16
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.464
θ range (°)	2.1-27.2
Measured refls.	22627
Independent refls.	3774
<i>R</i> _{int}	0.046
<i>S</i>	1.16
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.037/0.111
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.56/-0.50
CCDC	

Tablo 4.23: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

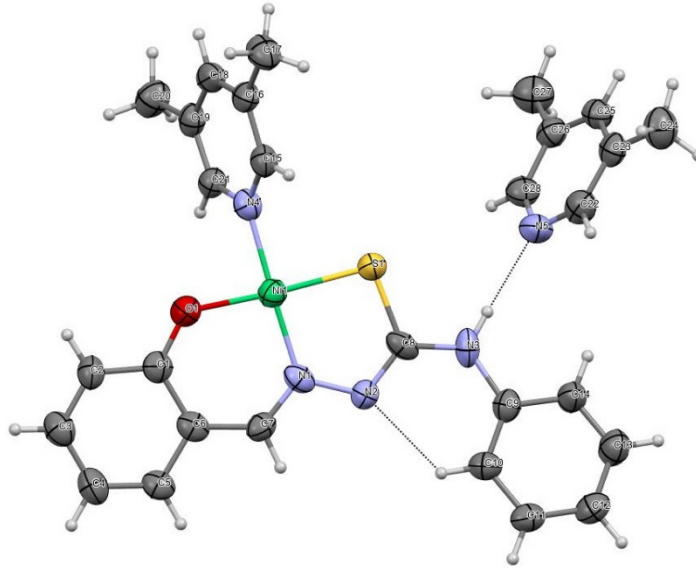
Ni1—O1	1.853 (4)	Ni1—N4	1.920 (4)
Ni1—N1	1.862 (4)	Ni1—S1	2.1541 (16)
O1—Ni1—N1	95.08 (18)	O1—Ni1—S1	177.52 (11)
O1—Ni1—N4	86.22 (18)	N1—Ni1—S1	87.37 (15)
N1—Ni1—N4	176.6 (2)	N4—Ni1—S1	91.35 (15)



Şekil 4.129: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.6. [NiL5(3,5-dmPy)] (K₉) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₇ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.130: $[\text{NiL5}(3,5\text{-dmPy})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.24: $[\text{NiL5}(3,5\text{-dmPy})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

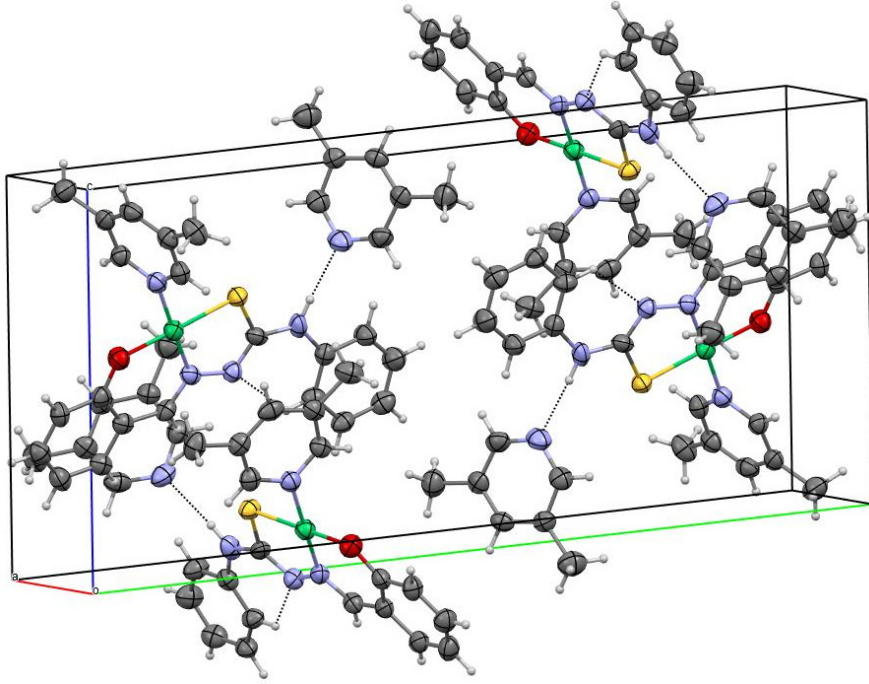
Empirical formula	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{NiOS}$
Formula weight	542.33
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a (Å)	9.6790(7)
b (Å)	23.4493(13)
c (Å)	12.6762(8)
β (°)	108.977(5)
V (Å ³)	2720.7(3)
Z	4
D_c (g cm ⁻³)	1.324
θ range (°)	1.7–27.7
Measured refls.	22588
Independent refls.	6342
R_{int}	0.204
S	0.90
R_1/wR_2	0.087/0.236
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.72/-0.26
CCDC	

Tablo 4.25: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

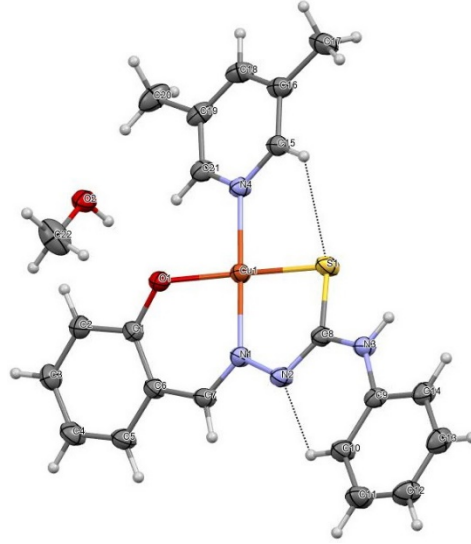
Ni1—O1	1.847 (5)	Ni1—N4	1.905 (6)
Ni1—N1	1.856 (6)	Ni1—S1	2.143 (2)
O1—Ni1—N1	95.8 (3)	O1—Ni1—N4	86.3 (2)
N1—Ni1—N4	176.7 (3)	O1—Ni1—S1	176.36 (18)
N1—Ni1—S1	87.4 (2)	N4—Ni1—S1	90.66 (19)

Tablo 4.26: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N3—H3A···N5	0.86	2.01	2.866 (10)	177
C10—H10···N2	0.93	2.29	2.907 (10)	123

**Şekil 4.131:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.**4.7.7. [CuL5(3,5-dmPy)] (K₁₀) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:**

K₁₀ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.132: $[\text{CuL5}(3,5\text{-dmPy})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.27: $[\text{CuL5}(3,5\text{-dmPy})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{CuN}_4\text{O}_2\text{S}$
Formula weight	472.05
Crystal system	Triclinic
Space group	$P-1$
a (Å)	7.2860(4)
b (Å)	12.8445(7)
c (Å)	13.6936(7)
α (°)	63.419(4)
β (°)	87.982(4)
γ (°)	77.150(4)
V (Å ³)	1114.32(11)
Z	2
D_c (g cm ⁻³)	1.407
θ range (°)	2.9-27.7
Measured refls.	16189
Independent refls.	5177
R_{int}	0.034
S	1.01
R_1/wR_2	0.040/0.103
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.51/-0.24
CCDC	

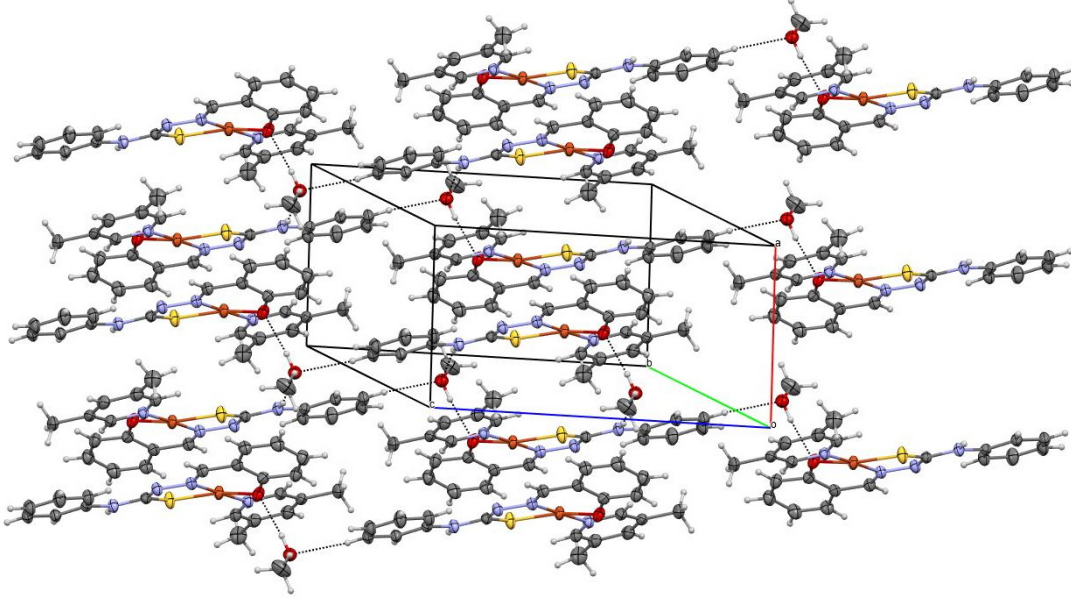
Tablo 4.28: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Cu1—O1	1.9108 (15)	Cu1—N4	2.0385 (19)
Cu1—N1	1.9660 (18)	Cu1—S1	2.2435 (6)
O1—Cu1—N1	90.99 (7)	O1—Cu1—N4	88.57 (7)
N1—Cu1—N4	178.92 (8)	O1—Cu1—S1	168.66 (6)
N1—Cu1—S1	84.52 (5)	N4—Cu1—S1	96.09 (5)

Tablo 4.29: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

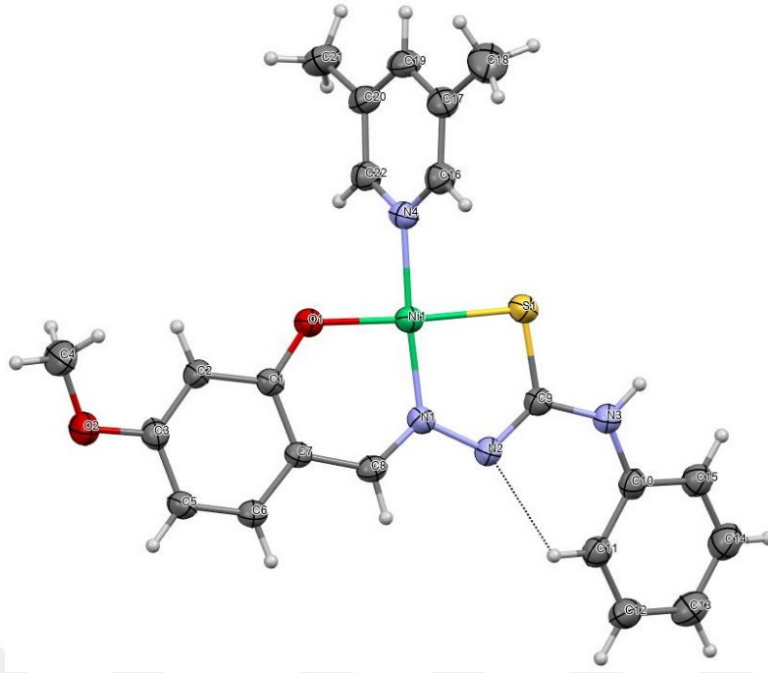
D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
C13—H13···O2 ⁱ	0.93	2.52	3.448(3)	174
N3—H3···O2 ⁱⁱ	0.86	2.09	2.909(2)	160
C10—H10···N2	0.93	2.32	2.913 (3)	121
O2—H2···O1	0.82	1.93	2.734 (3)	169
C15—H15···S1	0.93	2.60	3.206 (2)	124

Symmetry codes: (i) x, y, z+1; (ii) -x, -y+1, -z+1.

**Şekil 4.133:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.8. [NiL6(3,5-dmPy)] (K₁₁) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₁₀ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.134: $[\text{NiL6}(3,5\text{-dmPy})]^\cdot$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.30: $[\text{NiL6}(3,5\text{-dmPy})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

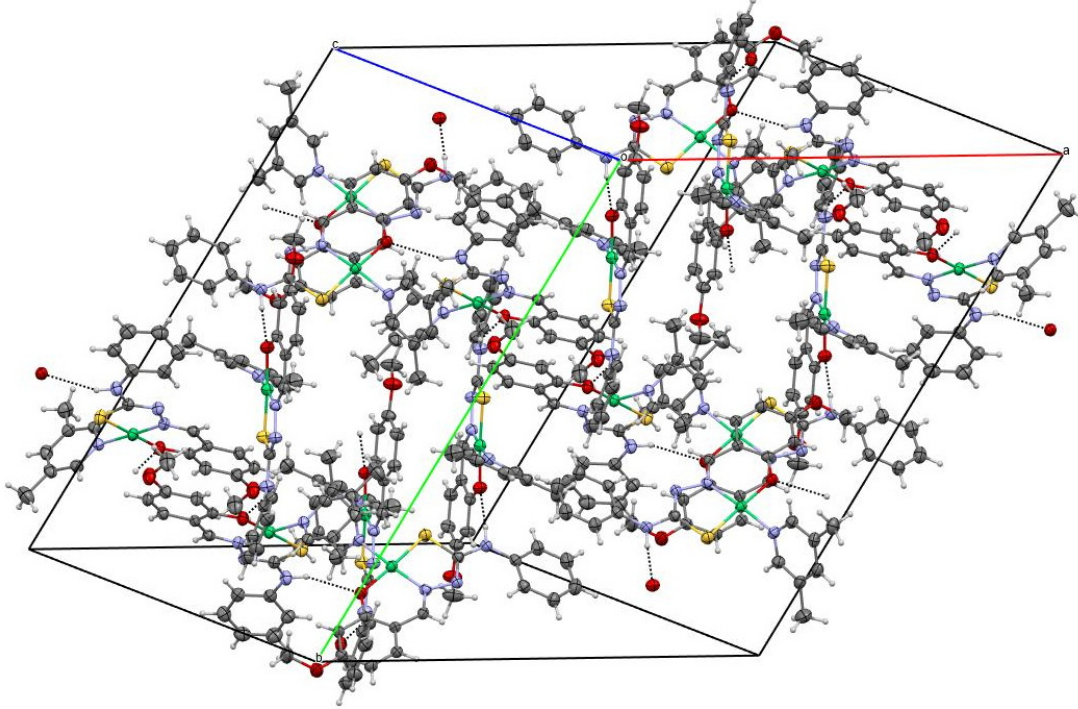
Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NiO}_2\text{S}$
Formula weight	465.20
Crystal system	Trigonal
Space group	$R\bar{3}$
a (Å)	25.2776(9)
c (Å)	18.9186(8)
V (Å ³)	10468.7(9)
Z	18
D_c (g cm ⁻³)	1.328
θ range (°)	1.6–25.5
Measured refls.	16357
Independent refls.	4336
R_{int}	0.111
S	0.90
R_1/wR_2	0.056/0.093
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.34/-0.24
CCDC	2035435

Tablo 4.31: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

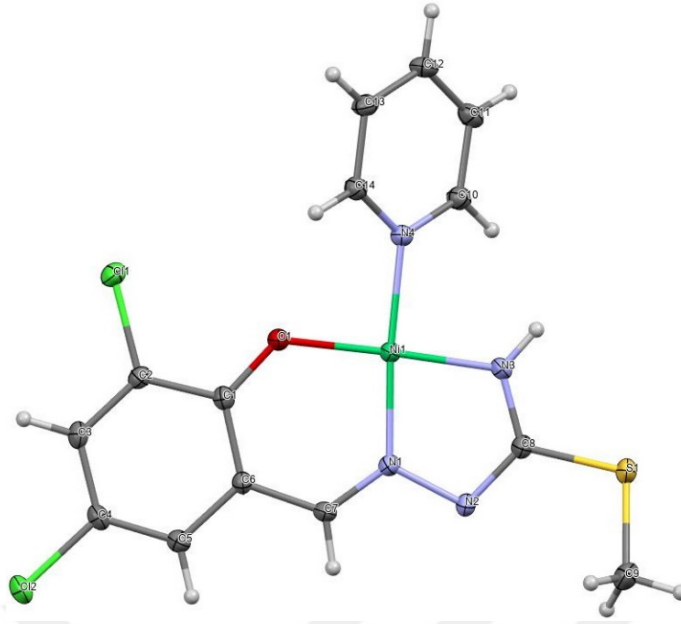
Ni1—S1	2.1347(13)	Ni1—N1	1.847(4)
Ni1—O1	1.856(3)	Ni1—N4	1.903(4)
S1—Ni1—O1	175.89(11)	O1—Ni1—N1	96.20(14)
S1—Ni1—N1	87.04(11)	O1—Ni1—N4	87.70(13)
S1—Ni1—N4	89.07(10)	N1—Ni1—N4	176.10(15)

Tablo 4.32: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
C11—H11···N2	0.93	2.32	2.911(6)	121
N3—H3···O1 ⁱ	0.86	2.45	3.251(5)	156

Symmetry codes: (i) $y-1/3, -x+y+1/3, -z+4/3$.**Şekil 4.135:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.**4.7.9. [NiLI(Py)] (K₁₃) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:**

K₁₃ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



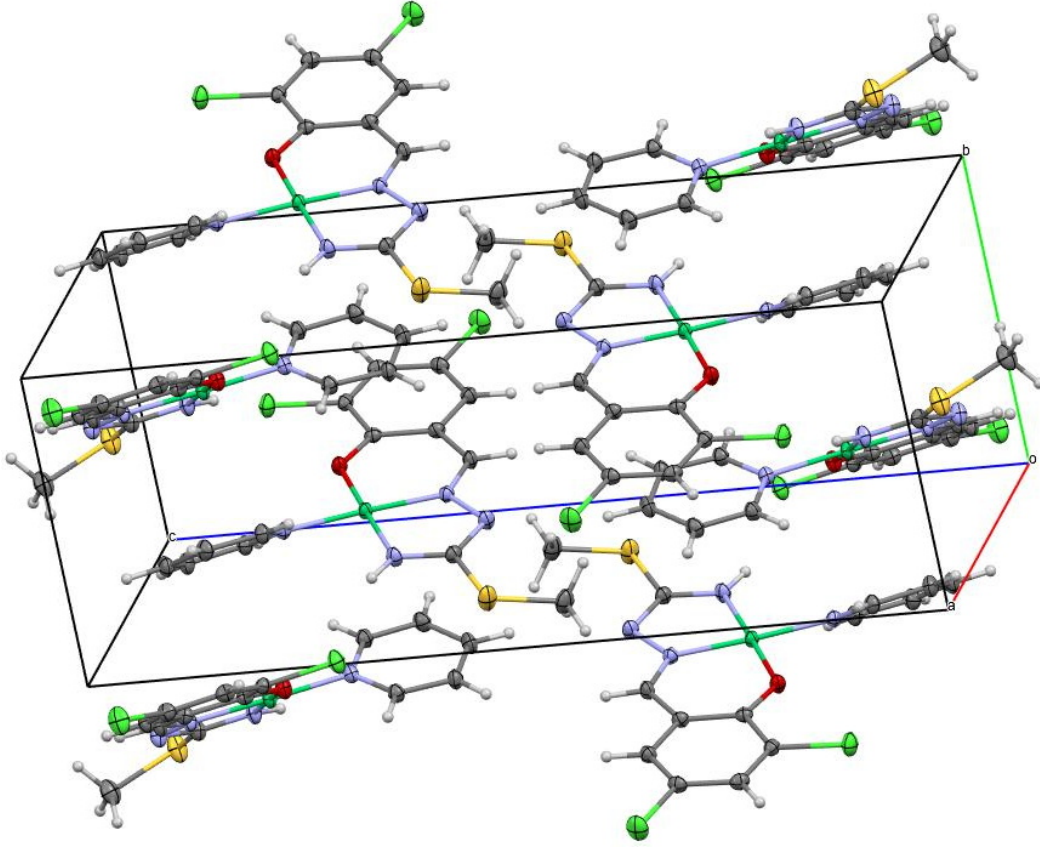
Şekil 4.136: $[\text{NiLI(Py)}]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.33: $[\text{NiLI(Py)}]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NiOS}$
Formula weight	413.95
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a (Å)	10.475(3)
b (Å)	7.298(2)
c (Å)	20.946(6)
β (°)	100.822(9)
V (Å ³)	1572.7(7)
Z	4
D_c (g cm ⁻³)	1.748
θ range (°)	2.0-30.2
Measured refls.	39357
Independent refls.	4646
R_{int}	0.087
S	1.07
R_1/wR_2	0.044/0.136
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³)	0.66/-0.81
CCDC	

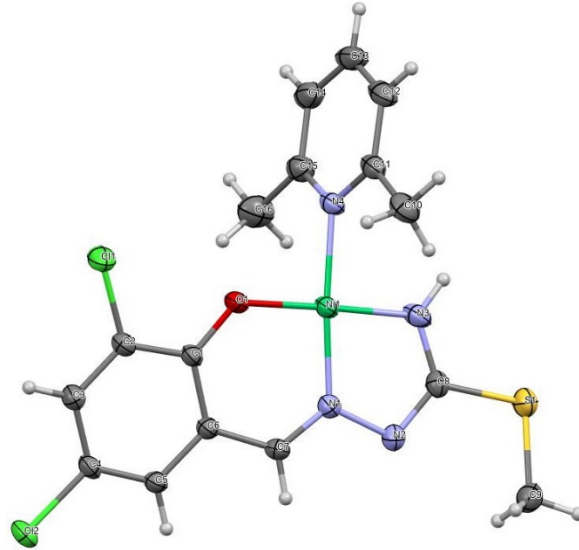
Tablo 4.34: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—N3	1.840 (2)	Ni1—N1	1.856 (3)
Ni1—O1	1.846 (2)	Ni1—N4	1.924 (3)
N3—Ni1—O1	177.23 (11)	N3—Ni1—N4	92.79 (11)
N3—Ni1—N1	82.01 (11)	O1—Ni1—N4	89.23 (10)
O1—Ni1—N1	96.02 (10)	N1—Ni1—N4	174.60 (10)

**Şekil 4.137:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.10. [NiL(2,6-dmPy)] (K₁₅) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:

K₁₅ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



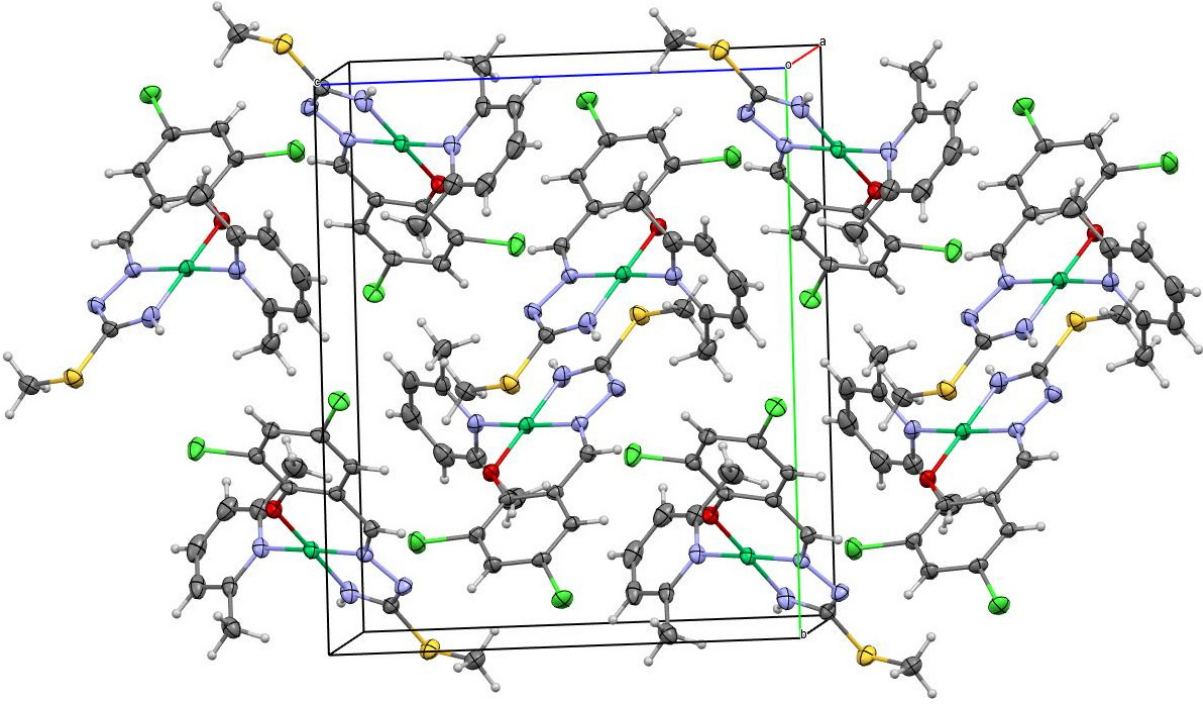
Şekil 4.138: $[\text{NiL1}(2,6\text{-dmPy})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.35: $[\text{NiL1}(2,6\text{-dmPy})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NiOS}$
Formula weight	442.00
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a (Å)	9.5214(6)
b (Å)	15.3941(7)
c (Å)	12.8907(7)
β (°)	105.150(5)
V (Å ³)	1823.77(18)
Z	4
D_c (g cm ⁻³)	1.610
θ range (°)	2.1-27.7
Measured refls.	10499
Independent refls.	4239
R_{int}	0.068
S	0.95
R_1/wR_2	0.053/0.111
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³)	0.67/-0.26
CCDC	

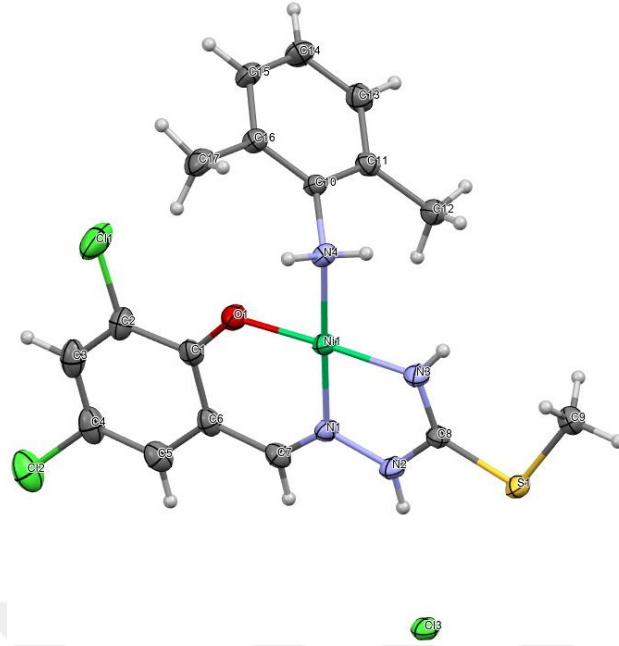
Tablo 4.36: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—N1	1.842 (3)	Ni1—O1	1.852 (3)
Ni1—N3	1.843 (3)	Ni1—N4	1.926 (3)
N1—Ni1—N3	82.38 (14)	N1—Ni1—N4	172.89 (12)
N1—Ni1—O1	95.68 (12)	N3—Ni1—N4	91.13 (14)
N3—Ni1—O1	177.15 (14)	O1—Ni1—N4	90.90 (12)

**Şekil 4.139:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.11. [NiL1(2,6-dmA)] (K₁₇) Kompleksine Ait Kristallografik Veriler:

K₁₇ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.140: $[\text{NiLI}(2,6\text{-dmA})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.37: $[\text{NiLI}(2,6\text{-dmA})]$ Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{NiOS}$
Formula weight	492.48
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a (Å)	15.1566 (11)
b (Å)	15.6375 (15)
c (Å)	8.8064 (7)
β (°)	96.616 (6)
V (Å ³)	2073.3 (3)
Z	4
D_c (g cm ⁻³)	1.578
θ range (°)	2.7–27.7
Measured refls.	15363
Independent refls.	4802
R_{int}	0.149
S	0.93
R_1/wR_2	0.068/0.130
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$ (e.Å ⁻³)	0.70/-0.31
CCDC	

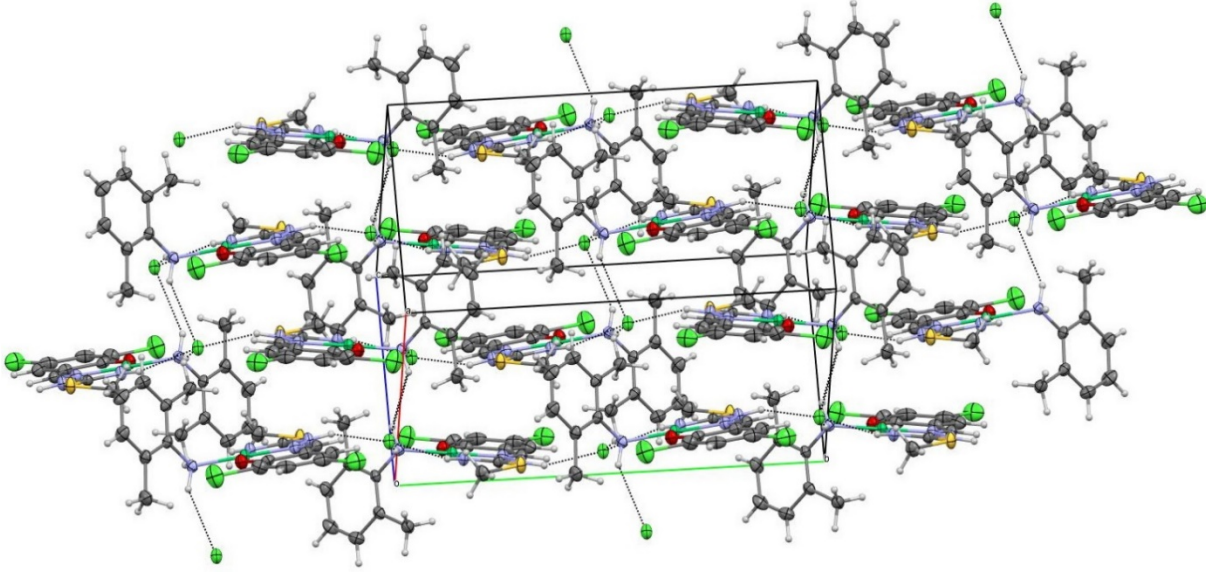
Tablo 4.38: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—N1	1.849 (5)	Ni1—N3	1.865 (4)
Ni1—O1	1.820 (3)	Ni1—N4	1.943 (4)
O1—Ni1—N1	94.24 (17)	O1—Ni1—N4	87.53 (17)
O1—Ni1—N3	177.5 (2)	N1—Ni1—N4	177.94 (18)
N1—Ni1—N3	83.27 (18)	N3—Ni1—N4	94.95 (18)

Tablo 4.39: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

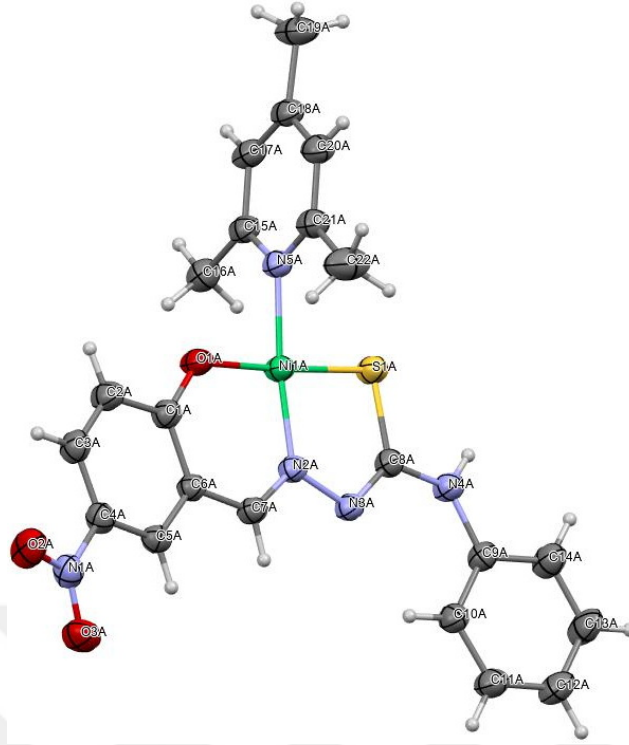
D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N4—H4B···Cl3 ⁱ	0.89	2.42	3.291 (4)	167
N2—H2···Cl3	0.86	2.26	3.069 (5)	156
N3—H3···Cl3 ⁱ	0.86	2.47	3.275 (5)	157
N4—H4A···Cl3 ⁱⁱ	0.89	2.64	3.412 (5)	146

Symmetry codes: (i) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x, -y+1/2, z+1/2$.

**Şekil 4.141:** Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.12. [NiL7(2,4,6-tmPy)] (K₁₉) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₁₉ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.142: $[\text{NiL7}(2,4,6\text{-tmPy})]$ 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.40: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1A—O1A	1.8603 (15)	Ni1B—N2B	1.8647 (18)	Ni1C—N2C	1.858 (2)
Ni1A—N2A	1.8667 (17)	Ni1B—O1B	1.8669 (16)	Ni1C—O1C	1.8669 (15)
Ni1A—N5A	1.9317 (18)	Ni1B—N5B	1.9454 (19)	Ni1C—N5C	1.935 (2)
Ni1A—S1A	2.1411 (6)	Ni1B—S1B	2.1473 (6)	Ni1C—S1C	2.1377 (6)
O1A—Ni1A—N2A	96.01 (7)	N2B—Ni1B—O1B	95.61 (7)	N2C—Ni1C—O1C	96.04 (7)
O1A—Ni1A—N5A	88.00 (7)	N2B—Ni1B—N5B	176.55 (8)	N2C—Ni1C—N5C	176.22 (9)
N2A—Ni1A—N5A	173.57 (8)	O1B—Ni1B—N5B	87.49 (7)	O1C—Ni1C—N5C	85.85 (7)
O1A—Ni1A—S1A	176.15 (6)	N2B—Ni1B—S1B	87.23 (6)	N2C—Ni1C—S1C	87.12 (6)
N2A—Ni1A—S1A	87.42 (5)	O1B—Ni1B—S1B	177.13 (6)	O1C—Ni1C—S1C	176.76 (6)
N5A—Ni1A—S1A	88.74 (5)	N5B—Ni1B—S1B	89.65 (5)	N5C—Ni1C—S1C	90.95 (6)

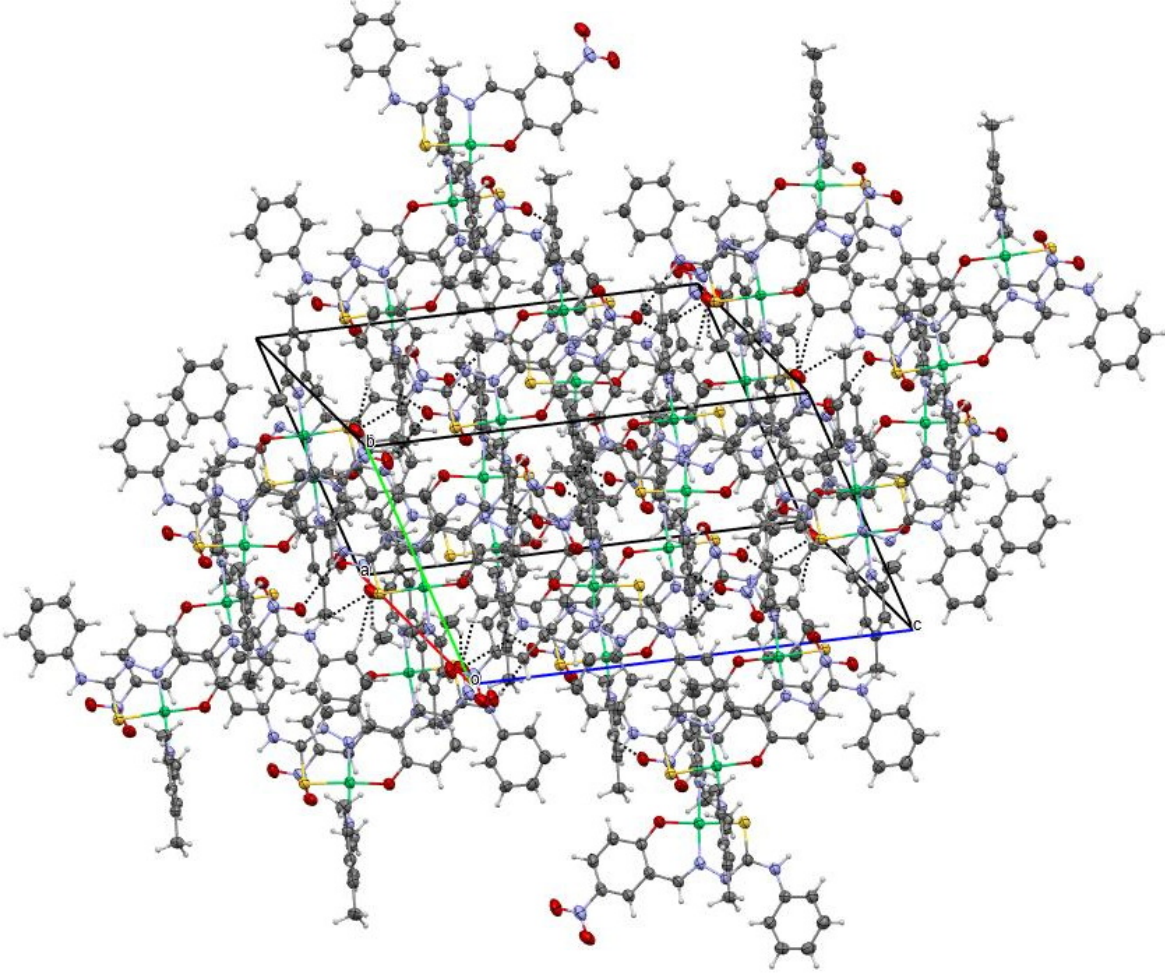
Tablo 4.41: [NiL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ NiO ₃ S
Formula weight	494.21
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	11.6142(5)
<i>b</i> (Å)	15.6108(7)
<i>c</i> (Å)	20.5291(8)
α (°)	108.285(3)
β (°)	104.896(3)
γ (°)	95.033(4)
<i>V</i> (Å ³)	3357.4(3)
<i>Z</i>	6
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.467
θ range (°)	1.8–27.9
Measured refls.	72388
Independent refls.	15937
<i>R_{int}</i>	0.069
<i>S</i>	0.90
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.039/0.100
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.25/-0.28
CCDC	

Tablo 4.42: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N4A—H4A···O2B ⁱ	0.86	2.46	3.306 (3)	169
N4C—H4C···O2A	0.86	2.28	3.125 (3)	167
N4B—H4B···O3C ⁱⁱ	0.86	2.64	3.453 (3)	157
C22A—H22C···O3C ⁱⁱⁱ	0.96	2.54	3.400 (4)	150
C14B—H14B···O3C ⁱⁱ	0.93	2.54	3.368 (4)	148
C20B—H20B···O2B ^{iv}	0.93	2.55	3.339 (3)	143
C17C—H17C···O2A ^v	0.93	2.53	3.301 (4)	140

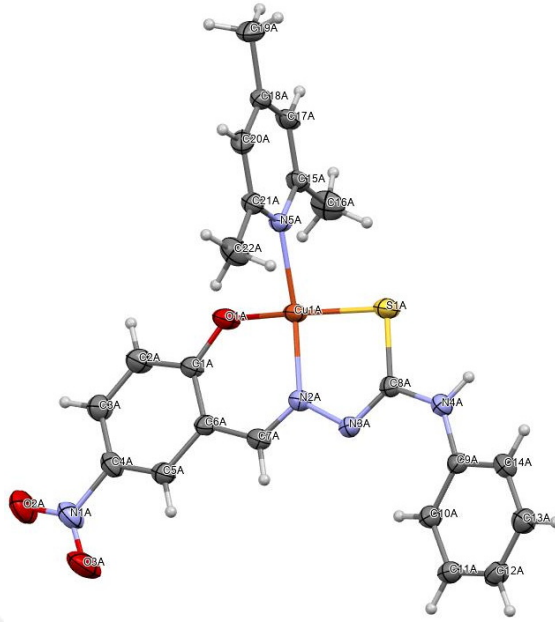
Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+1, -z+2$; (ii) $-x+1, -y, -z$; (iii) $x, y+1, z+1$; (iv) $-x, -y, -z+1$; (v) $-x+2, -y+1, -z+1$.



Şekil 4.143: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.13. [CuL7(2,4,6-tmPy)] (K₂₁) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₂₁ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.144: [CuL7(2,4,6-tmPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.43: [CuL7(2,4,6-tmPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₁ CuN ₅ O ₃ S
Formula weight	499.04
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	13.4299(6)
<i>b</i> (Å)	14.4476(6)
<i>c</i> (Å)	23.1608(10)
β (°)	93.3160(10)
<i>V</i> (Å ³)	4486.4(3)
<i>Z</i>	8
<i>D</i> _c (g cm ⁻³)	1.478
θ range (°)	1.7–28.5
Measured refls.	110557
Independent refls.	11268
<i>R</i> _{int}	0.091
<i>S</i>	1.08
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.058/0.189
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³)	0.41/-0.75
CCDC	

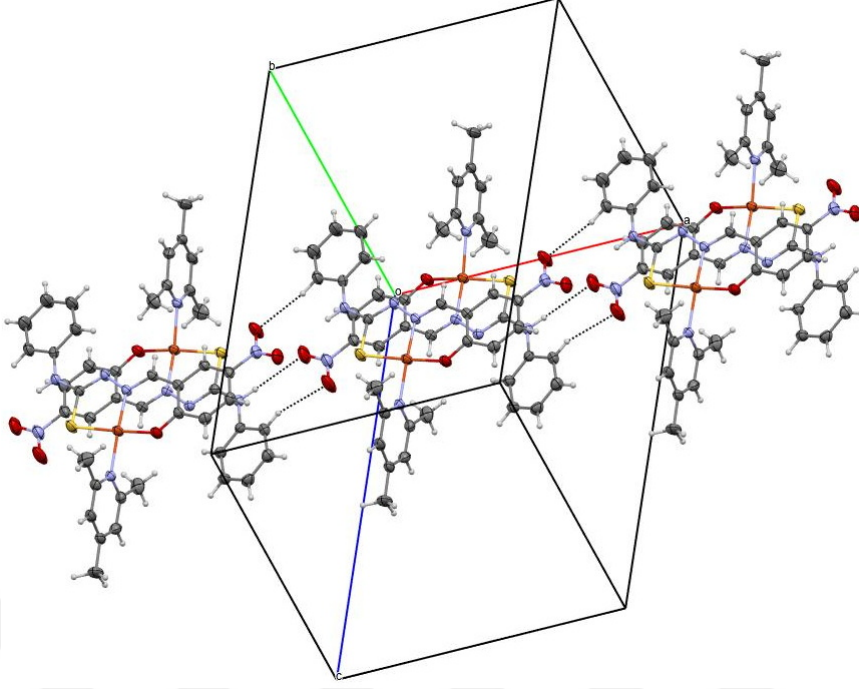
Tablo 4.44: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açılıarı (Å, °).

Cu1A—O1A	1.925 (3)	Cu1B—O1B	1.922 (3)
Cu1A—N2A	1.937 (3)	Cu1B—N2B	1.946 (3)
Cu1A—N5A	2.018 (3)	Cu1B—N5B	2.013 (3)
Cu1A—S1A	2.2411 (12)	Cu1B—S1B	2.2348 (13)
O1A—Cu1A—N2A	93.92 (12)	O1B—Cu1B—N2B	93.87 (12)
O1A—Cu1A—N5A	90.80 (12)	O1B—Cu1B—N5B	88.94 (12)
N2A—Cu1A—N5A	163.36 (14)	N2B—Cu1B—N5B	169.53 (14)
O1A—Cu1A—S1A	168.05 (11)	O1B—Cu1B—S1B	175.18 (11)
N2A—Cu1A—S1A	85.94 (10)	N2B—Cu1B—S1B	85.50 (10)
N5A—Cu1A—S1A	92.70 (9)	N5B—Cu1B—S1B	92.52 (9)

Tablo 4.45: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N4A—H4A···O2A ⁱ	0.86	2.59	3.452 (5)	177
C14B—H14B···O3B ⁱⁱ	0.93	2.58	3.492 (6)	167
C14A—H14A···O3A ⁱ	0.93	2.57	3.431 (5)	154

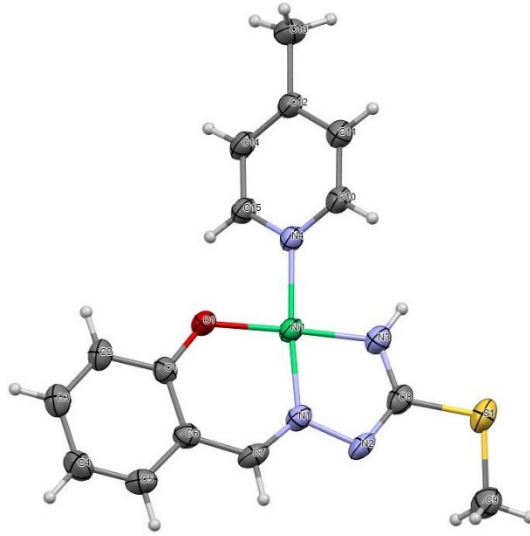
Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $x-1, y, z$.



Şekil 4.145: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.14. [NiL8(4-mPy)] (K₂₂) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₂₅ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



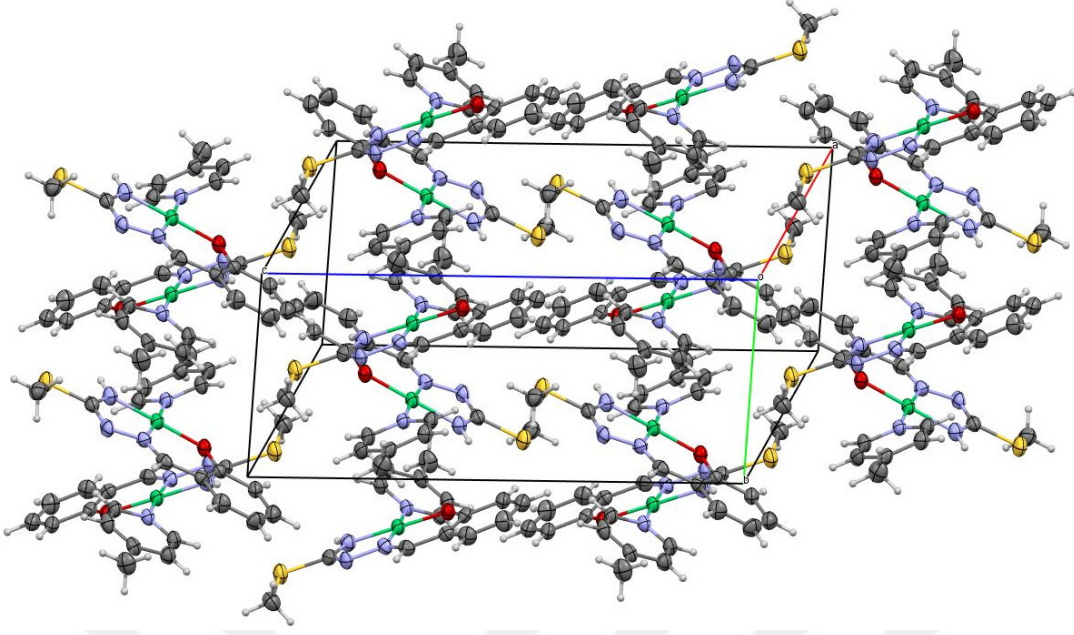
Şekil 4.146: [NiL10(4-mPy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.46: [NiL8(4-mPy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ NiOS
Formula weight	359.09
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.8072(14)
<i>b</i> (Å)	7.5504(9)
<i>c</i> (Å)	17.203(2)
β (°)	108.940(9)
<i>V</i> (Å ³)	1573.4(3)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.516
θ range (°)	2.5–27.8
Measured refls.	12321
Independent refls.	3678
<i>R_{int}</i>	0.163
<i>S</i>	0.98
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.072/0.190
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	0.66/-0.68
CCDC	

Tablo 4.47: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

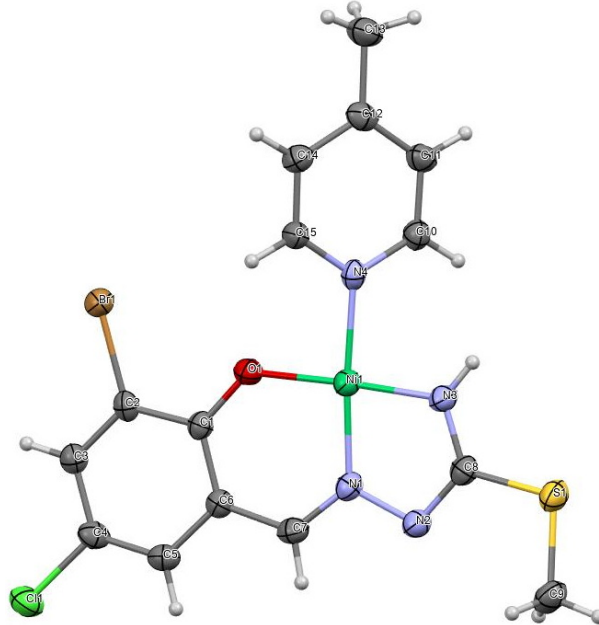
Ni1—N3	1.845 (6)	Ni1—O1	1.853 (4)
Ni1—N1	1.847 (5)	Ni1—N4	1.922 (5)
N3—Ni1—N1	81.8 (3)	N3—Ni1—N4	92.9 (2)
N3—Ni1—O1	178.0 (2)	N1—Ni1—N4	174.6 (2)
N1—Ni1—O1	96.2 (2)	O1—Ni1—N4	89.1 (2)



Şekil 4.147: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.15. [NiL10(4-mPy)] (K₂₆) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₂₉ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.148: [NiL10(4-mPy)] 'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.48: Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₄ BrClN ₄ NiOS
Formula weight	472.43
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	13.7751(14)
<i>b</i> (Å)	7.4042(8)
<i>c</i> (Å)	17.728(2)
β (°)	101.083(9)
<i>V</i> (Å ³)	1774.4(3)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _c (g cm ⁻³)	1.768
θ range (°)	2.3–28.0
Measured refls.	12629
Independent refls.	4198
<i>R</i> _{int}	0.120
<i>S</i>	0.89
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.053/0.123
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.73/-0.47
CCDC	

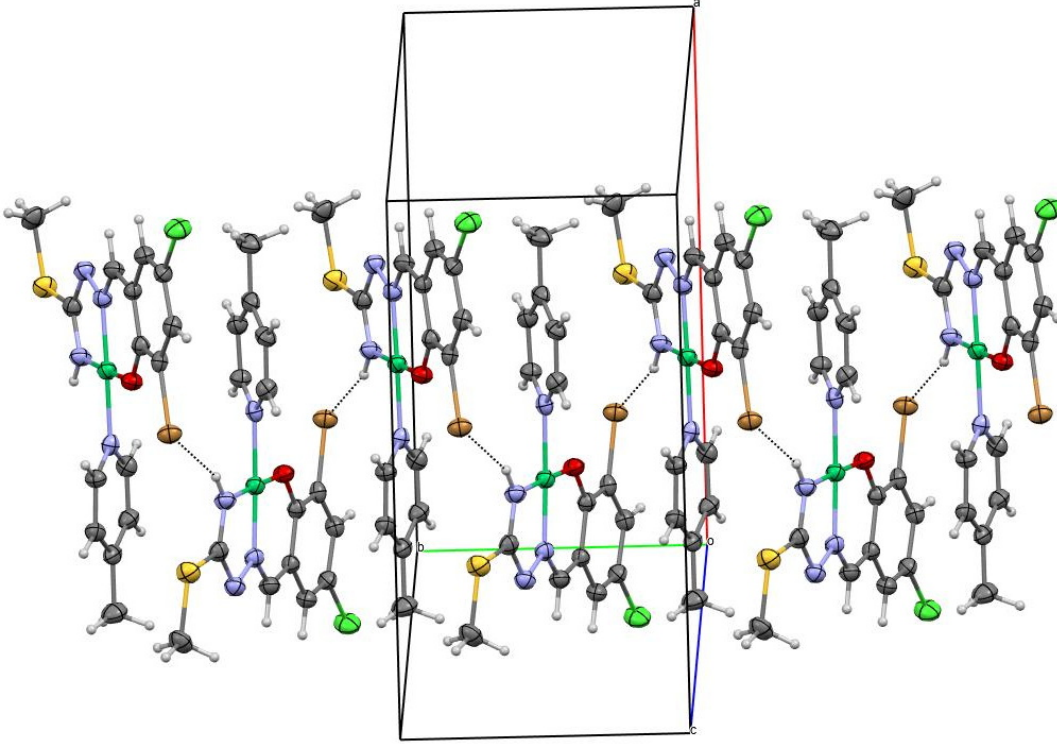
Tablo 4.49: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Ni1—N3	1.828 (5)	Ni1—O1	1.843 (4)
Ni1—N1	1.841 (5)	Ni1—N4	1.922 (5)
N3—Ni1—N1	81.7 (2)	N3—Ni1—N4	93.4 (2)
N3—Ni1—O1	177.0 (2)	N1—Ni1—N4	175.1 (2)
N1—Ni1—O1	95.9 (2)	O1—Ni1—N4	89.03 (18)

Tablo 4.50: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N3—H3···Br1 ⁱ	0.86	2.78	3.587 (5)	158

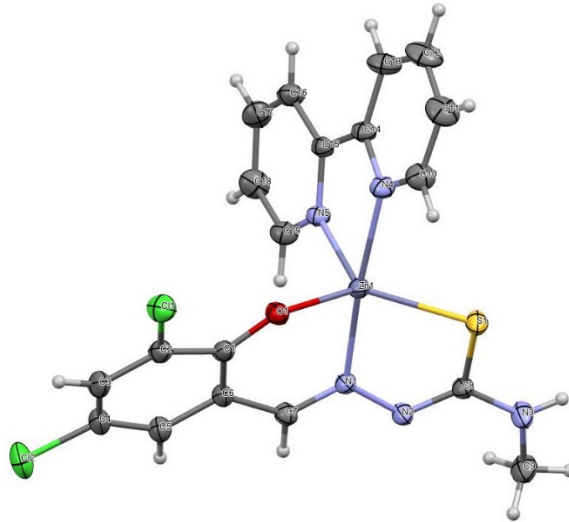
Symmetry codes: (i) $-x+1, y+1/2, -z+3/2$.



Şekil 4.149: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.7.16. [ZnL12(bpy)] (K₃₁) Kompleksine Ait Kristalografik Veriler:

K₃₅ kompleksine ait ORTEP diyagramı, supramoleküler dizilim görüntüsü, kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri, seçilen bağ uzaklıkları ve açıları (Å, °) ve hidrojen bağı parametreleri listelenmiştir.



Şekil 4.150: [ZnL12(bpy)]'e Ait ORTEP Diyagramı.

Tablo 4.51: [ZnL12(bpy)] Kompleksine Ait Kristal Verileri ve Yapı İyileştirme Parametreleri.

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ OSZn
Formula weight	497.69
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
<i>a</i> (Å)	21.550(3)
<i>b</i> (Å)	16.322(2)
<i>c</i> (Å)	12.7961(15)
β (°)	110.867(4)
<i>V</i> (Å ³)	4205.7(9)
<i>Z</i>	8
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.572
θ range (°)	1.6-27.5
Measured refls.	46587
Independent refls.	4839
<i>R_{int}</i>	0.052
<i>S</i>	1.12
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.036/0.112
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³)	0.59/-0.50
CCDC	

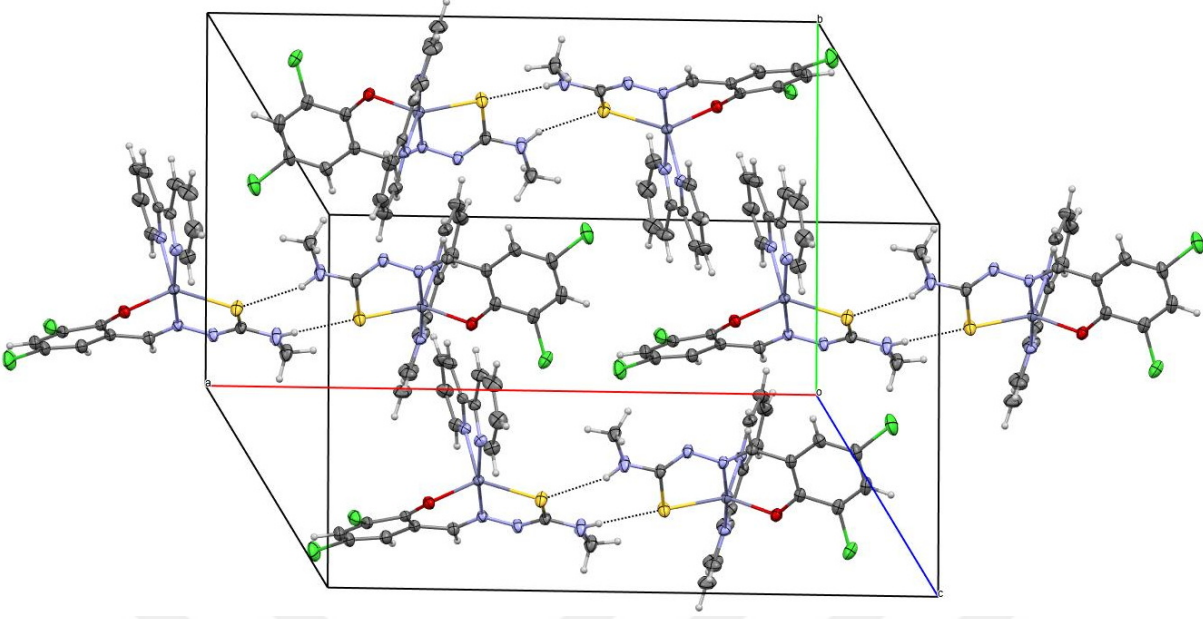
Tablo 4.52: Seçili Bağ Uzunlukları ve Bağ Açıları (Å, °).

Zn1—O1	1.9631 (19)	Zn1—N1	2.113 (2)
Zn1—N5	2.090 (2)	Zn1—N4	2.178 (2)
Zn1—S1	2.3351 (9)		
O1—Zn1—N5	103.83 (9)	N1—Zn1—N4	173.59 (9)
O1—Zn1—N1	88.61 (8)	O1—Zn1—S1	135.17 (7)
N5—Zn1—N1	101.17 (9)	N5—Zn1—S1	120.95 (7)
O1—Zn1—N4	97.80 (9)	N1—Zn1—S1	81.43 (7)
N5—Zn1—N4	77.23 (9)	N4—Zn1—S1	94.02 (7)

Tablo 4.53: Hidrojen Bağ Parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N3—H3···S1 ⁱ	0.86	2.55	3.376 (3)	162

Symmetry codes: (i) $-x, y, -z+3/2$.



Şekil 4.151: Kompleksin Birim Hücre Görüntüsü.

4.8. SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Antikanser aktiviteler, MTT yöntemi kullanılarak insan kronik miyeloid lösemi (K562), insan akut monositik lösemi (THP-1), insan metastatik meme kanseri (MDA-MB-231), insan kolon kanseri (HCT-116) ve insan sağlıklı endotel (HUVEC) hücre hatları üzerinde test edilmiştir. Ligand ve komplekslerin antikanser aktivitelerini değerlendirmek için 1, 5, 10, 25 ve 50 μM 'lık dozlar kullanılmıştır. MTT testi sonucu elde edilen IC50 değerleri tabloda görülmektedir.

Tablo 4.54: Ligandlar İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (μM).

Bileşikler	K562	THP-1	MDA-MB-		
			231	HCT116	HUVEC
H ₂ L1	7.0	6.08	27.7	32.5	>50
H ₂ L2	>50	>50	>50	>50	>50
H ₂ L3	>50	>50	>50	>50	>50
H ₂ L4	>50	>50	>50	>50	>50
H ₂ L5	8.74	7.46	17.3	5.3	12.5
H ₂ L6	>50	>50	7.7	6.79	11.9
H ₂ L7	8.2	8.3	10.2	13.8	16
H ₂ L8	11.6	>50	>50	>50	>50

Tablo 4.54 (Devam): Ligandlar İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (μM).

Bileşikler	K562	THP-1	MDA-MB-231	HCT116	HUVEC
H₂L9	>50	>50	9.1	>50	>50
H₂L10	7.3	11.8	27.9	27.3	>50
H₂L11	>50	>50	>50	>50	>50
H₂L12	>50	>50	>50	>50	>50
Cisplatin	6.7	3.96	4.11	8.8	5.95

Tablo 4.55: Kompleksler İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (μM).

Bileşikler	K562	THP-1	MDA-MB-231	HCT116	HUVEC
K₁	3.05	10.7	21.6	22.9	27.7
K₂	18.7	14.4	9.17	26.8	13
K₃	14.2	13.7	18.2	27.4	25.8
K₄	>50	>50	>50	>50	>50
K₅	2.61	1.93	1.83	1.75	6.19
K₆	>50	>50	>50	>50	>50
K₇	0.75	0.73	3.37	13.5	27.1
K₈	0.06	0.51	0.75	0.14	0.5
K₉	27.9	27.8	27.8	23.5	24.8
K₁₀	4.76	4.28	2.92	1.98	3.19
K₁₁	>50	>50	>50	>50	27.8
K₁₂	1.76	5.6	5.6	2.8	5.5
K₁₃	9.34	3.73	5.60	12.2	25.2
K₁₄	3.32	8.4	>50	>50	>50
K₁₅	7.64	26.3	27.4	28.4	27.1
K₁₆	>50	>50	>50	>50	>50
K₁₇	19.3	12.8	16.4	26.3	>50
K₁₈	1.34	1.8	1.61	1.19	1.6
K₁₉	>50	>50	26.9	>50	25.3
K₂₀	9.3	10.6	11.4	17.6	13.4

Tablo 4.55 (Devam): Kompleksler İçin Hesaplanan IC50 Değerleri (μM).

Bileşikler	K562	THP-1	MDA-MB-231	HCT116	HUVEC
K₂₁	1.8	3.8	2.7	2.6	8
K₂₂	12	10	16.4	17.4	21
K₂₃	3.43	3.53	1.38	5.16	5.30
K₂₄	10.3	8.6	8.05	>50	>50
K₂₅	1.80	1.80	1.17	1.32	3.19
K₂₆	12.5	13.5	28	11.3	16.5
K₂₇	1.66	1.80	0.81	0.88	1.63
K₂₈	1.31	1.29	0.1	2.09	2.89
K₂₉	9.05	9.37	5.62	6.66	12.4
K₃₀	13.3	8.97	5.88	6.1	5.85
K₃₁	28.1	12.4	5.23	11.6	11.2
Cisplatin	6.7	3.96	4.11	8.8	5.95

4.9. ANTiOKSiDAN AKTiViTE ÇALIşMALARi

4.9.1. CUPRAC YÖNTEMİ İLE TROLOKSA EŞDEĞER ANTiOKSiDAN KAPASİTE BELİRLENMESİ

Bileşiklerin toplam antioksidan kapasiteleri, standart referans bileşik olarak Trolox'a karşı CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Analiz için ligand ve komplekslerin 5, 10, 15, 20 ve 25 µM'lık çözeltileri kullanılmış, doğrusal kalibrasyon eğrisinin eğimi, molar absorpsiyon katsayısını (ϵ) hesaplamak için kullanılmıştır. Trolox'un molar absorptivitesi, $\epsilon(\text{Trolox})$, $1,58 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Ligand ve komplekslerin TEAC değerleri Tablo 4.54 ve Tablo 4.55'te verilmiştir.

Tablo 4.56: Ligandların TEAC Değerleri.

Bileşik	Çalışma Aralığı	Kalibrasyon Denklemi	Korelasyon Katsayısı (R^2)	TEAC
H ₂ L1	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1,99 \times 10^4 c - 0,0546$	0,997	$1,26 \pm 0,04$
H ₂ L2	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1,90 \times 10^4 c + 0,0120$	0,999	$1,20 \pm 0,03$
H ₂ L3	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1,64 \times 10^4 c + 0,0228$	0,995	$1,04 \pm 0,04$
H ₂ L4	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=4,33 \times 10^4 c - 0,0491$	0,999	$2,74 \pm 0,04$
H ₂ L5	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=3,92 \times 10^4 c + 0,0015$	0,998	$2,48 \pm 0,06$
H ₂ L6	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=3,83 \times 10^4 c - 0,0552$	0,997	$2,42 \pm 0,07$
H ₂ L7	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=4,74 \times 10^4 c - 0,0423$	0,997	$3,00 \pm 0,08$
H ₂ L8	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=1,78 \times 10^4 c - 0,0434$	0,992	$1,13 \pm 0,08$
H ₂ L9	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=3,22 \times 10^4 c - 0,0316$	0,998	$1,99 \pm 0,06$
H ₂ L10	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=2,48 \times 10^4 c - 0,0282$	0,997	$1,57 \pm 0,06$
H ₂ L11	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=2,56 \times 10^4 c - 0,0317$	0,994	$1,62 \pm 0,03$
H ₂ L12	$4,88 \times 10^{-6} - 24,40 \times 10^{-6}$	$A=2,81 \times 10^4 c - 0,0394$	0,995	$1,58 \pm 0,05$

Tablo 4.57: Komplekslerin TEAC Değerleri.

Bileşik	Çalışma Aralığı	Kalibrasyon Denklemi	Korelasyon Katsayısı (R ²)	TEAC
K ₁	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,09x10 ⁴ c + 0.0243	0,997	0,69 ± 0,03
K ₂	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=0,96x10 ⁴ c + 0.1567	0,998	0,60 ± 0,04
K ₃	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=0,92x10 ⁴ c + 0.1735	0,975	0,58 ± 0,09
K ₄	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=2,26x10 ⁴ c – 0,0291	0,997	1,43 ± 0,05
K ₅	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=5,33x10 ⁴ c – 0,1038	0,994	3,37 ± 0,08
K ₆	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=0,48x10 ⁴ c + 0,0385	0,999	0,36 ± 0,04
K ₇	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,25x10 ⁴ c + 0,0427	0,990	0,79 ± 0,08
K ₈	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,84x10 ⁴ c – 0,0103	0,998	1,16 ± 0,03
K ₉	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,93x10 ⁴ c + 0,0100	0,995	1,22 ± 0,06
K ₁₀	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=4,04x10 ⁴ c – 0,0090	0,998	2,55 ± 0,04
K ₁₁	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=4,33x10 ⁴ c – 0,0565	0,992	2,74 ± 0,07
K ₁₂	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=6,20x10 ⁴ c – 0,0116	0,990	3,92 ± 0,05
K ₁₃	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,20x10 ⁴ c + 0,0539	0,986	0,76 ± 0,09
K ₁₄	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,27x10 ⁴ c – 0,0096	0,996	0,80 ± 0,05
K ₁₅	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,21x10 ⁴ c + 0,0121	0,996	0,77 ± 0,04
K ₁₆	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,45x10 ⁴ c + 0,0710	0,983	0,91 ± 0,04

Tablo 4.55 (Devam): Komplekslerin TEAC Değerleri.

Bileşik	Çalışma Aralığı	Kalibrasyon Denklemi	Korelasyon Katsayısı (R ²)	TEAC
K ₁₇	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,70x10 ⁴ c – 0.0212	0,996	1,08 ± 0,03
K ₁₈	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,88x10 ⁴ c – 0.0282	0,998	2,45 ± 0,06
K ₁₉	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=2,01x10 ⁴ c + 0.0097	0,998	1,27 ± 0,04
K ₂₀	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,56x10 ⁴ c – 0,0895	0,997	2,25 ± 0,06
K ₂₁	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=5,23x10 ⁴ c + 0,0113	0,997	3,31 ± 0,07
K ₂₂	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,46x10 ⁴ c + 0,0204	0,994	0,92 ± 0,06
K ₂₃	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,09x10 ⁴ c – 0,0077	0,982	1,95 ± 0,04
K ₂₄	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,54x10 ⁴ c – 0,0274	0,998	0,97 ± 0,03
K ₂₅	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,60x10 ⁴ c – 0,0906	0,993	2,28 ± 0,05
K ₂₆	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=1,42x10 ⁴ c – 0,0253	0,992	0,90 ± 0,04
K ₂₇	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=2,48x10 ⁴ c – 0,0532	0,993	1,57 ± 0,04
K ₂₈	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,89x10 ⁴ c – 0.0341	0,998	2,46 ± 0,03
K ₂₉	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,96x10 ⁴ c – 0.0990	0,995	2,51 ± 0,04
K ₃₀	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,10x10 ⁴ c – 0,0438	0,998	1,96 ± 0,07
K ₃₁	4,88 x 10 ⁻⁶ – 24,40 x 10 ⁻⁶	A=3,65x10 ⁴ c + 0,0133	0,993	2,31 ± 0,08

4.9.2. DPPH YÖNTEMİ İLE SERBEST RADİKAL SÜPÜRME AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Bileşiklerin serbest radikal süpürme yetenekleri, DPPH serbest radikal süpürme testi ile ölçüldü. Deneysel sonuçlar % süpürme aktivitesi ve IC₅₀ değerleri (DPPH radikalının %50'sini inhibe eden konsantrasyon) olarak Tablo 4.56 ve Tablo 4.57'de verilmiştir.

Tablo 4.58: Ligandların %Radikal Süpürme Değerleri.

Bileşik	5 µM	10 µM	15 µM	20 µM	25 µM	IC ₅₀ (µM)
H₂L1	%9,28	%11.11	%14.98	%18.91	%21.33	>25
H₂L2	%4.50	%8.86	%11.73	%14.48	%16.22	>25
H₂L3	%4.06	%7.53	%10.12	%11.19	%11.94	>25
H₂L4	%16.18	%28.52	%39.43	%45.81	%53.26	>25
H₂L5	%48.73	%66.50	%78.58	%85.67	%87.37	10.26
H₂L6	%30.13	%53.73	%68.34	%83.26	%99.98	9.95
H₂L7	%29.36	%50.00	%60.23	%78.82	%86.49	14.34
H₂L8	%10,28	%14.44	%16.37	%20.25	%21.87	>25
H₂L9	%2.56	%4.45	%8.52	%10.65	%11.38	>25
H₂L10	-	-	%4.12	%4.36	%4.48	>25
H₂L11	%7.25	%14.04	%19.75	%24.35	%28.77	>25
H₂L12	-	-	-	%3.28	%4.98	>25

Tablo 4.59: Komplekslerin %Radikal Süpürme Değerleri.

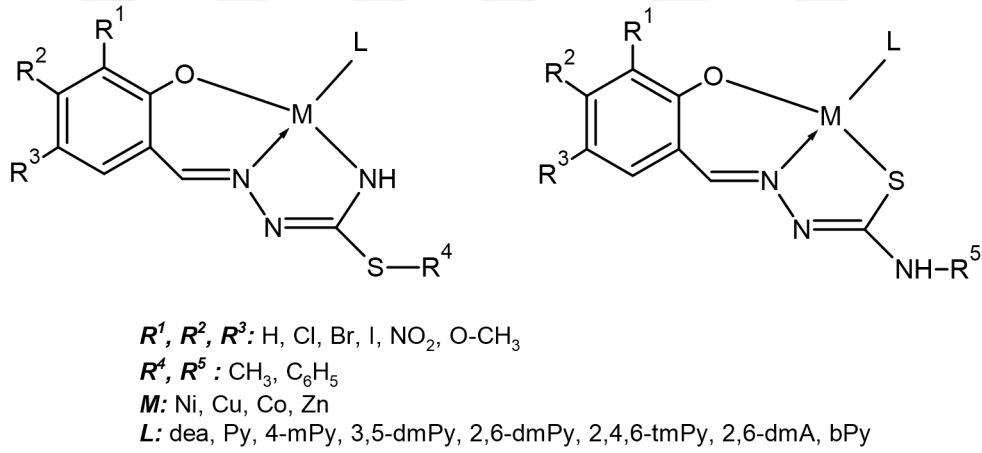
Bileşik	5 µM	10 µM	15 µM	20 µM	25 µM	IC ₅₀ (µM)
K ₁	%3,28	%5,57	%5,93	%7,16	%9,88	>25
K ₂	%2,84	%5,24	%7,73	%8,41	%10,33	>25
K ₃	-	%3,12	%4,64	%7,75	%7,98	>25
K ₄	%3,87	%5,94	%9,98	%12,08	%13,54	>25
K ₅	%2,88	%5,04	%8,90	%11,63	%12,57	>25
K ₆	-	-	-	-	-	-
K ₇	%2,98	%5,03	%7,22	%7,99	%9,03	>25
K ₈	%3,99	%7,23	%9,87	%10,78	%12,12	>25
K ₉	%15,25	%19,88	%27,32	%33,18	%39,42	>25
K ₁₀	%19,78	%24,77	%32,56	%39,13	%45,26	>25
K ₁₁	%37,63	%47,82	%59,22	%63,72	%66,87	11,60
K ₁₂	%40,40	%62,69	%70,20	%73,14	%79,71	6,45
K ₁₃	%5,13	%8,32	%10,03	%11,72	%15,22	>25
K ₁₄	-	%1,37	%3,52	%4,77	%6,69	>25
K ₁₅	%3,91	%6,66	%8,56	%9,19	%10,05	>25
K ₁₆	-	-	%3,12	%4,88	%5,39	>25
K ₁₇	%5,86	%8,98	%11,55	%12,79	%14,12	>25
K ₁₈	%7,63	%9,52	%12,48	%13,41	%18,72	>25
K ₁₉	%3,13	%4,27	%5,32	%5,66	%6,75	>25
K ₂₀	%4,86	%6,79	%9,56	%10,32	%10,99	>25
K ₂₁	%6,88	%7,89	%9,25	%12,35	%13,88	>25
K ₂₂	%4,17	%6,12	%7,66	%8,25	%8,99	>25
K ₂₃	%6,93	%10,44	%12,33	%14,06	%15,32	>25

Tablo 4.57 (Devam): Komplekslerin %Radikal Süpürme Değerleri.

Bileşik	5 µM	10 µM	15 µM	20 µM	25 µM	IC ₅₀ (µM)
K₂₄	-	-	-	-	-	-
K₂₅	%2,34	%4,77	%5,54	%6,66	%8,17	>25
K₂₆	%5,56	%7,33	%8,22	%10,23	%11,23	>25
K₂₇	-	%4,62	%6,73	%8,80	%9,67	>25
K₂₈	%9,63	%11,56	%15,32	%18,85	%19,99	>25
K₂₉	%11,52	%17,44	%24,19	%29,63	%35,52	>25
K₃₀	%9,56	%20,12	%33,14	%52,69	%66,85	20,67
K₃₁	%10,02	%16,14	%27,45	%33,63	%42,39	>25

5. TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında farklı gruplar ile sübstitüe edilmiş salisilaldehit türevi N-metil, N-fenil ve S-metil tiyosemikarbazon bileşiklerinin birincil ligand olarak kullanılması ile 31 adet nikel(II), bakır(II), çinko(II) ve kobalt(II) karışık-ligand geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 5.1). Komplekslerin sentezinde ikincil ligand olarak dietanolamin, piridin, 4-metilpiridin, 3,5-dimetilpiridin, 2,6-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 2,6-dimetilanilin, 2,2-bipiridin bileşikleri kullanılmış olup, yapısal karakterizasyonları elementel analiz, UV-görünür bölge spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi, ¹H-NMR spektroskopisi, ESI-MS kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 16 adet kompleksin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır. Kompleks sentezinde kullanılan yöntem ve malzemeler bölüm 3'te, karakterizasyon çalışmalarında kullanılan veriler ve spektrumlar bölüm 4'de ayrıntılı olarak listelenmiştir.



Şekil 5.1: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Genel Gösterimi.

Çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazon ligandları ve geçiş metal kompleksleri, antikanser ve antioksidan aktiviteleri açısından detaylı bir şekilde incelenmiştir. Antikanser aktiviteler, MTT yöntemi kullanılarak insan kronik miyeloid lösemi (K562), insan akut monositik lösemi (THP-1), insan metastatik meme kanseri (MDA-MB-231), insan kolon kanseri (HCT-116) ve insan sağlıklı endotel (HUVEC) hücre hatları üzerinde test edilmiştir. Ligand ve komplekslerin antikanser aktivitelerini değerlendirmek için 1, 5, 10, 25 ve 50 µM'lık dozlar kullanılmıştır. MTT yöntemi kullanılarak yapılan hücre canlılık testlerinde, her bir bileşiğin IC₅₀ (hücre

popülasyonunun %50'sini öldüren doz) değerleri hesaplanmıştır. Bu doz aralığı, bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve etkili konsantrasyonları belirlemek amacıyla seçilmiştir. Elde edilen IC50 değerleri, bileşiklerin antikanser potansiyelini ve doz-cevap ilişkisini ortaya koymuştur.

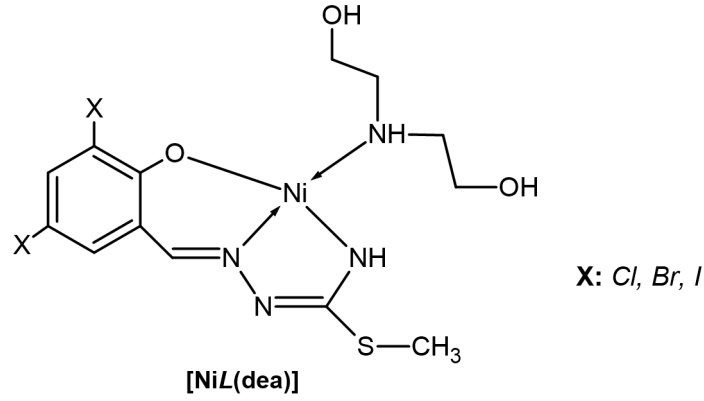
Bileşiklerin toplam antioksidan kapasiteleri (TEAC), standart referans bileşik olarak troloks kullanılarak CUPRAC yöntemi ile belirlenmiştir. Analiz için ligand ve komplekslerin 5, 10, 15, 20 ve 25 μM 'lık çözeltileri kullanılmış, bileşiklerin konsantrasyonu ile artan absorbans değerleri, Cu^{2+} - Cu^+ indirgenmesini göstermiştir. Lineer kalibrasyon eğrisinin eğimi, molar absorpsiyon katsayısını (ϵ) hesaplamak için kullanılmıştır.

Bileşiklerin serbest radikal süpürme aktiviteleri (FRS), standart bileşik olarak troloks ve askorbik asit kullanılarak DPPH yöntemi ile belirlenmiştir. Analiz için ligand ve komplekslerin 5, 10, 15, 20 ve 25 μM 'lık çözeltileri kullanılmış, DPPH radikal çözeltisinin rengindeki azalmanın şiddeti ölçülerek konsantrasyona bağlı %FRS değerleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin DPPH serbest radikallerinin %50'sini süpürmesi için gereken konsantrasyonlar (IC50) hesaplanmış, bu sonuçlar bileşiğin antioksidan özelliğini değerlendirmede kullanılmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen kompleksler, yapı-aktivite ilişkisi kurulması amacıyla içerdikleri ikincil ligandlar, kullanılan tiyosemikarbazon ligandlarına bağlı olan sübstitüentler ve merkez metal atomlarına göre gruplandırılmıştır. Bu doğrultuda, aşağıda 8 ayrı gruba ait detaylı yapı analizi ve biyolojik aktivite değerlendirmesi bulunmaktadır.

5.1. [NiL(dea)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

3,5-dihalojenosüstitüe-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak dietanolamin varlığında, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzu ile reaksiyonundan [NiL(dea)] kompleksleri (K_1 , K_2 , K_3) sentezlendi (Şekil 5.2). Sentez için öncelikle 3,5-dikloro, 3,5-dibromo ve 3,5-diiyodosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandları literatür metodu kullanılarak hazırlandı (Yamazaki, 1975). Tüm ligandlar yüksek verimle (>%90) elde edildi, erime noktaları belirlendi.



Şekil 5.2: [NiL(dea)] Yapısının Genel Formülü.

Ligandların oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. IR spektrumları benzer karakter sergiledi ve 3460 cm^{-1} civarında $\nu(\text{OH})$ gerilmesi, 3280 ve 3230 cm^{-1} civarında simetrik ve asimetrik $\nu(\text{NH}_2)$ gerilmesi, 1630 cm^{-1} civarında $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesi ve 1610 ve 1590 cm^{-1} civarında $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar görüldü. Tiyosemikarbazon ligandlarının $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler $218 - 350\text{ nm}$ aralığında kaydedildi. Tüm ligandların aynı karakterde elektronik spektrumlarına sahip olduğu görüldü. $\text{H}_2\text{L1}$, $\text{H}_2\text{L2}$ ve $\text{H}_2\text{L3}$ ligandlarına ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında -OH protonlarına ait cis/trans izomer pikleri sırasıyla 12.59 ve 11.81 ; 12.58 ve 10.76 ; 12.79 ve 12.19 ppm 'de, NH_2 grubuna ait cis/trans izomer pikler sırasıyla 7.20 ; 8.15 ve 7.35 ve 8.34 ve 7.18 ppm 'de, imin grubuna ait syn/anti izomer pikleri 8.45 , 8.35 ; 8.56 , 8.35 ve 9.88 , 8.24 ppm 'de gözlemlendi. Aromatik halkaya ait pikler $7.94-7.51$ aralığında gözlenirken, S-CH_3 grubuna ait cis/trans izomer pikleri $2.60-2.37$ aralığında kaydedildi (Yamazaki, 1975; Bal-Demirci vd., 2015). Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapılar uyumludur.

Hazırlanan 3,5-dihalojeno-S-metil isotiyosemikarbazon liganlarının, ikincil ligand olarak dietanolamin kullanılarak nikel(II) tuzu ile metanollü ortamda reflüks edilmesi sonucunda [NiL(dea)] genel formülüne sahip 3 adet kompleks ($\text{K}_1, \text{K}_2, \text{K}_3$) iyi bir verimle ($>70\%$) sentezlendi.

Tüm ürünler kırmızı renk olarak elde edildi ve erime noktaları yüksekti ($>240^\circ\text{C}$). K_1 kompleksine ait kristal metanollü reaksiyon ortamından elde edilirken, K_2 kompleksinin kristali toz ürünün $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (2:1) içerisinde yeniden kristallendirilmesi ile elde edildi. K_3 kompleksine ait kristal ise, elde edilemedi. Kompleksler DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde çok iyi, alkollerde iyi çözünürken, suda

çözünürlük göstermemektedir. Kristal yapıda olmayan K₃ yapısının çözünürlüğü, K₁ ve K₂'ye göre daha düşüktür.

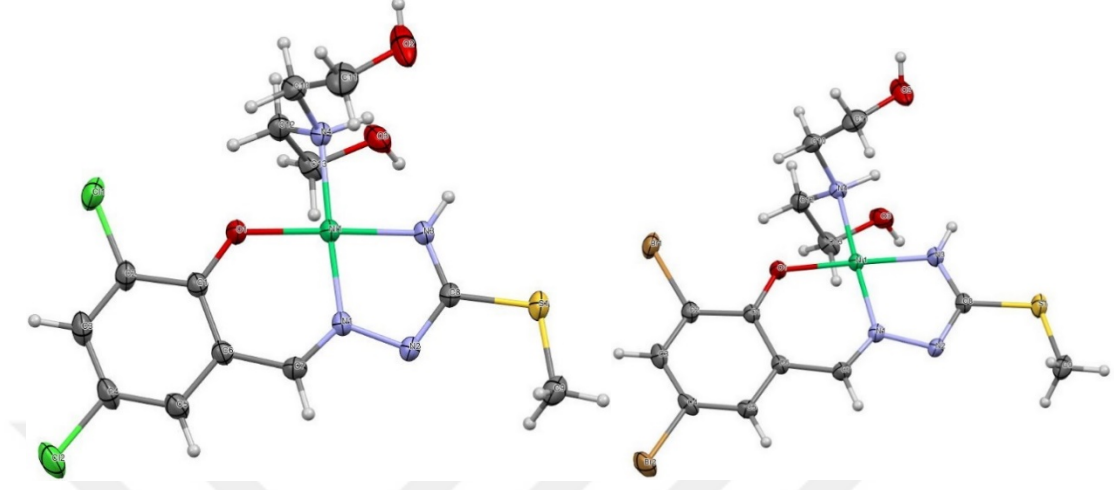
Komplekslerin yapısı spektral yöntemler ile aydınlatıldı. IR spektrumları benzer karakter sergiledi ve 3400-3300 cm⁻¹ aralığında ve 3200 cm⁻¹ civarında biri tiyoamid diğeri dietanolamindeki -NH grubuna ait iki adet $\nu(\text{N-H})$ gerilmesine, 3100 cm⁻¹ civarında dietanolamine ait geniş bir $\nu(\text{OH})$ gerilmesine, 1635-1615 cm⁻¹ aralığında $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ve 1610-1570 cm⁻¹ aralığında $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar görüldü. -NH ve -OH grubuna ait bandlar dietanolaminin kompleksteki varlığını ispatladı.

Komplekslere ait $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 240, 310, 380 ve 400(omuz) nm civarında kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pikler metal koordinasyonu doğruladı. Tüm komplekslerin benzer karakterde elektronik spektrumlarına sahip olduğu görüldü.

Komplekslere ait ¹H-NMR spektrumları benzer yapı sergiledi. CH=N grubuna ait proton sırasıyla 8.00, 7.99 ve 7.91 ppm'de, aromatik halkaya ait protonlar 7.62-7.12 ppm aralığında gözlemlendi. Yapıya koordine olan dietanolamin molekülüne ait -CH₂- protonları 4.99-4.25 ppm aralığında kaydedildi. Biri tiyoamid diğeri dietanolamindeki -NH grubuna ait iki adet -NH protonu K₁, K₂ ve K₃ için sırasıyla, 3.88, 2.95; 3.85, 3.00; 3.52, 2.87 ppm'de, -OH gruplarına ait protonlar ise 2.72, 2.39; 2.81, 2.39; 2.72, 2.37 ppm'de geniş pikler olarak gözlemlendi. İsoyotiyosemikarbazona ait S-CH₃ protonları ise sırasıyla 2.37, 2.37 ve 2.36 ppm'de kaydedildi (Vijayan vd., 2017). Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapılar uyumludur.

Yapısında kloro ve bromo süstitüe salisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon içeren K₁ ve K₂ komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Kompleksler, monoklinik kristal sisteminde *P2₁/c* uzay grubunda kristallendi. Komplekslerde, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal amin azotu üzerinden koordine olurken, dietanolamin molekülü NH grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bir birim hücrede 4 adet molekül bulunduğu görüldü. Bu koordinasyon, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur. K₁ kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,824 Å, Ni—N3: 1,834 Å, Ni—N1: 1,842 Å ve Ni—N4: 1,953 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.76 °, O1—Ni1—N4: 87.35°, O1—Ni1—N1: 95.65°, N3—Ni1—N4: 94.68°, N3—Ni1—N1: 82.34°, N1—Ni1—N4: 174.26° olarak; K₂ kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,830 Å, Ni—N3: 1,844 Å, Ni—N1: 1,855 Å ve Ni—N4: 1,968 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.73 °, O1—Ni1—N4: 87.52°, O1—Ni1—N1: 95.52°, N3—Ni1—N4: 94.65°, N3—Ni1—

N1: 82.37°, N1—Ni1—N4: 174.25° olarak hesaplanmıştır. Kompleksler için bozulma derecesi $\tau = 0.057$ ve 0.056 olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.3: [NiL1(dea)] ve [NiL2(dea)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.

Ligand ve komplekslerin antikanser aktiviteleri K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT-116 ve HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Bileşiklerin IC50 değerleri Tablo 5.1'deki gibidir.

Tablo 5.1: [NiL(dea)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

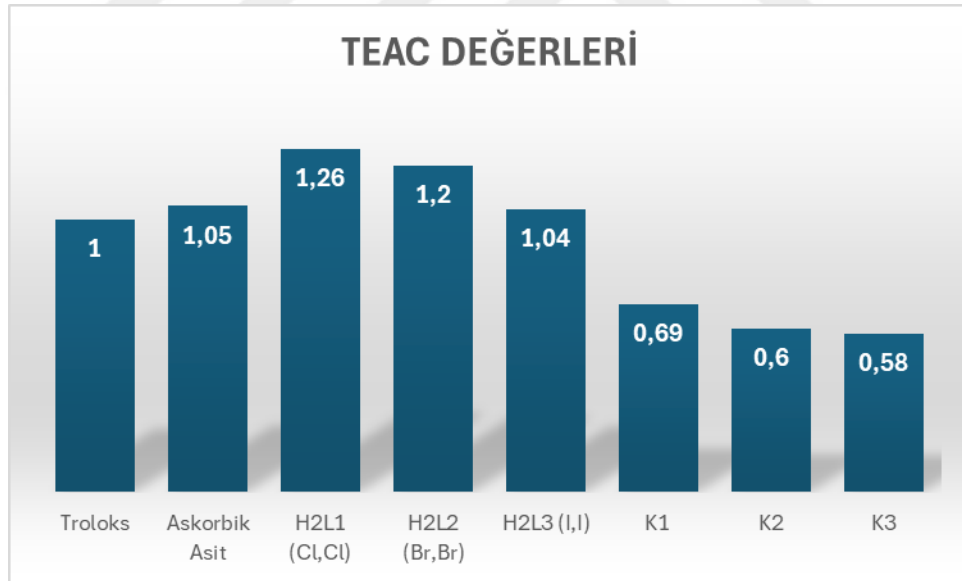
Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H ₂ L1	7.0	6.08	27.7	32.5	>50
H ₂ L2	>50	>50	>50	>50	>50
H ₂ L3	>50	>50	>50	>50	>50
K ₁	3,05	10,7	21,6	22,9	27,7
K ₂	18,7	14,4	9,17	26,8	13
K ₃	14,2	13,7	18,2	27,4	25,8
Cisplatin	6,7	3,96	4,11	8,8	5,95

Sonuçlar değerlendirildiğinde, 3,5-klorosalisilaldehit içeren H₂L1 ligandının, bromo ve iyodo içeren ligandlara göre daha sitotoksik olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu bileşik sağlıklı

hücrelere karşı sitotoksikite göstermeyerek seçici bir davranış sergilemiştir. Kompleksleşmenin ardından elde edilen $[\text{NiL}(\text{dea})]$ yapılarında ise serbest ligandlara kıyasla sitotoksik aktivitenin daha yüksek olduğu ve kompleksleşmenin antikanser aktiviteyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

K562 hücre hattında cisplatinin IC_{50} değeri $6,7 \mu\text{M}$ iken, $\text{H}_2\text{L1}$ ve K_1 bileşiklerinde bu değerler sırasıyla $7,0 \mu\text{M}$ ve $3,05 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Önemli bir bulgu olarak, tüm kompleksler sağlıklı hücrelerde cisplatine kıyasla daha az sitotoksikite göstermiştir. Cisplatinin sağlıklı hücrelerdeki IC_{50} değeri $5,95 \mu\text{M}$ iken, bu değer ligandlarda $>50 \mu\text{M}$; komplekslerde ise sırasıyla $27,7 \mu\text{M}$, $13 \mu\text{M}$ ve $25,8 \mu\text{M}$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, 3,5-klorosalisilaldehit içeren $\text{H}_2\text{L1}$ ligandının ve K_1 kompleksinin seçici ve iyi antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.4'te görülmektedir.



Şekil 5.4: $[\text{NiL}(\text{dea})]$ Komplekslerinin TEAC Değerleri.

Kloro ve bromo sübstitüentleri içeren ligandların TEAC değerleri askorbik asite göre daha yüksek bulunurken, iyodo içeren ligandın antioksidan kapasitesi askorbik asitle aynı hesaplandı. Komplekslerin antioksidan kapasitesi hem ligandlara hem de askorbik asite göre daha düşük bulundu.

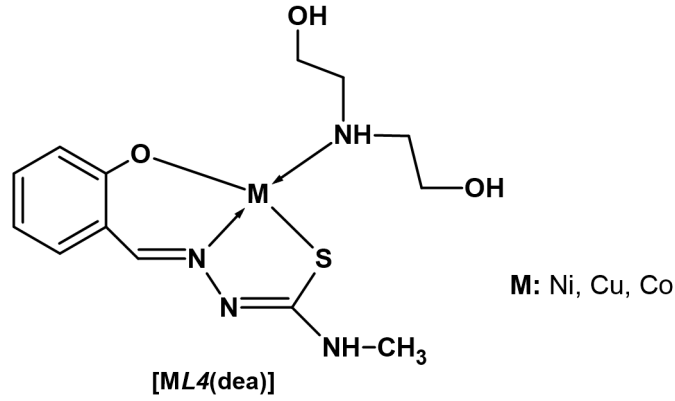
Bileşiklerin %radikal süpürme aktiviteleri (FRS), DPPH yöntemi ile belirlendi ve hem ligandların hem de komplekslerin FRS aktivitelerine ait IC₅₀ değerleri >25µM olarak belirlendi. En yüksek konsantrasyonda (25µM) H₂L1 %21,33, H₂L2 %16,22, H₂L3 %11,94, K₁ %9,88, K₂ %10,30 ve K₃ %7,98 süpürme aktivitesi gösterdi. Kompleksleşmenin ardından hem total antioksidan kapasitede hem de radikal süpürme aktivitesinde genel bir düşüş gözlemlendi.

5.2. [ML4(dea)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Salisilaldehit-N-metil tiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak dietanolamin varlığında, farklı metal tuzları ile reaksiyonundan [ML4(dea)] kompleksleri (K₄, K₅, K₆) sentezlendi (Şekil 5.5). Sentez için öncelikle salisilaldehit-N-metil tiyosemikarbazon ligandı literatür metodu kullanılarak hazırlandı (Andronati vd., 1992). Ligand %94 verimle elde edildi, saflığı erime noktası ile kontrol edildi.

Ligandın oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. IR spektrumunda 3198 cm⁻¹ civarında geniş bir ν(OH) gerilmesi, 3363 ve 3246 cm⁻¹'de ν(N-H) gerilmeleri, 1615 cm⁻¹ civarında δ(N-H) düzlem içi eğilmesi ve 1610 cm⁻¹ civarında ν(C=N) gerilmesine ait bandlar görüldü. Tiyosemikarbazona ait π → π* ve n → π* geçişlerine ait pikler 228 – 330 nm aralığında kaydedildi. Liganda ait ¹H-NMR spektrumlarında OH protonuna ait pik 11.43 ppm'de, NH gruplarına ait pikler sırasıyla 8.94 ve 8.43 ppm'de, imin grubuna ait pik 8.37 ppm'de gözlemlendi. Aromatik halkaya ait pikler 7.95 - 6.83 aralığında gözlenirken, N⁴H-CH₃ grubuna ait pik 3.01 ppm'de kaydedildi (Bal-Demirci vd., 2015). Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapı uyumludur.

Hazırlanan salisilaldehit-N-metil tiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak dietanolamin varlığında, NiCl₂.6H₂O (K₄), CuCl₂.2H₂O (K₅), CoCl₂.6H₂O (K₆) tuzları ile metanollü ortamda reflüks edilmesi sonucunda [ML4(dea)] genel formülüne sahip 3 adet kompleks (K₄, K₅, K₆) sentezlenmiştir.



Şekil 5.5: [ML₄(dea)] Komplekslerinin Genel Yapısı.

Yapısında nikel atomu bulunduran K₄ kompleksi kırmızı, bakır atomu bulunduran K₅ kompleksi yeşil ve kobalt atomu bulunduran K₆ kompleksi siyah renkli olarak elde edildi. Erime noktaları sırasıyla 226, 136 ve 185°C olarak belirlendi. K₅ kompleksine ait kristal metanollü reaksiyon ortamından elde edilirken, K₆ kompleksinin kristali toz ürünün EtOH : DCM (1:1) içerisinde yeniden kristallendirilmesi ile elde edildi. K₄ kompleksine ait kristal ise elde edilemedi. K₄ ve K₅ kompleksleri, DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietiler gibi organik çözücülerde iyi, alkollerde az çözünürken, suda çözünürlük göstermemektedir. K₆ kompleksinin çözünürlüğü ise düşüktür.

Komplekslerin yapıları spektral yöntemler ile aydınlatıldı. IR spektrumları benzer karakter sergiledi. Komplekslerde $\nu(\text{OH})$ gerilmeleri K₄ ve K₆ için sırasıyla 3385, 3410 cm⁻¹'de gözlenirken, K₅ kompleksinde bu gerilme genişleme şeklinde görüldü. K₄ kompleksi 3362 ve 3255; K₅ kompleksi 3353 ve 3160; K₆ kompleksi 3361 ve 3130 cm⁻¹'de biri tiyoamid diğeri dietanolamindeki -NH grubuna ait iki adet $\nu(\text{N-H})$ gerilmesi gösterdi. Bunun yanı sıra, 1635-1591 cm⁻¹ aralığında $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ve 1598-1583 cm⁻¹ aralığında $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar görüldü.

$\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler K₄ kompleksinde 224.5, 241, 300.5, 373 ve 390 nm; K₅ kompleksinde 237.5, 295.5, 374.5 ve 387.5 nm; K₆ kompleksinde ise 247.5, 300.5, 384.5 ve 416 nm'de kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pikler metal koordinasyonunu doğruladı. Farklı metaller kullanılarak elde edilen komplekslerin farklı elektronik spektrumlar gösterdiği görüldü.

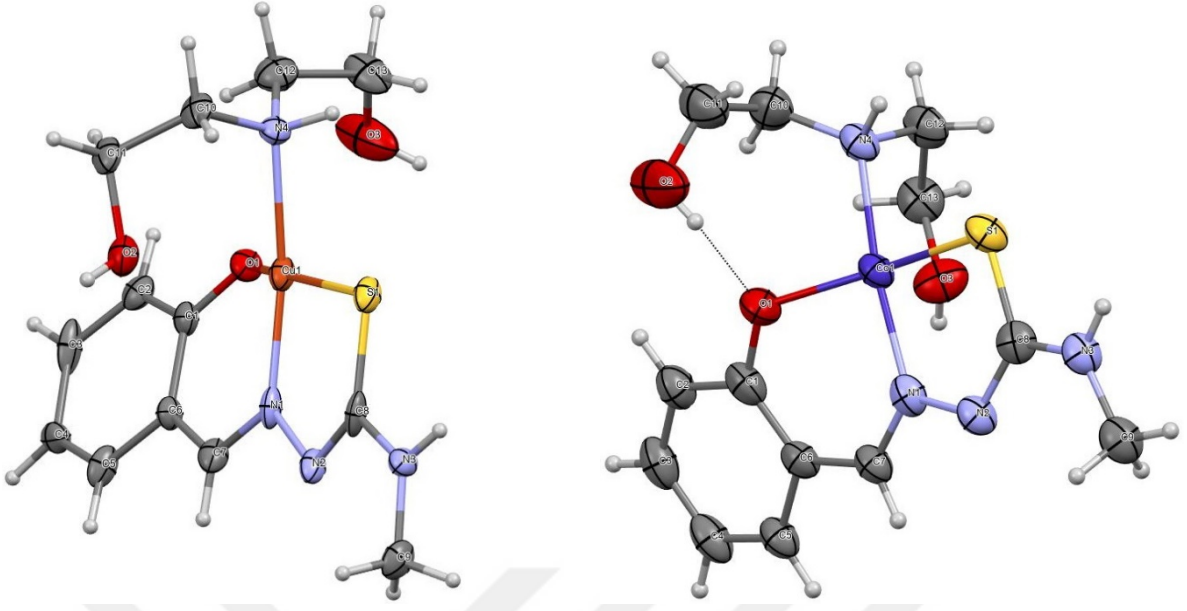
K₄'e ait ¹H-NMR spektrumunda CH=N grubuna ait proton 7.92 ppm'de, aromatik halkaya ait protonlar 7.05-6.28 ppm aralığında gözlemlendi. Yapıya koordine olan dietanolamin molekülüne

ait -CH₂- protonları 4.93-3.49 ppm aralığında, -OH gruplarına ait protonlar ise 2.66 ve 2.30 ppm'de geniş pikler olarak kaydedildi. Biri tiyoamid diğeri dietanolamindeki -NH grubuna ait iki adet -NH protonu 6.92 ve 4.62 ppm'de gözlemlendi. NH-CH₃ protonları ise 2.91 ppm'de kaydedildi.

K₅ kompleksinin ESI-MS spektrumunda, molekül kütlelerine karşılık gelen [M]⁺, [M-H]⁺, [M-3H]⁺ ve [M-5H]⁺ yapılarının pikleri sırasıyla %5,83 (375,4), %32,85 (374,4), %100 (372,4) ve %93,68 (370,4) bağıl bollukta kaydedildi. Spektrumda %69,36 bağıl bollukla gözlenen *m/z* 714,4 ve %67,88 bağıl bollukla gözlenen *m/z* 716,4 piki ise [M+(M-dea+MeOH+2H₂O)]⁺ ve [M+(M-dea+MeOH+2H₂O+2H)]⁺ yapısına karşılık gelmektedir. K₆'nın kütle spektrumunda ise yüksek bollukta iki adet pik görüldü. Molekülün mol kütlelerine denk gelen [M+H]⁺ piki (372,7) %100 bağıl bollukta gözlenirken, yapıya dietanolamin yerine metanolün bağlı olduğu [M-dea+MeOH]⁺ (297,5) piki %29,09 bollukta elde edildi. Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapılar uyumludur.

K₅ ve K₆ komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Kompleksler, monoklinik kristal sisteminde *P*₂₁/*c* uzay grubunda kristallendi. Her iki komplekste de tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve kükürt atomu üzerinden koordine olurken, dietanolamin molekülü NH grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,S,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur (Şekil 5.6). K₅ kompleksi için bağ uzunlukları Cu1—O1: 1,929 Å, Cu1—S1: 2,240 Å, Cu1—N4: 2,055 Å ve Cu1—N1: 1,905 Å; bağ açıları N1—Cu1—O1: 92,3 °, N1—Cu1—S1: 85,0°, N1—Cu1—N4: 169,9°, O1—Cu1—S1: 162°, O1—Cu1—N4: 91,9°, N4—Cu1—S1: 93,7° olarak; K₆ kompleksi için bağ uzunlukları Co1—O1: 1,941 Å, Co1—N4: 2,052 Å, Co1—N1: 1,974 Å ve Co1—S1: 2,263 Å; bağ açıları O1—Co1—N1: 91,9 °, O1—Co1—S1: 161,0°, O1—Co1—N4: 92,0°, N1—Co1—S1: 85,48°, N1—Co1—N4: 170,4°, N4—Co1—S1: 93.61° olarak hesaplanmıştır. Kompleksler için bozulma derecesi τ= 0.036 ve 0.033 olarak belirlenmiştir.

Ligand ve komplekslerin antikanser aktiviteleri K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT-116 ve HUVEC hücre hatları üzerinde MTT testi kullanılarak incelendi. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri Tablo 5.2'deki gibidir.



Şekil 5.6: [CuL4(dea)] ve [CoL4(dea)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.

Tablo 5.2: [ML4(dea)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (µM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H ₂ L ₄	>50	>50	>50	>50	>50
K ₄	>50	>50	>50	>50	>50
K ₅	2,61	1,93	1,83	1,75	6,19
K ₆	>50	>50	>50	>50	>50
Cisplatin	6,7	3,96	4,11	8,8	5,95

Sonuçlar değerlendirildiğinde, nikel(II) ve kobalt(II) kompleksleri olan K₄ ve K₆'nın, söz konusu hücre hatlarında sitotoksik aktivite göstermediği gözlemlenmiştir. Buna karşın, K₅'in sitotoksik aktivitesinin cisplatinden daha yüksek olduğu ve bakır(II) iyonu ile kompleksleşmenin antikanser aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir. Cisplatinin sağlıklı hücrelerdeki IC50 değeri 5,95 µM iken, bu değer K₆ kompleksinde 6,19 µM olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, bakır(II) komplekslerinin kanser tedavisinde daha etkili olabileceğini ve K₅ kompleksinin yüksek antikanser aktivitesi nedeniyle dikkat çekici bir

potansiyeye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, sağlıklı hücrelerdeki etkileri ve yan etkileri göz önünde bulundurularak, bu komplekslerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.7’de görülmektedir.



Şekil 5.7: [ML₄(dea)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.

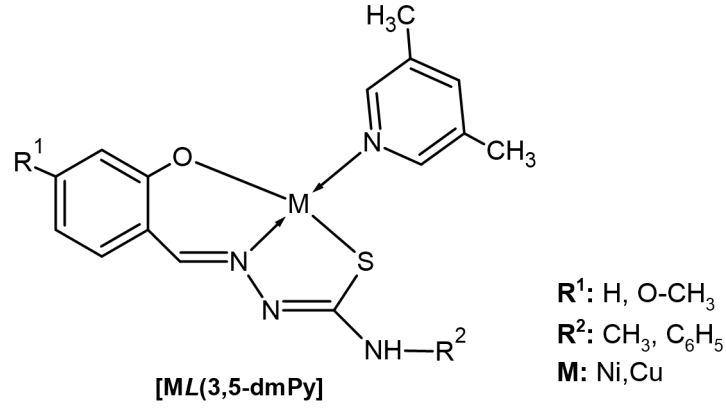
Ligandın TEAC değeri 2,74’tür ve bu değer askorbik asite göre çok daha yüksek olarak belirlenmiştir. Komplekslerin antioksidan kapasitesi içerdikleri metal iyonuna göre farklılık gösterdi. Nikel merkezli K₄ kompleksinin TEAC değeri 1,43 olarak hesaplanırken, bakır merkezli K₅ kompleksinin TEAC değeri 3,37’dir. Bu değer Askorbik asitin 3 katıdır. Kobalt merkezli K₆ kompleksi ise antioksidan aktivite göstermemektedir. Bu veriler, antioksidan kapasitenin metal iyonuna bağlı olarak önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir.

Bileşiklerin %radikal süpürme aktiviteleri DPPH yöntemi ile belirlendi ve hem ligandların hem de komplekslerin %FRS aktivitelerine ait IC₅₀ değerleri >25µM olarak belirlendi. En yüksek konsantrasyonda (25µM) H₂L₁ %53,26, K₄ %13,54, K₅ %12,57 süpürme aktivitesi gösterirken, K₆ aktivite göstermemiştir.

5.3. [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Salisilaldehit-N-metil, salisilaldehit-N-fenil ve 4-metoksisalisilaldehit-N-fenil tiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak 3,5-lutidin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) metal tuzları ile reaksiyonundan [ML(3,5-dmPy)] kompleksleri (K₇, K₈, K₉, K₁₀, K₁₁ ve K₁₂) sentezlendi (Şekil 5.6). Sentez için öncelikle salisilaldehit-N-metil, salisilaldehit-N-fenil ve 4-metoksisalisilaldehit-N-fenil tiyosemikarbazon ligandları literatür metodu kullanılarak hazırlandı (Andronati vd., 1992). Ligandlar yüksek verimle elde edildi, erime noktaları belirlendi.

H₂L₅ ve H₂L₆ ligandlarının oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. Ligandların IR spektrumları benzer karakter sergiledi ve 3400-3300 cm⁻¹ aralığında ν (NH) gerilmesi, 3130 cm⁻¹'de ν (OH) gerilmesi, 1629 ve 1617 cm⁻¹'de δ (N-H) düzlem içi eğilmesi ve 1593 cm⁻¹ civarında ν (C=N) gerilmesine ait bandlar görüldü. Tiyosemikarbazonların elektronik spektrumunda $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler 209 – 349 nm aralığında kaydedildi. ¹H-NMR spektrumlarında OH protonlarına ait izomer pikleri sırasıyla 11.75 ve 10.04; 11.63 ve 11.50 ppm'de, NH grubuna ait pikler sırasıyla 9.96, 8.08 ve 10.03, 9.97 ppm'de geniş olarak ve imin grubuna ait pikler H₂L₅'in spektrumunda 8.48'de ve H₂L₆'nın spektrumunda 8.87, 8.40 ppm'de izomer olarak gözlemlendi. Aromatik halkaya ait pikler 7.98-6.44 aralığında gözlenirken, H₂L₆ ligandında bulunan -O-CH₃ grubuna ait izomer pikleri 3.80 ve 3.75 ppm'de aralığında kaydedildi. Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapılar uyumludur. (H₂L₄'e ait veriler bir önceki kompleks grubunda verilmiştir.)



Şekil 5.8: [ML(3,5dmPy)] Komplekslerinin Genel Yapısı.

Yapısında nikel atomu bulunduran K₇, K₉ ve K₁₁ kompleksleri kırmızı, bakır atomu bulunduran K₈ kompleksi koyu yeşil, K₁₀ kompleksi kahverengi ve K₁₂ yeşil renk olarak elde edildi. K₇ kompleksine ait kristal, toz ürünün MeOH:hekzan (4:1) karışımı içerisinde yeniden kristallendirilmesi ile elde edilirken, K₉, K₁₀ ve K₁₁ komplekslerinin kristali metanollü reaksiyon ortamından elde edildi. K₈ kompleksine ait kristal data çekimi için uygun bulunmadı. K₁₂ kompleksine ait kristal ise, elde edilemedi. N-metil türevi olan K₇ ve K₈ kompleksleri, DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde iyi, alkollerde az çözünürken, suda çözünürlük göstermemektedir. N-fenil türevi olan K₉, K₁₀, K₁₁ kompleksleri alkollerde de iyi çözünmektedir. K₁₂ kompleksi toz formda olup, çözünürlüğü daha düşüktür.

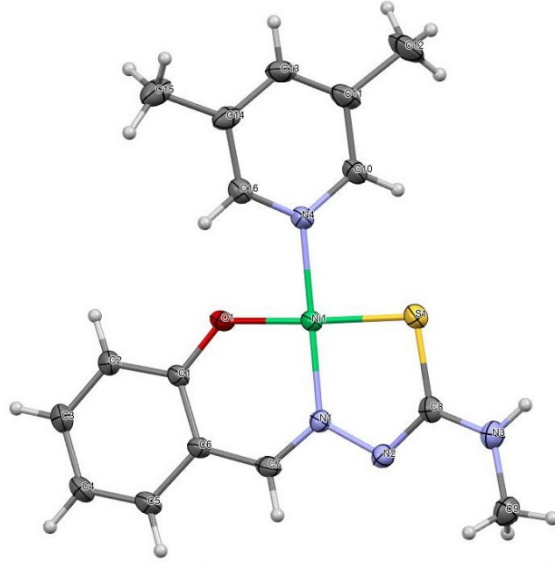
Komplekslerin yapıları spektral yöntemler ile aydınlatıldı. IR spektrumları benzer karakter sergiledi. Spektrumlar incelendiğinde 3200 cm⁻¹ civarında ν (N-H) gerilmesi, 1626 cm⁻¹ civarında (N-H) düzlem içi eğilmesine ait bandlar görüldü. Tüm komplekslerde 3,5-dimetilpiridin bileşiğinin koordinasyonunun bir sonucu olarak 3100-2800 aralığındaki ν (C-H) bandlarının şiddetinde ve miktarında artma görüldü. ν (C=N) gerilmesine ait bandlar 1590 ve 1570 cm⁻¹ civarında gözlemlendi.

Elektronik spektrumda, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler K₇ kompleksinde 239.5, 304, 362 ve 412 nm, K₈ kompleksinde 225, 301 ve 385.5 nm; K₉ kompleksinde 239.5, 269, 368.5 ve 419 nm; K₁₀ kompleksinde 239.5, 294.5, 321.5, 333 ve 372 nm; K₁₁ kompleksinde 234, 261, 370 ve 407 nm, K₁₂ kompleksinde 238, 261, 293, 324.5 ve 360.5 nm'de kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pikler metal koordinasyonunu doğruladı. Farklı metaller ve sübstitüentler içeren komplekslerin farklı elektronik spektrumlar gösterdiği görüldü.

N-metil tiyosemikarbazon grubu içeren K₇ kompleksinin ¹H-NMR spektrumunda CH=N grubuna ait proton 8.52 ppm'de, -NH grubuna ait proton 7.92 ppm'de, aromatik halkaya ait protonlar ise 7.53-6.54 ppm aralığında kaydedildi. Tiyosemikarbazon N-metil grubuna ait protonlar 2.69 ppm'de gözlenirken, yapıya koordine olan 3,5-lutidin'e ait metil protonları 2.29'da gözlemlendi. N-fenil tiyosemikarbazon grubu içeren K₉ ve K₁₁ komplekslerinin CH=N protonları sırasıyla 8.26 ve 7.61 ppm'de, -NH grubuna ait protonlar ise 9.35 ve 9.21 ppm'de kaydedildi. 8.75-6.24 ppm aralığında aromatik halkalara ait protonlar gözlemlendi. K₁₁ kompleksinin yapısında bulunan O-CH₃ grubuna ait protonlar 3.75 ppm'de görülürken, 3,5-dimetilpiridin'e ait metil protonları sırasıyla 2.29 ve 2.31 ppm'de görüldü.

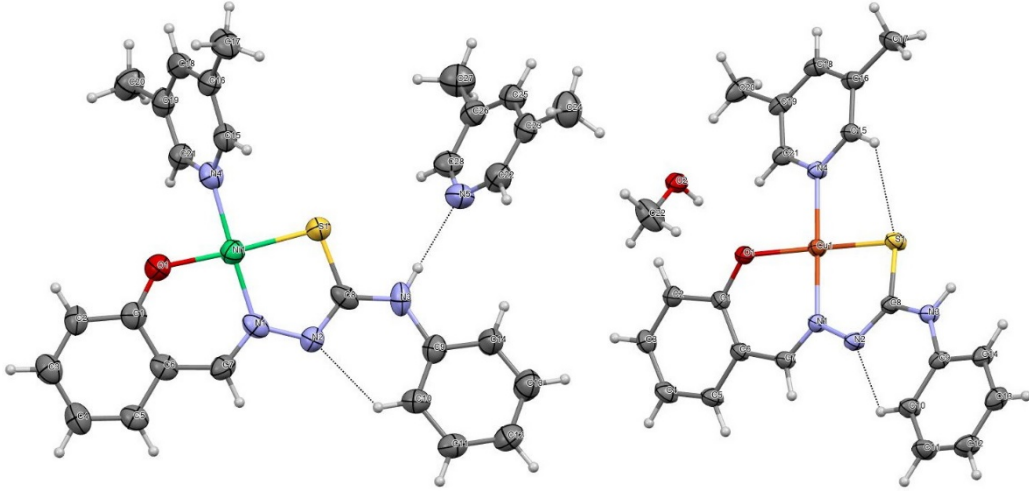
K₈ kompleksinin ESI-MS spektrumunda, bileşiğin mol kütesine ait [M]⁺ piki (*m/z* 377,8) %100 bağıllıkta gözlemlenirken, [M-2H]⁺ ve [M+2H]⁺ fragmentlerine ait pikler sırasıyla %91,07 ve %42,66 bağıllıkta gözlemlendi. %60,60 bağıllıkta *m/z* 578,9 piki ise kompleksten 3,5-lutidin grubunun ayrılıp yerine 1 mol su molekülünün bağlandığı [M-3,5-dmPy+H₂O]⁺ yapısının dimerine atfedildi. Bu yapının -H⁺, +H⁺, +2H⁺ fragmentleri sırasıyla %46,77, %16,9, %29,08 bağıllıkta gözlemlendi. K₁₀ ve K₁₂ komplekslerine ait kütle spektrumlarında ise bileşiklerin mol kütlelerine ait pikler yerine [M-3,5-dmPy+MeOH] yapısına ait pikler görüldü. Her iki komplekste de bu pik %100 bağıllıkta gözlenirken, K₁₀ kompleksinin kütle spektrumunda %54,22 bollukta 2[M-3,5-dmPy-2H]⁺ (*m/z* 664,8) piki, %57,87 bollukta 2[M-3,5-dmPy]⁺ (*m/z* 666,8) piki ve %10,17 bollukta [M-3,5-dmPy] (*m/z* 333) piki gözlemlendi. K₁₂'de ise 2[M-3,5-dmPy] yapısındaki dimer piki %26,93 bağıllıkta *m/z* 725,8'de ve 2[M-3,5-dmPy-H]⁺ yapısındaki dimer piki %32,87 bollukta *m/z* 724,8'de görüldü.

K₇, K₉, K₁₀ ve K₁₁ komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. K₇, ortorombik kristal sisteminde *Fdd2* uzay grubunda kristallendi. Kompleks, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve tiyol kükürt atomu üzerinden koordine olurken, 3,5-dimetilpiridindeki azot grubu ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,S,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur. (Şekil 5.9). K₇ kompleksi için bağ uzunlukları Ni1—O1: 1,853 Å, Ni1—N4: 1,920 Å, Ni1—N1: 1,862 Å ve Ni1—S1: 2,154 Å; bağ açıları O1—Ni1—N1: 95,08 °, O1—Ni1—S1: 177,52°, O1—Ni1—N4: 86,22°, N1—Ni1—S1: 87,37°, N1—Ni1—N4: 176,6°, N1—Ni1—S1: 87,37° olarak hesaplanmıştır. Kompleks için bozulma derecesi $\tau = 0.039$ olarak belirlenmiştir.



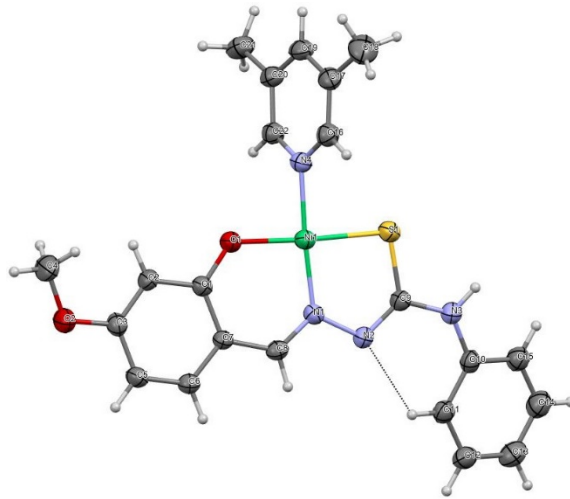
Şekil 5.9: $[NiL_4(3,5-dmPy)]$ Kompleksinin Kristal Yapısı.

K_9 monoklinik kristal sisteminde $P2_1/n$ uzay grubunda; K_{10} triklinik $P-1$ uzay grubunda kristallendi. Her iki komplekste de, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve tiyol kükürdü üzerinden koordine olurken, 3,5-dimetilpiridindeki azot grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,S,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometrileri oluşturmuştur. (Şekil 5.10). K_9 kompleksi için bağ uzunlukları Ni1—O1: 1,847 Å, Ni1—N4: 1,905 Å, Ni1—N1: 1,856 Å ve Ni1—S1: 2,143 Å; bağ açıları O1—Ni1—N1: 95,8°, O1—Ni1—S1: 176,36°, O1—Ni1—N4: 86,3°, N1—Ni1—S1: 87,4°, N1—Ni1—N4: 176,7°, N1—Ni1—S1: 87,4° olarak; K_{10} kompleksi için bağ uzunlukları Cu1—O1: 1,910 Å, Cu1—S1: 2,2435 Å, Cu1—N4: 2,0385 Å ve Cu1—N1: 1,966 Å; bağ açıları N1—Cu1—O1: 90,99°, N1—Cu1—S1: 84,52°, N1—Cu1—N4: 178,92°, O1—Cu1—S1: 168,66°, O1—Cu1—N4: 88,57°, N4—Cu1—S1: 96,09° olarak hesaplanmıştır. Kompleksler için bozulma derecesi $\tau = 0.046$ ve $\tau = 0.033$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.10: [ML5(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.

K_{11} , trigonal kristal sisteminde, *R*-3 uzay grubunda kristallendi. Komplekste, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve tiyol kükürdü üzerinden koordine olurken, 3,5-dimetilpiridindeki azot grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,S,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur. (Şekil 5.11). K_{11} kompleksi için bağ uzunlukları Ni1—O1: 1,856 Å, Ni1—N4: 1,903 Å, Ni1—N1: 1,847 Å ve Ni1—S1: 2,134 Å; bağ açıları O1—Ni1—N1: 96,20°, O1—Ni1—S1: 175,89°, O1—Ni1—N4: 87,70°, N1—Ni1—S1: 87,04°, N1—Ni1—N4: 176,10°, N1—Ni1—S1: 87,04° olarak hesaplanmıştır. K_{11} için bozulma derecesi $\tau = 0.04$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.11: [NiL6(3,5-dmPy)] Kompleksinin Kristal Yapısı.

Tablo 5.3: [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H ₂ L5	8,74	7,46	17,3	5,3	12,5
H ₂ L6	>50	>50	7,7	6,79	11,9
K ₇	0,75	0,73	3,37	13,5	27,1
K ₈	0,06	0,51	0,75	0,14	0,5
K ₉	27,9	27,8	27,8	23,5	24,8
K ₁₀	4,76	4,28	2,92	1,98	3,19
K ₁₁	>50	>50	>50	>50	27,8
K ₁₂	1,76	5,6	5,6	2,8	5,5
Cisplatin	6,7	3,96	4,11	8,8	5,95

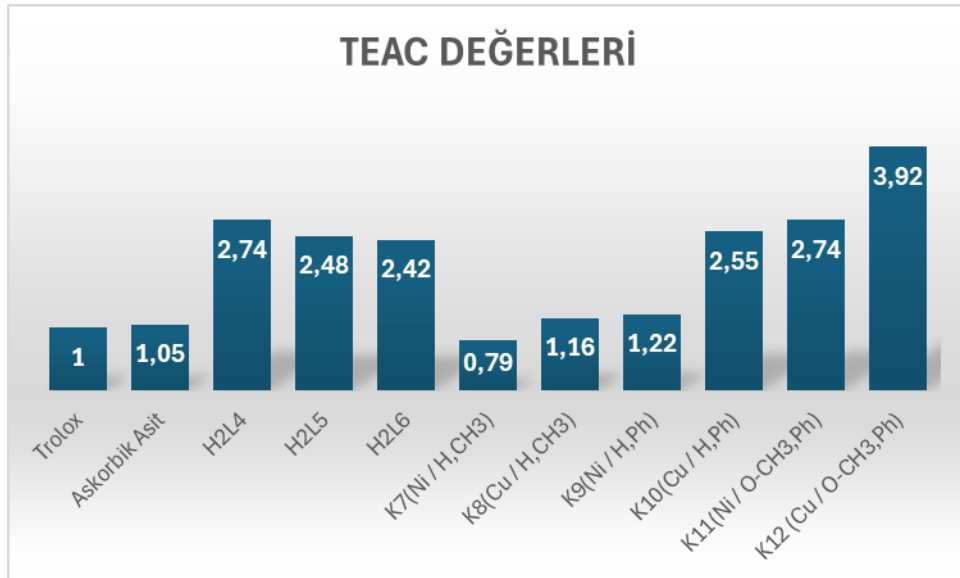
MTT test sonuçlarına göre K₇ ve K₈ kompleksleri tüm kanser hücre hatlarında çok düşük IC50 değerine sahiptir. Yapısında nikel atomu bulunduran K₇ kompleksinin kanserli hücrelerde gösterdiği sitotoksik aktivitenin yanı sıra, sağlıklı hücredeki sitotoksik aktivitesi cisplatine göre çok daha düşüktür. Bu bulgu, K₇ kompleksinin seçici toksisiteye sahip olabileceğini ve potansiyel bir antikanser ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, antikanser tedavi araştırmalarında önemli bir adım olarak değerlendirilebilir ve K₇ kompleksinin daha fazla araştırılması gerektiğini işaret etmektedir.

N-fenil tiyosemikarbazon ligandı kullanılarak elde edilen K₉ nikel kompleksinin IC50 değerleri hem kanserli hem de sağlıklı hücre hatlarında yaklaşık 25-27 μM civarındadır. Aynı yapıya sahip K₁₀ bakır kompleksinin kanserli hücrelerdeki IC50 değerleri ise çok daha düşüktür (Tablo 5.3). Bu oranlar, cisplatinle kıyaslandığında bazı hücre hatlarında cisplatinden 4 kat daha fazla sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, bu bileşiğin sağlıklı hücredeki sitotoksitesine ait IC50 değeri 3,19'dur. Aynı hücrede cisplatinin IC50 değeri ise 5,95 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, K₁₀ bakır kompleksinin kanserli hücrelerde oldukça etkili bir

sitotoksik ajan olduğunu, ancak sağlıklı hücrelerde de yüksek toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, K₉ nikel kompleksi, daha yüksek IC₅₀ değerine sahip olup hem kanserli hem de sağlıklı hücre hatlarında benzer toksisite profilleri sergilemektedir. Bu sonuçlar, K₁₀ bakır kompleksinin yüksek antikanser potansiyeline rağmen, sağlıklı hücreler üzerindeki yan etkileri nedeniyle dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Yapısında 4-metoksisalisilaldehit-N-fenil tiyosemikarbazon kullanılarak elde edilen K₁₁ nikel kompleksi, kanserli hücrelere karşı sitotoksik aktivite göstermemiştir. Ancak, aynı yapı ile elde edilen K₁₂ bakır kompleksi, tüm hücre hatlarında oldukça iyi sitotoksik aktiviteye sahiptir. Özellikle K562 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında, cisplatine kıyasla çok daha düşük IC₅₀ değerleri göstermiştir. Kompleksin sağlıklı hücredeki IC₅₀ değeri 5,5 μ M olarak bulunmuş olup, bu değer cisplatine çok yakındır. Bu bulgular, K₁₂ bakır kompleksinin belirli kanser hücre hatlarına karşı oldukça etkili olduğunu ve sitotoksik aktivitesinin cisplatine kıyasla daha üstün olduğunu göstermektedir. Ancak, sağlıklı hücrelerdeki IC₅₀ değerinin cisplatine yakın olması, bu kompleksin yan etkileri konusunda dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.12’de görülmektedir.



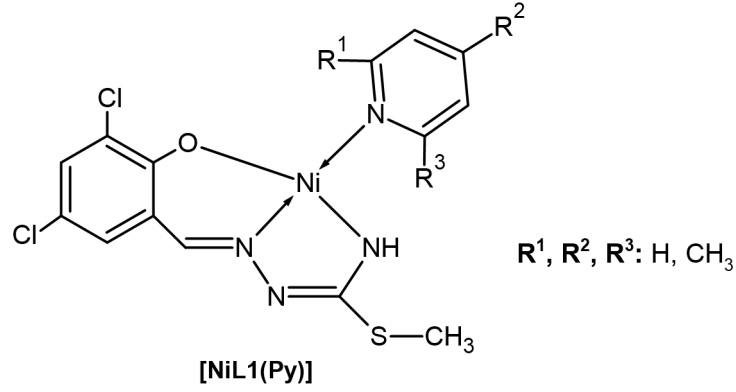
Şekil 5.12: [ML(3,5-dmPy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.

N-metil H_2L4 ligandının TEAC değeri 2.74, N-fenil H_2L5 ligandının değeri ise 2.48 olarak bulunmuştur. Yapıya metoksi ilavesi ile elde edilen H_2L6 ligandının TEAC değeri ise 2.42'dir. H_2L5 ligandı içeren K_7 ve K_8 komplekslerinin TEAC değerleri sırasıyla 0.79 (Ni) ve 1.16 (Cu) olarak hesaplanmıştır. H_2L6 ligandı içeren K_9 ve K_{10} komplekslerinin TEAC değeri ise 1.22 (Ni) ve 2.55 (Cu) olarak bulunmuştur. Komplekslerde yapıya metil yerine fenil grubunun bağlanması antioksidan aktiviteyi arttırmıştır. Yapıya metoksi grubunun ilave edilmesi ile elde edilen K_{11} ve K_{12} kompleksleri ise oldukça yüksek total antioksidan kapasite göstermiş ve TEAC değerleri sırasıyla 2.74 (Ni) ve 3.92 (Cu) olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, komplekslerin antioksidan kapasitesinin, metal iyonuna ve ligand yapısına bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Özellikle, Cu merkezli komplekslerinin antioksidan kapasiteleri daha yüksektir ve metoksi grubunun eklenmesiyle antioksidan aktivitenin arttığı görülmüştür.

H_2L4 , H_2L5 ve H_2L6 ligandlarının FRS aktivitesine ait IC50 değerleri sırasıyla >25, 10.26 ve 9.95 olarak bulundu. Komplekslerde ise K_7 - K_{10} komplekslerinin IC50 değerleri >25 olarak bulunurken, K_{11} ve K_{12} komplekslerinin IC50 değerleri 11,60 ve 6,45 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar metoksi grubunun %FRS aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Özellikle, Cu merkezli K_{12} kompleksi hem yüksek antioksidan kapasiteye hem de güçlü serbest radikal süpürücü aktiviteye sahiptir ve potansiyel bir antioksidan ajan olarak değerlendirilebilir.

5.4. [NiLI(Py)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

3,5-diklorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak piridin, 4-metil piridin, 2,6-dimetil piridin ve 2,4,6-trimetil piridin varlığında, nikel(II) tuzu ile reaksiyonundan [NiLI(Py)] kompleksleri (K_{13} , K_{14} , K_{15} , K_{16}) sentezlendi (Şekil 5.13). Ligandın hazırlanmasına ait veriler bölüm 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.13: [NiL1(Py)] Komplekslerinin Genel Yapısı.

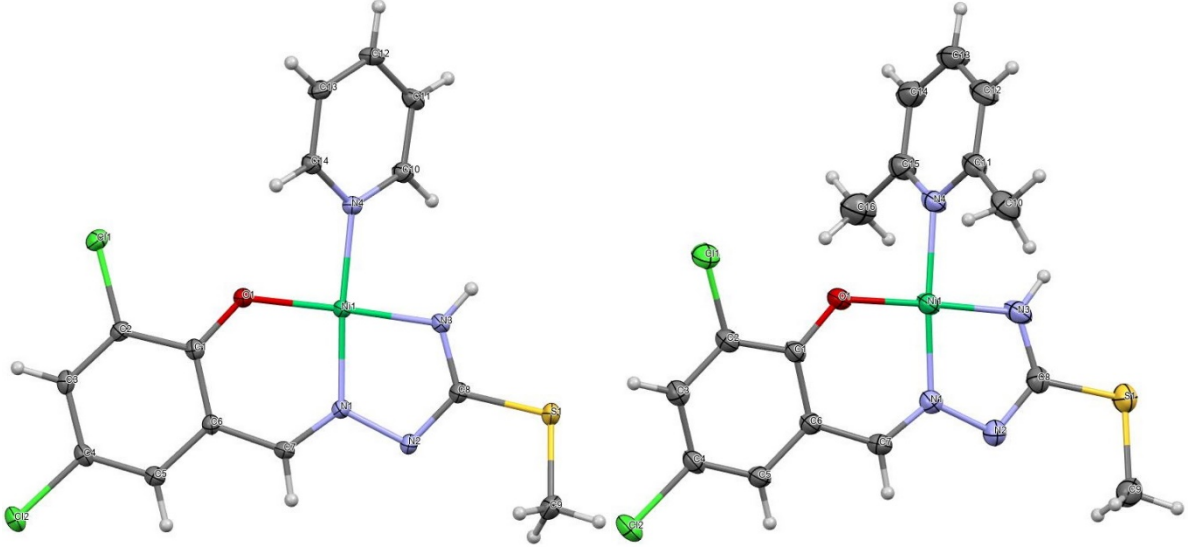
Tüm ürünler kırmızı renk olarak elde edildi ve erime noktaları yüksektir ($>200^\circ\text{C}$). K_{13} ve K_{15} komplekslerine ait kristal metanollü reaksiyon ortamından elde edilirken, K_{14} ve K_{16} komplekslerinin kristali elde edilemedi. Kompleksler DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde çok iyi, alkollerde iyi çözünürken, suda çözünürlük göstermemektedir. Kristal yapıda olmayan K_{16} yapısının çözünürlüğü, diğer komplekslere göre daha düşüktür.

Komplekslerin yapısı spektral yöntemler ile aydınlatıldı. IR spektrumları incelendiğinde, $3400-3200\text{ cm}^{-1}$ NH grubuna ait $\nu(\text{N-H})$ gerilmesine, $1635-1616\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ait bandlar görüldü. $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar sırasıyla 1599 ve 1582 ; 1592 ve 1583 ; 1593 ve 1561 ; 1595 ve 1576 cm^{-1} 'de görüldü. -NH ve -OH grubuna ait bandlar dietanolaminin kompleksteki varlığını ispatladı. Tüm komplekslerde yapıya koordine bir piridin grubu bileşiğin bulunmasının sonucu olarak $3100-2800$ aralığındaki $\nu(\text{C-H})$ bandlarının şiddetinde ve miktarında artma görüldü.

Komplekslere ait $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 245 , 310 , 385 ve 406 nm civarında kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pik metal koordinasyonunu doğruladı. Tüm komplekslerin aynı karakterde elektronik spektrumlarına sahip olduğu görüldü.

Komplekslere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumları benzer yapı sergiledi. CH=N grubuna ait proton sırasıyla 8.11 , 7.97 , 8.04 ve 8.05 ppm'de, aromatik halkaya ait protonlar $8.73-6.53$ ppm aralığında gözlemlendi. -NH grubuna ait proton sırasıyla 4.72 , 4.37 , 3.72 ve 3.62 ppm'de kaydedildi. S-CH_3 grubuna ait protonlar $2.42-2.34$ ppm'de gözlenirken, Ar-CH_3 protonları K_{14} 'te 3 protona eşdeğer pik 2.26 , K_{15} 'te 6 protona eşdeğer pik 2.40 , K_{16} da 3 protona eşdeğer pik 2.31 ppm de ve 6 protona eşdeğer pik 2.44 ppm'de kaydedildi.

Yapısında piridin ve 2,6-dimetilpiridin içeren K_{13} ve K_{15} komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Komplekslerde, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal amin azotu üzerinden koordine olurken, piridin ve 2,6-dimetilpiridin molekülleri azot atomu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyonlar, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur. (Şekil 5.14). K_{13} kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,846 Å, Ni—N3: 1,840 Å, Ni—N1: 1,856 Å ve Ni—N4: 1,924 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.23 °, O1—Ni1—N4: 89,23°, O1—Ni1—N1: 96.02°, N3—Ni1—N4: 97,79°, N3—Ni1—N1: 82.01°, N1—Ni1—N4: 174.06° olarak; K_{15} kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,852 Å, Ni—N3: 1,843Å, Ni—N1: 1,842 Å ve Ni—N4: 1,926 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.15 °, O1—Ni1—N4: 90,90°, O1—Ni1—N1: 95.68°, N3—Ni1—N4: 91,13°, N3—Ni1—N1: 82.38°, N1—Ni1—N4: 172.89° olarak hesaplanmıştır. K_{13} ve K_{15} için bozulma derecesi $\tau = 0.063$ ve $\tau = 0.0425$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.14: $[NiL1(Py)]$ ve $[NiL1(2,6-dmPy)]$ Komplekslerinin Kristal Yapıları.

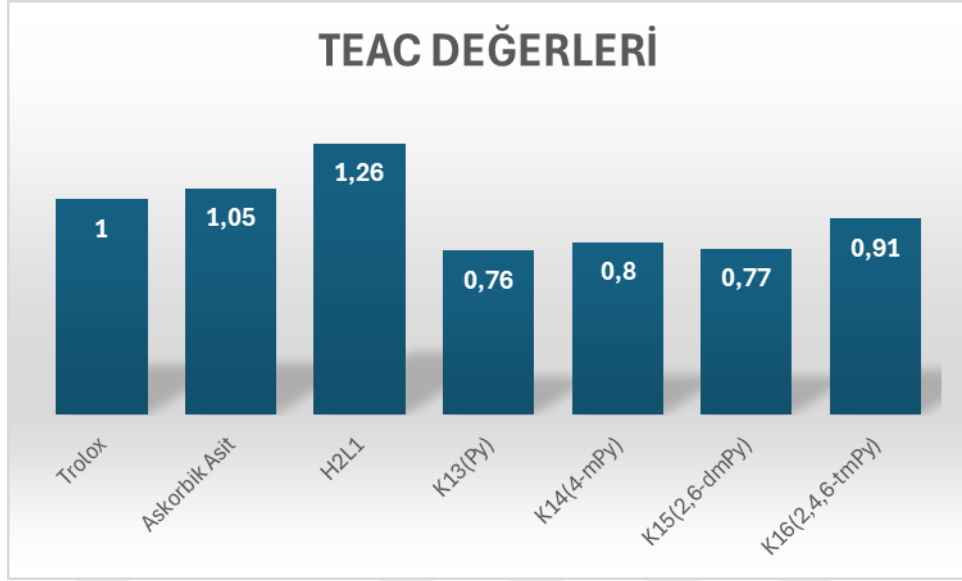
Tablo 5.4: [NiLI(Py)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H₂LI	7,0	6,08	27,7	32,5	>50
K₁₃	9,34	3,73	5,60	12,2	25,2
K₁₄	3,32	8,4	>50	>50	>50
K₁₅	7,64	26,3	27,4	28,4	27,1
K₁₆	>50	>50	>50	>50	>50
Cisplatin	6,7	3,96	4,11	8,8	5,95

MTT testinin sonuçları incelendiğinde, yapısında ikincil ligand olarak piridin grubu içeren K₁₃ kompleksinin tüm kanser hücre hatlarında düşük IC50 değerlerine sahip olduğu ve sağlıklı hücreye karşı sitotoksitesine ait IC50 değerinin ise cisplatine kıyasla oldukça yüksek olduğu (25,2 μM) görüldü. Yapısında 4-dimetilpiridin grubu içeren K₁₄ kompleksi ise kültür kabında süspanse olarak büyüyen K562 ve THP-1 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterirken, kültür kabının negatif yüzeyine tutunan hücreler olan HCT-116 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı aktivite göstermedi. Bu kompleksin sağlıklı hücredeki sitotoksitesinin IC50 değerinin 50 μM 'dan büyük olması, K562 ve THP-1 hücre hatlarına karşı seçici sitotoksik aktivite gösterdiğini ortaya koydu. Bu seçicilik, K₁₄'ü özellikle bu hücre hatlarına karşı etkili bir tedavi adayı yapmaktadır.

Yapısında 2,6-dimetilpiridin grubu içeren K₁₅ kompleksi ise sağlıklı hücrelere düşük sitotoksikite gösterirken, K562 hücre hattına karşı IC50 değeri 7.64, sağlıklı hücrelere karşı IC50 değeri 27.1 olarak hesaplandı. Yapısında 2,4,6-trimetilpiridin grubu bulduran K₁₆ kompleksi ise, sitotoksikite göstermedi. K₁₃ kompleksi kanser hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktivite ve sağlıklı hücrelere karşı düşük toksisite göstermesi nedeniyle potansiyel bir antikanser ajan olarak önerilebilir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.15'te görülmektedir.



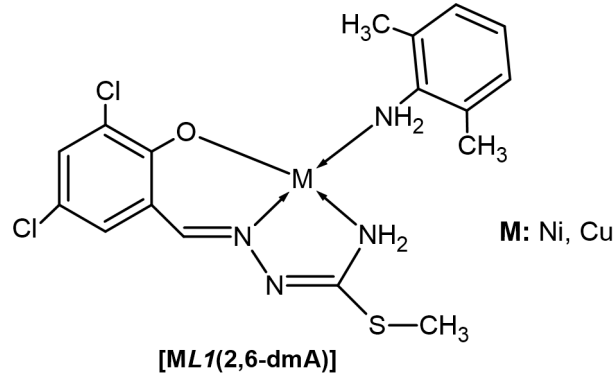
Şekil 5.15: [NiL1(Py)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.

H₂L1 ligandının TEAC değeri 1.26; komplekslerin değerleri ise sırasıyla 0.76, 0.80, 0.77 ve 0.91 olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki komplekslerin total antioksidan kapasitelerinin troloks ve askorbik asite göre düşük olduğu görülmüştür. Bileşiklerin antioksidan kapasitesi düşüktür.

Bileşiklerin %radikal süpürme aktiviteleri DPPH yöntemi ile belirlendi ve hem ligandın hem de komplekslerin FRS aktivitelerine ait IC₅₀ değeri >25µM olarak belirlendi. Komplekslerin en yüksek konsantrasyondaki %FRS değerleri sırasıyla %15,22, %6,69, %10,05 ve %5,39 olarak hesaplandı.

5.5. [MLI(2,6-dmA)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

3,5-diklorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak 2,6-dimetilanilin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) tuzları ile reaksiyonundan [MLI(2,6-dmA)] kompleksleri (K₁₇ ve K₁₈) sentezlendi (Şekil 5.16). Ligandın hazırlanmasına ait veriler bölüm 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.16: [ML1(2,6-dmA)] Komplekslerinin Genel Yapısı.

Yapısında nikel atomu bulunduran K₁₇ kompleksi kırmızı, bakır atomu bulunduran K₁₈ kompleksi yeşil renk olarak elde edildi. K₁₇ komplekslerine ait kristal etanolü reaksiyon ortamından elde edilirken, K₁₈ kompleksinin kristali elde edilemedi. Kompleksler DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde çok iyi, alkollerde iyi çözünürken, suda çözünürlük göstermemektedir.

IR spektrumları incelendiğinde, K₁₇ ve K₁₈ komplekslerindeki tiyoamid ve anilin grubuna ait simetrik ve asimetric $\nu(\text{NH}_2)$ gerilmesi sırasıyla 3348, 3301 cm^{-1} 'de ve 3420, 3254 cm^{-1} 'de gözlemlendi. 1618 ve 1625 cm^{-1} değerlerinde $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ait bandlar görüldü. $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar sırasıyla 1593, 1578 ve 1607, 1585 cm^{-1} 'de kaydedildi. Tüm komplekslerde yapıya koordine bir piridin grubu bileşiğinin bulunmasının sonucu olarak 3100-2800 aralığındaki $\nu(\text{C-H})$ bandlarının şiddetinde ve miktarında artma görüldü.

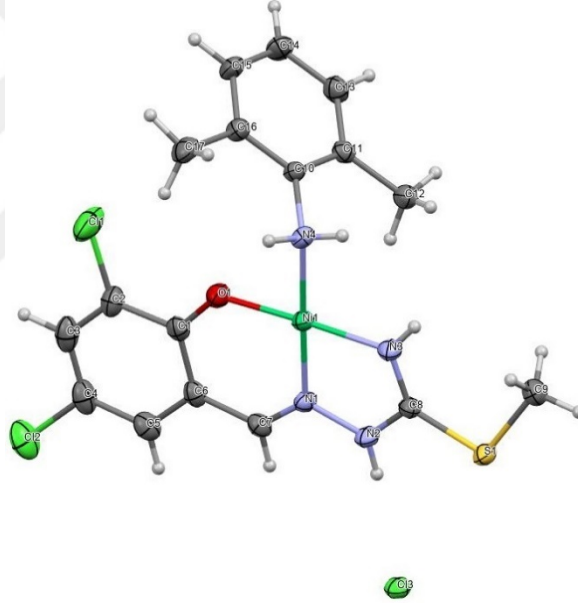
Elektronik spektrumları incelendiğinde, K₁₇ kompleksine ait $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 238, 286, 378 ve 409 nm'de; K₁₈ kompleksine ait pikler ise 253.5, 292, 314 ve 404 nm'de kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pik metal koordinasyonunu doğruladı. Elektronik spektrumlarının yapısının metale göre değişiklik gösterdiği görüldü.

K₁₇'ye ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, CH=N grubuna ait proton 8.41 ppm'de, aromatik halkaya ait protonlar 7.49-6.35 ppm aralığında gözlemlendi. Tiyosemikarbazon ait -NH protonları sırasıyla 7.10 ve 4.46 ppm'de görüldü. S-CH₃ grubuna ait protonlar 2.57 ppm'de 3H şiddetinde gözlenirken, Ar-CH₃ 6H şiddetinde 2.05 ppm'de kaydedildi. Anilin molekülüne ait NH₂ protonları ise, 12.62 ppm'de gözlemlendi.

K₁₈'e ait kütle spektrumunda molekülün mol kütlelerine ait [M]⁺ piki (m/z 459,8) %78,42 bollukta; [M-H]⁺ ve [M-2H]⁺ pikleri sırasıyla (m/z 458,8) %23,89, (m/z 459,9) %100 bollukta

görüldü. Spektrumdaki diğer bir baskın pik ise (%79,29) ligandın mol ağırlığına eşitti (m/z 279,9).

Yapısında 2,6-dimetilanilin içeren K_{17} kompleksinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Kompleks, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal amin azotu üzerinden koordine olurken, 2,6-dimetilanilin molekülüne azot atomu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyonlar, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometri oluşturmuştur. (Şekil 5.17). K_{17} kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,820 Å, Ni—N3: 1,865 Å, Ni—N1: 1,849 Å ve Ni—N4: 1,943 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.5 °, O1—Ni1—N4: 87,53°, O1—Ni1—N1: 94.24°, N3—Ni1—N4: 94,95°, N3—Ni1—N1: 83,27°, N1—Ni1—N4: 177.94° olarak hesaplanmıştır. K_{17} için bozulma derecesi $\tau = 0.051$ olarak belirlenmiştir.



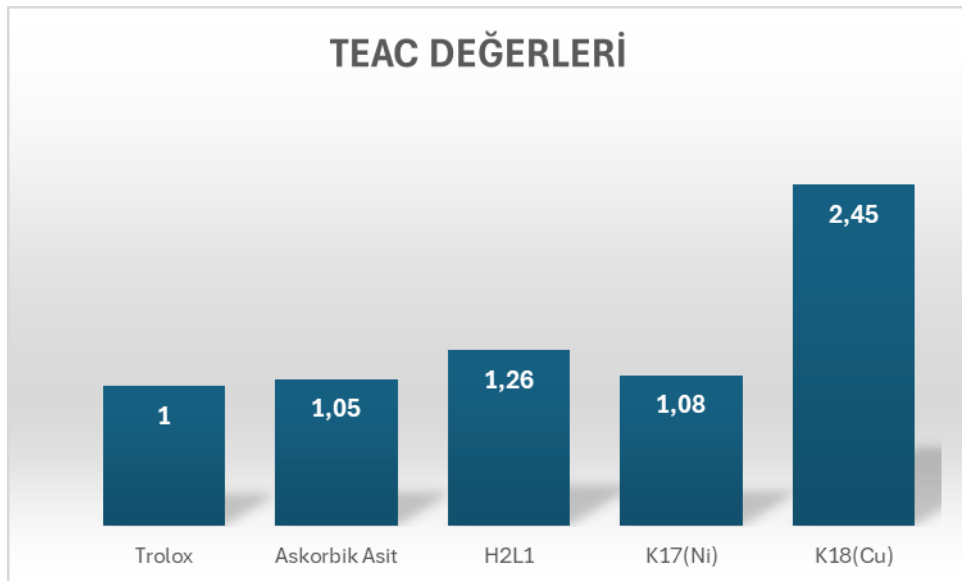
Şekil 5.17: $[NiL(2,6-dmA)]$ Kompleksinin Kristal Yapısı.

Tablo 5.5: [MLI(2,6-dmA)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H₂L1	7,0	6,08	27,7	32,5	>50
K₁₇	19,3	12,8	16,4	26,3	>50
K₁₈	1,34	1,8	1,61	1,19	1,6
Cisplatin	6,7	3,96	4,11	8,8	5,95

K₁₇'nin IC50 değerleri sırasıyla 19,3 (K562), 12,8 (THP-1), 16,4 (HCT-116) ve 26,3 (MDA-MB-231), >50 μM (HUVEC) olarak hesaplanmıştır. Bu konsantrasyonlar cisplatine göre yüksek olsa da, HUVEC hücre hattı üzerinde sitotoksik olmaması onun kanser tedavisi için avantajlı olabileceğini gösterdi. Bakır merkezli K₁₈ kompleksi ise cisplatine göre oldukça düşük IC50 değerlerine sahip daha güçlü bir antikanser ajan olarak görünmesine rağmen, sağlıklı hücreye karşı oldukça toksik olduğu belirlenmiştir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.18'de görülmektedir.

**Şekil 5.18:** [MLI(2,6-dmA)] Komplekslerinin TEAC Değerleri.

H_2LI ligandının TEAC değeri 1,26; komplekslerin değerleri ise sırasıyla 1,08 ve 2,45 olarak hesaplanmıştır. Nikel kompleksinin total antioksidan kapasitelerinin troloks ve askorbik asite yakın olduğu, bakır kompleksinin ise yüksek olduğu görülmüştür.

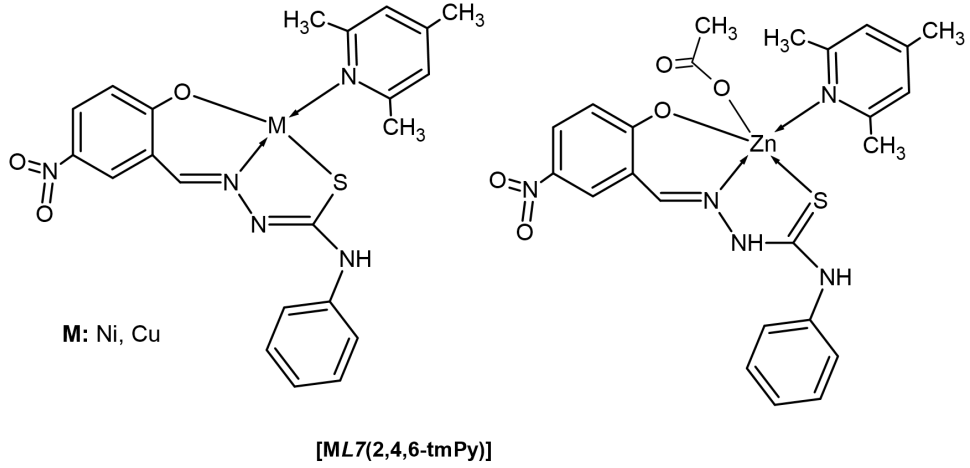
Bileşiklerin %radikal süpürme aktiviteleri DPPH yöntemi ile belirlendi ve hem ligandın hem de komplekslerin FRS aktivitelerine ait IC50 değeri $>25\mu M$ olarak hesaplandı. Komplekslerin en yüksek konsantrasyondaki %FRS değerleri sırasıyla %14,82 ve %18,72 olarak hesaplandı.

5.6. [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

5-nitro-N-fenil tiyosemikarbazon ligandının ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin varlığında, farklı metal tuzları ile reaksiyonundan [ML7(2,4,6-tmPy)] kompleksleri (K_{19} , K_{20} , K_{21}) sentezlendi (Şekil 5.19). Sentez için öncelikle tiyosemikarbazon ligandı hazırlandı, %92 verimle elde edildi, saflığı erime noktası ile kontrol edildi.

Ligandın oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. IR spektrumunda 3130 cm^{-1} civarında geniş bir $\nu(\text{OH})$ gerilmesi, 3298 cm^{-1} 'de $\nu(\text{N-H})$ gerilmesi, 1607 cm^{-1} civarında $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesi ve 1592 cm^{-1} civarında $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar görüldü. Tiyosemikarbazona ait $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler 214 – 338 nm aralığında kaydedildi. Liganda ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında OH protonuna ait pik 11.90 ppm'de, NH gruplarına ait pikler sırasıyla 11.63 ve 10.33 ppm'de, imin grubuna ait pik 8.49 ppm'de gözlemlendi. Aromatik halkaya ait pikler 8.98 – 7.08 aralığında kaydedildi ve yapıda bulunan nitro grubuna ait simetrik ve asimetrik $\nu(\text{N-O})$ bandları ise 1506 ve 1363 cm^{-1} 'de kaydedildi. (Bal-Demirci vd., 2015). Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapı uyumludur.

Hazırlanan 5-nitrosalisilaldehit-N-fenil tiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin varlığında, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (K_{19}), $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (K_{20}), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (K_{21}) tuzları ile metanollü ortamda reflüks edilmesi sonucunda [ML4(dea)] genel formülüne sahip 3 adet kompleks (K_{19}, K_{20}, K_{21}) sentezlenmiştir.



Şekil 5.19: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Genel Formülü.

Yapısında nikel atomu bulunduran K₁₉ kompleksi kırmızı, çinko atomu bulunduran K₂₀ kompleksi sarı ve bakır atomu bulunduran K₂₁ kompleksi koyu yeşil renk olarak gözlemlendi. K₁₉ ve K₂₀ komplekslerinin kristalleri metanollü reaksiyon ortamından elde edildi. K₂₁ kompleksine ait kristal ise, data çekimine uygun bulunmadı. Tüm kompleksler, DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde ve alkollerde oldukça iyi çözünmektedir.

Komplekslerin yapıları spektral yöntemler ile aydınlatıldı. Tiyosemikarbazonun $\nu(\text{N}^4\text{-H})$ gerilmesine ait bandlar sırasıyla 3340, 3332 ve 3352 cm^{-1} 'de gözlenirken, K₂₀ kompleksinde $\nu(\text{N}^2\text{-H})$ gerilmesine ait band 3266 cm^{-1} 'de kaydedildi. Buda K₂₀ kompleksinde tiyosemikarbazon ligandının sadece fenolik OH üzerinden monovalent ligand olarak davrandığı gözlemlendi. $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ait bandlar sırasıyla 1622, 1629 ve 1620 cm^{-1} 'de, $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar 1602 - 1577 cm^{-1} aralığında görüldü. Komplekslerin yapısında bulunan nitro grubuna ait simetrik ve asimetrik $\nu(\text{N-O})$ bandları ise sırasıyla 1504, 1344; 1508, 1305; 1535, 1363 cm^{-1} 'de gözlemlendi.

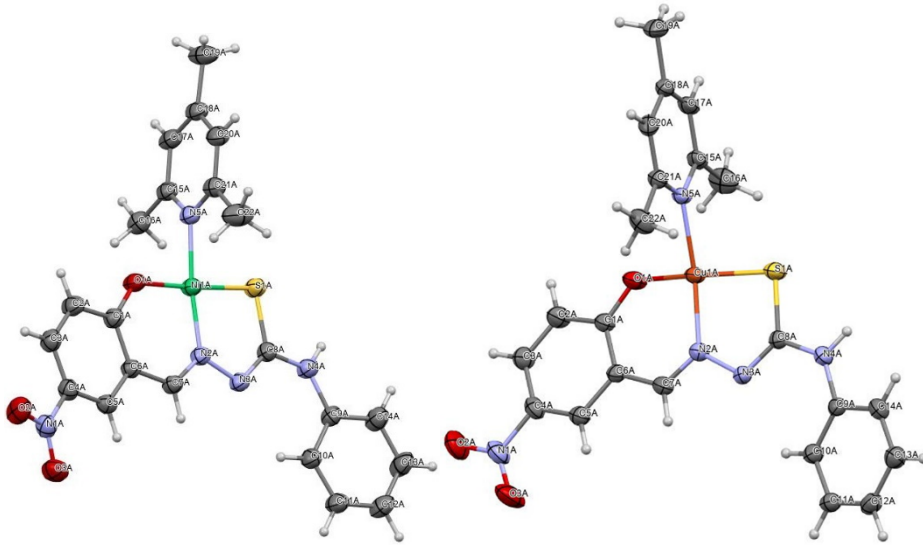
K₁₉'a ait $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 238, 286, 378 ve 409 nm; K₂₀'ye ait pikler 227, 237, 322 ve 373,50 nm; K₂₁'e ait pikler ise 237, 264, 327 ve 389 nm'de kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pikler metal koordinasyonunu doğruladı. Farklı metaller kullanılarak elde edilen komplekslerin farklı elektronik spektrumlar gösterdiği görüldü.

K₁₉'a ait ¹H-NMR spektrumunda CH=N grubuna ait proton 8.48 ppm'de, K₂₀'nin spektrumunda 8.63 ppm'de kaydedildi. K₁₉ yapısında 9.52 ppm'de tek bir NH protonu gözlenirken, K₂₀ yapısında biri 11.89 diğeri 9.02 ppm'de 2 adet NH piki görüldü. Aromatik halkaya ait protonlar her iki yapıda da 8.57-6.66 ppm aralığında gözlemlendi. Yapıya koordine olan

2,4,6-trimetilpiridine ait olan metil protonları K_{19} ve K_{20} için sırasıyla 3.35 ve 2.36 ppm’de ve 2.30 ve 2.23 ppm’de kaydedildi.

%100 bolluktaki m/z 823.8 piki, kompleksteki piridin grubunun yerine metanol geçmesi ile elde edilen yapının dimerine ($[2 (M- 2,4,6\text{-trimetilpiridin}) + \text{MeOH}) + 2\text{H}]^+$) aitti. m/z 825.8 ve 821.8 pikler ise aynı yapının -2H^+ ve $+2\text{H}^+$ içeren fragmentlerine atfedildi. m/z 531.9 (56.95%)’deki pikin molekül kütlelerine bir metanol molekülünün eklenmesi ile elde edilen yapıya ait olduğu görüldü ($[M + \text{MeOH}]^+$). m/z 807.7 $[2(M - (2,4,6\text{-trimetilpiridin})) + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ yapısına ait pik %17,06 bağlı bollukta kaydedildi.

Yapısında 2,4,6-trimetilpiridin içeren K_{19} ve K_{21} komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. K_{19} , triklinik kristal sisteminde $P-1$ uzay grubunda kristallendi. Komplekste, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal azot atomu üzerinden koordine olurken, 2,4,6-trimetilpiridin molekülü azot grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometrileri oluşturmuştur. (Şekil 5.20). K_{21} , monoklinik kristal sisteminde $P2_1/n$ uzay grubunda kristallendi. Komplekste, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal azot atomu üzerinden koordine olurken, 2,4,6-trimetilpiridin azot atomu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometrileri oluşturmuştur. (Şekil 5.20). Komplekslerin bağ açıları ve bağ uzunlukları Tablo 4.41 ve 4.44’teki gibidir. Kompleksler için bozulma derecesi $\tau=0.033$ ve $\tau=0.032$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.20: $[ML_7(2,4,6\text{-tmPy})]$ Komplekslerinin Kristal Yapıları.

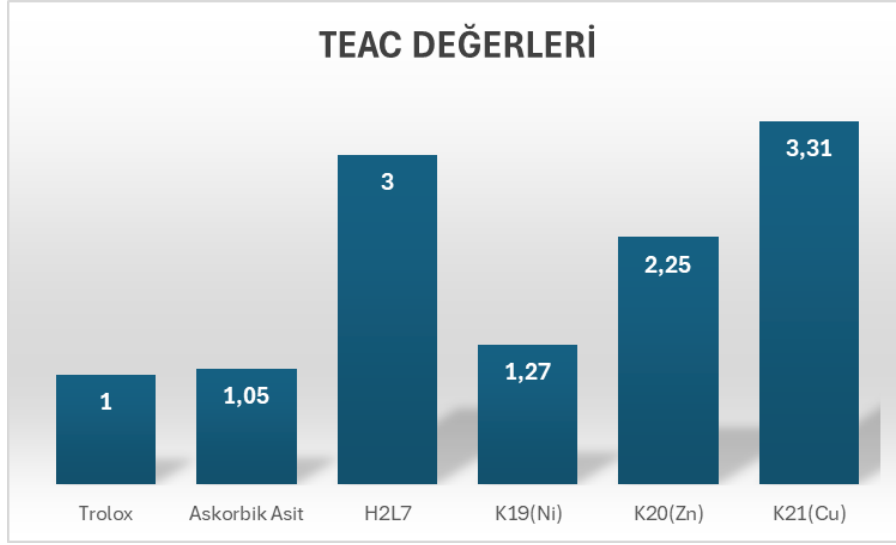
Tablo 5.6: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H₂L1	0.75	0.73	3.37	13.5	27.1
K₁₉	>50	>50	26.9	>50	25.3
K₂₀	9.3	10.6	11.4	17.6	13.4
K₂₁	1.8	3.8	2.7	2.6	8
Cisplatin	6.7	3.96	4.11	8.8	5.95

MTT test sonuçları incelendiğinde, ligandın K562 (0,75 μM), THP-1 (0,73 μM) ve HCT-116 (3,37 μM) hücre hatlarında cisplatine göre çok düşük IC50 değerlerine sahip olduğu ve bunun yanı sıra sağlıklı hücrelerde ise yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlar, ligandın seçici antikanser aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Nikel atomu içeren K₁₉ kompleksinin kanserli hücre hatlarında etkin olmadığı, çinko ve bakır atomu içeren K₂₀ ve K₂₁ komplekslerinin ise aynı hücre hatlarında sitotoksik aktivite gösterdiği görüldü. Özellikle K₂₁ kompleksi tüm kanserli hücre hatları için düşük dozda sitotoksikite gösterirken, normal hücre hattı için cisplatine kıyasla daha az toksiktir. Bu etki, en düşük dozda K562 hücrelerinde belirgin olmuştur (IC50: 1.8 μM). Bu bulgular, çinko ve bakır atomu içeren komplekslerin kanser tedavisinde daha etkili ve aynı zamanda sağlıklı hücreler için daha az zararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.21’de görülmektedir.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.18’de görülmektedir. Ligand ve komplekslerin TEAC değerleri, antioksidan madde olan troloks ve Askorbik asitten daha yüksek olarak belirlendi. Komplekslerin TEAC değerleri H₂L₇, K₁₉, K₂₀ ve K₂₁ için sırasıyla 3.0, 1.23, 2.25 ve 3.31 olarak hesaplandı. Sonuçlar karşılaştırıldığında, bakır içeren K₂₁’in sitotoksik aktiviteye benzer şekilde daha yüksek antioksidan kapasite gösterdiği görülmüştür.



Şekil 5.21: [ML7(2,4,6-tmPy)] Komplekslerinin TEAC Değeri.

Sonuçlar, ligandın önemli bir serbest radikal süpürme kapasitesine sahip olduğunu ve potansiyel antioksidan etkinlik gösterdiğini ortaya koyarken, kompleksler benzer bir etkinlik göstermedi. Bu değişim, ligandın antioksidan özelliklerinin kompleksleşme sırasında azaldığını düşündürmektedir. Tüm kompleksler için IC50 değeri 25 µM'nin üzerinde ölçülmüşken, ligand için bu değer 12.03 µM olarak belirlenmiştir. Trolox için ise bu değer 4.56 µM olarak hesaplanmıştır.

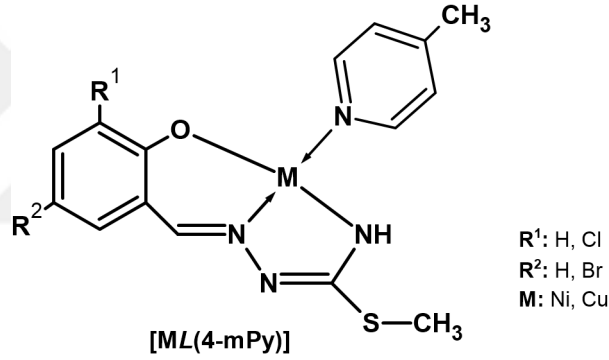
5.7. [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Salisilaldehit, 5-bromosalisilaldehit ve 3-bromo-5-klorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak 4-metilpiridin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) tuzları ile reaksiyonundan [ML(4-mPy)] kompleksleri (K₂₂, K₂₃, K₂₄, K₂₅, K₂₆ ve K₂₇) sentezlendi (Şekil 5.20). Sentez için öncelikle S-metil isotiyosemikarbazon ligandları literatür metodu kullanılarak hazırlandı (Yamazaki, 1975). Tüm ligandlar yüksek verimle (>%90) elde edildi, saflıkları erime noktası tayini ile kontrol edildi.

Ligandların oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. H₂L8, H₂L9 ve H₂L10 ligandlarının IR spektrumları incelendiğinde, sırasıyla 3449, 3447 ve 3473 cm⁻¹'de ν(OH) gerilmesi, 3278, 3239; 3278, 3235; 3270, 3227 cm⁻¹'de simetrik ve asimetrik ν(NH₂) gerilmesi, 1607, 1636 ve 1629 cm⁻¹'de δ(N-H) düzlem içi eğilmesi ve 1603, 1597; 1607, 1599; 1617, 1599 cm⁻¹'de ν(C=N) gerilmesine ait bandlar görüldü. Tiyosemikarbazona ait π → π* ve n → π* geçişlerine

ait pikler 239.5 – 345.5 nm aralığında kaydedildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında OH protonuna ait pikler $\text{H}_2\text{L}8$ ve $\text{H}_2\text{L}10$ için cis/trans izomeri olarak 11.60, 10.88 ppm ve 11.35, 10.43 ppm'de, $\text{H}_2\text{L}9$ için 11.61 ppm'de tek bir pik olarak kaydedildi. CH=N gruplarına ait izomer pikler sırasıyla 8.47, 8.35; 8.42, 8.32 ve 8.43, 8.34 ppm'de gözlemlendi. NH_2 grubuna ait 2 protonluk pik tüm ligandlarda 6.90 ppm civarında geniş olarak görüldü. Aromatik protonlara ait pikler 7.63 – 6.84 aralığında kaydedildi ve yapılarında bulunan S-metil grubuna ait 3 protonluk pikler izomer olarak sırasıyla 2.45, 2.39; 2.43, 2.37 ve 2.43, 2.37 ppm'de kaydedildi. Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapı uyumludur.

Hazırlanan $\text{H}_2\text{L}8$, $\text{H}_2\text{L}9$ ve $\text{H}_2\text{L}10$ ligandlarının, ikincil ligand olarak 4-pikolin varlığında, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (K_{22} , K_{24} , K_{26}), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (K_{23} , K_{25} , K_{27}) tuzları ile metanollü ortamda reflüks edilmesi sonucunda $[\text{ML}(\text{4-mPy})]$ genel formülüne sahip 6 adet kompleks sentezlenmiştir (Şekil 5.21).



Şekil 5.22: $[\text{ML}(\text{4-mPy})]$ Kompleksinin Genel Yapısı.

Yapısında nikel atomu bulunduran K_{22} , K_{24} , K_{26} kompleksi kırmızı, bakır atomu bulunduran K_{23} , K_{25} kompleksi yeşil ve K_{29} kompleksi kahverengi olarak gözlemlendi. K_{22} ve K_{26} komplekslerinin kristalleri metanollü reaksiyon ortamından elde edildi. K_{24} kompleksine ait kristal ise, data çekimine uygun bulunmadı. Tüm kompleksler, DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietileter gibi organik çözücülerde ve alkollerde oldukça iyi çözünmektedir.

Komplekslerin yapıları spektral yöntemler ile aydınlatıldı. Tiyosemikarbazonun $\nu(\text{N}^4\text{-H})$ gerilmesine ait bandlar sırasıyla 3344, 3389, 3375, 3328, 3200 ve 3352 cm^{-1} 'de, $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ait bandlar sırasıyla 1632, 1616, 1624, 1626, 1621 ve 1622 cm^{-1} 'de kaydedildi. $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar sırasıyla 1584, 1579; 1606, 1590; 1603, 1576; 1606, 1590; 1603, 1576 ve 1608, 1587 cm^{-1} 'de görüldü. Yapıya koordine olan piridin grubunun etkisi ile 3059-2853 cm^{-1} aralığındaki bandların şiddetinde ve miktarında artış gözlemlendi.

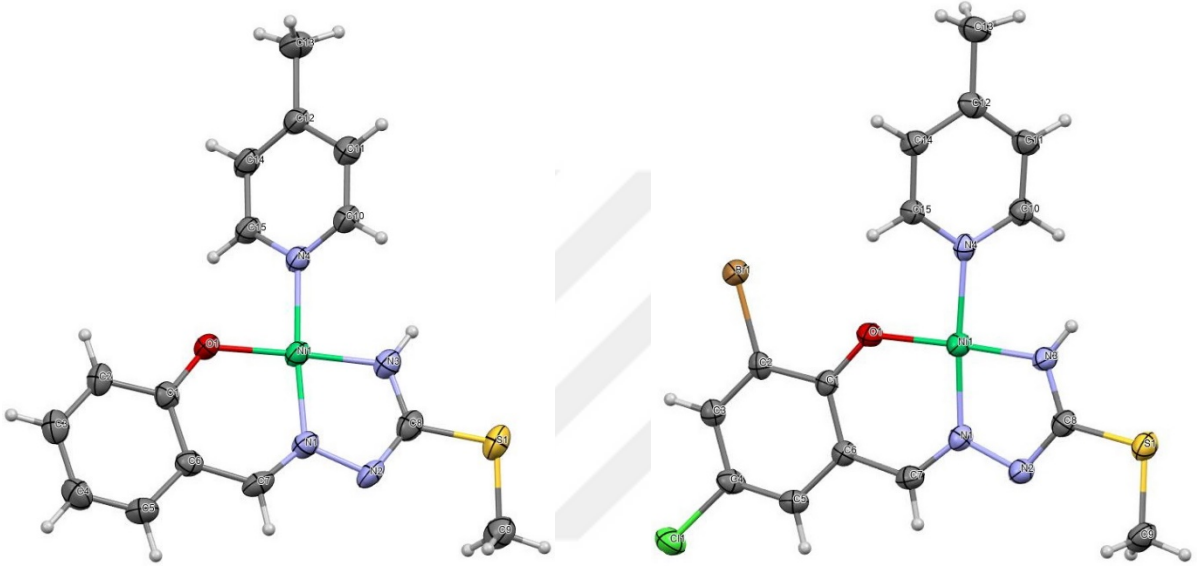
Yapısında nikel atomu bulunduran K₂₂, K₂₄ ve K₂₆'ya ait elektronik spektrumlar benzer karakter gösterdi ve $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 240, 311, 385 ve 405 nm civarında görüldü. Bakır atomu içeren K₂₃'e ait pikler sırasıyla 238, 308 ve 385 nm; K₂₅'e ait pikler sırasıyla 243, 312, 339 ve 401 nm'de ve K₂₇'e ait pikler sırasıyla 238.50, 298, 238, 358, 471,50 kaydedildi. 400 nm civarında gözlenen pikler metal koordinasyonunu doğruladı.

K₂₂, K₂₄ ve K₂₆'ya ait ¹H-NMR spektrumları benzer karakter sergiledi. CH=N grubuna ait proton sırasıyla 8.58, 8.10 ve 8.04 ppm'de, -NH grubuna ait pikler ise 4.38, 4.68 ve 4.64 ppm'de kaydedildi. Aromatik halkaya ait protonlar 8.54-7.34 ppm aralığında gözlemlendi. Yapıya koordine olan 4-metilpiridine ait olan metil protonları sırasıyla 2.35, 2.42 ve 1.19 ppm'de; S-metil grubuna ait protonlar ise 2.39, 2.39 ve 2.38 ppm'de kaydedildi.

K₂₃'e ait kütle spektrumunda %100 bolluktaki m/z 396.5 piki, [M+MeOH]⁺ yapısına aitti. Bu yapıdan 2H⁺ çıkarılması ile elde edilen [M+MeOH-2H]⁺ piki m/z 394.5'ta %78,95 bollukta, [M+MeOH+2H]⁺ piki ise m/z 396,5'te %32,84 bağıl bollukta görüldü. Molekül ağırlığının 2 katına denk gelen dimer yapısı 2[M]⁺ %64,83, trimer yapısı 3[M]⁺ %30,60 bollukta kaydedildi. K₂₅'e ait %100 m/z 443,5 pikinin [M+H]⁺ fragmentine ait olduğu görüldü. [M]⁺ molekül kütesine ait pikin bolluğu ise %82,19 olarak kaydedildi. m/z 534,5 [M + Py - H⁺] yapısına aitti. Yapıya ekstra bir piridin grubunun daha ilave olduğu pik %53,66 bağıl bollukta gözlemlendi. K₂₇ kompleksinin kütle spektrumunda ise, %100 bolluktaki m/z 416,4 pikinin [M-Py+MeOH] yapısına ait olduğu görüldü, [M-Py+MeOH-2H]⁺ fragmentine ait pik ise %57,70 bollukta gözlemlendi. [M-Py+H₂O]⁺ yapısına ait m/z 804,4 piki %50,09 bollukta, bu yapının [M-Py+H₂O-2H]⁺ fragmentine ait pik ise %40,61 bollukta kaydedildi. Yapının mol ağırlığına ait [M]⁺ ise, %18,89 bollukta m/z 396.5 olarak belirlendi. Kütle sonuçları kompleks yapılarına 4-metilpiridin grubunun koordinasyonunu doğruladı.

Yapısında 4-metilpiridin içeren K₂₂ ve K₂₆ komplekslerinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Kompleksler, monoklinik kristal sisteminde *P*2₁/*c* uzay grubunda kristallendi. Komplekste, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve terminal amin grubu üzerinden koordine olurken, 4-metilpiridin molekülü azot grubu üzerinden ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,N,N donör atomları ile hafif bozulmuş kare düzlem geometrileri oluşturmuştur (Şekil 5.17). K₂₂ kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,853 Å, Ni—N3: 1,845 Å, Ni—N1: 1,847 Å ve Ni—N4: 1,92 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 178.0 °, O1—Ni1—N4: 89,1°, O1—Ni1—N1: 96.2°, N3—Ni1—N4:

92,9°, N3—Ni1—N1: 81,8°, N1—Ni1—N4: 174.6° olarak hesaplanmıştır. K₂₆ kompleksi için bağ uzunlukları Ni—O1: 1,843 Å, Ni—N3: 1,828 Å, Ni—N1: 1,841 Å ve Ni—N4: 1,922 Å; bağ açıları O1—Ni1—N3: 177.0 °, O1—Ni1—N4: 89,03°, O1—Ni1—N1: 95.9°, N3—Ni1—N4: 93.4°, N3—Ni1—N1: 81,7°, N1—Ni1—N4: 175.1° olarak hesaplanmıştır. Kompleksler için bozulma derecesi $\tau = 0.05$ ve $\tau = 0.051$ olarak belirlenmiştir.



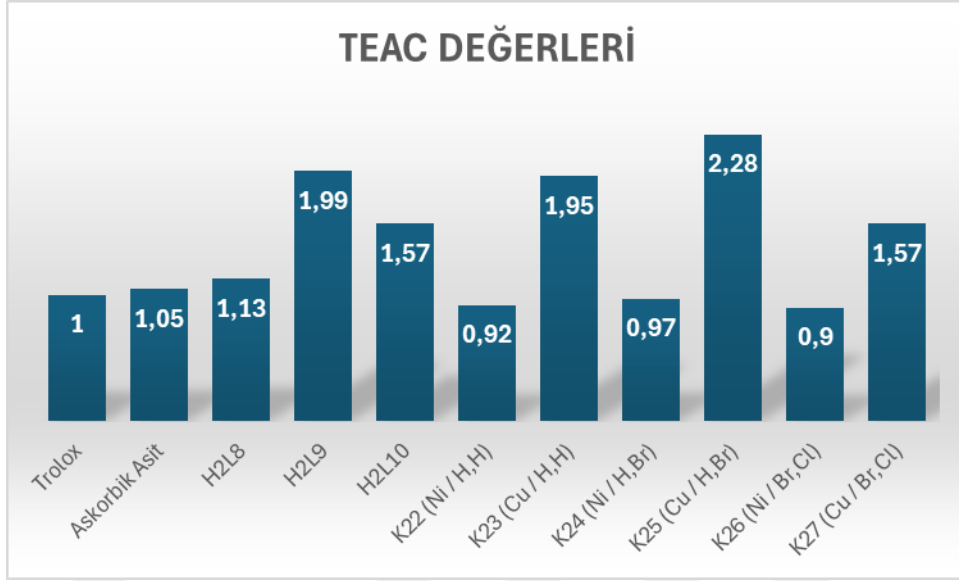
Şekil 5.23: [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Kristal Yapıları.

Tablo 5.7: [ML(4-mPy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H₂L8	11.6	>50	>50	>50	>50
H₂L9	>50	>50	9.1	>50	>50
H₂L10	7.3	11.8	27.9	27.3	>50
K₂₂	1.8	3.8	2.7	2.6	8
K₂₃	12	10	16.4	17.4	21
K₂₄	3.43	3.53	1.38	5.16	5.30
K₂₅	10.3	8.6	8.05	>50	>50
K₂₆	1.80	1.80	1.17	1.32	3.19
K₂₇	12.5	13.5	28	11.3	16.5
Cisplatin	6.7	3.96	4.11	8.8	5.95

Ligand ve komplekslere ait IC50 değerleri incelendiğinde, serbest ligandların sitotoksik aktivitesinin komplekslere oranla daha düşük olduğu görüldü. Yapısında bromo ve kloro sübstitüenti içeren H₂L10 ligandı sağlıklı hücrede sitotoksikite göstermezken, K562 ve THP-1 hücre hattı için IC50 değerleri 7,3 ve 11,8 olarak belirlendi. Sonuçlar incelendiğinde, hem bakır hem de nikel atomları içeren komplekslerin antikanser aktiviteye sahip oldukları, K₂₂, K₂₄ ve K₂₆'nın cisplatine oranla çok daha düşük IC50 değerlerine sahip oldukları ortaya kondu. Bu komplekslerin sağlıklı hücredeki IC50 değerleri sırasıyla 8, 5.30 ve 3.19 μM olarak hesaplandı, bu değer cisplatine 5.95 μM olarak bulundu.

Bileşiklerin total antioksidan kapasite (TEAC) değerleri CUPRAC yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ligand ve komplekslere ait TEAC değerleri Şekil 5.24'de görülmektedir.



Şekil 5.24: $[ML(4-mPy)]$ Komplekslerinin TEAC Değerleri.

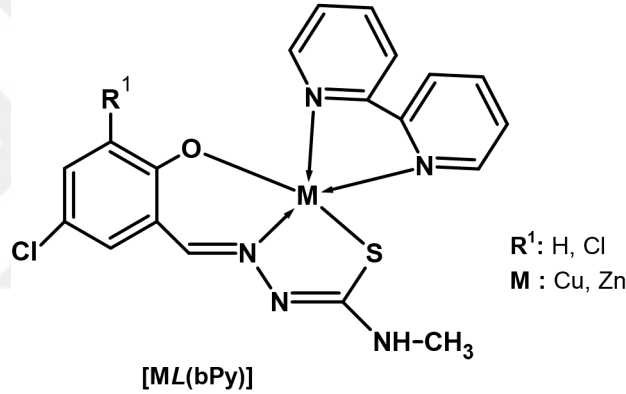
Ligandların TEAC değerleri sırasıyla 1.13, 1.99 ve 1.57'dir ve bu değer askorbik asite göre daha yüksek olarak belirlendi. Komplekslerin antioksidan kapasitesi içerdikleri metal iyonuna göre farklılık gösterdi. Ni merkezli komplekslerin TEAC değerleri 0,9 civarında hesaplanırken, Cu merkezli komplekslerin TEAC değerleri sırasıyla 1.95, 2.28 ve 1.57 olarak hesaplandı. Bu veriler, antioksidan kapasitenin komplekslerdeki metal iyonuna bağlı olarak önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir.

Bileşiklerin %radikal süpürme aktiviteleri DPPH yöntemi ile belirlendi ve hem ligandların hem de komplekslerin %FRS aktivitelerine ait IC50 değeri $>25\mu M$ olarak belirlendi. Komplekslerin DPPH radikaline etkisiz oldukları kaydedildi.

5.8. $[ML(bpy)]$ Komplekslerinin Sentezi, Yapı Tayini, Antikanser ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

5-kloro- ve 3,5-dikloro-salisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak 2,2-bipiridin varlığında, bakır(II) ve çinko(II) tuzları ile reaksiyonundan $[ML(bpy)]$ kompleksleri (K_{28} , K_{29} , K_{30} ve K_{31}) sentezlendi (Şekil 5.16). Sentez için ligandlar literatür metodu kullanılarak hazırlandı (Yamazaki, 1975). Tüm ligandlar yüksek verimle ($>90\%$) elde edildi, saflıkları erime noktası tayini ile kontrol edildi.

Ligandların oluşumu spektral yöntemler ile kanıtlandı. H_2L11 ve H_2L12 liganlarının IR spektrumları incelendiğinde, 3250 ve 3149 cm^{-1} 'de $\nu(\text{OH})$ gerilmesi, 3399 ve 3418 cm^{-1} 'de $\nu(\text{NH})$ gerilmesi, 1614 ve 1610 cm^{-1} 'de $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesi ve 1599 ve 1608 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar görüldü. Elektronik spektrumlarında tiyosemikarbazona ait $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler $239,50 - 345,50\text{ nm}$ aralığında kaydedildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında OH protonuna ait pikler H_2L11 ve H_2L12 için sırasıyla 11.44 ve 11.55 ppm 'de kaydedildi. CH=N gruplarına ait pikler sırasıyla 8.30 ve 8.37 ppm 'de, NH gruplarına ait pikler H_2L11 spektrumunda 10.20 ve 8.52 ; H_2L12 spektrumunda 11.50 ve 8.66 ppm 'de görüldü. Aromatik protonlara ait pikler $8.10 - 7.04$ aralığında kaydedildi ve yapılarında bulunan N-metil grubuna ait pikler H_2L11 spektrumunda 3.01 ve H_2L12 spektrumunda 3.03 ppm 'de kaydedildi. Elementel analiz sonuçları ile beklenen yapı uyumludur.



Şekil 5.25: $[\text{ML}(\text{bpy})]$ Komplekslerinin Genel Yapısı.

Yapısında bakır atomu bulunduran K_{28} ve K_{30} kompleksleri yeşil, çinko atomu bulunduran K_{29} ve K_{31} kompleksleri sarı renk olarak elde edildi. K_{31} komplekslerine ait kristal etanolü reaksiyon ortamından elde edildi, K_{28} kompleksinin kristali elde edildi ancak yapı çözümü için uygun kalitede değildi. Kompleksler DMSO, DMF, kloroform, diklorometan, dietiler gibi organik çözücülerde çok iyi, alkollerde iyi çözünürken, suda çözünürlük göstermemektedir.

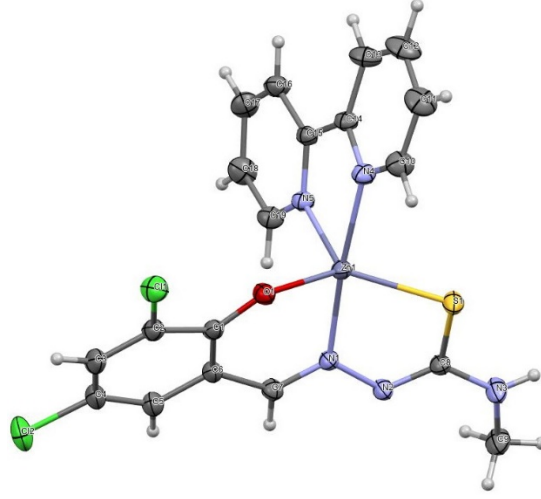
IR spektrumları incelendiğinde, komplekslerdeki $\nu(\text{NH})$ gerilmesi sırasıyla 3352 , 3223 , 3200 ve 3317 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 1625 , 1616 , 1620 ve 1606 cm^{-1} değerlerinde $\delta(\text{N-H})$ düzlem içi eğilmesine ait bandlar, 1604 , 1583 ; 1596 , 1576 ; 1595 , 1576 ; $1597, 1576\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{C=N})$ gerilmesine ait bandlar kaydedildi. Tüm komplekslerde yapıya koordine bipyridin grubu bileşiğin bulunmasının sonucu olarak $3070-2873$ aralığındaki $\nu(\text{C-H})$ bandlarının şiddetinde ve miktarında artma görüldü.

K₂₈ kompleksine ait $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ ve yük transfer geçişlerine ait pikler 253,50, 292, 312 ve 404 nm'de; K₂₉ kompleksine ait pikler 238, 305 ve 377.5 nm'de; K₃₀'a ait pikler 218, 235, 269 ve 415 nm'de; K₃₁ kompleksine ait pikler ise 241.5, 296.5, 302.5 ve 397.5 nm'de kaydedildi. 400 nm civarındaki pikler metale koordinasyonu doğruladı.

K₂₉ ve K₃₁ komplekslerinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, CH=N grubuna ait protonlar her iki kompleks için de 8.63 ve 8.66 ppm'de, NH grubuna ait protonlar 8.50 ve 8.36 ppm'de kaydedildi. Aromatik halkaya ait protonlar 8.47-6.72 ppm aralığında gözlemlendi. N-CH₃ grubuna ait protonlar 2.76 ve 2.77 ppm'de gözlemlendi.

K₂₈'e ait kütle spektrumunda molekülün %100 bollukta gözlenen baskın *m/z* 274,7 piki [Ligand+MeOH]⁺ yapısına aitti. [Ligand+MeOH-2H]⁺ fragmenti ise %99.89 bollukta gözlemlendi. Mol kütlelerine ait [M-H]⁺ piki (457,9) %53,29 bollukta; [M-3H]⁺ fragmenti (459,9) %55,05 bollukta kaydedildi. K₃₀ yapısına ait spektrumda ise %100 bolluktaki pik ligandın mol kütlelerine aitti. Mol kütlelerine *m/z* 518,7 piki bir sodyum katyonu bağlayarak [M+Na]⁺ ve [M+Na+2H]⁺ şeklinde %28,28 ve %29,30 bollukta gözlemlendi.

Yapısında 2,2-bipiridin içeren K₃₁ kompleksinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Kompleks, monoklinik kristal sisteminde *C2/c* uzay grubunda kristallendi. Komplekste, tiyosemikarbazon ligandı metal iyonuna fenolik oksijen, azometin azotu ve tiyol kükürdü üzerinden koordine olurken, 2,2-bipiridin molekülü 2 adet azot atomu üzerinden bidentat ikincil ligand olarak koordinasyona katılmıştır. Bu koordinasyon, O,N,S,N,N donör atomları ile üçgen bipiramit geometri oluşturmuştur (Şekil 5.17). Yapıda aksenal konumda tiyosemikarbazonun N1 azotu ve bipiridin N4 azotu, ekvatorial konumda ise tiyosemikarbazonun O1 ve S1 atomları ile bipiridin N5 azotu bulunmaktadır. Bu kompleks için bağ uzunlukları Zn1—O1: 1,9631 Å, Zn1—N1: 2,113 Å, Zn1—N5: 2,090 Å, Zn1—N4: 2,178 Å ve Zn1—S1: 2,3351 Å; bağ açıları O1—Zn1—N5: 103.83 °, O1—Zn1—N1: 88,61°, O1—Zn1—S1: 135.17°, N5—Zn1—N1: 101,17°, N5—Zn1—S1: 120,95°, O1—Zn1—N4: 97,80°, N1—Zn1—S1: 81.43°, N1—Zn1—N4 173.59 olarak hesaplanmıştır.



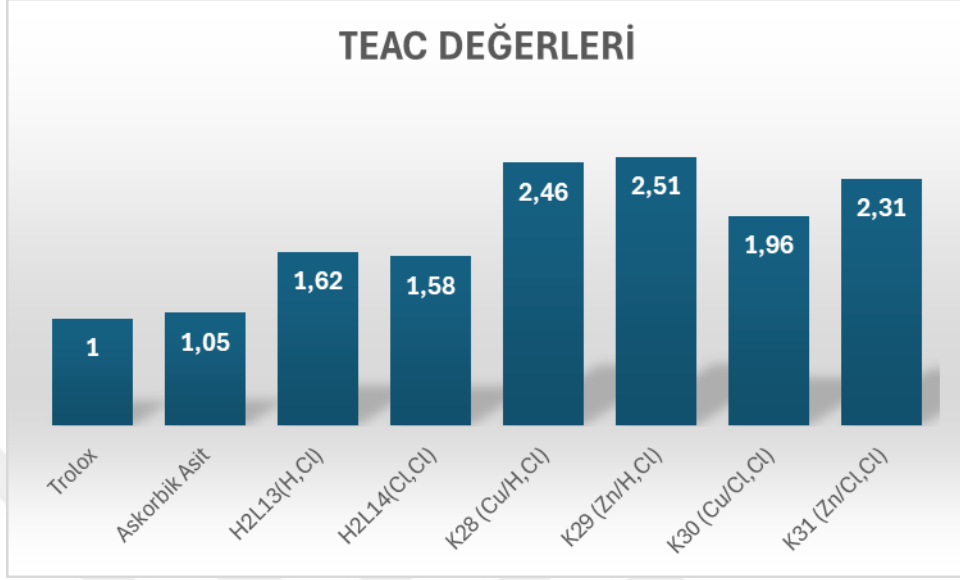
Şekil 5.26: [ML(bpy)] Kompleksinin Kristal Yapısı.

Tablo 5.8: [ML(bpy)] Komplekslerinin Farklı Hücre Hatlarındaki IC50 Değerleri (μM).

Bileşik	K562	THP-1	HCT-116	MDA-MB-231	HUVEC
H₂L11	>50	>50	>50	>50	>50
H₂L12	>50	>50	>50	>50	>50
K₂₈	1.31	1.29	0.1	2.09	2.89
K₂₉	9.05	9.37	5.62	6.66	12.4
K₃₀	13.3	8.97	5.88	6.1	5.85
K₃₁	28.1	12.4	5.23	11.6	11.2
Cisplatin	6.7	3.96	4.11	8.8	5.95

Ligand ve komplekslere ait IC50 değerleri incelendiğinde, serbest ligandların sitotoksik aktivite göstermediği, komplekslerin ise kanserli hücrelerde etkili oldukları görüldü. 5-klorosüstitüe bakır(II) kompleksi HCT-116 hücre hattına karşı 0,1 μM gibi düşük bir IC50 değeri gösterdi. Ancak sağlıklı hücredeki IC50 değeri 2.89 μM olarak hesaplandı ve bu değer cisplatine göre düşüktü. Çinko kompleksleri kanserli hücelere karşı cisplatine yakın IC50 değerlerine sahip olmalarına rağmen, sağlıklı hücelere olan sitotoksisiteyi cisplatine kıyasla düşüktür (IC50:

12,4 ve 11,2). 3,5-diklorosübstitüe kompleksleri 5-klorosübstitüe komplekslere oranla daha düşük sitotoksisite göstermiştir.



Şekil 5.27: [ML(bpy)] Komplekslerinin TEAC Değerleri

Ligand ve komplekslerin TEAC değerleri, antioksidan madde olan troloks ve Askorbik asitten daha yüksek olarak belirlendi. TEAC değerleri H₂L₁₁, H₂L₁₂, K₂₈, K₂₉, K₃₀ ve K₃₁ için sırasıyla 1,62, 1,58, 2,46, 2,51, 1,96 ve 2,31 olarak hesaplandı. Kompleksleşmenin antioksidan kapasitesini arttırdığı gözlemlendi.

Ligand ve komplekslerin en yüksek dozdaki (25 µM) %FRS aktiviteleri H₂L₁₁, H₂L₁₂, K₂₈, K₂₉, K₃₀ ve K₃₁ için sırasıyla %9,67, %19,99, %19,99, %35,52, %66,85 ve %42,39 olarak hesaplandı. K₃₀ bileşiği için IC₅₀ değeri 20,67 µM olarak hesaplanırken, diğer bileşikler için bu değer >25 µM olarak kaydedildi. 3,5-dikloro sübstitüe metal komplekslerinin %FRS aktivitelerinin 5-klorosübstitüe komplekslerden daha yüksek olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında 16 adet nikel(II), 11 adet bakır(II), 3 adet çinko(II) ve 1 adet kobalt(II) kompleksi olmak üzere 31 adet karışık-ligand geçiş metal kompleksi sentezlenmiştir. Kompleks sentezinde tiyosemikarbazon ligandı olarak; farklı gruplar ile süstitüe edilmiş salisilaldehitin S-metil, N-metil ve N-fenil türevleri; ikincil ligand olarak, dietanolamin, piridin, 3,5-dimetilpiridin, 4-metilpiridin, 2,6-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 2,6-dimetil anilin ve 2,2-bipiridin bileşikleri kullanılmıştır. Sentezlenen komplekslerin yapı analizleri çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin DPPH ve CUPRAC yöntemleri ile antioksidan özellikleri ve MTT testi ile K562, THP-1, MDA-MB-231, HCT-116 ve HUVEC hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesinde; salisilaldehit üzerindeki süstitüentlerin, tiyosemikarbazondaki N(4)-metil ve N(4)-fenil grubunun, metal iyonunun ve ikincil ligandın etkisi incelenmiş olup, elde edilen sonuçlar üzerinden yapı-aktivite ilişkisi kurularak, sonraki çalışmalarımıza yön verecek bulgular edinilmiştir.

İlk bileşik grubunda, 3,5-dihalojenosüstitüe-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak dietanolamin varlığında, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzu ile reaksiyonundan **[NiL(dea)]** genel formülüne sahip kompleksler (K_1 , K_2 , K_3) sentezlendi. Dört koordinasyonlu ve kare düzlem yapıdaki bu komplekslerin çok benzer spektral verilere sahip oldukları görüldü. 3,5-diklorosalisilaldehit içeren H_2LI ligandının, bromo ve kloro içeren ligandlara göre daha sitotoksik olduğu tespit edildi. Ayrıca, bu bileşik sağlıklı hücrelere karşı sitotoksikite göstermeyerek seçici bir davranış sergiledi. Kompleksleşmenin ardından elde edilen **[NiL(dea)]** yapılarında ise serbest ligandlara kıyasla sitotoksik aktivitenin daha yüksek olduğu ve kompleksleşmenin antikanser aktiviteyi arttırdığı görüldü. Kompleksler arasında kloro süstitüenti içeren yapının sitotoksik aktivitesinin diğer komplekslerden daha iyi olduğu kaydedildi. Bileşikler antioksidan aktivite göstermedi.

İkinci bileşik grubunda, salisilaldehit-N-metil tiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak dietanolamin varlığında, nikel(II), bakır(II) ve kobalt(II) metal tuzları ile reaksiyonundan **[ML4(dea)]** kompleksleri (K_4 , K_5 , K_6) sentezlendi. Komplekslerin dört koordinasyonlu kare düzlem yapıda oldukları belirlendi. Yapılan sitotoksikite testleri sonucunda nikel(II) ve kobalt(II) kompleksleri olan K_4 ve K_6 'nın, söz konusu hücre hatlarında sitotoksik aktivite

göstermediği görüldü. Buna karşın, bakır kompleksi olan K₅'in sitotoksik aktivitesinin cisplatinden daha yüksek olduğu ve bakır(II) iyonu ile kompleksleşmenin antikanser aktiviteyi arttırdığı belirlendi. Komplekslerin antioksidan kapasitesi içerdikleri metal iyonuna göre farklılık gösterdi. Nikel(II) merkezli K₄ kompleksinin TEAC değeri 1,43 olarak hesaplanırken, bakır(II) merkezli K₅ kompleksinin TEAC değeri 3,37'dir. Kobalt(II) merkezli K₆ kompleksi ise antioksidan aktivite göstermemektedir. Bu veriler, antioksidan kapasitenin komplekslerdeki metal iyonuna bağlı olarak bakır kompleksi lehine önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir.

Üçüncü bileşik grubunda, salisilaldehit-N-metil, salisilaldehit-N-fenil ve 4-metoksialdehit-N-fenil tiyosemikarbazon ligandlarının ikincil ligand olarak 3,5-dimetilpiridin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) metal tuzları ile reaksiyonundan [**ML(3,5-dmPy)**] kompleksleri (K₇, K₈, K₉, K₁₀, K₁₁ ve K₁₂) sentezlendi. Komplekslerin dört koordinasyonlu ve kare düzlem yapıda oldukları belirlendi. Salisilaldehit-N-metil grubu içeren metal komplekslerinin çok düşük dozda sitotoksik aktivite gösterdikleri belirlendi. Yapısında nikel(II) bulunduran K₇ kompleksinin kanserli hücrelerde gösterdiği sitotoksik aktivitenin yanı sıra, sağlıklı hücredeki sitotoksik aktivitesi cisplatine göre çok daha düşük olarak bulundu. İkinci çalışma grubunda 3,5-dimetilpiridin yerine dietanolamin varlığında sentezlenen aynı yapının (K₄) sitotoksik aktivite göstermemesi, K₇ ye göre bu aktivitenin bağlanan ikincil ligandan ileri gelebileceğini gösterdi. Yapıdaki N-metil grubunun (K₇), N-fenil grubu olarak değiştirilmesi ile elde edilen K₉ yapısında aktivitede azalma gözlemlendi. Salisilaldehite metoksi ilavesi ile elde edilen K₁₁ kompleksi ise aktivite göstermedi. Bakır(II) komplekslerinin tamamı ise, nikel(II) göre güçlü sitotoksik aktiviteye sahiptir. Yapıya N-fenil ve metoksi gruplarının eklenmesi ile antioksidan kapasitesinde artış olduğu görüldü ve ayrıca bakır(II) komplekslerinin antioksidan aktivitesi nikel(II) komplekslerine oranla daha yüksek olarak hesaplandı. Özellikle, Cu merkezli K₁₂ kompleksi hem yüksek antioksidan kapasiteye hem de güçlü serbest radikal süpürücü aktiviteye sahiptir ve potansiyel bir antioksidan ajan olarak değerlendirilebilir.

Dördüncü bileşik grubunda, 3,5-diklorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak piridin, 4-metil piridin, 2,6-dimetil piridin ve 2,4,6-trimetil piridin varlığında, nikel (II) tuzu ile reaksiyonundan [**NiLI(Py)**] kompleksleri (K₁₃, K₁₄, K₁₅, K₁₆) sentezlendi. Aynı yapıya sahip bu komplekslerin ikincil ligand olarak ilave edilen piridindeki metil gruplarının yerinin aktiviteye olan ilişkisi incelendi. Metil grubu içermeyen K₁₃ kompleksi en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterirken, 3 adet metil sübstitüenti içeren 2,4,6-

trimetilpiridin bağı K₁₆ kompleksi sitotoksik aktivite göstermemiştir. Kompleksler antioksidan aktivite göstermemektedir.

Beşinci bileşik grubunda, 3,5-diklorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandının, ikincil ligand olarak 2,6-dimetilanilin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) tuzları ile reaksiyonundan **[MLI(2,6-dmA)]** kompleksleri (K₁₇ ve K₁₈) sentezlendi. K₁₇'nin kanserli hücre hatlarındaki IC50 değeri cisplatine göre yüksek olsa da, HUVEC hücre hattı üzerinde sitotoksik olmaması onun kanser tedavisi için avantajlı olabileceğini gösterdi. Bakır merkezli K₁₈ kompleksi ise cisplatine göre oldukça düşük IC50 değerlerine sahip daha güçlü bir antikanser ajan olarak görünmesine rağmen, sağlıklı hücreye karşı oldukça toksik olduğu belirlendi. Nikel(II) kompleksinin total antioksidan kapasitelerinin troloks ve askorbik asite yakın, bakır kompleksinin ise yüksek olduğu görüldü. Komplekslerin FRS aktiviteleri ise düşüktü.

Altıncı bileşik grubunda, 5-nitro-salisilaldehit-N-fenil tiyosemikarbazon ligandının ikincil ligand olarak 2,4,6-trimetilpiridin varlığında, farklı metal tuzları (Ni, Zn, Cu) ile reaksiyonundan **[ML7(2,4,6-tmPy)]** kompleksleri (K₁₉, K₂₀, K₂₁) sentezlendi. Nikel atomu içeren K₁₉ kompleksinin kanserli hücre hatlarında etkin olmadığı, çinko ve bakır atomu içeren K₂₀ ve K₂₁ komplekslerinin ise aynı hücre hatlarında sitotoksik aktivite gösterdiği görüldü. Bu bulgular, çinko ve bakır atomu içeren komplekslerin, nikel(II) komplekslerine kıyasla, kanser tedavisinde daha etkili olabileceğini düşündürdü. Komplekslerin TEAC değerleri K₁₉, K₂₀ ve K₂₁ için sırasıyla 1.23, 2.25 ve 3.31 olarak hesaplandı. Sonuçlar karşılaştırıldığında, bakır içeren K₂₁'in, sitotoksik aktiviteye benzer şekilde, daha yüksek antioksidan kapasite gösterdiği görüldü. Ayrıca serbest ligandın %FRS aktivitesi oldukça yüksek iken, kompleksleşmenin ardından radikal süpürme aktivitesinin azaldığı görüldü.

Yedinci bileşik grubunda, salisilaldehit, 5-bromosalisilaldehit ve 3-bromo-5-klorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak 4-metilpiridin varlığında, nikel(II) ve bakır(II) tuzları ile reaksiyonundan **[ML(4-mPy)]** kompleksleri (K₂₂, K₂₃, K₂₄, K₂₅, K₂₆ ve K₂₇) sentezlendi. Komplekslerin dört koordinasyonlu ve kare düzlem yapıda oldukları belirlendi. MTT testi ile elde edilen veriler incelendiğinde, sitotoksik aktivitenin kompleksleşme sonucunda arttığı gözlemlendi. Komplekslerin antioksidan kapasite değerleri, içerdikleri metal iyonuna göre farklılık gösterdi. Ni merkezli komplekslerin TEAC değerleri 0,9 civarında hesaplanırken, Cu merkezli komplekslerin TEAC değerleri

sırasıyla 1.95, 2.28 ve 1.57 olarak hesaplandı. Komplekslerin DPPH radikaline etkisiz oldukları kaydedildi.

Sekizinci bileşik grubunda, 5-kloro- ve 3,5-diklorosalisilaldehit-S-metil isotiyosemikarbazon ligandlarının, ikincil ligand olarak 2,2-bipiridin varlığında, bakır(II) ve çinko(II) tuzları ile reaksiyonundan **[ML(bPy)]** kompleksleri (K₂₈, K₂₉, K₃₀ ve K₃₁) sentezlendi. Ligand ve komplekslere ait IC₅₀ değerleri incelendiğinde, serbest ligandların sitotoksik aktivite göstermediği, komplekslerin ise sitotoksik oldukları görüldü. 3,5-diklorosüstitüe kompleksleri 5-klorosüstitüe komplekslere oranla daha düşük sitotoksosite gösterdi ve 5-klorosalisilaldehit-S-metil tiyosemikarbazon bileşiği kullanılarak elde edilen bakır(II) kompleksi HCT-116 hücre hattına karşı 0,1 µM gibi düşük bir IC₅₀ değerine sahipti. Hem CUPRAC hem de DPPH yöntemi ile elde edilen sonuçlar incelendiğinde, kompleksleşmenin bileşiklerin antioksidan aktivitesini arttırdığı gözlemlendi.

Tüm bu sonuçlar ele alınarak aşağıdaki önermeler yapılabilir:

- İkincil ligand olarak dietanolamin kullanılan komplekslerde -OH grupları koordinasyona katılmadan serbest pozisyonda olduğu için antioksidan aktiviteye katkı sağlayacağı düşünülmüş, beklenenin aksine, dietanolamin içeren komplekslerin antioksidan aktivitesinde ligandlara göre düşüş yaşanmıştır.
- Farklı halojen atomları (Cl, Br, I) içeren kompleksler arasında kloro süstitüenti içeren yapının, sitotoksik aktivitesinin diğer komplekslerden daha iyi olduğu görülmüştür.
- Metal komplekslerinde metallerin hem antikanser hem de antioksidan aktiviteyi değiştirdiği gözlenmiştir. Tez kapsamında elde edilen sonuçlara göre bakır(II) kompleksleri, çalışılan diğer metal komplekslerine kıyasla daha yüksek antioksidan ve sitotoksik aktivite göstermektedir.
- Karışık-ligand komplekslerinde yapıya koordine olan ikinci ligand grubunun değiştirilmesi ile biyolojik aktivite artırılabilir. Örneğin yapısında dietanolamin ikincil ligandı içeren salisilaldehit-N-metil tiyosemikarbazon nikel(II) kompleksi sitotoksik aktivite göstermezken, yapısında 3,5-lutidin içeren karışık-ligand kompleksi oldukça iyi bir sitotoksik aktivite göstermiştir.

- İkincil ligand olarak piridin türevi bileşikler içeren tiyosemikarbazon komplekslerinde piridin grubundaki metil sübstitüentlerinin sayısı ve yeri sitotoksik aktivitede değişikliklere sebep olabilmektedir.
- N⁴-sübstitüe tiyosemikarbazon komplekslerinde yapıya metil yerine fenil grubunun bağlanması antioksidan aktiviteyi arttırmıştır. Yine aynı komplekslerde salisilaldehite bağlı bir metoksi grubunun varlığı antioksidan aktiviteyi olumlu yönde etkilemiştir.

Bu sonuçlar, sonraki çalışmalarımızda kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etki gösteren bileşiklerin sentezi ve ileri düzeyde araştırılması için yeni fikirlerin ve projelerin gelişiminde etkili olacaktır.



7. KAYNAKLAR

- Abbaspour, N., Hurrell, R. and Kelishadi, R., 2014, Review on iron and its importance for human health, *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 164-174.
- Adhikari, H.S., Garai, A. and Yadav, P.N., 2023, Synthesis, characterization, and anticancer activity of chitosan functionalized isatin based thiosemicarbazones, and their copper(II) complexes, *Carbohydrate Research*, 526, 108796.
- Aguirre, A.R. and Beraldo, H., 2024, The pharmacological profile of metal complexes with bis(thiosemicarbazones) and bis(hydrazone)-derived ligands, *Polyhedron*, 256, 116993.
- Aguirre, A.R., Parrilha, G.L., Louro, S.R.W., Alves, O.C., Diniz, R., Durval, F., Rocha, W. and Beraldo, H., 2022, Structural and theoretical studies on copper(II) and zinc(II) complexes with a 9-anthraldehyde-derived thiosemicarbazone, *Polyhedron*, 217, 115724.
- Al-Amiery, A.A., Kadhum, A.A.H. and Mohamad, A.B., 2012, Antifungal and antioxidant activities of pyrrolidone thiosemicarbazone complexes, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2012, 795812.
- Aleksakhina, S.N., Kashyap, A. and Imyanitov, E.N., 2019, Mechanisms of acquired tumor drug resistance, *BBA - Reviews on Cancer*, 1872, 188310.
- Ali, M.A., Mirza, A.H., Chartres, J.D., Bernhardt, P.V., 2011, Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of seven-coordinate pentagonal-bipyramidal zinc(II), cadmium(II) and tin(IV) complexes of a pentadentate N3S2 thiosemicarbazone, *Polyhedron*, 30 (2), 299-306.
- Aly, A.A., Abdallah, E.M., Ahmed, S.A., Rabee, M.M., Fuhr, O., Ibrahim, M.A.A., Alzahrani, H.A. and Youssif, B.G.M., 2024, Synthesis and characterization of new palladium (II) and silver (I) thiosemicarbazone derived by acenaphthenequinone complexes and their antimicrobial activity, *Polyhedron*, 251, 116851.
- Andronati, S.A., Yavorskii, A.S., Simonov, Y.A., Pavlovskii, V.I., Dvorkin, A., Gifeisman, T., and Gusis, V., 1992, Synthesis and Structure of Isomeric 5-Substituted 2-Aminobenzophenone 4-Phenylsemicarbazones, *Journal of general chemistry of the USSR*, 62(6), 1153-1157.
- Anitha, P., Chitrapriya, N., Jang, Y.J. and Viswanathamurthi, P., 2013, Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity of new ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazone/semicarbazone bearing 9,10-phenanthrenequinone, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 129, 17-26.
- Anjum, R., Palanimuthu, D., Kalinowski, D.S., Lewis, W., Park, K.C., Kovacevic, Z., Khan, I.U., Richardson, D.R., 2019, Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) Complexes, *Inorganic Chemistry*, 58(20), 13709-13723.

- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, S.E., 2004, Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(26), 7970-7981.
- Arooj, M., Zahra, M., Islam, M., Ahmed, N., Waseem, A. and Shafiq, Z., 2021, Coumarin based thiosemicarbazones as effective chemosensors for fluoride ion detection, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 261, 120011.
- Atasever Arslan, B., Kaya, B., Şahin, O., Baday, S., Saylan, C.C. and Ülküseven, B., 2021, The iron(III) and nickel(II) complexes with tetradentate thiosemicarbazones. Synthesis, experimental, theoretical characterization, and antiviral effect against SARS-CoV-2, *Journal of Molecular Structure*, 1246, 131166.
- Bajaj, K., Buchanan, R.M. and Grapperhaus, C.A., 2021, Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis(thiosemicarbazones), and their metal complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 225, 111620.
- Bal, T.R., Anand, B., Yogeewari, P. and Sriram, D., 2005, Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β -thiosemicarbazone derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(20), 4451-4455.
- Bal-Demirci, T., Güveli, Ş., Yeşilyurt, S., Özdemir, N. and Ülküseven, B., 2020, Thiosemicarbazone ligand, nickel(II) and ruthenium(II) complexes based on vitamin B6 vitamer: The synthesis, different coordination behaviors and antioxidant activities, *Inorganica Chimica Acta*, 502, 119335.
- Bal-Demirci, T., Şahin, M., Kondakçı, E., Özyürek, M., Ülküseven, B., Apak, R., 2015, Synthesis and antioxidant activities of transition metal complexes based 3-hydroxysalicylaldehyde-S-methylthiosemicarbazone, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 138, 866-872.
- Bauer, D.J. and Sadler, P.W., 1960, The structure-activity relationships of the antiviral chemotherapeutic activity of isatin 1-thiosemicarbazone, *British Journal of Pharmacology*, 15, 101.
- Beraldo, H., 2021, The role of metal coordination in the antineoplastic effects of Schiff-base-derived compounds, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, 1-18.
- Beraldo, H. and Gambino, D., 2004, The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4, 31-39.
- Bhuyan, B.K. and Betz, T., 1968, Studies on the mode of action of the copper(II) chelate of 2-keto-3-ethoxybutyraldehyde-bis(thiosemicarbazone), *Cancer Research*, 28(4), 758-763.
- Booth, B. and Sartorelli, A., 1966, Synergistic Interaction of Kethoxal bis(Thiosemicarbazone) and Cupric Ions in Sarcoma 180, *Nature*, 210, 104-105.

- Brockman, R.W., Thomson, J.R., Bell, M.J. and Skipper, H.E., 1956, Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone, *Cancer Research*, 16, 167-170.
- Campbell, M.J.M., Morrison, E., Rogers, V., Baker, P.K., Povey, D.C. and Smith, G.W., 1989, The synthesis and X-ray crystal structure of the monodentate (S) thiosemicarbazide and thiosemicarbazone complexes $[\text{Fe}(\text{CO})_2\text{L}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)][\text{PF}_6]$, *Polyhedron*, 8(19), 2371-2378.
- Cater, M.A., Pearson, H.B., Wolyniec, K., Klaver, P., Bilandzic, M., Paterson, B.M., Bush, A.I., Humbert, P.O., La Fontaine, S., Donnelly, P.S. and Haupt, Y., 2013, Increasing intracellular bioavailable copper selectively targets prostate cancer cells, *ACS Chemical Biology*, 8(7), 1621-1631.
- Cerqueira, N.M., Fernandes, P.A. and Ramos, M.J., 2007, Ribonucleotide reductase: a critical enzyme for cancer chemotherapy and antiviral agents, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2(1), 11-29.
- Chattopadhyay, D., Mazumdar, S.K., Banerjee, T. and Sheldrick, W.S., 1989, Structure of 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylthiosemicarbazide, *Acta Crystallographica Section C*, 45, 314-317.
- Chen, J., Fukuzumi, K., Ip, B., Florence, F. and Cid, A.P., 2018, Metal coordination chemistry in the study of biological pathway and processes: a review, *International Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 3(3), 2278-5191.
- Cowan, J.A., 2007, in: Bertini, I., Gray, H.B., Stiefel, E.I. and Valentine, J.S., eds., *Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity*, University Science Books, Sausalito, CA, p. 175.
- Çakmakçı vd., 2023, Cobalt(II), nickel(II), palladium(II) and zinc(II) metallothiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity, *Inorganica Chimica Acta*, 551, 2023.
- Darwish, S.A., Aish, E.H., Elkhabiry, S.A. and Abbas, S.Y., 2024, Synthesis and polyester printing applications of transition metal complexes of tridentate 5-(m-tolyldiazenyl)salicylaldehyde thiosemicarbazone derivatives, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, in press.
- Dearling, J.L.J., Lewis, J.S., Mullen, G.E.D., Welch, M.J. and Blower, P.J., 2002, Copper bis(thiosemicarbazone) complexes as hypoxia imaging agents: structure-activity relationships, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 7, 249-259.
- Deng, J. G., Li, T., Su, G., Qin, Q. P., Liu, Y., and Gou, Y., 2018, Co(III) complexes based on a-N-heterocyclic thiosemicarbazone ligands: DNA binding, DNA cleavage, and topoisomerase I/II inhibitory activity studies. *Journal of Molecular Structure*, 1167, 33-43.
- Dkhar, L., Banothu, V., Poluri, K.M., Kaminsky, W. and Kollipara, M.R., 2020, Platinum group complexes containing salicylaldehyde based thiosemicarbazone ligands: Their synthesis,

characterization, bonding modes, antibacterial and antioxidant studies, *Journal of Organometallic Chemistry*, 918, 121298.

Domagk, G., Behenisch, R., Mietzsch, F. and Schmidt, H., 1946, On a new class of compounds effective in vitro against tubercle bacilli, *Naturwissenschaften*, 33, 315.

Ertik, O., Danişman Kalındemirtaş, F., Kaya, B., Yanardag, R., Kuruca, S.E., Şahin, O. and Ülküseven, B., 2021, Oxovanadium(IV) complexes with tetradentate thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, anticancer enzyme inhibition and in vitro cytotoxicity on breast cancer cells, *Polyhedron*, 202, 115192.

Ferrari, M.B., Fava, G.G., Tarasconi, P. and Pelizzi, C., 1989, Thiosemicarbazones as coordinating agents. Part 3. Characterization and X-ray structure of methyl pruvate thiosemicarbazone hemihydrate, chloro(ethylpyruvate thiosemicarbazonato) copper(II) (Green form), and chloropyruvic acid thiosemicarbazonato) Cu(II) hydrate, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2, 361-366.

Fessenden, R.J., Fessenden, J. S. and Logue, M. W., 2001, *Organik Kimya*, Güneş Kitabevi, Ankara.

Galluzzi, L., Senovilla, L., Vitale, I., Michels, J., Martins, I., Kepp, O., Castedo, M. and Kroemer, G., 2012, Molecular mechanisms of cisplatin resistance, *Oncogene*, 31, 1869-1883.

Gan, C., Cui, J., Su, S., Lin, Q., Jia, L., Fan, L. and Huang, Y., 2014, Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal thiosemicarbazones, semicarbazones and hydrazones, *Steroids*, 87, 99-107.

Garg, S.K., Mukherjee, S., Garg, B.S., Singh, R.P., 1982, *Journal of the Indian Chemical Society*, 59(1), 138.

Gerbeleu, N.V., Revenko, M.D., Rusu, V.G., Indrichan, K.M. and Yampolskaya, M.A., 1986, Coordination compounds of zinc with S-substituted N1, N4-di(salicylidene)-isothiosemicarbazides, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 31(5), 691-694.

Gerbeleu, N.V., Arion, V.B. and Burgess, J., 1999, *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*, Weinheim: Wiley-VCH.

Gou, Y., Wang, J., Chen, S., Zhang, Z., Zhang, Y., Zhang, W. and Yang, F., 2016, α -N-heterocyclic thiosemicarbazone Fe(III) complex: Characterization of its antitumor activity and identification of anticancer mechanism, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 354-364.

Gradinaru, J., Forni, A., Druta, V., Quici, S., Britchi, A., Deleanu, C. and Gerbeleu, N., 2002, Ni(II) complexes with [N3O] Schiff base ligands bearing S-methylisothiosemicarbazide unit: design, synthesis and structure, *Inorganica Chimica Acta*, 338, 169-181.

Gul, S., Elhenawy, A.A., Ali, Q., Rehman, M.U., Alam, A., Khan, M., AlAsmari, A.F. and Alasmari, F., 2024, Discovering the anti-diabetic potential of thiosemicarbazone derivatives: In vitro α -glucosidase, α -amylase inhibitory activities with molecular docking and DFT investigations, *Journal of Molecular Structure*, 1312(Part 2), 138671.

- Haas, K.L. and Franz, K.J., 2009, Application of Metal Coordination Chemistry to Explore and Manipulate Cell Biology, *Chemical Reviews*, 109(10), 4921-4960.
- Haribabu, J., Arulkumar, R., Mahendiran, D., Jeyalakshmi, K., Swaminathan, S., Venuvanalingam, P., Bhuvanesh, N., Santibanez, J.F. and Karvembu, R., 2024, Effect of coordination mode of thiosemicarbazone on the biological activities of its Ru(II)-benzene complexes: Biomolecular interactions and anticancer activity via ROS-mediated mitochondrial apoptosis, *Inorganica Chimica Acta*, 565, 121973.
- Harikrishnan, V.K., Basheer, S.M., Joseph, N. and Sreekanth, A., 2017, Colorimetric and fluorimetric response of salicylaldehyde dithiosemicarbazone towards fluoride, cyanide and copper ions: Spectroscopic and TD-DFT studies, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 182, 160-167.
- Hariprasath, K., Deepthi, B., Sudheer Babu, I., et al., 2010, Metal complexes in drug research- A review, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2, 496-499.
- Hassan, A.E., Albohy, S.A.H., Elzaref, A.S., Elfeky, A.S., El-Fakharany, E.M., Saleh, A.K., Mahmoud, A.M. and Elgammal, W.E., 2024, Metal complexes with thiosemicarbazone derivative and isatine: A promising new class of materials for biomedical and environmental applications, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 455, 115764.
- Hu, W., Zhou, W., Xia, C. and Wen, X., 2006, Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(8), 2213-2218.
- Huang, H., Chen, Q., Ku, X., Meng, L., Lin, L., Wang, X., Zhu, C., Wang, Y., Chen, Z., Li, M., Jiang, H., Chen, K., Ding, J. and Liu, H., 2010, A series of α -heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II catalytic activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 3048-3064.
- Hussein, M.B., Mohammed, M.M., Gobara, A., Wady, A.F. and Holy, A.S.I., 2021, Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of 4-Imidazolecarboxaldehyde Thiosemicarbazone and Its Pt(II) and Pd(II) Complexes, *European Journal of Chemistry*, 12, 56-59.
- Ibrahim, A.B.M., Al-Fakeh, M.S., Fathy, A., Abd Elkhaliq, S., Villinger, A., Abbas, S.M., 2024, Antimony complexes with SNN thiosemicarbazones: Synthesis, structural studies and cytotoxicity against bacterial and cancer cells, *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138704.
- Johnson, T.J. and Hedge, D.D., Esomeprazole: A clinical review, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59, 1333-1339.
- Janowska, S., Stefańska, J., Khylyuk, D. and Wujec, M., 2024, The importance of substituent position for antibacterial activity in the group of thiosemicarbazide derivatives, *Molecules*, 29, 1333.
- Jung, Y. and Lippard, S.J., 2007, Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage, *Chemical Reviews*, 107, 1387-1407.

- Kadowaki, S., Munekane, M., Kitamura, Y., Hiromura, M., Kamino, S., Yoshikawa, Y., Saji, H. and Enomoto, S., 2013, Development of new zinc dithiosemicarbazone complex for use as oral antidiabetic agent, *Biological Trace Element Research*, 154, 111-119.
- Kalaivani, P., Prabhakaran, R., Ramachandran, E., Dallemer, F., Paramaguru, G., Renganathan, R., Poornima, P., Vijaya Padma, V. and Natajaran, K., 2012, Influence of terminal substitution on structural, DNA, Protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium(ii) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4(N) substituted thiosemicarbazones, *Polyhedron*, 41(8), 2486-2499.
- Kalaivani, P., Prabhakaran, R., Dallemer, F., Poornima, P., Vaishnavi, E., Ramachandran, E., Vijaya Padma, V., Renganathan, R. and Natarajan, K., 2012, DNA, protein binding, cytotoxicity, cellular uptake and antibacterial activities of new palladium(II) complexes of thiosemicarbazone ligands: effects of substitution on biological activity, *Metallomics*, 4(1), 101-113.
- Kalinowski, D.S. and Richardson, D.R., 2005, The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer, *Pharmacological Reviews*, 57, 547-583.
- Kasuga, N.C., Sekino, K., Ishikawa, M., et al., 2003, Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc(II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 96, 298-310.
- Kaya, B., Akyüz, D., Karakurt, T., Şahin, O., Koca, A. and Ülküseven, B., 2020, Cobalt(II)/(III) complexes bearing a tetradentate thiosemicarbazone: Synthesis, experimental and theoretical characterization, and electrochemical and antioxidant properties, *Applied Organometallic Chemistry*, 34, e5930.
- Kaya, B., Kalındemirtaş, F.D., Ertik, O., Yanardağ, R., Kuruca, S.E. and Ülküseven, B., 2022, New thiosemicarbazone-based Zinc(II) complexes. In vitro cytotoxicity competing with cisplatin on malignant melanoma A375 cells and its relation to neuraminidase inhibition, *Chemico-Biological Interactions*, 351, 109757.
- Khan, S.A. and Yusuf, M., 2009, Synthesis, spectral studies and in vitro antibacterial activity of steroidal thiosemicarbazone and their palladium (Pd(II)) complexes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(5), 2270-2274.
- Khan, T., Raza, S. and Lawrence, A.J., 2022, Medicinal importance of thiosemicarbazones with special reference to their mixed ligand and mixed metal complexes: A review, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 48(12), 877-895.
- Knox, J.J., Hotte, S.J., Kollmannsberger, C., Winquist, E., Fisher, B. and Eisenhauer, E.A., 2007, Phase II study of Triapine in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group (NCIC IND.161), *Investigational New Drugs*, 25, 471-477.
- Kongot, M., Reddy, D.S., Singh, V., et al., 2020, Physicochemical, in-vitro therapeutic activity and biomolecular interaction studies of Mn(II), Ni(II) and Cu(II) complexes tethered with O₂N₂ ligand backbone, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 241, 118613.

- Kostova, I., 2023, The role of complexes of biogenic metals in living organisms, *Inorganics (Basel)*, 11(2), 56.
- Kowol, C.R., Berger, R., Eichinger, R., Roller, A., Jakupec, M.A., Schmidt, P.P., Arion, V.B., Keppler, B.K., 2007, Gallium(III) and Iron(III) Complexes of α -N-Heterocyclic Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Interaction with Ribonucleotide Reductase, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(6), 1254-1265.
- Kumar Lekshmi, V., Sunitha, S., and Rathika Nath, G., 2021, Antioxidant, antidiabetic and anticancer studies of nickel complex of Vanillin-4-Methyl-4-Phenyl-3-Thiosemicarbazone, *Materials Today: Proceedings*, 41, 669-675.
- Kumar, V.A., Sarala, Y., Siddikha, A., Vanitha, S., Babu, S. and Reddy, A.V., 2018, Synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activities of 2,4-dihydroxybenzaldehyde-4-phenyl-3-thiosemicarbazone (DHBPTSC) and its Pd(II), Ni(II)dppm mixed ligand and Cu(II) complex having heterocyclic bases, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(04), 071-078.
- Kune, G.A., 1964, To-day's drugs: methisazone, *British Medical Journal*, 2, 621.
- Li, M.X., Yang, M., Niu, J.Y., Zhang, L.Z. and Xie, S.Q., 2012, A nine-coordinated bismuth(III) complex derived from pentadentate 2,6-diacetylpyridine bis(4N-methylthiosemicarbazone): crystal structure and both in vitro and in vivo biological evaluation, *Inorganic Chemistry*, 51, 12521-12526.
- Li, Q., Tang, H., Li, Y., Wang, M., Wang, L.F. and Xia, C.G., 2000, Synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes with vitamin K3-thiosemicarbazone, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 78(2), 167-174.
- Lindoy, L.F., 1990, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press.
- Lipinski, C.A., Dominy, B.W. and Feeney, P.J., 1997, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3-26.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. and Feeney, P.J., 2012, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4-17.
- Lippman, A.J., Helson, C., Helson, L. and Krakoff, I.H., 1973, Clinical trials of cisdiamminedichloroplatinum (NSC-119875), *Cancer Chemotherapy Reports, Part 1*, 57(2), 191-200.
- Liu, H.K. and Sadler, P.J., 2011, Metal complexes as DNA intercalators, *Accounts of Chemical Research*, 44, 349-359.

- Lobana, T.S., Sharma, R., Gagandeep, B., Khanna, S., 2009, Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-an overview, *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 977–1055.
- Lovejoy, D.B., Jansson, P.J., Brunk, U.T., et al., 2011, Antitumor activity of metal-chelating compound Dp44mT is mediated by formation of a redox-active copper complex that accumulates in lysosomes, *Cancer Research*, 71, 5871-5880.
- Machado, J.F., Marques, F., Pinheiro, T., Villa de Brito, M.J., Scalese, G., Pérez-Díaz, L., Otero, L., António, J.P.M., Gambino, D. and Morais, T.S., 2023, Copper(I)-Thiosemicarbazone Complexes with Dual Anticancer and Antiparasitic Activity, *ChemMedChem*, 18, e202300074.
- Mageed, A.H. and Al-Ameed, K., 2021, Synthesis, structures, and DFT analysis of gold complexes containing a thiosemicarbazone ligand, *New Journal of Chemistry*, 45, 18433-18442.
- Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, Shirjang S, Baradaran B (2017) The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief review. *Adv Pharm Bull* 7:339–348. <https://doi.org/10.1016/10.15171/apb.2017.041>
- Mishra, V., Pandeya, S.N., Pannecouque, C., Witvrouw, M. and De Clercq, E., 2002, Anti-HIV Activity of Thiosemicarbazone and Semicarbazone Derivatives of (\pm)-3-Menthone, *Archiv der Pharmazie*, 335(5), 183-186.
- Moustakas, M., 2021, The role of metal ions in biology, biochemistry and medicine, *Materials*, 14, 1-4.
- Mosmann, T., 1983, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *The Journal of Immunological Methods*, 65 (1-2), 55-63.
- Mostafa, S.I., El-Asmy, A.A, El-Shahawi, M.S., 2000, Ruthenium(II) 2-hydroxybenzophenone N(4)-substituted thiosemicarbazone complexes. *Transition Metal Chemistry* 25, 470–473.
- Mrozek-Wilczkiewicz, A., Malarz, K., Rejmund, M., Polanski, J. and Musiol, R., 2019, Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 180-194.
- Muralisankar, M., Bhuvaneshb, N.S.P., Sreekanth, A., 2016, Synthesis, X-ray crystal structure, DNA/protein binding and DNA cleavage studies of novel copper(ii) complexes of N-substituted isatin thiosemicarbazone ligands, *New Journal of Chemistry*, 40, 2661-2679.
- Nutting, C.M., van Herpen, C.M.L., Miah, A.B., et al., 2009, Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma, *Annals of Oncology*, 20, 1275-1279.
- Ortega, E., Viguera, G., Ballester, F.J. and Ruiz, J., 2021, Targeting translation: a promising strategy for anticancer metallodrugs, *Coordination Chemistry Reviews*, 446, 214129.

- Özyürek, M., Güçlü, K., Tütem, E., Sözgen Başkan, K., Erçağ, E., Çelik, S.E., Baki, S., Yıldız, L., Karaman, Ş. and Apak, R., 2011, A comprehensive review of CUPRAC methodology, *Analytical Methods*, 3, 2439-2453.
- Padhye, S. and Kauffman, G.B., 1985, Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones, *Coordination Chemistry Reviews*, 63, 127-160.
- Pages, B.J., Ang, D.L., Wright, E.P. and Aldrich-Wright, J.R., 2015, Metal complex interactions with DNA, *Dalton Transactions*, 44, 3505-3526.
- Pahontu, E., Julea, F., Rosu, T., Purcarea, V., Chumakov, Y., Petrenco, P. and Gulea, A., 2015, Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19, 865-878.
- Palanimuthu, D., Shinde, S.V., Somasundaram, K. and Samuelson, A.G., 2013, In vitro and in vivo anticancer activity of copper bis(thiosemicarbazone) complexes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(3), 722-734.
- Panico, R., Powell, W.H. and Richer, J.C. (Eds.), 1993, *Nomenclature of Organic Compounds*, IUPAC, Blackwell: London, 105.
- Park, H. and Chang, S.K., 2015, Selective colorimetric and ratiometric signaling of Cu²⁺ ions by thiosemicarbazone-appended 3-hydroxynaphthalimide, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 220, 376-380.
- Parrilha, G.L., dos Santos, R.G. and Beraldo, H., 2022, Applications of radiocomplexes with thiosemicarbazones and bis(thiosemicarbazones) in diagnostic and therapeutic nuclear medicine, *Coordination Chemistry Reviews*, 458, 214418.
- Paterson, B.M. and Donnelly, P.S., 2011, Copper complexes of bis(thiosemicarbazones): from chemotherapeutics to diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, *Chemical Society Reviews*, 40, 3005-3018.
- Pedrido, R., Bermejo, M.R., Romero, M.J., Vázquez, M., González-Noya, A.M., Maneiro, M., Rodríguez, M.J., Fernández, M.I., 2005, Syntheses and X-ray characterization of metal complexes with the pentadentate thiosemicarbazone ligand bis(4-N-methylthiosemicarbazone)-2,6-diacetylpyridine. The first pentacoordinate lead(II) complex with a pentagonal geometry, *Dalton Transactions*, 7(3), 572-579.
- Pervez, H., Chohan, Z.H., Ramzan, M., Nasim, F.H. and Khan, K.M., 2009, Synthesis and biological evaluation of some new N4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(2), 437-446.
- Quiroga, A.G. and Ranninger, C.N., 2004, Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes: studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs, *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 119-133.
- Ramachandran, E., Senthil Raja, D., Bhuvanesh, N.S.P. and Natarajan, K., 2012, Mixed ligand palladium(II) complexes of 6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde 4N-

substituted thiosemicarbazones with triphenylphosphine co-ligand: synthesis, crystal structure and biological properties, *Dalton Transactions*, 41(43), 13308-13323.

- Rees, R.J.W. and Robson, J.M., 1951, The activity of thiosemicarbazones alone and in combination with other drugs in experimental corneal tuberculosis, *British Journal of Pharmacology*, 6, 83.
- Renfrew, A.K., 2014, Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery, *Metallomics*, 6, 1324.
- Rodriguez-Argüelles, M.R., Silva, E.C.L., Sanmartin, J., Pelagatti, P. and Zani, F., 2005, Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: Inhibitory activity against fungi and bacteria, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99, 2231-2239.
- Saghatforoush, L.A., Hosseinpour, S., Bezpalko, M.W. and Kassel, W.S., 2019, X-ray crystal structural and spectral studies of copper(II) and nickel(II) complexes of functionalized bis(thiosemicarbazone) ligands and investigation of their electrochemical behavior, *Inorganica Chimica Acta*, 484, 527-534.
- Saha, D.K., Padhye, S., Sinn, E. and Newton, C., 2002, Synthesis, structure, spectroscopy and antitumor activity of hydroxy naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal complexes against MCF-7 human breast cancer cell line, *Indian Journal of Chemistry*, 41A, 279-283.
- Saha, M., Mandal, S., Sarkar, S., Biswas, A., Ghata, A., Cordes, D.B., Slawin, A.M.Z. and Saha, N.C., 2024, Anticancer, antimicrobial and photocatalytic activities of a new pyrazole containing thiosemicarbazone ligand and its Co(III) and Ni(II) complexes: Synthesis, spectroscopic characterization and X-ray crystallography, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 257, 112577.
- Sampath, K., Sathiyaraj, S., Raja, G. and Jayabalakrishnan, C., 2013, Mixed ligand ruthenium (III) complexes of benzaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazones with triphenylphosphine/triphenylarsine coligands: synthesis, DNA binding, DNA cleavage, antioxidative and cytotoxic activity, *Journal of Molecular Structure*, 1046, 82-91.
- Salim, K.Y., Vareki, S.M., Danter, W.R., San-Marina, S., Koropatnick, J., 2016, COTI-2, a novel small molecule that is active against multiple human cancer cell lines in vitro and in vivo, *Oncotarget*, 7, 41363-41379.
- Salinas, F., Jiménez Sánchez, J.C. and Lemus, J.L., 1986, Spectrophotometric study of 2-oximinodimedone dithiosemicarbazone-Ni(II) complex. Determination of Ni(II), *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 95, 293-295.
- Salman, S.R., Kamounah, F.S., 2003, Tautomerism in 1-hydroxy-2-naphthaldehyde Schiff bases: Calculation of tautomeric isomers using carbon-13 NMR, *Spectroscopy*, 17, 747-752.
- Sánchez-Moreno, C., Larrauri, J.A. and Saura-Calixto, F., 1998, A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76(2), 270-276.

- Sartorelli, A.C. and Booth, B.A., 1967, Inhibition of the growth of sarcoma 180 ascites cells by combinations of inhibitors of nucleic acid biosynthesis and the cupric chelate of kethoxal bis(thiosemicarbazone), *Cancer Research*, 27(9), 1614-1619.
- Sartorelli, A.C., Agrawal, K.C. and Moore, E.C., 1971, Mechanism of inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by α -(N)-heterocyclic aldehyde thiosemicarbazones, *Biochemical Pharmacology*, 20, 3119-3123.
- Scovill, J.P., Klayman, D.L. and Franchino, C.F., 1982, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 25(10), 1261-1264.
- Seo, J., Kim, B., Dhanasekaran, D.N., Tsang, B.K. and Song, Y.S., 2016, Curcumin induces apoptosis by inhibiting sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase activity in ovarian cancer cells, *Cancer Letters*, 371(1), 30-37.
- Sharma, S., Athar, F., Maurya, M.R., Naqvi, F. and Azam, A., 2005, Novel bidentate complexes of Cu(II) derived from 5-nitrofuranyl-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones with antiamoebic activity against *E. histolytica*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(6), 557-562.
- Shende, P. and Gandhi, S., 2021, Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic applications, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102594.
- Storr, T., Thompson, K.H. and Orvig, C., 2006, Design of targeting ligands in medicinal inorganic chemistry, *Chemical Society Reviews*, 35, 534-544.
- Subarkhan, M.M., Prabhu, R.N., Raj Kumar, R. and Ramesh, R., 2016, Antiproliferative activity of cationic and neutral thiosemicarbazone copper(ii) complexes, *RSC Advances*, 6, 25082-25093.
- Sun, Y., Lu, Y., Bian, M., Yang, Z., Ma, X. and Liu, W., 2021, Pt(II) and Au(III) complexes containing Schiff-base ligands: A promising source for antitumor treatment, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 211, 113098.
- Stacy, A.E., Palanimuthu, D., Bernhardt, P.V., et al., 2016, Zinc(II)-Thiosemicarbazone complexes are localized to the lysosomal compartment where they transmetallate with copper ions to induce cytotoxicity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 4965-4984.
- Tebbi, A., Guittet, O., Tiphile, K., Cabrié, A. and Lepoivre, M., 2015, Caspase-dependent proteolysis of human ribonucleotide reductase small subunits R2 and p53R2 during apoptosis, *Journal of Biological Chemistry*, 290(22), 14077-14090.
- Terenti, N., Lazarescu, A., Shova, S., Bourosh, P., Nedelko, N., Ślawska-Waniewska, A., Zariciuc, E. and Lozan, V., 2024, Synthesis, X-ray and antibacterial activity of new copper(II) thiosemicarbazone complexes derived from 4-formyl-3-hydroxy-2-naphthoic acid, *Inorganica Chimica Acta*, 122216.
- Trzesowska-Kruszynska, A., 2014, On the verification of binding modes of p-dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone with mercury(II). The solid state studies, *Journal of Molecular Structure*, 1072, 284-290.

- Van Giessen, G. J., and Petering, H. G., 1968, Metal complexes of 3-ethoxy-2-oxobutyraldehyde bis(thiosemicarbazone) and related ligands as antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11(4), 695-699.
- Varadinova, T., Kovalova-Demertzi, D., Rupelieva, M., Demertzis, M. and Genova, P., 2001, Antiviral activity of platinum(II) and palladium(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone, *Acta Virologica*, 45(2), 87-94.
- Vijayan, P., Anitha, P., Rajeshkumar, M., Viswanathamurthi, P., Sugumar, P. and Ponnuswamy, M.N., 2017, Enhanced catalytic activity towards one-pot hydroxylation of phenol with hydrogen peroxide by nickel(II) complex encompassing 3-formylchromone-S-methylisothiosemicarbazone derivatives, *Polyhedron*, 124, 77-85.
- Violeta, M., San, J., Atjana, P.S. and Branka, K., 2013, Synthesis, cytotoxic activity and DNA-interaction studies of novel anthraquinonethiosemicarbazones with tautomerizable methylene group, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 228-238.
- Wang, X. and Canary, J.W., 2012, Rapid catalyst-free hydrazone ligation: Protein-pyridoxal phosphoramides, *Bioconjugate Chemistry*, 23(12), 2329-2334.
- West, D., El-Sawaf, A. and Bain, G., 1998, Metal complexes of N(4)-substituted analogues of the antiviral drug methisazone {1-methylisatin thiosemicarbazone}, *Transition Metal Chemistry*, 23(1), 1-6.
- West, D.X., Liberta, A.E., Padhye, S.B., Chikate, R.C., Sonawane, P.B.V., Kumbhar, A.S. and Yerande, R.G., 1993, Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies, *Coordination Chemistry Reviews*, 123, 49-71.
- Xiao, Z., Donnelly, P.S., Zimmermann, M. and Wedd, A.G., 2008, Transfer of copper between bis(thiosemicarbazone) ligands and intracellular copper-binding proteins: Insights into mechanisms of copper uptake and hypoxia selectivity, *Inorganic Chemistry*, 47, 4338-4347.
- Yakan, H., Koçyiğit, Ü.M., Muğlu, H., Ergül, M., Erkan, S., Güzel, E., Taslimi, P. and Gülçin, İ., 2022, Potential thiosemicarbazone-based enzyme inhibitors: Assessment of antiproliferative activity, metabolic enzyme inhibition properties, and molecular docking calculations, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(5), e23018.
- Yamazaki, C., 1975, The structure of isothiosemicarbazones, *Canadian Journal of Chemistry*, 53, 610-615.
- Yaman, M., Kaya, G. and Yekeler, H., 2007, Distribution of trace metal concentrations in paired cancerous and non-cancerous human stomach tissues, *World Journal of Gastroenterology*, 13, 612-618.
- Yu, Y., Lin, L.R., Yang, K.B., Zhong, X., Huang, R.B. and Zheng, L.S., 2006, p-Dimethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone: A simple novel selective and sensitive fluorescent sensor for mercury(II) in aqueous solution, *Talanta*, 69(1), 103-106.

8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Elif AVCU ALTIPARMAK.pdf

ORJİNALLİK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%7

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%3

2

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

Öğrenci Ödevi

%1

3

Jia-Geng Liu. "Synthesis and crystal structure
of aqua(diaminobithiazole)
(iminodiacetato)nickel(II) hydrate", Journal of
Coordination Chemistry, 6/15/2005

Yayın

<%1

4

tez.sdu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%1

6

Submitted to Ege Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

7

mafiadoc.com

İnternet Kaynağı

<%1

8

patents.glgoo.top

İnternet Kaynağı

<%1

9. ETİK KURUL İZİN YAZISI

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

- Etik Kurul izni gerekmektedir.
- Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Elif AVCU ALTIPARMAK



10. KURUM İZİNİ YAZILARI

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

- Kurum izni gerekmektedir.
- Kurum izni gerekmemektedir.

Elif AVCU ALTIPARMAK



11. ÖZGEÇMİŞ



