

**BAKIR(II) İYONUNUN L-AMİNO ASİTLER VE
AROMATİK DİİMİNLER İLE OLUŞTURDUĞU
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, KARARLILIK SABİTLERİNİN VE
DNA ETKİLEŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu İNCİ



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAKIR(II) İYONUNUN L-AMİNO ASİTLER VE AROMATİK DİİMİNLER İLE
OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, KARARLILIK SABİTLERİNİN VE DNA
ETKİLEŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu İNCİ

Doç. Dr. Rahmiye AYDIN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA-2013

TEZ ONAYI

Duygu İNCİ tarafından hazırlanan “Bakır(II) İyonunun L-Amino Asitler ve Aromatik Diiminler ile Oluşturduğu Komplekslerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Kararlılık Sabitlerinin ve DNA Etkileşimlerinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Rahmiye AYDIN

Başkan: Doç. Dr. Rahmiye AYDIN
Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Anabilim Dalı

imza

Üye: Prof. Dr. Gazi İREZ
Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Anabilim Dalı

imza

Üye: Doç. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Anabilim Dalı

imza

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Kadri ARSLAN

Enstitü müdürü

.././.....

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

.../.../.....

İmza

Duygu İNCİ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAKIR(II) İYONUNUN L-AMİNO ASİTLER VE AROMATİK DİİMİNLER İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, KARARLILIK SABİTLERİNİN VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Duygu İNCİ

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Rahmiye AYDIN

Bu çalışmada, biyolojik sistemlerde önemli oldukları için Cu(II) iyonu ve L-amino asitler (L-fenilalanin, L-tirozin, L-triptofan) ile düzlemsel yapıli diiminlerin(1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin) oluşturduğu kompleksler araştırıldı. İlk olarak, 25°C ve $I=0,1$ M KCl iyonik ortamında, sulu çözeltide oluşan ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri, potansiyometrik yöntem ile belirlendi. Komplekslerin kararlılık sabitleri, potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı. Karışık ligant sistemlerinde sadece metal ile ligandlar arasında etkileşim olduğu ve ligandların kendi aralarında etkileşimin olmadığı kabul edilerek $\Delta\log K$ değerleri bulundu. SPE bilgisayar programı ile çözelti ortamında bulunan türlerin dağılımı belirlendi.

İkinci olarak, Cu(II) iyonunun 1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin ve L-tirozin ligandları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlendi. Elde edilen komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı ve komplekslerin termik davranışları araştırıldı. Üçüncü olarak, sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimlerini belirlemek için, fizyolojik şartlarda, elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi kullanıldı ve komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitleri(K_b) hesaplandı. Ayrıca, elde edilen komplekslerin akciğer kanser hücre örneklerinde sitotoksite ölçümleri yapıldı.

Anahtar kelimeler: Cu(II), 1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin, L-fenilalanin, L-tirozin, L-triptofan, potansiyometri, CT-DNA, sitotoksite

2013, xii, +142 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COMPLEXES FORMED WITH COPPER(II) ION OF L- AMINO ACIDS AND AROMATIC DIIMINES AND INVESTIGATION OF THEIR STABILITY CONSTANTS AND DNA INTERACTION

Duygu İNCİ

Uludağ University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

In this study, as they are important in biological systems Cu(II) ions and L-amino acids (L-phenylalanine, L-tyrosine, L-tryptophan) with complexes are formed of a planar structure diimines(1,10-phenanthroline, 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline, 5-nitro-1,10-phenanthroline) were investigated. Firstly, in I = 0,10 M KCl ionic medium and at 25°C, stability constants of binary and mixed ligand complexes in aqueous solution were investigated by potentiometric method. Stability constants of the complexes were calculated with by applying to the computer program BEST of potentiometric titrations data. $\Delta\log K$ values were calculated in mixed ligand complexes which is interaction between metal and ligands, but is not interaction between ligands were accepted. The distribution of the species in solution was determined with the computer program SPE.

Secondly, the binary and ternary mixed ligand complexes formed with 1,10-phenanthroline, 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline, 5-nitro-1,10-phenanthroline and L-tyrosine ligands of Cu(II) ion were synthesized. The complexes were characterized by elemental analysis, IR spectroscopy and single crystal X-ray diffractometry and the thermal behaviour of the complexes were investigated. Thirdly, under physiological conditions, interaction of complexes with DNA is investigated by electronic absorption spectroscopy and DNA binding constants(K_b) of complexes were calculated. In addition, obtained complexes were measured in A549 cancer cell cytotoxicity.

Key words: Cu(II), 1,10-phenanthroline, 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline, 5-nitro-1,10-phenanthroline, L-phenylalanine, L-tyrosine, L-tryptophan, potentiometry, CT-DNA, cytotoxicity.

2013, xii, +142 pages.

ÖNSÖZ VE/VEYA TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda finansal desteğinden dolayı F-2011/71 no'lu Uludağ Üniversitesi BAP projesine çok teşekkür ederim.

Devamını getirmeyi amaçladığım bu çalışmayı planlarken, engin bilgisi ve desteği, anlayışı ve pratik çözümleriyle hep yanımda olan, severek ve hevesle çalıştığım bu tezi çalışma ve bitirme mutluluğunu yaşatan, özgür bir çalışma ortamı sağlamış olan ve en önemlisi bana güvenen danışmanım Doç. Dr. Rahmiye AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Tezimin sentez aşamasında, Anorganik Araştırma Laboratuvarı II'nin tüm olanaklarını kullanmamı sağlayan, bilgi, kaynak ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gazi İREZ'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi, kaynak ve tecrübelerini sürekli aktaran, en zor zamanlarımda yardımlarıyla hep yanımda olan ve moral veren Dr. Hasene MUTLU GENÇKAL'a çok teşekkür ederim.

Proje kapsamında sentezlenen komplekslerin sitotoksite ölçümlerini yapan, engin bilgisi, kaynakları, anlayışı ve kişisel destekleri ile Doç. Dr. Nilüfer ÇİNKİLİÇ ve deneysel çalışmaları ile Araş. Gör. Dilek YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Tezimin sentez aşamasında, elde edilen kristallerin tek kristal X-ışını kırınım analizlerini yapan, bilgi ve kaynaklarını esirgemeyen GYTE'den Doç. Dr. Fatma Yüksel ve Dr. Yunus ZORLU'ya teşekkür ederim.

Çalışmamda anlayışı ve desteği ile yanımda olan doktora öğrencisi Neslihan PAZARLI'ya ve zor anlarımda yardımına koşan, özverili yardımları ve moral desteği için arkadaşım Burcu BÜYÜKKORU'ya çok teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi tezim sırasında da en büyük desteği ve anlayışı gördüğüm kardeşime, ablama, anneme ve babama çok teşekkür ederim.

Duygu İNCİ

...../...../.....

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
BÖLÜM 1. GİRİŞ	1
1.1 Araştırmanın amacı	1
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI ve KURAMSAL BİLGİLER	3
2.1 Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları	3
2.2 Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri	4
Aktivite katsayılarının özellikleri	6
2.3 Amino asitler	8
2.3.1. Amino Asitlerin Sınıflandırılması	9
2.3.1.1 Standart (Protein yapısına giren) amino asitler	9
A) Genel Özellikler	9
B) Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılmaları	10
2.3.1.2 Standart Olmayan Amino Asitler	13
2.3.2. Amino Asitlerin Fiziksel Özellikleri	13
2.3.3. Amino Asitlerin Kimyasal Özellikleri	14
2.4 Karışık Ligant (Üçlü) Metal Kompleksleri	14
2.5 Karışık Ligant Kompleks Oluşumunu Etkileyen Faktörler	15
2.6 Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılığını Etkileyen Faktörler	16
2.6.1 Dış faktörler	17
a. Çözücü Etkisi	17
b. İyonik şiddetin etkisi	17
2.6.2 İç faktörler	17
a. İstatistiksel faktörler	17
b. Elektrostatik faktörler	18
c. Ligandların etkileşimi	18
d. Karışık komplekslerin asimetrisi	18
2.7 Tez Kapsamında Seçilen Amino Asitlerin Biyolojik ve Kimyasal Özellikleri	19
2.7.1 L-Fenilalanin	19
2.7.2 L-Tirozin	19
2.7.3 L-Triptofan	20
2.8 Diiminler Hakkında Genel Bilgi	20
2.9 Sulu Çözeltide Cu(II) İyonunun Özellikleri	22
2.10 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılması	25
2.10.1 Nükleik asitler ve özellikleri	25
2.10.2 DNA'nın bağlanma türleri	28
2.11 Sitotoksosite	31
2.11.1 Kanser	32
2.11.2 Çalışmada Kullanılan Hücrenin Özellikleri	33
A549 hücreleri	33
2.12 Cu(II) İyonunun Amino Asitler ve Diiminler ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık Sabitleri	33

2.13 Cu(II) İyonunun Amino Asitler ve Diiminler ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapıları ve Antikanser Aktiviteleri	37
BÖLÜM 3. MATERYAL ve YÖNTEM	43
3.1 Potansiyometrik Yöntem ile Ligandların Protonasyon Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi.....	43
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması.....	43
3.1.1.1 Ligandlar.....	43
a.Diiminler.....	43
b.Aminoasitler	44
3.1.1.2 Stok Cu(II) Çözeltisinin Hazırlanması.....	45
3.1.1.3 Standart Potasyum Hidroksit Çözeltisinin Hazırlanması	46
3.1.1.4 Sabit İyonik Ortam Sağlamak için Kullanılan Kimyasal Madde.....	46
3.1.1.5 Azot Gazı.....	46
3.1.2 Deneysel Yöntemler ve Kullanılan Aletler	46
a. Genel Özellikler	46
b. Kombine Cam Elektrot.....	48
c. Hidrojen İyonu Derişiminin Ölçülmesi.....	51
3.1.2.2 Çalışmada Kullanılan Potansiyometrik Sistem	51
3.1.2.3 Titrasyon Hücresinde Gerçekleştirilen Deneyler	52
3.1.2.4 BEST Bilgisayar Programı	52
3.1.2.5. SPE Bilgisayar Programı	54
3.2 Komplekslerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması	54
3.2.1 Materyaller.....	54
3.2.2 Kullanılan Cihazlar	55
3.2.3 İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi	55
a.[Cu(phen)(phen)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O, [Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O ve [Cu(nphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O Komplekslerinin Sentezi.....	55
b. [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ve [Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O Komplekslerinin Sentezi	56
3.2.4 Termik Analiz	56
3.2.5 Tek Kristal X-Işını Çalışmaları.....	56
3.3 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Spektrofotometrik Yöntem ile Araştırılması	57
3.3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması	57
3.3.2 Kullanılan Cihazlar	57
3.3.3 Deneysel Çalışmalar.....	57
3.4 Sitotoksite Ölçümlerinin Yapılması	58
3.4.1 Kullanılan Hücre Hattı	58
3.4.2 Kullanılan Hücre Kültürü Şartları.....	58
3.4.3 Doz seçimi ve XTT Testi	58
3.4.3.1 Örneklerin Hazırlanması.....	59
3.4.3.2 XTT testinin yapılışı.....	59
BÖLÜM 4. DENEY SONUÇLARI.....	60
4.1.Ligandlarının Protonlanma Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık(Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi.....	60
4.1.1 Ligandlarının Protonlanma Sabitlerinin Belirlenmesi.....	60
a)Diiminlerin Protonlanma Sabitleri.....	60
b)L-Amino Asitlerin Protonlanma Sabitleri.....	61
4.1.2. İkili Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	64

4.1.2.1 Cu(II)-Diimin İkili Kompleksleri.....	64
4.1.2.2 Cu(II)-L-Amino Asit İkili Kompleksleri.....	66
4.1.3 Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	68
4.1.4 Cu(II):Diimin:L-Amino Asit Sistemlerinde Türlerin Dağılımı	75
4.2 Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması	82
4.2.1 Fiziksel Özellikler	82
4.2.2 Elementel Analiz.....	83
4.2.3 Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi	83
4.3 İnfrared (IR) Çalışmaları	87
4.4 Termik Analiz Çalışmaları	93
4.5 Tek Kristal X-Işını Çalışmaları.....	99
4.5.1 [Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi	99
4.5.2 [Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi	103
4.5.3 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi	107
4.5.4 [Cu(nphen)(L-tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi	111
4.6 Sentezlenen Komplekslerin CT-DNA ile Etkileşimlerinin Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi ile İncelenmesi	115
4.7 Sentezlenen Komplekslerin Anti Kanser Aktivitelerinin Araştırılması.....	119
4.7.1 XTT Testi Sonuçları.....	119
BÖLÜM 5 TARTIŞMA ve SONUÇ	121
5.1 Cu(II) İyonunun Diiminler ve L-Amino Asitler ile Oluşturduğu Komplekslerinin Kararlılıklarının Değerlendirilmesi.....	121
5.1.1 İkili Kompleksler	121
5.1.2 Karışık Ligant Kompleksleri	122
5.2 Sentezlenen Komplekslerin Yapılarının Değerlendirilmesi.....	123
5.3 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi	125
KAYNAKLAR.....	126
EKLER.....	136
EK 1	136
EK 2	137
EK 3	137
EK 4.....	138
EK 5	138
EK 6	138
EK 7	139
EK 8	139
EK 9	139
EK 10	141
ÖZGEÇMİŞ.....	142

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
f_x	Aktivite katsayısı
K_f	Toplam kararlılık sabiti
μ	İyonik şiddet
τ_5	Tau parametresi
Kısaltmalar	Açıklama
Ala	L-alanin
Arg	L-arjinin
A549	Akciğer kanser hücresi
Bpa	2,2'-bipiridilamin
Bpy	2,2'-bipiridin
Cl ₂ bpy	4,4'-dikloro-2,2'-bipiridin
CMP	Sitidin-5'-monofosforik asit
(CONH ₂) ₂ bpy	4,4'-dikarbamol-2,2'-bipiridin
(COOEt) ₂ bpy	Dietil -2,2'-bipiridin-4,4'-dikarboksilat
CT-DNA	Calf thymus DNA(buzağı timüsü)
Dmphen	4,7-dimetil-1,10-fenantrolin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Dpa	Di(2-piridilmetil)amin
Dpq	Dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin
Dppz	Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin
DTA	Diferansiyel termik analiz
DTPA	Dietilentriamin pentaasetik asit
EB	Etidyum bromür
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
Gly	Glisin
Gln	L-glutamin
HCl	Hidrojen klorür
H ₂ hb-L-his	N-(2-hidroksibenzil)-L-histidin
His	L-histidin
IC ₅₀	%50 inhibisyon değeri
IP	İmidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline
IR	Infrared
JCRB	Research Resource Cell Bank
KCl	Potasyum klorür
KOH	Potasyum hidroksit
L-NH ₂ -phe	L-para-amidofenilalanin
Leu	L-lösin
Me ₂ bpy	4,4'-Dimetil-2,2'-bipiridin
Met	L-metiyonin
NaCl	Sodyum klorür
NBT	Nitroblue Tetrazolium
(NEt ₂) ₂ bpy	4,4'-bis(dietilamino)-2,2'-bipiridin
Nphen	5-nitro-1,10-fenantrolin
Phe	L-fenilalanin

Phen	1,10-fenantrolin
Phendion	1,10-fenantrolin-5,6-dion
PMS	N-Methylphenazonium methyl sulfate
Pro	L-prolin
Pser	Ortofosfoferin
Ptyr	Ortofosfotozin
RCB	Riken Cell Bank
RNA	Ribonükleik asit
SOD	Süper oksit dismutaz
TGA	Termogravimetrik analiz
Trp	L-triptofan
Try	L-tirozin
Thr	L-treonin
XTT	(2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide)
Val	L-valin
5,6-dmp	5,6-dimetil-1,10-fenantrolin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.3-1 Amino asit yapısı	8
Şekil 2.8-1 Spektrokimyasal seri.....	21
Şekil 2.10.1-1 Nükleik asitlerin açık yapıları.....	25
Şekil 2.10.1-2 Nükleik asiti oluşturan kısımlar	26
Şekil 2.10.1-3 DNA çift sarmalı.....	27
Şekil 2.10.1-4 DNA'nın kopyalanması.....	28
Şekil 2.10.2-1 DNA sarmalı ve EB arasındaki bağlanma.....	29
Şekil 2.10.2-2 DNA sarmalında Groove bağlanmanın gösterimi.....	29
Şekil 4.1.3-1 Cu(II):phen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):phen:PHE ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl)	69
Şekil 4.1.3-2 Cu(II):phen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):phen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	70
Şekil 4.1.3-3 Cu(II):phen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1) Cu(II):phen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	70
Şekil 4.1.3-4 Cu(II):dmphen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):dmphen:PHE ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	71
Şekil 4.1.3-5 Cu(II):dmphen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):dmphen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	71
Şekil 4.1.3-6 Cu(II):dmphen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1) Cu(II):dmphen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	72
Şekil 4.1.3-7 Cu(II):nphen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):nphen:PHE ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	72
Şekil 4.1.3-8 Cu(II):nphen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):nphen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	73
Şekil 4.1.3-9 Cu(II):nphen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1) Cu(II):nphen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).	73
Şekil 4.1.4-1 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	77
Şekil 4.1.4-2 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	78
Şekil 4.1.4-3 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	78
Şekil 4.1.4-4 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	79
Şekil 4.1.4-5 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	79

Şekil 4.1.4-6 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	80
Şekil 4.1.4-7 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	80
Şekil 4.1.4-8 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	81
Şekil 4.1.4-9 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları.....	81
Şekil 4.2.3-1 [Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	84
Şekil 4.2.3-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	85
Şekil 4.2.3-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	85
Şekil 4.2.3-4 [Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	86
Şekil 4.2.3-5 [Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları.....	86
Şekil 4.3-1 [Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	90
Şekil 4.3-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksinin IR spektrumu	90
Şekil 4.3-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	91
Şekil 4.3-4 [Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	91
Şekil 4.3-5 [Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	92
Şekil 4.4-1 [Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin termik analiz eğrileri	94
Şekil 4.4-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksinin termik analiz eğrileri.....	94
Şekil 4.4-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin termik analiz eğrileri	95
Şekil 4.4-4 [Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O kompleksinin termik analiz eğrileri.....	96
Şekil 4.4-5 [Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin termik analiz eğrileri... ..	97
Şekil 4.5.1-1 [Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü su molekülleri yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.	100
Şekil 4.5.2-1 [Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü suyu ve koordine olmayan nitrat anyonu yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.	104
Şekil 4.5.3-1 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.	107
Şekil 4.5.3-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksinin kristal örgüdeki hidrojen bağları etkileşimleri	109
Şekil 4.5.4-1 [Cu(nphen)(L-tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü suyu ve koordine olmayan nitrat anyonu yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.	112
Şekil 4.6-1 [Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları	116

Şekil 4.6-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları	116
Şekil 4.6-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları	117
Şekil 4.6-4 [Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları	117
Şekil 4.6-5 [Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları	118

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.3-1. Amino Asitlerin Semboller ile Gösterimi.....	9
Çizelge 2.3-2 Amino Asitlerin Sınıflandırılması.....	11
Çizelge 4.1.1-1 Diimin ve L-amino asit ligandlarının 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamındaki protonlanma sabitleri.....	63
Çizelge 4.1.2.1-1 Cu(II) iyonunun phen, dmphen ve nphen ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık(oluşum) sabitleri (t=25°C ve I=0,1 M KCl)	66
Çizelge 4.1.2.2-1 Cu(II) iyonunun PHE, TYR ve TRP ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık(oluşum) sabitleri (t=25°C ve I=0,1 M KCl)	68
Çizelge 4.1.3-1 Cu(II) iyonunun diiminler ve L-amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık(oluşum) sabitleri (t=25°C ve I=0,1 M KCl)	75
Çizelge 4.2.1-1 Komplekslerin renk, erime-bozunma sıcaklığı ve molekül ağırlığı.....	82
Çizelge 4.2.2-1 Komplekslerin elementel analizi sonuçları.....	83
Çizelge 4.2.3-1 Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumlarına ait veriler	83
Çizelge 4.3-1 Sentezlenen komplekslerin seçilmiş IR spektrum verileri	89
Çizelge 4.4-1 Sentezlenen komplekslerin TG, DTG ve DTA eğrilerinden elde edilen termoanalitik veriler.....	98
Çizelge 4.5.1-1 [Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait kristalografik veriler	101
Çizelge 4.5.1-2 [Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	102
Çizelge 4.5.1-3 [Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları	102
Çizelge 4.5.2-1 [Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O kompleksine ait kristalografik veriler	105
Çizelge 4.5.2-2 [Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	106
Çizelge 3.2.4.6.2-3 [Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları	106
Çizelge 4.5.3-1 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksine ait kristalografik veriler	109
Çizelge 4.5.3-2 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	110
Çizelge 4.5.3-3 [Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları	111
Çizelge 4.5.4-1 [Cu(nphen)(L-tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait kristalografik veriler	113
Çizelge 4.5.4-2 [Cu(nphen)(L-tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	114
Çizelge 4.5.4-3 [Cu(nphen)(L-tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları	114
Çizelge 4.6-1 Sentezlenen komplekslerin bağlanma sabitleri, K _b	119
Çizelge 4.7-1 Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin IC ₅₀ değerleri.....	120

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın birinci amacı, Cu(II) iyonunun bazı diminler [1,10-fenantrolin(phen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin(dmphen), 5-nitro-1,10-fenantrolin(nphen)] ve bazı aromatik L-amino asitler [L-tirozin(TYR) ve L-fenilalanin(PHE), L-triptofan(TRP)] ve ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerine ait denge tepkimelerini incelemek ve oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerini potansiyometrik yöntem ile belirlemektir. Ayrıca bu araştırmanın ikinci amacı, seçilen ligandlar ile Cu(II) iyonunun oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerini sentezlemek ve sentezlenen komplekslerin yapılarını ve özelliklerini (elementel analiz, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, FT-IR, TGA teknikleri ile) araştırmak ve kristal halde elde edilen komplekslerin yapılarını tek kristal X-ışını yöntemi ile aydınlatmaktır. Üçüncü amacı ise, kristal halde elde edilen komplekslerin DNA ile etkileşimlerini, fizyolojik şartlarda, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile araştırmaktır. Ayrıca komplekslerin kanser hücresi örneklerinde sitotoksitesite ölçümlerini yapmak ve antikanser aktivitelerini belirlemektir.

Bu çalışmada, biyolojik sistemlerdeki önemli oldukları için, metal iyonu olarak Cu(II) iyonu ve ligant olarak aromatik L-amino asitler seçildi. Diiminle, düzlemsel yapıda oldukları için seçildi. Sulu çözeltide, Cu(II) iyonunun diimin(A) ve L-amino asit(B) ligandları ile oluşturduğu ikili (MA, MB, MB₂) ve karışık ligant komplekslerinin (MAB) kararlılık sabitlerini belirlemek için, potansiyometrik yöntem kullanıldı. Potansiyometrik verilerin BEST bilgisayar programına uygulanması ile ikili ve karışık ligant komplekslerinin karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri hesaplandı ve $\Delta \log K$ değerleri belirlendi. Cu(II):diimin:amino asit içeren çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını belirlemek için, SPE bilgisayar programı ile dağılım diyagramları çizildi. Hem ikili hem de karışık ligant kompleksleri için kararlılık sırası aminoasit bakımından TRP>TYR>PHE şeklinde bulundu.

Cu(II) iyonunun phen, dmphen, nphen ve TYR ligandları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlendi. Elde edilen komplekslerin yapıları elementel analiz, IR

spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Ayrıca komplekslerin termik davranışları araştırıldı. X-ışını kırınımı, elementel analiz ve IR sonuçları, komplekslerin $[\text{Cu}(\text{tyr})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$, $[\text{Cu}(\text{tyr})(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{tyr})(\text{nphen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ yapısına sahip olduklarını gösterdi.

Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesinde elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi kullanıldı. Komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitleri(K_b) hesaplandı. Komplekslerin akciğer kanser hücresine etkisi XTT testi kullanılarak sitotoksosite ölçümleri yapıldı.

BÖLÜM 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

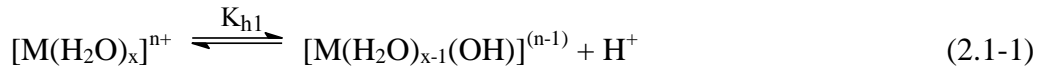
2.1 Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları:

Metal bileşikleri, suda çözüldüklerinde iyonlarına ayrışırlar. Metal iyonlarının yük ve büyüklükleri düşünüldüğünde, çözeltide serbest halde bulunamayacakları görülmektedir. Bu iyonlar çözeltide ortaklanmamış elektron çifti bulunan karşıt iyon ve iyonlarla birlikte bulunurlar. Çoğunlukla çözücülerin elektron verici özellikleri vardır. Eğer metal iyonları çözücü tarafından solvatize ise “solva kompleksleri”, çözücü su ise “aqua kompleksleri” oluşur (Cotton ve ark. 1988).

Metal iyonlarından sulu çözeltide kompleks oluşumu, bu metal iyonunun aqua kompleksinden su moleküllerinin uzaklaştırılarak yerine istenilen ligandın gelmesi şeklinde açıklanabilir. Bu nedenle, sulu çözeltide kompleks iyonlarının oluşumunu ve bu komplekslerin kararlılığını anlamak için önce aqua iyonlarının incelenmesi gerekir.

Tek uçlu bir ligand olan su, ortaklanmamış elektron çiftlerine sahip oksijeni metal iyonuna doğru yönlendirir ve onu kuşatarak aqua iyon, $[M(H_2O)_n]^{m+}$ oluşturur. Bir metal iyonu $[M(H_2O)_n]^{m+}$ türünde aqua iyon oluşturduğunda bağlanan su molekülleri sayısı o metalin maksimum koordinasyon sayısına (n) eşittir (Cotton ve ark. 1988).

Metal katyonu pozitif yüklü olması nedeni ile su molekülünün elektronlarını kendine çeker. Bunun sonucu O-H bağı zayıflar ve proton metal atomu tarafından itilir ve su molekülünden bir protonun ayrılmasına sebep olur. Bu durumda metal çözeltisinin asitliği artar. Katyonun yükü ne kadar büyük ve etkin çapı ne kadar küçük ise elektronları çekme ve protonu itme kuvveti o oranda büyük olur yani hidroliz kolaylaşır. Genel olarak hidroliz tepkimesi (2.1-1) eşitliği ile verilebilir (Cotton ve ark. 1988).



(2.1-1) tepkimesinin hidroliz denge sabiti, K_{h1} ise (2.1-2) eşitliği ile verilir.

$$K_{hl} = \frac{[M(H_2O)_{x-1}(OH)^{n-1}][H^+]}{[M(H_2O)_x]^{n+1}} \quad (2.1-2)$$

2.2 Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri:

Kütlelerin tesiri kanunu, her tersinir kimyasal tepkimede, tepkimeye girenler ile tepkimede oluşanlar arasındaki aktifliklerin ilişkisini belirler.

Dengede olan basit bir kompleks oluşum tepkimesinin (2.2-1) gerçekleştiği bir karışımda; belirli sıcaklıkta ürünlerin aktifliklerinin tepkimeye girenlerin aktifliklerine oranı bu tepkimenin denge sabitidir.



(2.2-1) denge tepkimesinde M metal iyonu, L ise ligandı gösterir. Kütlelerin tesiri kanununa göre (2.2-1) denge tepkimesinin denge sabiti, derişimlerin fonksiyonu olarak (2.2-2) eşitliği ile verilebilir.

$$K = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (2.2-2)$$

Sulu çözeltide M metal iyonu ile tek dişli L ligandı varsa ve sadece suda çözünen mononükleer bileşikler meydana gelirse dengedeki sistem (2.2-3, 2.2-4 ve 2.2-5) eşitlikleri ile belirlenir.



Burada, denge sabitleri kompleksin kararlılığını gösterir ve “basamak kararlılık sabiti” olarak isimlendirilir. Bu tür dengelerin sabiti N tane olabilir ve M metali ile L ligandı için maksimum koordinasyon sayısıdır. Aynı metal iyonu için maksimum koordinasyon sayısı N; ligandan liganda değişir.

Denge ilişkilerini belirlemede yararlanılan bir diğer yöntem “toplam kararlılık sabiti”dir. Koordinasyon bileşiğinin birden fazla basamakta oluşumuna ve kararlılığına işaret eden bu sabitler K_{f1} , K_{f2} , ... K_{fn} ile gösterilebilir (2.2-6, 2.2-7 ve 2.2-8).



Kompleksin oluşum dengeleri göz önüne alındığında K_i ve K_{fi} arasında bir ilişki olduğu görülür. Bu ilişki (2.2.9) eşitliği ile verilebilir.

$$K_{fi} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \dots K_N = \prod_{i=1}^N K_i \quad (2.2-9)$$

Koordinasyon bileşiğinin yer aldığı denge tepkimesinde kütlelerin tesiri kuramı, ancak stokiyometrik ve termodinamik denge sabiti eşitliklerine derişimler yerine aktiflikler yerleştirilir ise geçerlidir (Beck ve Nagypal, 1990).

Bir türün aktivitesi (a_x) ile onun molar derişimi (c_x) arasındaki ilişki (2.2-10) eşitliği ile verilir.

$$a_x = f_x \cdot c_x \quad (2.2-10)$$

(2.2-10) eşitliğinde f_x “aktivite katsayısı” olarak adlandırılır. X’in aktivitesi, bir çözeltilerin iyonik şiddetine bağlıdır. İyonik şiddet (μ) (2.2-11) eşitliği ile ifade edilir.

$$\mu = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2 \quad (2.2-11)$$

Burada c_i çözeltilerdeki değişik iyonların molar derişimini ve Z_i ise bu iyonların yüklerini göstermektedir. İyonik şiddetin hesaplanmasında, çözeltilerdeki reaktiflik sadece bir tür değil bütün iyonik türler için göz önüne alınır.

Aktivite katsayılarının özellikleri

1. Bir türün aktivite katsayısı, f_x dengede yer alan türlerin dengeyi etkileme etkinliğinin bir ölçüsüdür (A. Skoog, 1998). Çok seyreltik çözeltilerde iyonik şiddet çok küçüktür ve iyonlar birbirinden yeterince uzakta olduğundan birbirlerinin davranışını etkilemez. Burada, bir iyonun denge durumuna etkisi, onun sadece molar derişimine bağlıdır ve diğer iyonlara bağlı değildir. Bu şartlar altında, aktivite katsayısı f_x birdir ve bu türün derişimi $[x]$ ve aktivitesi (a_x) birbirine eşit olur. İyonik şiddet büyüdükçe, her bir iyonun davranışı komşu iyonlardan etkilenir. Böylece, kimyasal denge konumunu değiştirecek şekilde iyonun etkinliğinde bir azalma olur. Bu nedenle iyonun aktivite katsayısı birden daha küçük olur. Yüksek iyonik şiddetlerde, bazı türler için aktivite katsayısı artar ve birden bile büyük olabilir. Bu tip çözeltilerin davranışlarının yorumu zordur.
2. Seyreltik çözeltilerde, verilen bir tür için aktivite katsayısı elektrolitin türünden bağımsızdır ve sadece iyonik şiddete bağlıdır.
3. Verilen iyonik şiddet için bir iyonun aktivite katsayısı türlerin yükü arttıkça 1’den daha fazla sapar. Yüksüz bir molekülün aktivite katsayısı, iyonik şiddet ne olursa olsun yaklaşık 1’dir.
4. Verilen iyonik şiddet için aynı yüklü iyonların aktivite katsayıları yaklaşık aynıdır. Küçük farklar ise, hidratlaşmış iyonların etkin çapları ile ilgilidir.
5. Belirli bir iyonun aktivite katsayısı ve molar derişiminin çarpımı, o iyonun yer aldığı tüm dengedeki etkin davranışını belirler.

1923 yılında P. Debye ve E. Hückel, iyonların aktivite katsayılarının hesaplanmasını sağlayan (2.2-12) ile verilen eşitliği geliştirdiler (Skoog, 1998).

$$-\log f_x = \frac{0.509 \cdot Z_x^2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + 0.328 \cdot \alpha_x \cdot \sqrt{\mu}} \quad (2.2-12)$$

f_x = x türünün aktivite katsayısı, Z_x = x türünün yükü, μ = çözeltinin iyonik şiddeti, α_x = Angstrom cinsinden hidratlaşmış iyonun etkin çapı, 0,509 ve 0,328 değerleri 25°C için verilen sabitlerdir.

Koordinasyon bileşiklerinin yer aldığı dengelerin denge sabiti çalışmalarında Debye-Hückel eşitliği ile tanımlanan iyonik şiddetin sabit kalabileceği koşulların yukarıdaki açıklamaların ışığında belirlenmesi gerekir. Bu koşullar ise yeterli önlemlerin alınması ile “asal elektrolitin” çok derişik çözeltilerinde var olur. Böylece ilgilenilen koordinasyon iyon veya bileşiklerinin derişimleri asal elektrolite göre çok seyreltik olacaktır.

Sabit iyonik ortam için gerekli “asal elektrolitin” özellikleri şunlardır:

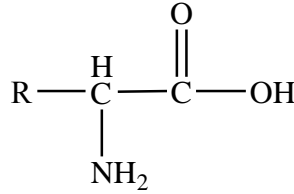
1. Asal elektrolit kuvvetli elektrolit olmalıdır.
2. Asal elektrolitin katyonu, ligant ve koordinasyon bileşigi ile tepkimeye girerek birleşmemelidir.
3. Asal elektrolitin anyonu merkez metal iyonu ve koordinasyon bileşigi ile tepkimeye girmemelidir.
4. Asal elektrolit ile merkez iyonu veya ligant arasında redoks tepkimesi gerçekleşmemelidir.
5. Asal elektrolitin çözünürlüğü çok olmalıdır.
6. İlgilenilen denge tepkimesinde ölçülen fiziksel veya kimyasal özelliğe asal elektrolitin katkısı ihmal edilebilir boyutlarda olmalıdır.

Asal elektrolit olarak kullanılabilen başlıca birkaç tuz vardır; bunlar arasında potasyum klorür (KCl) yukarıda açıklanan özelliklere sahip en elverişli tuzdur. Bu nedenle çalışmalarımızda potasyum klorür asal elektrolit olarak kullanıldı.

2.3. Amino Asitler

Amino asitler, yapılarında amino ($-\text{NH}_2$) ve karboksilik asit ($-\text{COOH}$) gruplarını içeren moleküller olup canlılarda çok değişik fonksiyonlara sahiptirler. Genellikle, amino asitler, proteinlerin monomerleri olarak bilinirler. Ancak, doğada bulunan 300 amino asidin yalnızca 20 tanesi proteinlerde bulunur.

Amino asitler reaksiyonlarına göre asidik, nötral ve bazik amino asitler olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar (Ün, 1984). Asidik amino asitlerde iki tane $-\text{COOH}$ grubu vardır.



Şekil 2.3-1 Amino asit yapısı

Bunların sudaki çözeltileri asidik reaksiyon gösterir ve izoelektrik noktaları $\text{pH}=3$ dolayındadır. Nötral amino asitler, sudaki çözeltileri nötral reaksiyon gösteren amino asitlerdir ve izoelektrik noktaları $\text{pH}=6$ dolayındadır. Bazik amino asitler ise birden fazla amino grubu içerirler. Bunların saf sudaki çözeltileri baziktir. En önemli amino asitler, amino karboksilli asitler ve özellikle $-\text{NH}_2$ grubunu α - yerinde içerenlerdir. α -amino asitlerdeki α -karbon atomu asimettir ve dolayısıyla bu bileşiklerin D- ve L-konfigürasyonları vardır (Martin ve Granner, 1985). Sentetik olarak elde edilen α -amino asitler rasemiktir. Proteinlerin hidrolizinden daima L- konfigürasyonunda elde edilirler. Doğada bulunan amino asitlerin hemen hepsi α - amino asitlerdir. Bunların yanında azda olsa β -amino asitlere de rastlanmaktadır. Genel olarak bütün canlıların hücre proteinlerinde bulunan amino asitler L-amino asitleridir. Glisin dışındaki bütün amino asitler asimettik karbon atomu içerirler. Yani optikçe aktiftirler; polarize ışığı sağa veya sola çevirirler. Amino asitler hem asidik, hem bazik gruplar içerdiklerinden hem kuvvetli asitlerle hem kuvvetli bazlarla tuz oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler. Yani amfoter maddelerdir.

2.3.1. Amino Asitlerin Sınıflandırılması

Amino asitler kendi aralarında iki gruba ayrılırlar.

- 1) Standart (Protein yapısına giren) amino asitler
- 2) Standart olmayan amino asitler

2.3.1.1 Standart (Protein yapısına giren) amino asitler

A) Genel Özellikler

Standart amino asitler, aynı karbon atomuna bağlanmış bir amino grubu ve bir karboksil grubu içerirler. Fizyolojik pH'da, amino grubu proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür. Standart amino asitlerde amino ve karboksil gruplarının bağlı olduğu karbon atomu α -karbon atomu diye anılır. R grubu bir zincirde ek karbonlar içeriyorsa bu karbonlar β , γ , δ , ϵ gibi harflerle belirtilirler. Standart amino asitler, üç harfli kısaltmalar ve tek harfli sembollerle gösterilirler (Çizelge 2.3-1).

Çizelge 2.3-1. Amino Asitlerin Semboller ile Gösterimi

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzolösin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Arpartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Trozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

B) Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılmaları

Standart amino asitler birbirlerinden yan zincirlerindeki yani R gruplarındaki yapı, büyüklük, elektrik yükü, amino asidin sudaki çözünürlüğüne etkisi bakımından farklıdırlar. Bazı amino asitler, fizyolojik pH'da, amino grubundaki pozitif yüke ve karboksil grubundaki negatif yüke ek olarak yan zincirde de bir yük taşımaktadırlar. Bazı yan gruplar polar iken bazı yan gruplar apolardır. Amino asitlerin fonksiyonları ve protein yapısındaki rolleri, yan zincirlerinin kimyasal özellikleri ile bağlantılıdır. Standart amino asitler, kimyasal özelliklerinin kolay anlaşılması için, R yan gruplarının özellikle polarite veya biyolojik pH'da su ile etkileşmeye eğilim özelliklerine göre beş sınıfa ayrılır (Çizelge 2.3-2).

Glisin (Gly, G), R grubu H olan amino asittir; amino asitlerin en basit yapılısı ve en az interaktif olanıdır. Glisin, proteinlere, bulunduğu yerde, diğer amino asitlerden daha fazla esneklik verir.

Alanin (Ala, A), R grubu metil olan amino asittir.

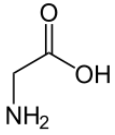
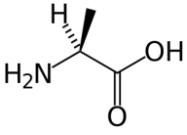
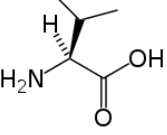
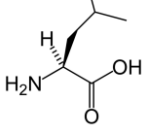
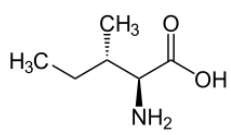
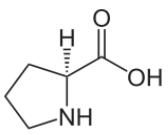
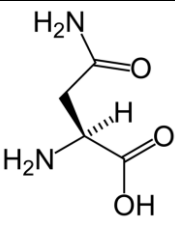
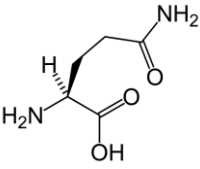
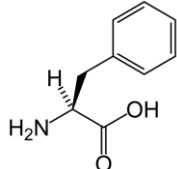
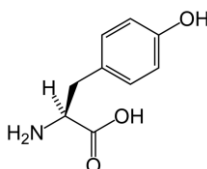
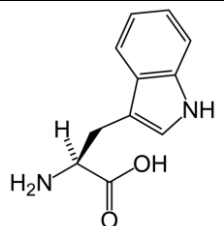
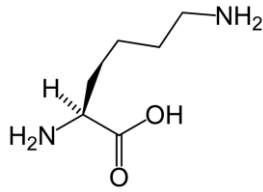
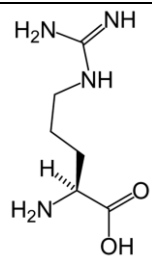
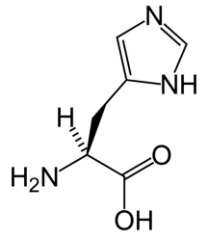
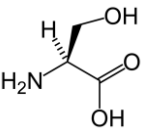
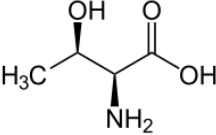
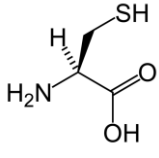
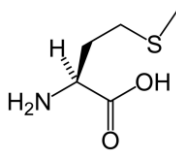
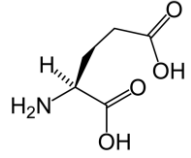
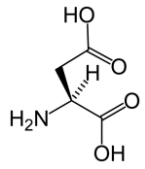
Valin (Val, V), Lösin (Leu, L) ve İzölösin (Ile, I), dallı yan zincirli amino asitlerdir. Bunların büyük yan zincirleri, diğerlerinden farklı şekilleriyle protein yapıları içinde hidrofobik etkileşimi kolaylaştırmada önemlidir.

Prolin (Pro, P), yapısındaki amino grubu imino grubu (-NH) halinde ve bir halkalı yapı içinde olan amino asittir. Prolin, halkalı yapısı nedeniyle proteinin yapısal esnekliğini azaltır.

Aspartat (Asp, D), β -pozisyonunda ikinci bir karboksil grubu içeren amino asittir.

Glutamat (Glu, E), γ - pozisyonunda ikinci bir karboksil grubu içeren amino asittir. Aspartat ve glutamat, asidik amino asitler olarak da bilinirler; ikinci karboksil gruplarıyla pH=7'de net negatif yüklü, R gruplarına sahip amino asitlerdir. Aspartat ve glutamat, asparajin ve glutaminin ana bileşikleridirler.

Çizelge 2.3-2 Amino Asitlerin Sınıflandırılması

1.Apolar, alifatikler R gruplu amino asitler					
					
Glisin	Alanin	Valin	Lösin	İzolösin	Prolin
2.Negatif yüklü R gruplu amino asitler			3.Apolar, aromatik R gruplu amino asitler		
					
Aspartat	Glutamat	Fenilalanin	Tirozin	Triptofan	
4.Pozitif yüklü R gruplu amino asitler					
					
Lizin	Arjinin	Histidin			
5.Polar, fakat yüksüz R gruplu amino asitler					
					
Serin	Treonin	Sistein	Metiyonin	Glutamin	Asparajin

Fenilalanin (Phe, F), metil grubuna fenil grubu bağlanmış alanin yapısında amino asittir.

Tirozin (Tyr, Y), fenil grubuna hidroksil grubu bağlanmış fenilalanin yapısında amino asittir. Tirozin amino asidi hidrofobik (suyu sevmeyen) olmakla birlikte içerdiği hidroksil grubuyla hidrojen bağı oluşturabilir ve bazı enzimlerin aktivitesinde tirozinin hidroksil grubu önemli bir fonksiyonel grup olarak etkili olur.

Triptofan(Trp, W), indol halkası içeren amino asittir. Fenilalanin, tirozin ve triptofan, aromatik yan zincirleriyle nisbi olarak apolardır; tirozin hidroksil grubu ve triptofan indol halkasının azotu nedeniyle fenilalaninden daha polardır. Fenilalanin, tirozin ve triptofandaki aromatik gruplar, farklı protein zincirleri arasında güçlü hidrofobik etkileşim gösterirler. Tirozin, triptofan ve fenilalanin ultraviyole ışığı absorbe ederler.

Lizin (Lys, K), alifatik zincirde ϵ -pozisyonunda ikinci bir amino grubu içeren amino asittir.

Arjinin (Arg, R), pozitif olarak yüklü guanidino grubu içeren amino asittir.

Histidin (His, H), imidazol grubu içeren amino asittir. Lizin, arjinin ve histidin yan zincirleri, içerdikleri azot atomlarında protonlanarak pozitif yükü yüklenir; bu amino asitler, bazik amino asitler olarak da bilinirler. Histidindeki imidazol grubunun yükü, pH değerlerindeki küçük değişiklikler veya lokal çevre ile değişebilir.

Serin (Ser, S), metil grubuna hidroksil grubu bağlanmış alanin yapısında amino asittir.

Treonin (Thr, T), serin gibi hidroksil grubu içeren amino asittir.

Sistein (Cys, C), sülfhidril(tiyol) grubu içeren amino asittir. Sistein, sistin diye adlandırılan bir kovalent bağ ile bağlanmış “dimerik amino asit” şekline okside olabilir; sistinde iki sistein molekülü bir disülfid köprüsü vasıtasıyla birbirine bağlanmıştır.

Sistindeki gibi disülfit köprüleri, birçok proteinde meydana gelir ve proteinin yapısını kararlı hale getirirler.

Metiyonin (Met, M), kükürt ve aynı zamanda metil grubu içeren amino asittir.

Glutamin (Gln, Q), glutamatın amididir.

Asparajin (Asn, N), aspartatın amididir.

2.3.1.2 Standart Olmayan Amino Asitler

Standart olmayan amino asitler, bir standart amino asidin protein yapısına girdikten sonra oluşmuş amino asitlerdir.

4-Hidroksiprolin, prolin türevidir. 4-Hidroksiprolin, bitki hücre duvarı proteinlerinde ve bağ dokusunun fibröz proteini olan kollajende bulunur.

5-Hidroksilizin, lizin türevidir. 5-Hidroksilizin, kollajenin yapısında bulunur.

6-N-metillizin, lizin türevidir. 6-N-metillizin, kasların kontraktıl proteini olan miyozinde bulunur.

γ -karboksi glutamat, glutamat türevidir. γ -karboksi glutamat, pıhtılaşma faktörü protein olan protrombinde ve Ca^{2+} bağlayan diğer belli proteinlerde bulunur.

Desmozin, dört lizin kalıntısı içerir.

2.3.2. Amino Asitlerin Fiziksel Özellikleri

Amino Asitlerin Çözünürlükleri : Amino asitler genellikle suda, seyreltik asit ve bazlarda çözünürler. Buna karşılık etil alkol ve diğer organik çözücülerde çözünmezler.

Amino Asitlerin Optik Aktiviteleri : Glisin amino asidinin dışındaki diğer bütün amino asitlerin karbon atomları asimetriktir ve bu nedenle optikçe aktiflerdir.

Amino Asitlerin İyonlaşmaları: Amino asitler amfoterik özellik gösteren maddelerdir. Yani asidik ortamda baz, bazik ortamda asit gibi davranırlar.

İzoelektrik nokta: İzoelektrik noktada iyonlaşmış bulunan pozitif ve negatif durumlar denge halindedir. Bir elektrik akımı uygulandığında amino asit grupları ne pozitif ne de negatif kutba göç eder. Proteinler amino asitlerin bu özelliğinden dolayı elektroforez yöntemi ile kolayca birbirinden ayrılır ve miktarları ölçülebilir.

2.3.3. Amino Asitlerin Kimyasal Özellikleri

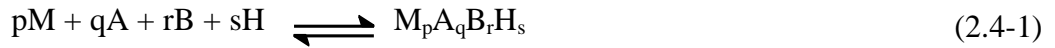
- Bir amino asidin $-COOH$ grubu ile başka amino asidin $-NH_2$ grubu birleşerek ve aralarından su molekülü çıkararak peptid bağı yaparlar.
- Amino asitler, susuz HCl ve alkol ile esterleri oluştururlar.
- Amino asit esterleri alkollü yada susuz amonyakla muamele edilirse aminoasitlerin amidleri elde edilir.
- Amino asitlerin amin grupları, bir çözücü içerisinde metil iyodür veya dimetilsülfat ile muamele edilirse, kolaylıkla metilleşebilirler.
- Prolin ve hidroksi prolin dışındaki amino asitler nitröz asitlerle reaksiyona girerek azot açığa çıkmasını sağlarlar. Amino asitlerin bu özeliğinden yararlanılarak protein miktar tayini yapılır.
- Aminoasitlerin aminoasit miktarı, formaldehit ile tayin edilebilir.

2.4 Karışık Ligant (Üçlü) Metal Kompleksleri

Canlı sistemde bulunan sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, mangan, demir, kobalt, bakır, çinko ve molibden gibi metal iyonları ile kompleks vermek üzere potansiyel ligandların milyonlarcası birbiriyle yarıştığı için biyolojik ortamlarda genellikle karışık ligant kompleksleri çokça bulunur (Williams, 1971). Üçlü

kompleksler membranlar içerisinde aktif maddelerin taşınması ve saklanması etkilidir. Bu olay, üçlü türlerin oluşumuna ve ortamda bulunan metal iyonunun yapısına kuvvetle bağlıdır. Bundan dolayı, metal kompleksler biyokimyanın temel bir problemi olarak karşımıza çıkar. Fakat proteinler ve oluşturdukları karışık ligant kompleksleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Sigel, 1973).

Bu çalışmada karışık ligand kompleksleri, iki dişli olarak metal iyonuna koordine olabilen bir A ligandı ile B ligandının, aynı metal iyonuna koordinasyonu sonucu oluşan kompleksi ifade etmektedir. Bir metal iyonu ile A ve B ligandları arasındaki etkileşim hakkındaki kantitatif bilgi, aşağıdaki reaksiyona göre oluşan $M_pA_qB_rH_s$ türlerinin denge sabiti (veya oluşum sabiti) 2.4-1 ve 2.4-2 eşitlikleri ile verilebilir.



$$\beta_{pqrs} = [M_pA_qB_rH_s] / [M]^p [A]^q [B]^r [H]^s \quad (2.4-2)$$

Burada $[M]$, $[H]$, $[A]$, $[B]$ serbest halde bulunan bileşenlerin denge konsantrasyonudur. s parametresi ise, A ve B ligandlarından iyonlaşabilir protonların sayısı olup metal iyonu bulunmadığında iyonlaşabilir protonların maksimum sayısından fazla olduğunda negatif olabilen bir parametredir. Burada ifade edilen denge sabitinin tayini için diğer fizikokimyasal yöntemlere göre genellikle potansiyometrik yöntem daha çok tercih edilmektedir.

2.5 Karışık Ligant Kompleks Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Genellikle, bir metal iyonu ile A ve B ligandlarını içeren bir çözeltide oluşan karışık-ligand komplekslerinin sayısının teorik olarak yüksek olması beklenir.

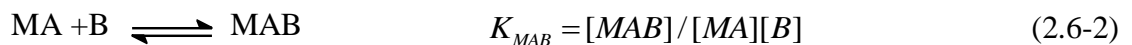
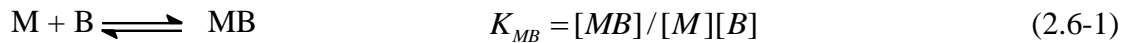
Sigel, reaksiyona giren türler (binary kompleksler) farklı geometrik konfigürasyonda olduğunda, karışık komplekslerin genellikle oluşmadığını ifade etmiştir (Sigel, 1973). Karışık komplekslerin oluşmamasına bazen, binary kompleksin konjugasyon etkileri (Kuhn, 1948) veya şelat oluşumu (Sigel ve ark. 1971) nedeni ile kararlılığının yüksek

olması gibi belli nedenler de etkili olabilmektedir. Bu gibi açık fiziksel faktörlerin etkili olmadığı durumlar için, elde edilen deneysel gerçeklerden bazı deneysel prensipler ortaya çıkmaya başlamıştır. Ligant alan kuvvetinin bir fonksiyonu olarak ligandların bağ enerjisi diyagramları, ligandların herhangi bir çiftinin karışık bir kompleks oluşturabilen bir geçiş metali ile sadece yüksek-spin veya sadece düşük spin komplekslerini oluşturmasıyla ilişkilidir (Martell ve Nacock, 1996). Bir metal iyonu bir ligant ile yüksek spin kompleksi, diğer ligant ile düşük spin kompleksi oluşturduğunda ise karışık ligant kompleksi elde etmek genellikle zordur. Bu durumda, metale koordine olmuş ligandın her biri ayrı ayrı iki kompleks oluşturmaya eğilim gösterir (Sigel, 1973).

Başka bir teoriye göre, karışık ligant komplekslerinin oluşumu metal ile ligandlar arasında oluşan bağların tipine bağlıdır. Koordinasyon bileşiklerinde σ - bağının etkisi iyonik komplekslerdeki elektrostatik etkilerle aynı yönde olduğu kabul edilmiştir. Diğer taraftan, π - bağı yapan ligandlar, merkez iyonundan ligandın boş π - orbitallerine geri bağlanmaya izin verirler. Bu bağlanma, merkez iyon etrafındaki elektron konsantrasyonunu düşürür ve bu yüzden, σ - bağı yapan ligandlara karşı bir etki gösterir. Eğer, ligandların her ikisi σ - ve π - bağı yapıyor ise karışık kompleksler oluşur. Fakat π - bağı yapan ligandlar π - bağı yapmayan ligandları dışarıda bırakma meyli gösterir ve bu gibi kompleksler kararsızdır (Sigel, 1973).

2.6 Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılığını Etkileyen Faktörler

$M_p A_q B_r H_s$ karışık ligant kompleksinin basamak kararlılık sabiti ile ikili komplekslerin kararlılık sabitini karşılaştırmak mümkündür. B ligandının, metal iyonuna (M) ve metal-kompleksine (MA) koordinasyonu (2.6-1) ve (2.6-2) eşitlikleri ile gösterilebilir.



İkili ve karışık ligant komplekslerin kararlılıkları arasındaki fark karışık ligant komplekslerin oluşum eğilimini karakterize etmek için iyi bir yoldur(2.6-3).

$$\Delta \log K = \log K_{MAB}^{MA} - \log K_{MB}^M = \log K_{MBA}^{MB} - \log K_{MA}^M \quad (2.6-3)$$

İkili komplekslerin oluşumu ile tamamen ilişkili karışık komplekslerin oluşumu incelenirken, birçok parametrenin de göz önünde bulundurulması gerekir. Bu parametreleri dış ve iç faktörler olmak üzere ikiye ayırabiliriz.

2.6.1 Dış faktörler

a. Çözücü Etkisi: Çözücü polaritesi, oksijen ve azot verici ligandların asitlik sabitine etki eder. Sigel ve McCormik, baziklikteki değişimlerin komplekslerin kararlılığındaki değişimle uyum içinde olduğunu ifade etmişlerdir (Sigel ve McCormik, 1970). Çözücünün polarlığının düşmesi ile azot verici ligandların kararlılığı azalır. Oksijen verici ligandların kararlılığı ise, polarlığın düşmesi ile yükselmektedir (Sigel, 1973).

b. İyonik şiddetin etkisi: Karışık ligant komplekslerinin kararlılığı iyonik şiddetin değişimi ile oldukça etkilenmektedir. Eğer, ikili ve karışık ligant kompleksleri eşit yükler taşıyor ise, kararlılık iyonik şiddet ile yükselir. Bununla birlikte, karışık ligant kompleks oluşumunda bir yük değişimi meydana geliyor ise iyonik şiddetin yükselmesi, karışık ligant kompleksinin kararlılığını önemli ölçüde düşürür (Nasanen ve ark. 1962; Sigel, 1973).

2.6.2 İç faktörler

a. İstatistiksel faktörler: İstatistiksel faktörler, ilk kez Bjerrum(1957) tarafından tanımlanmış ve Watters ve Dewitt tarafından karışık ligant kompleksleri için geliştirilmiştir(Watters, 1959; Watters and Dewitt, 1960). Watters'a göre, A ve B ligandlarının derişim eşit ise, ilk ligant A'nın bağlanma olasılığı $\frac{1}{2}$ ' dir. MA_3 kompleksinin olabilirliği ise, $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ dir. Bu ilişki MA_rB_s kompleksi için genelleştirilebilir (Sharma ve Schubert, 1969).

$$\log \beta_{rs0} (\text{hesap.}) = \log S + \frac{r}{r+s} \cdot \log \beta_{1(r+s)0} + \frac{r}{r+s} \log \beta_{10(r+s)0} \quad (2.6.2-1)$$

Burada, S, istatistiksel faktör olup aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir.

$$S = \frac{(r + s)!}{r!s!} \quad (2.6.2-2)$$

Diğer taraftan;

$$\Delta_{1rs0} = \log\beta_{1rs0}(\text{deneysel}) - \log\beta_{1rs0}(\text{hesaplanan}) \quad (2.6.2-3)$$

Eşitliğinde Δ_{1rs0} genellikle pozitiftir ve istatistiksel etkilerin düzenlenmesinden sonra karışık komplekslerin kararlılığının artmasının veya artmamasının bir ölçüsünü gösterir.

b. Elektrostatik faktörler: Metal ligant koordinasyonu tamamen iyonik bakımından incelendiğinde, karışık ligant kompleksinin elektrostatik oluşum enerjisini hesaplamak mümkündür. Araştırmacılar, bir komplekste, bir merkez atomunu ve ligandları noktasal yükler olarak kabul etmişlerdir.

c. Ligandların etkileşimi: Aynı merkez metal iyonu üzerinde koordine olmuş ligandların etkileşiminin de karışık-ligant kompleks oluşumu üzerine önemli bir etkisi vardır. MAB karışık ligant kompleksinin kararlılığına, A ve B grupları arasında bağ oluşumunun etkisinin de dikkate alınması gerekmektedir.

d. Karışık komplekslerin asimetrisi: Uzun zamandan beri, elektronik enerji seviyeleri (d enerji seviyesi) kısmen dolmuş bazı iyonların spektral veya yapısal anormalliklerinin olduğu bilinmektedir. Bu gerçek, özellikle d^4 ve d^9 elektronik konfigürasyonuna sahip metal iyonları için daha çok geçerlidir ve genellikle Jahn-Teller etkisi (Martell ve Honcock, 1996) ile açıklanır.

2.7 Tez Kapsamında Seçilen Amino Asitlerin Biyolojik ve Kimyasal Özellikleri

2.7.1 L-Fenilalanin

Sistemik adı, 2-amino-3-fenil propanoik asittir. Kısaca, Phe veya F olarak gösterilir. Kimyasal formülü $C_9H_{11}NO_2$ olup, molekül ağırlığı $165,19 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Erime noktası $283 \text{ }^\circ\text{C}$ ' dir. Yoğunluğu $1,29 \text{ g.cm}^{-3}$ 'dir. İzoelektrik noktası pH 5,5'dir.

Bütün yaşam formlarının proteinlerinde bulunur. Fenilalanin, vücutta üretilen çeşitli proteinlerin yapı taşı olan bir temel amino asittir. Bilindiği gibi temel amino asitler vücutta üretilmezler ve dışardan gıda veya ek gıdalarla alınmaları gerekir. Fenilalanin, aynı zamanda ultraviyole ışınları emme özelliği gösteren en yaygın aromatik amino asittir. Beslenme açısından gerekli bir α -aminoasittir. İnsanların psikolojik aktivitesi için de önemlidir. Fenilalanin doğada D- ve L-fenilalanin olmak üzere enantiomerik (moleküllerin aynada yansıması olan optik izomeri) iki formda bulunabilir. Yan zinciri bir benzil grubundan oluşmaktadır. Bu aminoasidin fenilalanin olarak adlandırılmasının nedeni, kimyasal yapısının, alanindeki hidrojenlerden birisinin fenil grubuyla değiştirilmesiyle oluşturulmasıdır. Buna ek olarak protein sentezinde fenilalanin, tirozinin öncüsüdür.

2.7.2 L-Tirozin

Sistemik adı (S)-2-amino-3(4-hidroksifenil)-propanoik asittir. Kısaca Tyr ve Y olarak gösterilir. Kimyasal formülü $C_9H_{11}NO_3$ olup, molekül ağırlığı $181,19 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Erime noktası $290-295^\circ\text{C}$, yoğunluğu $1,4 \text{ g cm}^{-3}$ 'tür. İzoelektrik noktası pH 5,71'dir.

Tirozin proteinleri oluşturan 20 amino asitten biridir. Yan zincirinde amit fonksiyonel grubu içerdiğinden polar özelliktedir, ancak fizyolojik pH'da yüksüzdür. Amit grubu dışında benzen halkası taşır. Tirozin; dopamin, norepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin sentezinde öncü bir aminoasittir. Melanin oluşumu için tirozinaz enzimi gereklidir ve bu enzimin eksikliğinde albinizm rahatsızlığı ortaya çıkar. Tirozin sentezi karaciğerde fenilalaninin parçalanması ile gerçekleşir. Proteinler ile vücuda alınır.

Tirozin kalıntılarının iyotlanması ile tiroid hormonları oluşur. Bu nedenle, tirozin eksikliğinde hipertiroidizm oluşur. Vücuttaki tirozin miktarı düşüşüyle birlikte norepinefrin (kan damarlarının kasılmasını ve kan basıncının yükselmesini sağlayan bir hormon) üretimi azaldığından, depresyon ve davranış bozuklukları ortaya çıkar. Vücuttaki tirozin miktarının düşüşünün diğer etkileri ise, kan basıncında düşüş, vücut ısısında düşüş ve aktif tiroid miktarındaki düşüş olarak gözlemlenir. Ancak bu durum, tirozin takviyesinin bu etkileri ortadan kaldıracığının göstergesi değildir. Tirozin, hücre ve dokulara zarar veren birtakım serbest radikalleri bağlama özelliği sayesinde “hafif antioksidan” olarak adlandırılır. Zararlı kimyasallara maruz kalan (örneğin sigara kullananlara) ya da radyasyona maruz kalan insanlarda tirozin tedavi edici etki gösterebilir(<http://www.msxlabs.org/forum/kimya/304428-aminasitler-tirozin.html#ixzz2Ea79k24b>).

2.7.3 L-Triptofan

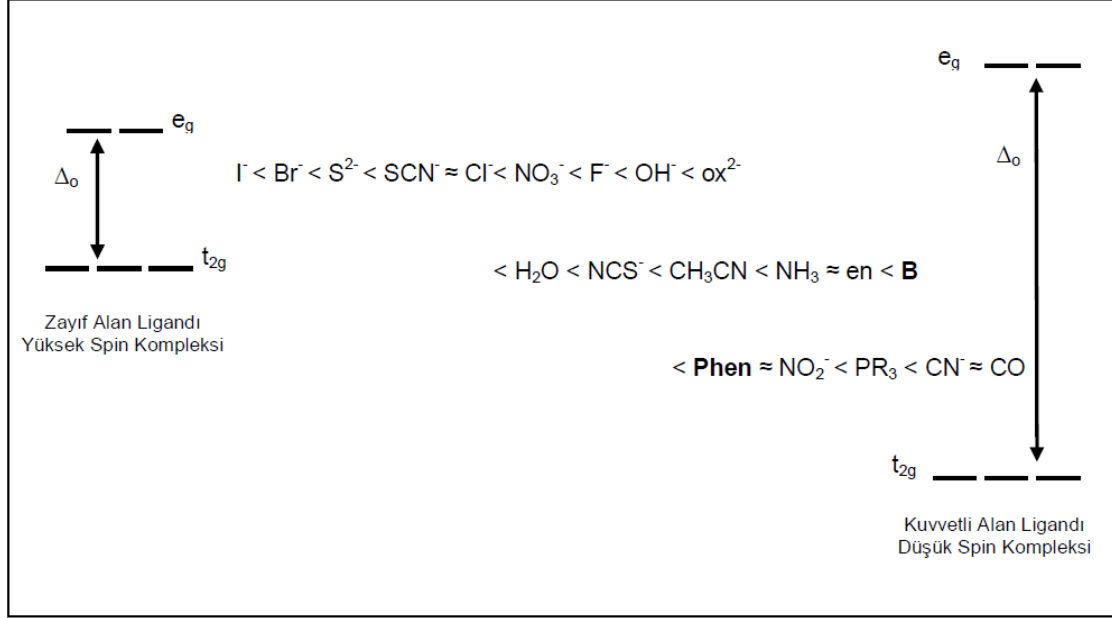
Sistemik adı (*S*)-2-Amino-3-(1H-indol-3-yl)-propiyonik asittir. Kısaca Trp ve W ile gösterilir. Kimyasal formülü $C_{11}H_{12}N_2O_2$ olup, molekül ağırlığı $204,225 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Erime noktası $289 \text{ }^\circ\text{C}$, yoğunluğu $1,34 \text{ g.cm}^{-3}$ 'tür. İzoelektrik noktası pH 5,89'dur.

Triptofan proteinleri oluşturan 20 amino asitten biridir. Apolar bir aminoasittir. İndol halkası içerir. Pruvat ve asetil KoA üzerinden yıkılır. Yapısında bulunan indol halkası çeşitli bileşiklerin yapısına katılır. Bunlar serotonin ve melatonindir. Karaciğerde triptofan yıkımı ile nikotinik asit sentezlenir. Bitkiler ve mikroorganizmalar, şikimik asit ve antranilik asitten triptofanı sentezleyebilirler.

2.8 Diiminlerin Özellikleri

Metal atomuna azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinden koordine olan ligandlara ‘*N*-donör’ ligandlar denir. Aromatik azot halkalı ligandlar periyodik tablodaki tüm metallerle kolaylıkla tepkime verebilmelerinden dolayı koordinasyon kimyasında kullanılan en yaygın ligandlardır. Spektrokimyasal seride piridin, bipyridin ve

fenantrolin kuvvetli alan ligandları olduğundan, genellikle düşük oksidasyon basamağına sahip metal iyonları ile kararlı kompleksler verirler (Şekil 2.8-1).



Şekil 2.8-1 Spektrokimyasal seri

Ayrıca diiminler Cu(II), Cu(I), Pt(II), Cd(II), Fe(II) gibi geçiş metalleriyle oldukça renkli koordinasyon bileşikleri vermektedirler. Bunun nedeni, geçiş metallerinin d orbitallerindeki elektron geçişleridir. Elektron geçişleri ile ilgili enerjinin, ışık spektrumunun görünür bölgesine (720-400) rastlaması halinde bileşikler renkli olarak görülmektedirler. Elektron geçişleri iki şekilde gerçekleşmektedir; bunlardan birincisi, metalin d orbitalindeki bir elektron yine metalin diğer bir d orbitaline geçer. Böyle geçişlere d-d geçişi denir. d-d geçişlerinde, atomdan atoma elektron göçü söz konusu değildir. İkinci tür elektron geçişlerine yük transferi geçişi denir. Bu geçişlerde kendi arasında ikiye ayrılmaktadır. İlkinde, metal ağırlıklı bir orbitalden ligand ağırlıklı bir orbitale (M→L) elektron geçişi olur. Diğerinde ise, ligand ağırlıklı bir orbitalden metal ağırlıklı bir orbitale (L→M) elektron geçişi gerçekleşir. Sonuç olarak, d-d geçişleri soluk renklere, yük transfer geçişleri ise belirgin renklere neden olmaktadır (Tunalı ve ark. 1999). Ayrıca, N-heterohalkalı ligandlarla kararlı koordinasyon bileşikleri oluşturabilen geçiş metalleri çok değişik değerlikler sergileyebilirler. Geçiş metalleri çok sayıda koordinasyon ve organometalik bileşikler oluşturma yeteneğine sahiptirler. Geniş değerlik aralığına sahip olmaları, çoğu katı bileşiklerinin ilginç elektronik özelliklerini,

katalitik etkilerini ve biyokimyasal süreçlerdeki duyarlı ve ilginç rollerini açıklar (Shriver ve ark. 1999).

Son yıllarda diimin türü ligandların önem kazanması, bunların metal iyonları ile oluşturdukları komplekslerin DNA ile olan etkileşimleri ve antikanser, anti-HIV ajanları olarak kemoterapide kullanılmalarıdır (Alessino ve ark. 1997).

Diiminler, seçici olarak katyonlarla kompleks verdikleri için, kimyasal sensör olarak atık sulardan zehirli veya radyoaktif metal katyonlarının seçici olarak uzaklaştırılmasında, membran transportu olarak, radyoizotopların immobilizasyonunda ve faz transfer katalizörü olarak kullanılırlar. Ayrıca, metalloenzimler için model sistem olurlar ve küçük molekülleri; O₂, CO, CO₂, N₂, aktive ederler (Frank ve ark. 1994).

2.9 Sulu Çözeltide Cu(II) İyonunun Özellikleri

Cu(II) iyonu, [Ar]3d⁹ elektronik yapısına sahiptir ve eşleşmemiş tek elektrona sahip olması nedeniyle koordinasyon iyon veya bileşikleri renklidir ve paramanyetiktir.

Cu(II) iyonu koordinasyon sayısı 4-6 arasında değişen koordinasyon iyon veya bileşikleri oluşturabilir. İyonik yarıçap değeri, koordinasyon sayısı 4 iken kare düzlem ve tetrahedral düzenlenmede 0.71⁰A, koordinasyon sayısı 6 iken bozulmuş oktahedral düzenlenmede 0.87⁰A'dir (<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Cu/radii.html>).

<u>Koordinasyon Sayısı</u>	<u>Geometri</u>
4	Tetrahedral
4	Kare Düzlem
5	Trigonal Bipramit
6	Bozulmuş Oktahedral

Pek çok Cu(II) tuzu suda kolayca çözünür ve sulu çözeltide aqua koordinasyon iyonu [Cu(H₂O)₆]²⁺ oluşturur. Cu(II) iyonuna koordine altı su molekülünden iki su molekülü

diğer dört su molekülüne göre, Cu(II) iyonundan daha uzaktadır. Sulu ortamda farklı ligandlar su molekülleri ile yer değiştirebildiğinden, çeşitli koordinasyon iyon veya bileşikleri meydana gelir. Örneğin NH₃'ın ilavesi ile [Cu(NH₃)(H₂O)₅]²⁺... ve [Cu(NH₃)₄(H₂O)₂]²⁺ koordinasyon iyonları oluşur (Cotton ve Wilkinson 1983). Cu(II) iyonuna beşinci ve altıncı ligand (su molekülleri olsa bile) güçlü bağlanamaz. Bu farklı davranışın sebebi “Jahn-Teller Kuramı” ile açıklanabilir. Bu kurama göre, doğrusal olmayan ve eşenerjili elektronik düzeyde bulunan herhangi bir moleküler sistem kararsız durumda iken simetrisini azaltabilir, eşenerjili düzeylerin yarılmasına neden olacak bir değişikliğe uğrayarak daha düşük enerjili duruma geçebilir. t_{2g}⁶ ve e_g³ elektronik yapısına sahip Cu(II) iyonunun kristal alanda e_g orbitallerinden birinde tek diğerinde ise, iki elektron bulunacaktır. Dolayısıyla e_g orbitallerinin (d_{x²-y²} ve d_{z²}) eşenerjili durumu bozulur ve Cu(II) iyonu düzgün sekizyüzlünün merkezinde değil de bozulmuş bir yapının merkezinde yer alan bir iyon gibi davranır. Böyle yapılara genellikle 5. ve 6. ligandın bağlanması kararlılığın azalmasına neden olur. Beşinci ve altıncı ligandların zayıf bağlanması sonucu basamak oluşum sabiti K₅ ve K₆ çok küçüktür. Cu(II) iyonlarının çok farklı aminler ile oluşturduğu koordinasyon iyon veya bileşikleri bilinmektedir. Cu(II) iyonunun amin koordinasyon iyon veya bileşikleri, aqua koordinasyon iyon veya bileşiklerinden çok daha koyu mavi renklidirler (Cotton ve Wilkinson 1983).

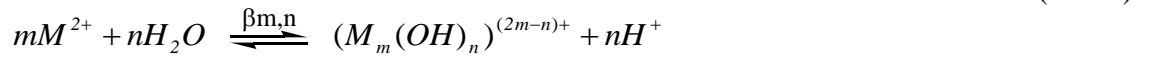
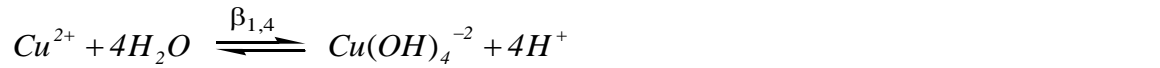
Sulu ortamda Cu(II) iyonu hidroliz olur ve çeşitli hidroliz ürünleri oluşur. Cu(II) iyonunun bir dimer olan katyonik hidroliz ürünü, Cu₂(OH)₂²⁺ ilk kez 1943 yılında Pedersen tarafından belirtilmiştir, daha sonra 1956 yılında Berecki-Biederman, 1968 yılında Ohtaki ve 1970 yılında Kakihani ve arkadaşları 3,0 M'lık farklı perklorat ortamlarında aynı hidroliz ürünlerini belirlemişlerdir. Perrin 1960 yılında, daha seyreltik Cu(NO₃)₂ çözeltisinde bakır(II) iyonunun hidrolizi ile ilgili çalışmalar yapmış ve Perrin'in bulunduğu sonuçlar diğer araştırmacılarınki ile karşılaştırıldığında, en yüksek \bar{n} değerine ulaştığı görülmüştür (Baes ve Mesmer 1986).

Cu(OH)⁺'nin kararlılığı $\beta_{1,1}$, birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir. $\beta_{1,1}$ 'in en yüksek değeri, Kakihani ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Mc Dowell ve Johnston 1936 yılında 0,04 ile 8,00 M arasında değişen KOH çözeltisi içerisinde CuO miktarını

arttırarak yapmış oldukları çalışmalarda, $\text{Cu}(\text{OH})_3^-$ ve $\text{Cu}(\text{OH})_4^{2-}$ iyonlarının oluştuğunu belirlemişlerdir (Baes ve Mesmer 1986).

pH'nin 8 ve 12 arasında olduğu çok seyreltik çözeltilerde, $\text{Cu}(\text{OH})^+$, $\text{Cu}_2(\text{OH})_2^{2+}$ ve $\text{Cu}(\text{OH})_2$ önemli iken, çok çok bazik çözeltilerde $\text{Cu}(\text{OH})_4^{2-}$ iyonunun varlığı gözlenmiştir (Baes ve Mesmer 1986).

$\text{Cu}(\text{II})$ iyonunun sulu çözeltideki hidrokso bileşiklerinin oluşumlarına ait denge tepkimeleri aşağıda gösterilmiştir.



$$\beta_{m,n} = \frac{[(\text{M}_m(\text{OH})_n)^{(2m-n)+}][\text{H}^+]^n}{[\text{M}^{2+}]^m} \quad (2.9-7)$$

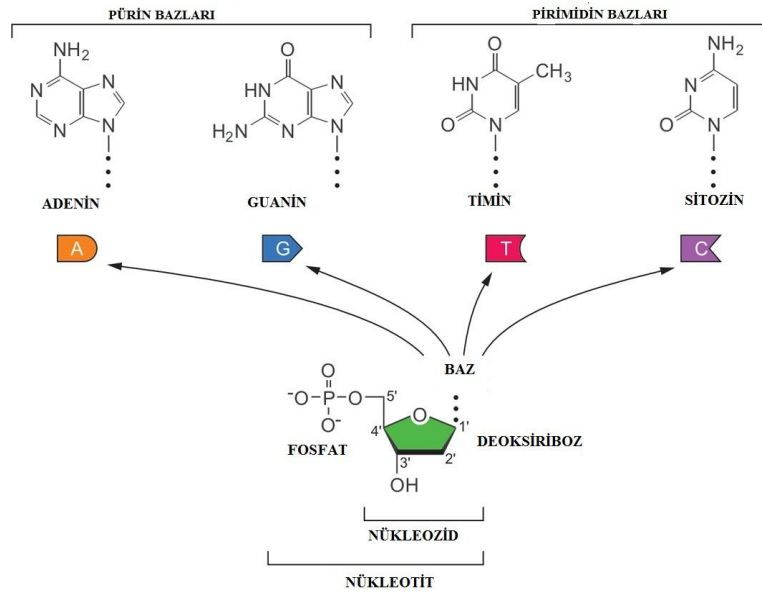
Genel olarak ise, bu tür hidroliz tepkimeleri (2.9-6) tepkimesinde gösterildiği gibi yazıldığından Ek-10'daki çizelge bu gösterim esasına göre düzenlenmiş ve hidroliz sabitleri verilmiştir.

2.10 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılması

Nükleik asitlerin nicel analizleri moleküler biyoloji, biyoteknoloji ve tıbbi teşhis başta olmak üzere birçok alanda büyük önem taşımaktadır. Nükleik asitlerin geometrileri yani sarmal yapısı ve boşlukları, içerdiği baz çiftleri; bazı organik ve inorganik iyonik türlere seçimli bağlanmalarını veya bu türleri yapının içine almalarını sağlar. Özellikle nükleik asitlerin metal iyonları, kompleksler, küçük organik moleküller ve proteinler gibi çeşitli kimyasal türler ile tersinir etkileşimleri; nükleik asitlerin yapısal değişimlerinin incelenmesi, kemoterapik ilaçların geliştirilmesi ve nükleik asitlerin bağlanma özelliklerinin incelenmesinde kullanılır. Son yıllarda nükleik asitlerin tayini için birçok yöntem önerilmiş olmasına rağmen hala hızlı, hassas, basit ve uygulanabilirliği kolay analitik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kararlı kimyasal yapıya sahip DNA kullanılarak, nükleik asitlerin tayini için uygun analitik yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.

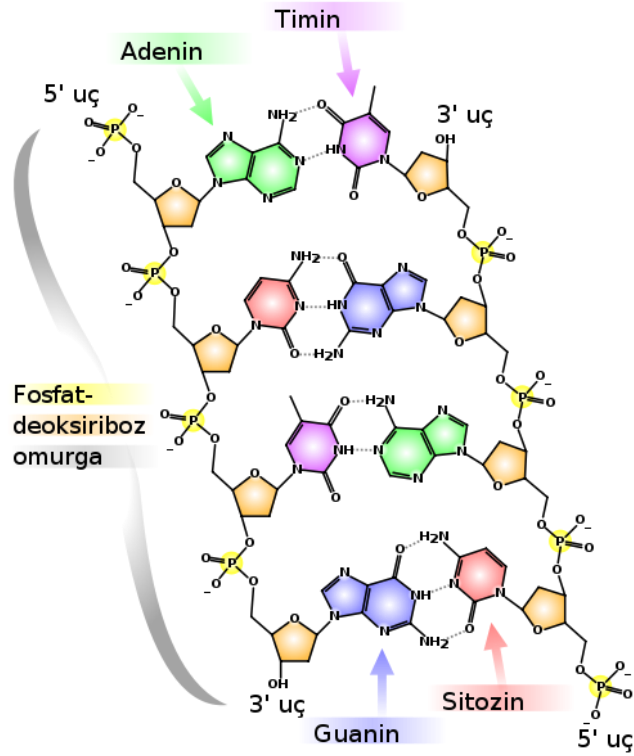
2.10.1 Nükleik asitler ve özellikleri

Canlı organizmaların yaklaşık % 99'unu lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve su oluşturur. Geriye kalan % 1'lik kısmını oluşturan bileşiklerden nükleik asitler, genetik bilgi aktarımını sağlayan taşıyıcılardır. Nükleik asitler, nükleotid denilen birimlerden oluşan polimerlerdir. Nükleotid birimlerinin her biri ise üç bölümden oluşur.



Şekil 2.10.1-1 Nükleik asitlerin açık yapıları

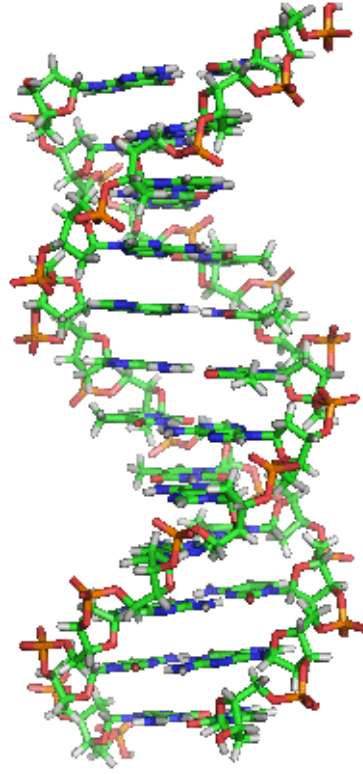
1. Bir azotlu heterosiklik pürin (adenin, A; guanin, G) veya pirimidin baz (timin, T; sitozin, C; urasil, U),
2. Beş karbonlu pentoz şeker,
3. Bir fosfat grubu.



Şekil 2.10.1-2 Nükleik asiti oluşturan kısımlar

Nükleik asitler, DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) olmak üzere iki gruba ayrılır. DNA hücre çekirdeği içinde, protein içerikli kromozomlardan oluşur. Kromozomların spesifik yerleşmesi ile kalıtım özelliklerini kuşaktan kuşağa taşıyan genlerden oluşur. DNA ve RNA her ikisi de fosfat grubu içerir, ancak içerdikleri azotlu bazlarda ve şeker yapısında farklılık vardır. DNA, 2-deoksiriboz ve A, G, C, T, RNA ise riboz ve A, G, C, U bazlarını içerir. Nükleik asitler tek bir zincirden oluşabildikleri gibi birbirine sarılmış iki zincirden de oluşabilirler. Tek sarmal nükleotidler karşılıklı hidrojen bağları ile bağlanarak merdiven görünümüne sahip çift sarmallı (heliks) zincir oluştururlar.

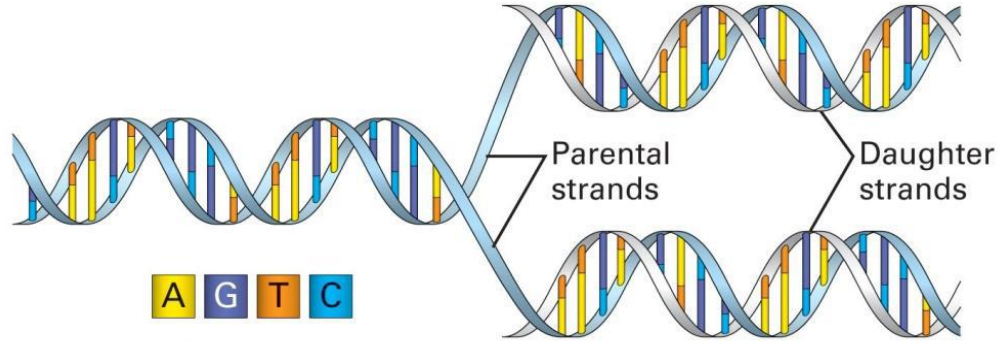
Genellikle DNA çift sarmallı olup baz çiftleri (A-T ve G-C) arasında hidrojen bağları vardır. RNA ise, genelde tek sarmal yapıya sahiptir. DNA'nın bugün kabul edilen şekli çift sarmaldır ve yapı 1953 yılında Francis Crick ve James Watson tarafından önerilmiştir. Bu da modern çağın en önemli olaylarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmaları, Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin'in DNA'nın X-ışını kırınımı çalışmaları ile Erwing Chargaff'ın nükleik asitlerde pürin ve pirimidin bazlarının düzeni ile ilgili çalışmaları izledi. Bu bazların düzenine baz-eşleşme kuralı denir ve aşağıdaki gibi ifade edilir (Petrucci ve ark. 2002).



Şekil 2.10.1-3 DNA çift sarmalı

1. Adenin miktarı timin miktarına eşittir. (A=T)
2. Guanin miktarı sitozin miktarına eşittir. (G=C)
3. Pürin bazları toplamı pirimidin bazları toplamına eşittir. (G+A=C+T)

DNA moleküllerinin kopyalanabilme yeteneği vardır. Yani kendilerinin tam kopyalarını yapabilirler. Bir DNA molekülünün kopyalanmasında kritik basamak, molekülün şeritlere açılmasıdır. Açılma olurken, hücre çekirdeğindeki serbest nükleotitler, iki tek şeridin açılmış kısımlarına bağlanır. Her biri, bir eski bir yeni şerit içeren yeni bir DNA ikili sarmalı oluşturur.

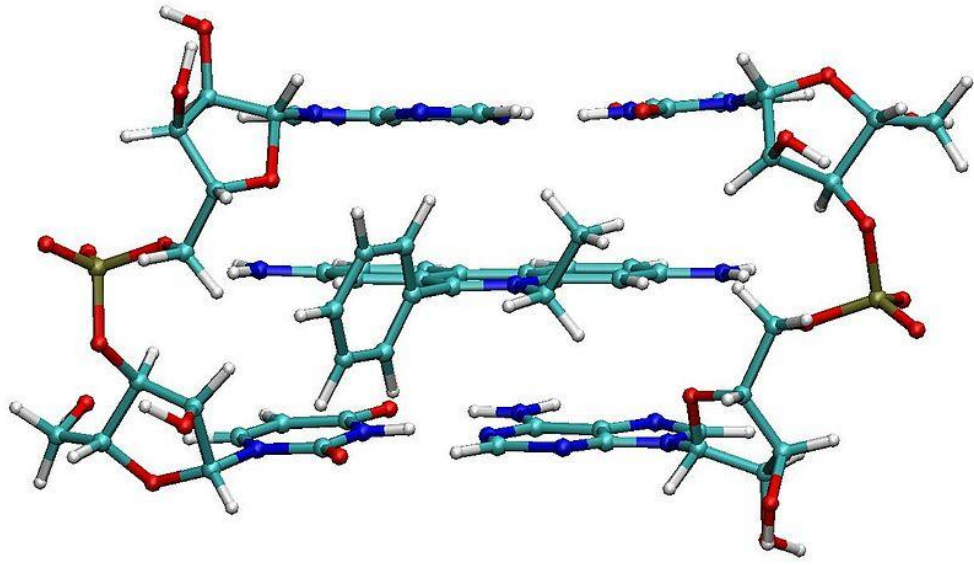


Şekil 2.10.1-4 DNA'nın kopyalanması

2.10.2 DNA'nın bağlanma türleri

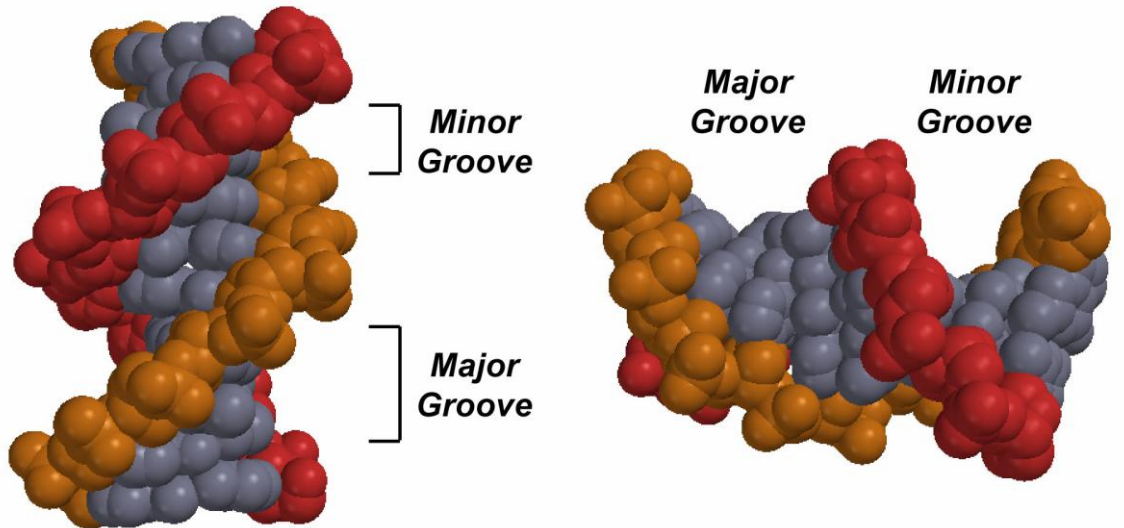
DNA ile bir kompleksin etkileşimi üç temel bağlanma modeli üzerinden gerçekleşmektedir. Bunlar interkalasyon, oluk bağlanma ve elektrostatik dış bağlanmadır.

İnterkalasyon: Özellikle düzlemsel yapıda kromoforlara sahip floresan özellikte bileşiklerin nükleik asit baz çiftleri arasına yerleşmesi ile interkalasyon tipi bağlanma oluşur. Kromofor molekül ve baz çiftleri arasında van der Waals kuvvetleri etkindir ve interkalasyon sonucunda DNA sarmalında genişleme ve küçük değişimler meydana gelir. Bu etkileşim, çok küçük pirimidin-3' ve 5'-pürin seçiciliği gösterse de genellikle DNA zincirinden bağımsız olarak gerçekleşir. Akridin oranj ve etidyum bromür(EB) interkalasyon yapan boyar maddelere örnektir. Şekil 2.10.2-1'de görüldüğü gibi, EB'ün düzlemsel aromatik halkası, nükleik asidin çift sarmal baz çiftleri arasına yerleşerek *interkalasyon* türü etkileşim yapmaktadır.



Şekil 2.10.2-1 DNA sarmalı ve EB arasındaki bağlanma

Oluk(groove) Bağlanma: Oluk(groove) bağlayıcılar, genellikle adenin-timin(A-T) seçiciliği gösteren moleküller olarak sınıflandırılır. Proteinler, büyük oluk(major groove) etkileşimlerini tercih ederken, küçük moleküller genellikle minor oluk(minor groove) etkileşimi gösterirler (Şekil 2.10.2-2). İnterkalasyon ile bağlanan yapılardan farklı olarak oluk bağlayıcılar DNA yapısında belirgin bir değişime yol açmaz. Küçük oluk bağlayıcılar genellikle yarım ay şeklinde katyonik ligandlardır.



Şekil 2.10.2-2 DNA sarmalında Groove bağlanmanın gösterimi

Elektrostatik dış bağlanma: DNA sarmalı hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkileyen negatif yüklü fosfat grupları içermektedir. Kompleks çift sarmala dış bağlanma ile bağlandığında genellikle karşı iyonları uzaklaştırır. Bunun sonucunda DNA yapısında ayrılmalar gerçekleşebilir. Bu tür etkileşimler genellikle seçici değildir.

Metal kompleksleri ile DNA etkileşimi DNA parçalanmasına neden olabilir ve bu kompleksler DNA ya kovalent olarak DNA'nın zengin elektron yoğunluğuna sahip bazlarından guanin (G)'in N7 donörüne bağlanabilir ya da interkalasyon, elektrostatik ve DNA çift sarmal yapısında yer alan major ve minor oluklara bağlanma tipi gibi kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanabilirler (Dimiza ve ark. 2011). Elektronik absorpsiyon spektroskopisi metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma özelliklerinin değerlendirilmesi için de kullanılabilir. CT-DNA kompleks ile etkileştiğinde elektronik spektrumlarında gözlenen hiperkromik(absorbans değerlerinde artış) ve hipokromik etki(absorbans değerlerinde azalış) DNA'nın çift sarmal konfigürasyon yapısıyla ilgilidir. Hipokromik etki gözlenirse, kompleks DNA'ya interkalasyon yaparak bağlanabilmekte, eğer hiperkromik etki gözlenirse kompleks DNA'ya H-bağları etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler ve oluk bağlanma ile bağlanabilmektedir. Bağlanmanın büyüklüğünün, etkileşen aromatik halkaların elektron yoğunluğu ve boyutunun yanısıra hidrofobik ve hidrofilik etkileşimlerin kombine etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber bu faktörlerin bağıl önemi bilinmemektedir ve güvenle yapısal ayrıntıları DNA'ya bağlanmadaki kuvvet ile ilişkilendirebilecek sağlam ana hatlar yoktur. Karışık ligant kompleksleri kullanarak ilgili parametreleri sistematik olarak değiştirmek mümkündür. Uygun substitüentlerin kullanılması ya da interkalatif parçanın kimyasal yapısını değiştirmeden yardımcı ligantların yapısını basitçe değiştirilmesi yoluyla interkalatif grupların özellikleri değiştirilebilir (Dimiza ve ark. 2010).

Yapılan araştırmalar ile bakır(II)-fenantrolin türevi komplekslerin DNA'nın baz çiftleri arasına fenantrolinin orta halkasının kısmi interkalasyonu ile bağlandığı güçlü ve etkili bir şekilde kanıtlanmıştır. Fenantrolin halkasındaki metil gruplarının pozisyonu ve sayısı kompleksin ilgisini kısmi interkalatif bağlanmaya yöneltmektedir. Ancak, 4- ve

4,7-pozisyonlarındaki substitüentler bağlanma ilgisini düşürürken 5-pozisyonu durumunda bu substitüentler interkalatif etkileşimi yok eder (Manadevan ve ark. 1998). Sentezlenen komplekslerin monokatyonik olması, negatif yüklü DNA yapısında yer alan fosfat gruplarıyla elektrostatik etkileşim yapabileceğini ayrıca sentezlenen komplekslerin yapısında yer alan amino asitlerdeki yan grupların(-OH,-NH) DNA çift sarmal yapısı ile H-bağı etkileşimi yapabilir olması, güçlü hiperkromik etki ile bağlanmanın elektrostatik olduğunu gösterir (Yodoshi ve ark. 2007, Chikira ve ark. 2002).

2.11 Sitotoksitate

İyi tanımlanmış bir hareket mekanizmasına sahip, gelişen yeni kanser kemoterapi ajanları, hala araştırmacıların hem temel hem de klinik bilimlerde büyük sorunlarla karşı karşıya olduğu onkolojinin önemli bir alanıdır (Dredge ve ark., 2003; Lee ve ark., 2003). Günümüzde kullanılan sitotoksik ilaçlar olan kemoteropatik ajanlar malignan hücreleri öldürür ya da onların büyüme yolunu değiştirir (Harvey, 2000).

Birçok sitotoksik anti kanser ilacın tümör hücrelerinde apoptozisi uyardığı gözlenmiştir. In vitro sitotoksitate testleri hızlı ve rasyonel metodlardır. In vitroda kullanılan metodlar test yapılması gereken hayvan sayısını azaltır ve organ toksisitesini hedef alan çalışmalar için çok değerli bir araçtır. Toksikolojik deneyler; bir 24 saatlik zaman periyodunun ardından, canlılığın değerlendirilmesinden önce meydana gelen maksimum hücresel hasarın gösterilmesini sağlarlar (Wu ve ark. 1999).

Mikles Robertson ve arkadaşları (1979) anti tümör ilaçların neden olduğu mitokondriyal hasarın aktif olarak çoğalan hücrelerde, durgun hücrelere göre çok daha hassas olduğunu belirtmişlerdir (Wu ve ark. 1999).

2.11.1 Kanser

Kanser, yakın ve uzak dokuları istila etme ve sonunda hasta dokuyu öldürme yeteneğinde olan tümör içindeki hücrelerin anormal büyümesiyle karakterize edilen bir dizi ölümcül hastalık olarak tanımlanabilir (Harvey, 2000).

Kanser kemoterapisi yaygın olarak çoklu ajanların kombinasyonunu gerektirmektedir. Ancak kombinasyon terapisi sitotoksiteyi artırdığı için tedavi sonucunun kötüye gitmesine neden olmaktadır. Normal hücrelerde ilaçların toksisitesi ve kemoterapotik ilaçlara direnç, tümör tedavisindeki hatalı sonuçların nedenidir. Bu gibi problemlerin üstesinden gelmek için, tümör hücrelerinde toksik olan kemoteropotik kombinasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri genellikle radyasyona ve kemoterapiye dirençlidir ve genellikle cerrahi müdahaleden sonraki safhada tekrar ortaya çıkar. Bugüne kadar akciğer kanseri tedavisinde uygulanan tedavi yöntemleri artık yetersiz kalmaktadır. Ortaya atılan yeni tedavilerin ise, akciğerdeki yeni tümör oluşumunu ve artışını engellemesi gerekmektedir (Kim ve ark. 2000).

Günümüzde yapılmış birçok çalışmada, test maddesi olarak kullanılan Ni, Mn, Cu, Fe, Zn, Pd, Pt gibi birçok metalle oluşturulmuş komplekslerin kanser hücreleri üzerinde apoptotik etkiye ve hücre proliferasyonu üzerinde toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kanser tedavisiyle ilgili yapılan araştırmalardaki bulgular göz önüne alındığında, apoptozis ve sitotoksitenin kemoterapiyle yakından ilişkili olması bu metal komplekslerinin kanser tedavisi için oldukça uygun ilaç hammaddeleri olduğunu göstermektedir (Shrivastava ve ark. 2002).

Metal kompleksleri, yardımcı moleküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik yeteneklerinden dolayı ilaç dağıtımının potansiyel adaylarıdır. Yapılan bazı çalışmalarda; metal bileşiklerinin lenf kanseri, epidermal kanserler, ovaryum ve testis kanserleri gibi çeşitli insan kanserlerinin büyük bir kısmına ve bazı sıçan tümör hücrelerine karşı antitümör aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Mazumder ve ark. 2005; Shrivastav ve ark. 2002; Etcheverry ve ark. 2007).

2.11.2 Çalışmada Kullanılan Hücrenin Özellikleri

A549 hücreleri

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında ender olmasına karşın günümüzde görülme sıklığı artan, önemli bir sağlık problemidir. Genel ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı alan akciğer kanseri, kanser ölümlerinin %28'ini oluşturmaktadır (Bozkurt ve ark. 2004). Akciğer kanserinin %80'i ise küçük hücreli olmayan akciğer kanserleridir (Zhang ve ark. 2004). A549 kanser hücreleri tip 2 alveolar epitel özellikteki bir adenokarsinom insan akciğer hücre hattıdır. A549 hücre hattını 1972 yılında D.J. Giant ve ekibi tarafından 58 yaşında bir Caucasian erkekten alınan akciğer tümöründen üretilmiştir ve 1976 yılında, altmış sekizinci pasajı Lieber tarafından American Type Culture Collection'da stok edilmiştir. Japanese Cancer Research Resource Cell Bank (JCRB) ve Riken Cell Bank (RCB) ATCC'den hücreyi almış ve stoklamış daha sonrada birçok araştırmacıya dağıtmıştır.

2.12 Cu(II) İyonunun Amino Asitler ve Diiminler ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık Sabitleri

Banks ve arkadaşları tarafından 1959 yılında yapılan çalışmada, 5-süstitüe-1,10-fenantrolin türevlerinin Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) iyonları ile oluşturduğu ikili komplekslerin ve 5-süstitüe-1,10-fenantrolin türevlerinin protonasyon sabitleri, potansiyometrik ve spektroskopik yöntem ile 25°C, 0,1 M KCl ortamında belirlenmiştir. Kararlılık sabiti sırasının Irving Williams serisi ile uyum içinde olduğu sonucuna varmışlardır (Banks ve ark. 1959).

Brisbin ve ark. (1963), su-klorofrom çözeltilisinde, 25°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamda potansiyometrik yöntem ile Cu(II), Zn(II), Ni(II), Fe(II) ve Co(II) ile 1,10-fenantrolin, 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandları ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini ve ligandların protonasyon sabitlerini spektrofotometrik olarak hesaplamışlardır. LogK₁ değerlerinin Irving Williams serisi ile uyum içinde olduğu bulunmuştur (Brisbin ve ark. 1963).

Yamauchi ve ark. (1985), 25°C ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamda potansiyometrik yöntem ile yapmış oldukları çalışmada; N,N'-dibenziletilediimin, 1,2-diiminobenzen, histamin, 2-aminometilpiridin, 2,2,-bipiridin, 1,10-fenantrolin, L-alanin, L-valin, L-fenilalanin, L-trozin, L-triptofan, 5-hidroksi-L-triptofan ligandlarının protonasyon sabitlerini ve Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri hesaplamışlardır. Karışık ligant komplekslerinin amino asit bakımından kararlılığı; L-alanin~L-valin<L-fenilalanin<L-trozin<L-triptofan<5-hidroksi-L-triptofan sırasında değiştiği bulunmuştur. Potansiyometrik hesaplamalar MINIQUAD bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır (Yamauchi ve ark. 1985).

Krishnamoorthy ve ark. (1985), 35°C ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamda potansiyometrik yöntem ile Cu(II), Zn(II), Ni(II), Mn(II) ve Co(II) ile birincil ligand olarak 1,10-fenantrolin, glisilglisin(glygly), salisilik asit(sal) ve ikincil ligant olarak sitidin-5'-monofosforik asit(CMP)'nin oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerini incelemişler ve karışık ligant komplekslerin kararlılık sabitlerinin M-phen-CMP>M-glygly-CMP>M-sal-CMP sırasında azaldığını belirtmişlerdir (Krishnamoorthy ve ark. 1985).

Yamauchi ve arkadaşları, Cu(II) iyonu ile serin, tirozin, ortofosfoserin(Pser), ortofosfotrozin(Ptyr), arjinin, lisin ve alaninin protonlanma sabitlerini, ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C, 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SUPERQUAD bilgisayar programı kullanarak belirlemişlerdir. Ayrıca, [Cu(bpy)(L-Tyr)ClO₄].2H₂O karışık ligant kompleksini sentezlemişler ve yapısını X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlardır (Yamauchi ve ark. 1992).

Mohan ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada, Cu(II) ve Ni(II) iyonları ile 2,2',2''-terpiridin ile alanin(ala), metiyonin(met), fenilalanin(phe), triptofan(trypt), histidin(hist), teronin(thr)'nin oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, 35°C ve 0,2 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SCOGS bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Mohan ve ark. 1993).

Cu(II) iyonu ile L-tripolifosfat(TTP), pirofosfat(PP), adenzin-5'-trifosfat(ATP) ile alanin, serin, metiyonin, fenilalanin, triptofan, histidin, aspartik asit, etilendiimin, 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin, malonik asit ve pirokatekolun oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, 35°C ve 0,2 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile Yogi ve ark. tarafından belirlenmiştir. PP ve ATP'nin oluşturduğu karışık ligant kompleksinin TPP'ye göre daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır (Yogi ve ark. 1994).

1996 yılında Abdel-Rahman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Co(II), Ni(II) ve Cu(II) iyonları ile amino asitlerden fenilalaninin 2,2'-bipiridin, imidazol ve 1,10-fenantrolin ligandları ile oluşturduğu karışık ligant kompleksleri hazırlamışlardır. [Cu(H₂O)(phen)(L-phe)]ClO₄ kompleksi sentezlenmiş ve yapısı X-ışını kırınımı ile aydınlatmışlardır. Ayrıca, fenilalanin ile diiminlerin oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri, 25°C ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplanmıştır. Diiminler bakımından kararlılık sırasının phen>bpy>imidazol sırasında değiştiğini bulmuşlardır (Abdel-Rahman ve ark. 1996).

Kholeif ve ark., 1997 yılında, Cu(II) iyonunun L-fenilalanin, L-aspartik asit ve aspartam ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini ve seçilen ligandların protonasyon sabitlerini 37°C ve 0,15 M NaCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SUPERQUAD bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Kholeif ve ark. 1997).

Zhang ve ark. 1998 yılında yaptıkları çalışmada, Cu(II) iyonunun L-tirozin, L-fenilalanin, L-arjinin, L-lizin, L-asparajin ve L-glutamin ile oluşturduğu ikili komplekslerin ve aminoasitlerin kendi aralarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini ve seçilen her bir ligandların protonasyon sabitlerini 25°C ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SUPERQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır (Zhang ve ark. 1998).

Köseoğlu ve arkadaşları, 2000 yılında, bazı amino asitlerin (glisin, DL-alanin, DL-valin, L-lösin, L-izolösin, DL-fenilalanin, L-serin, L-treonin, L-asparajin ve L-glutamin)

protonlanma sabitlerini çeşitli yüzdelerde su, dioxan-su ortamlarında, 25°C ve 0,1 M NaClO₄ iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplamışlardır. Sulu çözelti ile değişik yüzdelerdeki dioxan-su ortamları karşılaştırıldığında, logK₁ değerinde çok değişiklik gözlenmez iken logK₂ değerinde artış gözlenmiştir (Köseoğlu ve ark. 2000).

Dallavalle ve ark. 2001 yılında yaptıkları bu çalışmada, Cu(II) iyonunun (S)-triptofanhidroksamik asit ile L-prolin, L-fenilalanin ve L-triptofan ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin ve ligandların protonasyon sabitlerini 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve HYPERQUAD-2000 bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır (Dallavalle ve ark. 2001).

2005 yılında Demirelli ve Köseoğlu, Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) metal iyonlarıyla glisin, schiff baz türevi olan salisilaldehit, alanin, serin, tirozin ve fenilalanin ligandlarının ikili komplekslerini, her bir ligandın protonlanma sabitini 25°C, 0,1 M KCl iyonik ortamında ve sulu çözeltide potansiyometrik olarak belirleyip, komplekslerin kararlılık sabitlerini BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır (Demirelli ve ark. 2005).

2005 yılında, Xiao-hua ve ark., Cu(II) iyonunun 1,10-fenantrolin ve L-valin ile oluşturduğu karışık ligant kompleksini sentezlemişler ve yapısını X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlardır. Ayrıca Cu(II) iyonunun 1,10-fenantrolin ve L-valin ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, NaClO₄ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır (Xiao-hua ve ark. 2005).

Bandyopadhyay ve ark.'ları 2006 yılında N-(2-hidroksibenzi)-L-histidin (H₂hb-L-his) ile 2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), etilendiiminin(en) oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile belirlemiştir. Ayrıca H₂hb-L-his ligandının bpy ile oluşturduğu karışık ligant kompleksini sentezlemiş ve yapısını X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmıştır (Bandyopadhyay ve ark. 2006).

Canel ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada, bazı amino asitlerin (L-tyr,

L-sis, L-lys, L-trp, L-his ve bu aminoasitlerin metil ve etil esterleri) protonlanma sabitlerini su ve çeşitli yüzdelerde etanol-su ortamlarında, 25°C ve 0,1 M NaCl iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanılarak incelenmiştir. Sulu çözelti ile değişik yüzdelerdeki etanol-su ortamları karşılaştırıldığında, etanol-su ortamlarında aminoasitlerin, etil ve metil esterlerinin daha büyük protonasyon sabitine sahip olduğu belirtilmiştir (Canel ve ark. 2006).

Kochergina ve ark., 2008 yılında yaptıkları çalışmada, Cu(II) iyonunun L-fenilalanin ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini 15°C, 25°C, 35°C ve 0,5 M KNO₃ iyonik ortamında kalorimetrik yöntem ile hesaplamışlar ve çeşitli termodinamik parametreleri belirlemişlerdir (Kochergina ve ark. 2008).

Şahin'in 2009 yılında yaptıkları çalışmada, Cu(II) iyonunun L-glutamin, L-lösin, L-izolösin, 1,10-fenantrolin ve 2,2'-bipiridin ligandları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamıştır (Şahin, 2009).

Molchanov ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, Cu(II) iyonunun L-tirozin ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitleri ve Gibbs serbest enerjileri, su ve çeşitli yüzdelerde etanol-su ortamlarında, 25°C ve 0,1 M NaClO₄ ortamında incelenmiştir. Sulu çözelti ile değişik yüzdelerdeki etanol-su ortamları karşılaştırıldığında, logK₁ değerinde artış gözlenmiştir (Molchanov ve ark. 2010).

2.13 Cu(II) İyonunun Amino Asitler ve Diiminler ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapıları ve Antikanser Aktiviteleri

Solans ve arkadaşları, [(C₃H₆NO₂)(C₂₄H₁₆N₂)(H₂O)] kompleksini (C₃H₆NO₂:glisin, (C₂₄H₁₆N₂):4,7-dimetil-1,10-fenantrolin) sentezlemiş olup bu kompleksin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır (Solans ve ark. 1993).

Chan-Cheng Su ve arkadaşları 1999 yılında Cu(II) iyonunun aminoasitler(L-fenilalanin, L-alanin, glisin) ve diimin bazları(1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 2,2'-

bipiridin ve neokuprin) ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerini([Cu(L-phe)(dmphen)](ClO₄), [Cu(L-phe)(phen)](ClO₄)(H₂O), [Cu(L-phe)(bipy)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(phen)](ClO₄), [Cu(gly)(bipy)](ClO₄)(H₂O), [Cu(gly)(neoc)](ClO₄), [Cu(gly)(en)](ClO₄)(H₂O), [Cu(L-ala)(phen)](ClO₄)(H₂O), [Cu(L-ala)(bipy)](ClO₄), [Cu(L-ala)(neoc)](ClO₄)(H₂O)) sentezlemişler ve sentezlenen bu komplekslerden [Cu(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline)(L-phenylalaninato)](ClO₄)'nın yapısını tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlardır (Chan-Cheng Su ve ark. 1999).

Yajima ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, [Cu(dpa)(trp)]ClO₄·2H₂O, [Cu((CONH₂)₂bpy)(phe)]ClO₄·H₂O, Cu(Cl₂bpy)(NO₃)₂, Cu((COOEt)₂bpy)(NO₃)₂·H₂O, Cu((NEt₂)₂bpy)(NO₃)₂, Cu(Me₂bpy)(NO₃)₂ komplekslerini sentezlemişler ve [Cu(dpa)(trp)]ClO₄·2H₂O ve [Cu((CONH₂)₂bpy)(phe)]ClO₄·H₂O komplekslerinin yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır [*phe*:fenilalanin, *trp*:triptofan, *dpa*:di(2-piridilmetil)amin, *Me₂bpy*:4,4'-Dimetil-2,2'-bipiridin, (*NEt₂*)₂*bpy*:4,4'-bis(dietilamino)-2,2'-bipiridin, (*COOEt*)₂*bpy*:dietil-2,2'-bipiridin-4,4'-dikarboksilat, *Cl₂bpy*:4,4'-dikloro-2,2'-bipiridin, (*CONH₂*)₂*bpy*:4,4'-dikarbamol-2,2'-bipiridin]. Koordinasyon sayısı 4 olan bu komplekslerin geometrileri sırasıyla bozulmuş kare düzlem ve kare piramit olarak bulunmuştur. Ayrıca yapılan bu çalışmada amino asitler ve aromatik diiminlerin oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri SUPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır (Yajima ve ark. 2000).

Murakami ve arkadaşları, [Cu(dpa)(L-phe)]ClO₄ kompleksini (L-phe:L-fenilalanin ve dpa:2,2'-dipikolamin) sentezlemişler ve bu kompleksin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Koordinasyon sayısı 5 olan bu kompleksin geometrisi üçgen bipiramit olarak bulunmuştur. Ayrıca yapılan bu çalışmada, çeşitli amino asitler(glisin, L-alanin, L-serin, L-fenilalanin, L-trozin, L-triptofan, L-treonin) ve dpa ligandının oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri potansiyometrik yöntem ve HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır (Murakami ve ark. 2000).

Sugimori ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada [Cu(L-NH₂-Phe)(bpy)]NO₃·H₂O, [Cu(L-Tyr)(phen)]ClO₄·2.5H₂O, [Cu(L-Phe)(phen)]Cl₃·H₂O ve [Cu(L-Phe)(bpy)]

$\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır (L-NH₂-phe:L-para-amidofenilalanin, L-phe:L-fenilalanin, L-tyr:L-trozin, bpy:2,2'-bipiridin, phen:1,10-fenantrolin) (Sugimori ve ark. 2001).

Subramanian ve arkadaşları, $[\text{Cu}(\text{L-phe})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$, $[\text{Cu}(\text{L-phe})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ ve $[\text{Cu}(\text{L-his})(\text{bpy})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ komplekslerini (L-phe:L-fenilalanin, L-his:L-histidin, bpy:2,2'-bipiridin, phen:1,10-fenantrolin) sentezlemiş olup bu komplekslerin yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Subramanian ve ark. 2001).

Rao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, $[\text{Cu}(\text{L-pro})(\text{B})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ şeklinde formülüne edilen kompleksler (L-pro:L-prolin, B:2,2'-bipiridin(bpy) ve 1,10-fenantrolin(phen)) sentezlenmiş ve bu komplekslerden $[\text{Cu}(\text{L-pro})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ 'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Kristal halde elde edilen kompleksin yapısının; 2,2'-bipiridin ligandının N,N-verici ucundan ve L-prolin ligandının ise N,O-verici ucundan Cu(II) iyonuna bağlandığı ve koordinasyon küresinde yer olan 1 mol H₂O ile kare piramidal geometride olduğu belirtilmiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise elektroforez ölçümleriyle 3-merkaptopropiyonik asit, DMSO ve katalaz varlığında incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma ve bölme etkinliğinin phen>bpy sırasında değiştiği belirlenmiştir (Rao ve ark. 2007).

Yodoshi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{bpy})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{bpa})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ kompleksleri sentezlenmiş olup bu komplekslerin yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Gly: glisin, bpy:2,2'-bipiridin, phen:1,10-fenantrolin, bpa:2,2'-bipiridilamin). Elde edilen veriler, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{phen})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin kare piramidal geometride olduğunu, $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{bpy})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{Gly})(\text{bpa})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin yapılarının ise oktahedral geometride olduğunu göstermiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri florometrik yöntem ile incelenmiş olup bağlanma etkinliklerinin

phen>bpa>bpy sırasında değiştiği yapılan araştırmalar sonucunda bulunmuştur (Yodoshi ve ark. 2007).

Lin ve arkadaşları 2007 yılında, Cu(II) iyonunun 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandıyla oluşturduğu ikili kompleksinin yapısını tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlar ve bu ikili kompleksin $[Cu(CHO_2)_2(C_{14}H_{12}N_2)_2]H_2O$ genel formülünde olduğu rapor etmişlerdir (Lin ve ark. 2007).

Qin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, $[Cu(IP)(L-Val)(H_2O)]ClO_4 \cdot 1.5H_2O$, $[Cu(IP)(L-Leu)(H_2O)]ClO_4$, $[Cu(IP)(L-Tyr)(H_2O)]ClO_4 \cdot H_2O$ ve $[Cu(IP)(L-Trp)(H_2O)]ClO_4 \cdot 1.5H_2O$ (L-val:L-valin, L-tyr:L-trozin, L-lue:L-lösin, L-trp:L-triptofan, IP:imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline) kompleksleri sentezlenmiş olup $[Cu(IP)(L-Tyr)(H_2O)]ClO_4 \cdot H_2O$ kompleksinin yapısı, tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. NBT(Nitroblue Tetrazolium) fotoindirgenme reaksiyonları ile komplekslerin katalitik süper oksit dismutaz(SOD) aktiviteleri belirlenip, sitotoksisite değerleri ölçülmüştür. Komplekslerin SOD aktivite etkinliğinin val>leu>trp>tyr sırasında değiştiği bulunmuştur (Qin ve ark. 2007).

Rao ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise, $[Cu(A)(B)(H_2O)](NO_3)$ şeklinde formülize edilen kompleksler (A:L-Lözin veya L-İsolözin, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen) veya dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), X: NO_3^- ve ClO_4^-) sentezlenmiş olup ve bu komplekslerden $[Cu(L-ile)(dpq)(H_2O)](ClO_4)$ ve $[Cu(L-ile)(bpy)(H_2O)](NO_3) \cdot H_2O$ 'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Sentezlenen komplekslerin kare piramidal geometride olduğu kristalografi sonucunda belirlenmiştir. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise elektroforez ölçümleriyle 3-merkpto propiyonik asit, DMSO, mannitol, KI ve katalaz varlığında incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma ve bölme etkinliği dpq>phen>bpy sırasında değiştiği belirlenmiştir (Rao ve ark. 2008).

Chetana ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, $[Cu(L-ala)(B)(H_2O)](X)$ şeklinde formülize edilen kompleksler (L-ala:L-alanin, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin

(phen), 1,10-fenantrolin-5,6-dion (phendion), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), X: NO₃⁻, ClO₄⁻) sentezlenmiş olup ve bu komplekslerden [Cu(L-ala)(phen)(H₂O)]NO₃ ile [Cu(L-ala)(phendion)(H₂O)]NO₃'nın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bu sonuçlar, kompleksin çift sarmal yapıdaki DNA'ya interkale olduğunu göstermiş ve kompleksin K_b bağlanma sabiti hesaplanmıştır. Bağlanma kuvveti dpq>phen>bpy>phendion sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında ise, dpq ve phen komplekslerinin indirgeyici madde olarak 3-merkaptopropiyonik asit varlığında etkili kimyasal nükleaz aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Chetana ve ark. 2009).

Patra ve arkadaşları, [Cu(L-arg)₂](NO₃)₂ ve [Cu(L-arg)(B)Cl]Cl (L-arg:L-arjinin, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin(dppz)) komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerden [Cu(L-arg)(phen)Cl]Cl·2.5H₂O'nun yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma etkinlikleri dppz>bis-L-arjinin>dpq>phen>bpy sırasında değiştiği bulunmuştur. Bu komplekslerden dppz ve dpq'nun karışık ligant komplekslerinin 365 nm ve 647 nm de etkili oksidatif fotoindirgen DNA bölme aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Patra ve ark. 2009).

Patra ve arkadaşları, [Cu(L-gln)(B)(H₂O)](X) şeklinde formülüne ettikleri kompleksleri (L-gln:L-glutamin, B:2,2'-bipiridin(bpy), 1,10-fenantrolin(phen), dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin(dpq), X:SO₄²⁻, ClO₄⁻) sentezlemişler ve bu komplekslerden [Cu(L-gln)(phen)(H₂O)](ClO₄), [Cu(L-gln)(bpy)(H₂O)_{1/2}](SO₄)_{1/2}·2H₂O ve [Cu(L-gln)(dpq)(ClO₄)]'nın yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bağlanma kuvvetinin dpq>phen>bpy sırasında değiştiği gözlenmiştir.

Elektroforez çalışmalarında ise dpq ve phen komplekslerinin etkili kimyasal nükleaz aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Patra ve ark. 2009).

Ramakrishnan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, $[Cu(L-tyr)(B)](ClO_4)$ şeklinde formülize edilen kompleksler (L-tyr:L-tirozin, B:(bpy):2,2'-bipiridin, (phen):1,10-fenantrolin,(5,6-dmp):5,6-dimetil-1,10-fenantrolin, (dpq):dipirido[3,2:2',3'-f]kinokzalin) sentezlenmiş olup ve bu komplekslerden $[Cu(L-tyr)(5,6-dmp)(H_2O)](ClO_4)$ 'ın yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Bu komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma özellikleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve floresans, CT-DNA'yı bölme özellikleri ise DNA erime ve elektroforez ölçümleriyle incelenmiştir. Bağlanma kuvvetinin $dpq > 5,6-dmp > phen > bpy$ sırasında değiştiği gözlenmiştir. Elektroforez çalışmalarında komplekslerin CT-DNA'yı bölme etkinliği $5,6-dmp > phen > dpq > bpy$ sırasında değiştiği, oksidatif olarak bölme etkinliği ise $dpq > 5,6-dmp > phen > bpy$ sırasında değiştiği bulunmuştur. Sitotoksite ölçümleri sonucunda ise dpq ve phen komplekslerinin cis-platinden daha etkili antikanser aktivite gösterdiği yapılan deneysel çalışmalar sonucunda bulunmuştur (Ramakrishnan ve ark. 2009).

Dey ve arkadaşları, 2011 yılında, Cu(II) iyonunun 5-nitro-1,10-fenantrolin ligandıyla oluşturduğu ikili kompleksini sentezlemişlerdir. Kompleksin yapısını IR, elementel analiz ve tek kristal X-ışını kırınımı teknikleriyle aydınlatmışlardır. Sentezlenen bu ikili kompleksin CT-DNA ile etkileşimi UV-VIS ve floresans yöntemleriyle incelemişlerdir. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemiyle kompleksin bağlanma sabitini, $K_b = 1.47 \times 10^5 M^{-1}$ ($R = 0,9824$), florometrik yöntem ile Stern Volmer sabiti ise, $K_{sv} = 4.26 \times 10^4$ ($R = 0,9968$) bulmuşlardır (Dey ve ark. 2011).

Yang ve ark.'ları 2011 yılında, $[Cu-Phen-Tyr](H_2O)](ClO_4)$ [1,10-fenantrolin(phen), Tyr(trozin)] karışık ligant kompleksini sentezlemişlerdir. Kompleks kristal halde elde edilememiştir. Bu kompleksin DNA ile etkileşimi elektronik absorpsiyon spektroskopisi, florometrik yöntem ve elektroforez teknikleri ile incelenmiş olup, indirgeyici madde olan gallik asit varlığında DNA ile etkileşimleri değerlendirilmiştir. Bu kompleksin biyolojik indirgen olan gallik asit varlığında etkili nükleaz aktivite gösterdiği yapılan deneysel çalışmalar sonunda bulunmuştur (Yang ve ark. 2011).

BÖLÜM 3. MATERYAL ve YÖNTEM

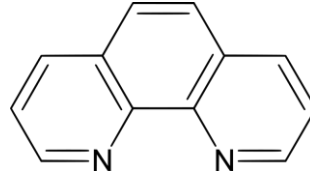
3.1 Potansiyometrik Yöntem ile Ligandların Protonasyon Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması

3.1.1.1 Ligandlar

Bu çalışmada, ligant olarak diiminlerden 1,10-fenantrolin(phen, L), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen, L) ve 5-nitro-1,10-fenantrolin(nphen, L); amino asitlerden L-tirozin (TYR, H₂L), L-fenilalanin (PHE, HL) ve L-triptofan (TRP, HL) kullanıldı.

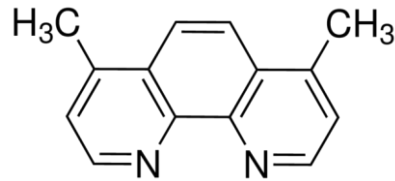
a. Diiminler



1,10-fenantrolin(phen, L)

(3.1.1.1-1)

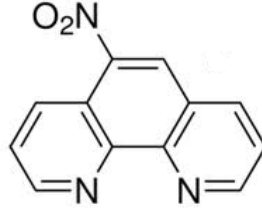
(3.1.1.1-1) formülü ile açık yapısı gösterilen 1,10-fenantrolin.HCl.H₂O halinde % 99 saflıkta Sigma-Aldrich'ten temin edildi.



4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen, L)

(3.1.1.1-2)

(3.1.1.1-2) formülü ile açık yapısı gösterilen 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin halinde % 99 saflıkta Alfa Aesar'dan temin edildi.

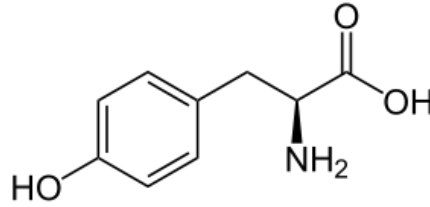


5-nitro-1,10-fenantrolin(nphen, L)

(3.1.1.1-3)

(3.1.1.1-3) formülü ile açık yapısı gösterilen 5-nitro-1,10-fenantrolin halinde % 97 saflıkta Sigma-Aldrich'ten temin edildi.

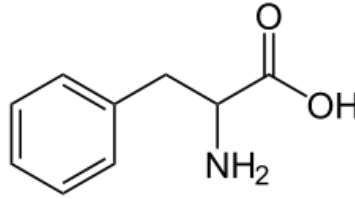
b. Aminoasitler



L-tirozin(TYR, H₂L)

(3.1.1.1-4)

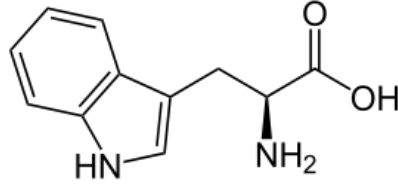
(3.1.1.1-4) formülü ile açık yapısı gösterilen L-tirozin halinde % 99 saflıkta Sigma-Aldrich'ten temin edildi.



L-fenilalanin(PHE, HL)

(3.1.1.1-5)

(3.1.1.1-5) formülü ile açık yapısı gösterilen L-fenilalanin halinde % 99 saflıkta Sigma-Aldrich'ten temin edildi.



L-triptofan(TRP, HL)

(3.1.1.1-6)

(3.1.1.1-6) formülü ile açık yapısı gösterilen L-triptofan halinde % 99 saflıkta Sigma-Aldrich'ten temin edildi.

3.1.1.2 Stok Cu(II) Çözeltisinin Hazırlanması:

10^{-2} M Cu(II) stok çözeltisi, analitik saflıkta(%>98) Merck firmasından temin edilen CuCl_2 tuzundan hazırlandı. Stok çözeltiye metal iyonunun hidrolizini önlemek için derişik hidroklorik asidin (%37 HCl, d= 1,18) çok az aşırısı ilave edildi. Stok çözeltilerinin hazırlanmasında ve seyreltme işlemlerinde kaynamış deiyonize su kullanıldı.

Destilasyon yöntemi ile elde edilen saf su, ultrapure saf su cihazından (Barnstead) geçirilerek deiyonize edildi. Su içinde çözülmüş olan gazların uzaklaştırılması amacı ile iki saat kaynatılarak degaze edildi.

Cu(II) iyonunun stok çözeltisinin derişimi, müreksit indikatörü yardımıyla standart EDTA çözeltisi ile titre edilerek bulundu (Schwarzanbach ve Flaschka, 1969).

Cu(II) stok çözeltisinde bulunan aşırı asit miktarı, (1:1) mol oranlarındaki Cu(II):DTPA çözeltisinin, potansiyometrik titrasyonu ile belirlendi. (1:1) mol oranındaki Cu(II):DTPA koordinasyon iyonlarının oluşumunda deneysel olarak bulunan baz derişiminden, beklenen dönüm noktasına kadar harcanması gereken teorik baz derişimi çıkarılarak metal stok çözeltilerindeki aşırı asit miktarı bulundu (Aydın ve Özer 1997). Stok çözeltilerdeki aşırı asit miktarı (1:1) Cu(II):EDTA çözeltisinin potansiyometrik titrasyonu ile kontrol edildi (Harris ve Martell, 1976).

3.1.1.3 Standart Potasyum Hidroksit Çözeltisinin Hazırlanması:

0,1 M derişiminde hazırlanan potasyum hidroksit çözeltisi için analitik saflıktaki KOH (%86, Sigma-Aldrich) kullanıldı. Potansiyometrik titrasyonlarda kullanılan KOH çözeltisi, azot gazı ortamında saklandı. Potasyum hidroksit çözeltisinin derişimi, etüvde 110°C'de bir gece bekletilmiş olan potasyum hidrojen ftalatın (%99,9, Merck) potansiyometrik titrasyonu ile belirlendi (Aydın ve Özer, 1997)

3.1.1.4 Sabit İyonik Ortam Sağlamak için Kullanılan Kimyasal Madde

Potansiyometrik çalışmalarda, iyonik ortamı sabit tutmak amacı ile, %99 saflıktaki potasyum klorür (KCl, Merck) kullanıldı.

3.1.1.5 Azot Gazı:

Habaş marka yüksek saflıktaki (%99,99999) azot gazı(N₂) potansiyometrik titrasyonların asal gaz ortamında gerçekleşmesinde kullanıldı.

3.1.2 Deneysel Yöntemler ve Kullanılan Aletler

3.1.2.1 Potansiyometri

a. Genel Özellikler

Potansiyometri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem iyonik denge araştırmaları için oldukça elverişli olması sebebiyle 20. yüzyıl başından beri titrimetrik analizlerde dönüm noktasını saptamak amacıyla kullanılmaktadır (Skoog ve ark. 1998).

Potansiyometrik yöntem; bir karşılaştırma (referans) elektrodu ve uygun bir ikinci (indikatör) elektrot ile oluşturulan elektrokimyasal hücrede potansiyel farkın ölçüldüğü ve çözeltideki iyonların nicel analizlerinin gerçekleştiğı yöntem olarak tanımlanır (Yıldız ve ark. 1997).

Potansiyometrik analizler için kullanılabilen bir hücre şematik olarak aşağıda gösterilmektedir.

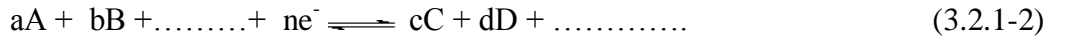
Referans elektrot / tuz köprüsü / analit çözeltisi / indikatör elektrot

Bu hücrenin potansiyeli (3.2.1-1) eşitliği ile verilebilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{ind}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.2.1-1)$$

Referans elektrot ile elektrot potansiyeli (E_{ref}) tam olarak bilinen bir yarı hücre oluşturulur ve bu yarı hücrenin potansiyeli incelenen çözeltide bulunan iyonların derişiminden bağımsızdır. İndikatör elektrot (E_{ind}) ise, incelenen çözeltideki iyonların aktivitesine bağı olarak potansiyel farkı oluşturan diğer yarı hücrede bulunur. Temas potansiyeli (E_j) iki yarı hücreden ibaret potansiyometrik hücrenin üçüncü bileşeni olan tuz köprüsünün her iki ucundaki sıvı ile temasından dolayı ortaya çıkan potansiyel olarak tanımlanır (Skoog ve ark. 1992).

Bir indikatör elektrodun gözlenen potansiyeli, bulunduğu yarı hücredeki iyonların başlangıç derişimleri ile denge derişimlerine bağı olarak değişir. Çözeltideki iyonların derişimi ve indikatör elektrot potansiyeli arasındaki ilişki (3.2.1-2) tersinir yarı tepkimesi ile incelenebilir.



Bu tersinir tepkimede büyük harfler yarı tepkimeye katılan türlerin formüllerini, e^- , alınan elektronu ve küçük harfler yarı tepkimede yer alan her bir türün mol sayısını belirtir. Bu yarı pil tepkimesinde elektrot potansiyeli Nernst eşitliği (3.2.1-3) ile verilir.

$$E_{(\text{hücre})} = E^0_{(\text{hücre})} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.2.1-3)$$

Burada,

$E^0_{(\text{hücre})}$: Net hücre reaksiyonunun standart potansiyeli

R : Gaz sabiti (8.314 J.K⁻¹.mol⁻¹)

- T : sıcaklık (K)
n : Yarı pil tepkimesindeki elektronların mol sayısı
a : maddelerin aktiflikleri

25°C için bu sabitleri n sayısal değerleri yerine konulduğunda (3.2.1-4) eşitliği elde edilir.

$$E_{(\text{hücre})} = E^0_{(\text{hücre})} + \frac{0.0592}{n} \log \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.2.1-4)$$

Sabit iyonik ortamda aktiflik katsayıları sabit olacağından (3.2.1-4) eşitliğinde aktiflik yerine derişim değerleri yazılabilir(3.2.1-5).

$$E_{(\text{hücre})} = E^0_{(\text{hücre})} + \frac{0.0592}{n} \log \frac{c_A^a \cdot c_B^b}{c_C^c \cdot c_D^d} \quad (3.2.1-5)$$

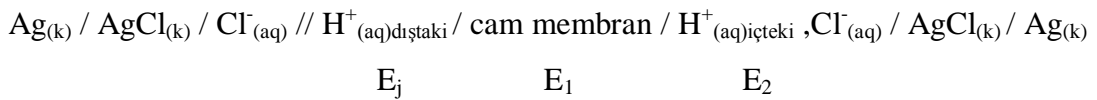
b. Kombine Cam Elektrot:

Bir iyonun derişimini, bu iyonun bulunduğu bir yarı hücre ile oluşan elektrokimyasal hücrenin ölçülen potansiyelinden ve bu yarı hücrenin bilinen standart potansiyeli yardımı ile Nernst eşitliğinden (3.2.1-3) hesaplanabilir. Bu tekniğin en iyi uygulaması çözeltinin hidrojen iyonu derişiminin diğer bir ifade ile pH'nın tayinidir.

Bu çalışmada tüm pH ölçümleri Schott marka kombine cam elektrot ile gerçekleştirildi. Kombine cam elektrot, bir indikatör ve bir referans elektrottan oluşur. Böyle bir hücrenin şematik gösterimi aşağıdaki gibidir (Harris, 1982).

Referans elektrot

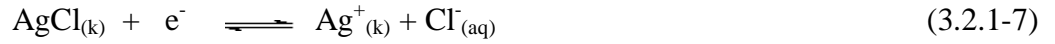
Cam elektrot



Böyle bir hücrenin potansiyeli eşitlik (3.2.1-6) ile verilir.

$$E = E_{\text{cam}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.2.1-6)$$

Bu araştırmada kullanılan kombine cam elektrot bir cam indikatör elektrot ve gümüş/gümüş klorür referans elektrottan ibarettir. Gümüş/gümüş klorür referans elektrotlar hem gümüş klorür hem de potasyum klorür doygun bir çözeltiye daldırılmış bir gümüş telden ibarettir. Bu yarı hücrede gerçekteşen tepkime (3.2.1-7) deki gibidir.



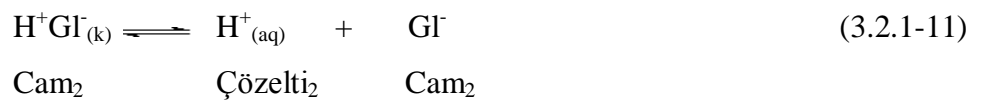
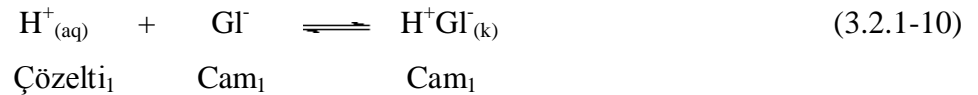
(3.2.1-6) eşitliğinde E_{cam} , cam elektrodun potansiyelidir. Cam elektrodun potansiyeli, cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel farkıyla (E_s), içteki referans elektrot potansiyellerinin ($E_{\text{Ag/AgCl}}$) toplamından oluşur(3.2.1-8)

$$E_{\text{cam}} = E_s + E_{\text{Ag/AgCl}} \quad (3.2.1-8)$$

E_s , sınır potansiyeli, cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel farkına eşittir (3.2.1-9). Bu potansiyel farkı, ince aktif cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınımı nedeniyle gözlenir.

$$E_s = E_1 - E_2 \quad (3.2.1-9)$$

Bir cam membranın katyonlara karşı indikatör elektrot olarak işlev görebilmesi için elektriği iletmesi gerekmektedir. Hidratlaşmış jel tabakasındaki iletkenlik hidrojen iyonlarının hareketi ile ilgilidir. Çözelti/jel ara yüzeyi boyunca iletkenlik (3.2.1-10) ve (3.2.1-11) tepkimeleri ile oluşur.



(3.2.1-10) ve (3.2.1-11) denge tepkimelerinde alt indis (1), cam ile örnek çözeltisi arasındaki ara yüzeyi, alt indis (2) ise iç çözelti ile cam arasındaki ara yüzeyi gösterir. Bu iki denge, membranın iki tarafındaki çözeltideki hidrojen iyonu aktiflikleri ile belirlenir (Skoog ve ark. 1992).

Kombine cam elektrot potansiyeli; aktifliğin fonksiyonu olarak (3.2.1-12) eşitliği ile veya pH'ın fonksiyonu olarak (3.2.1-13) eşitliği ile belirtilir.

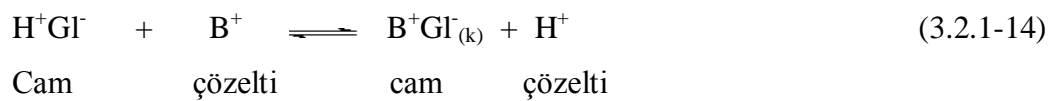
$$E_{(\text{hücre})} = E^0_{(\text{hücre})} + \frac{RT}{nF} \log a_{\text{H}^+} \quad (3.2.1-12)$$

$$E_{(\text{hücre})} = E^0_{(\text{hücre})} - \frac{RT}{nF} \text{pH} \quad (3.2.1-13)$$

Hidrojen iyonu aktifliği cam membranın içinde ve dışında aynı olduğunda bile küçük bir potansiyel doğar. Buna asimetri potansiyeli denir. pH'ı bilinen çözeltilerde elektrodun kalibrasyonunu yapmak suretiyle düzeltme yapılır (Skoog ve ark. 1992).

Elektrodun pH'a duyarlı kısmı elektrodun dış tarafında özel olarak yapılmış ince cam membrandır. Kombine cam elektrotta ölçülen potansiyel farkı bu cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınımı nedeniyle gözlenir. Bu membranlar da çok kullanılan Corning 015 camı yaklaşık %22 Na₂O, %6 CaO ve %72 SiO₂'den oluşmaktadır (Skoog ve ark. 1996)

Bu membranlar yaklaşık pH=9'a kadar hidrojen iyonlarına karşı çok mükemmel seçicidirler. Kombine cam elektrotların, bazik çözeltilerde hidrojen iyonunun yanında alkali metal katyonlarına karşı da seçiciliğine alkali hatası denmektedir. "Alkali hatası", çözeltideki katyonlar ile cam yüzeyindeki hidrojen iyonları arasında (3.2.1-14) değişim dengesi kurulduğu varsayılarak açıklanabilir (Skoog ve ark. 1996).



Burada B⁺ sodyum gibi tek yüklü katyonları göstermektedir.

c. Hidrojen İyonu Derişiminin Ölçülmesi:

Lewis asidi olarak davranan metal iyonları, Lewis bazı olarak davranan ligandların verici atomlarındaki ortaklanmamış elektron çiftlerini ortaklaşa kullanarak koordinasyon iyon ve bileşiklerini oluştururlar. Bir metal iyonu; hidrojen içeren bir Lewis bazının yani asidik bir bileşimin konjuge bazı olan bir ligand ile koordinasyon bileşimi oluşturduğunda hidrojen iyonu ortama geçer.



Burada M^{m+} metal iyonunu; H_nL asidik ligandı ve $ML^{(m-n)}$ koordinasyon iyon veya bileşimini göstermektedir.

$ML^{(m-n)}$ iyon veya bileşiminin oluşumu ile çözeltinin hidrojen iyonu derişimi artar yani pH düşer. pH'daki düşmenin büyüklüğü koordinasyon bileşiminin kararlılığının kantitatif ölçüsüdür. Yani (3.2.1-15) denge tepkimesinin denge sabiti ne kadar büyük ise, oluşan koordinasyon bileşimi o kadar karardır.

3.1.2.2 Çalışmada Kullanılan Potansiyometrik Sistem

Bu çalışmada, potansiyometrik titrasyonlarda, Schott-Gerade marka Titroline Alfa Plus model otomatik titratör ve kombine cam elektrot kullanıldı. pH ölçümleri, bir bilgisayar ile desteklenen sistemde, 100 mL hacimli çift cidarlı titrasyon hücresinde ve sabit sıcaklıkta gerçekleştirildi. Sıcaklığı sabit tutmak için titrasyon hücresinin çerperinden termostattan (B.Braun, Termomix UB) gelen $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ daki su dolaştırıldı. Teflon kapağı olan bu titrasyon hücresi, deneyleri azot atmosferinde gerçekleştirmek amacıyla bir azot tüpüne bağlandı.

İyonik ortamı sabit tutmak amacıyla potansiyometrik titrasyonlar 0,1 M KCl ortamında gerçekleştirildi. Titrasyon hücresindeki çözeltinin homojenliği manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılarak sağlandı. Tüm potansiyometrik titrasyonlar ayarlı 0,1 M KOH çözeltisinin otomatik büretten titrasyon hücresine ilavesi ile yapıldı.

3.1.2.3 Titrasyon Hücresinde Gerçekleştirilen Deneyler

Standardize edilmiş yaklaşık 0,1M HCl çözeltisi, ayarlı 0,1M KOH çözeltisi ile titre edilerek "titrasyon hücresinin" kalibrasyonu yapıldı. Hücre kalibrasyonu, günlük olarak her titrasyondan önce yapılarak, toplam hacim 50 mL olacak şekilde, titrasyon hücresine aşağıda özetlenen çözeltiler ilave edilerek titrasyonları gerçekleştirildi.

- (a) 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 0,1 M KCl (hücre kalibrasyonu için)
- (b) 5 mL 0,1 M HCl + 0,1 mmol ligand + 5 mL 0,1 M KCl (ligantların protonasyon sabitlerini belirlemek için)
- (c) 5 mL 0,1 M HCl + 0,1(veya 0,2) mmol ligand + 0,1 mmol Cu(II) + 5 mL 0,1 M KCl (ML veya ML₂ komplekslerinin kararlılık sabitlerini belirlemek için)
- (d) 5 mL 0,1 M HCl + 0,1 mmol A ligandı + 0,1 mmol B ligandı + 0,1 mmol Cu(II) + 5 mL 0,1 M KCl (MAB karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini belirlemek için)

3.1.2.4 BEST Bilgisayar Programı

Kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında bilgisayar programlarının kullanılmaya başlanması 1960'lı yıllara rastlamaktadır. Kararlılık sabitlerinin tayininde ilk kullanılan bilgisayar programı McMasters ve Schaap tarafından geliştirilmiştir(McMasters ve Schaap, 1958). Polarografik verilerin değerlendirilmesinde kullanılan bu programın temeli küçük kareler metoduna dayanmaktadır. Bu metot Rydberg ve Sullivan tarafından geliştirilmiş ve potansiyometrik titrasyon verilerinden kararlılık sabitlerinin hesaplanması için kullanılmıştır.

Günümüzde kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bilgisayar programları kullanılmakta ve düzenli olarak yeni programlar geliştirilmektedir. Programlar ancak bazı detaylar yönünden farklıdır. Bu programlar arasında potansiyometrik verilerden kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında en fazla kullanılanı Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programıdır (Martell ve Motekaitis, 1988).

Potansiyometrik titrasyon verilerinden denge sabitlerinin hesaplanmasını sağlayan bu programın algoritması kütle denkliklerinin hesabına dayanmaktadır ve kütle denkliği 3.2.4-1 eşitliği ile edilebilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{ij}} \quad (3.1.2.4 -1)$$

Varolan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade eden bu eşitlikte e_{ij} stokiyometri katsayısını, β_j toplam denge sabitini, $[C_k]$ ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu eşitlik kullanılarak, ML_3 türünde kompleks oluşturan bir sistem için kütle denklikleri aşağıdaki şekilde gösterilebilir.

$$H_t = [H] + \beta_1^H [H][L] + 2 \beta_2^H [H]^2 [L] \quad (3.1.2.4-2)$$

$$L_t = [L] + \beta_1^H [H][L] + \beta_2^H [H]^2 [L] + \beta_1 [L][M] + 2 \beta_2 [L]^2 [M] + 3 \beta_3 [L]^3 [M] \quad (3.1.2.4-3)$$

$$M_t = [L] + \beta_1 [L][M] + \beta_2 [L]^2 [M] + \beta_3 [L]^3 [M] \quad (3.1.2.4-4)$$

Bu eşitliklerde H protonu, L ligandı, M ise metali ifade etmektedir. Bu kütle denkliklerinden faydalanılarak denge sabiti değerlerinin BEST'te hesaplanması aşağıdaki şekilde olmaktadır.

I. Bilinen ve tahmin edilen toplam denge sabiti ifadeleri (β_1) ve kütle denklikleri kullanılarak titrasyonun her bir noktası için pH hesaplanır.

II. Hesaplanan pH'lar ile gözlenen pH'lar arasındaki sapmaların ağırlıklı karelerinin toplamı hesaplanır. Bunun için 3.1.2.4-5 eşitliği kullanılır.

$$U = \sum w (p[H]_{\text{gözlenen}} - p[H]_{\text{hesaplanan}})^2 \quad (3.1.2.4-5)$$

Burada w hesaplamada pH profilinin eğim bölgelerindeki daha az doğru olan pH değerlerinin etkisini azaltmak için kullanılan ağırlık faktörüdür ve 3.1.2.4-6 eşitliği ile ifade edilebilir.

$$w = 1 / (p[H]_{i+1} - p[H]_{i-1})^2 \quad (3.1.2.4-6)$$

Sigma fit minimize edilinceye kadar bilinmeyen denge sabiti ifadelerinin yerine yeni değerler yazılarak hesaplamalar tekrarlanır. pH'daki standart sapmayı ifade eden sigma fit, σ_{fit} , 3.1.2.4-7 eşitliği ile ifade edilir.

$$\sigma_{fit} = (U / N)^{1/2} \quad (3.1.2.4-7)$$

Burada N ağırlık faktörlerinin toplamını göstermektedir.

$$N = \sum w \quad (3.1.2.4-8)$$

Bu hesaplamalar sonucunda sigma fit'in minimum olduğu kararlılık sabiti değeri sonuç olarak verilir.

3.1.2.5. SPE Bilgisayar Programı

Potansiyometrik titrasyon verileri kullanılarak, çözeltide olusan türlerin derişimlerinin pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları, Martell-Motekaitis tarafından geliştirilen SPE bilgisayar programı ile çizildi. Ligandların protonasyon sabiti değerleri ve ligandların Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulandı ve çözeltide türlerin dağılımını belirlendi.

3.2 Komplekslerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

3.2.1 Materyaller

Komplekslerin sentezinde metal tuzu olarak Merck marka % 99'luk $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, ligandlar olarak ise Merck marka % 99'luk phen, Alfa Aesar marka % 99'luk dmphen, Sigma-Aldrich marka % 97'lik nphen, % 99'luk L-tirozin, % 99'luk L-fenilalanin kullanıldı. Çözücü olarak da Merck marka MeOH ve EtOH kullanıldı.

3.2.2 Kullanılan Cihazlar

1. Infrared (IR) spektrumları Thermo Nicolet 6700 FT-IR spektrometresiyle 4000–400 cm^{-1} aralığında KBr ile disk yapılarak alındı.
2. Erime noktaları tayininde Büchi Melting Point B-540 erime noktası tayin cihazı kullanıldı.
3. Komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi) TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı'nda Costech marka elementel analiz cihazı kullanılarak yapıldı.
4. Elektronik spektrumları CBC Cintra 303 UV-VIS spektrometresi ile alındı.
5. Termogravimetrik analiz (TGA ve DTA) çalışmalarında Seiko SII Exstar TG/DTA 6200 termik analiz cihazı kullanıldı. Elde edilen komplekslerin termik analizleri kuru hava atmosferinde, 10 °C/dakika ısıtma hızı ile 25-950°C sıcaklık aralığında, referans olarak $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ve 5-15 mg numune kullanılarak gerçekleştirildi.
6. Sentezlenen komplekslerin tek kristal X-ışınları Gebze İleri Teknoloji Enstitüsü Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde alındı. Verilerin toplanmasında grafit monokromatörlü ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) Bruker APEX II QUAZAR difraktometresi kullanıldı. Yapı çözümünde SHELXS97, verilerin arıtılmasında SHELXL97 yöntemi kullanıldı. Tüm yapılar direkt metotlar kullanılarak çözüldü ve $F2'$ ye bağlı tam matris en küçük kareler yöntemine uygun olarak rafine edildi.

3.2.3 İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi

- a. **[Cu(phen)(phen)(H₂O)]NO₃·2H₂O, [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O ve [Cu(nphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O Komplekslerinin Sentezi**

Bu kompleksin sentezinde, 1 mmol $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ saf su içerisinde çözüldü ve metanolde çözülmüş olan diimin(phen/nphen/dmphen) ligandı bu çözeltiliye ilave edildi. 1mmol TYR ligandı ise 1 mmol NaOH ile muamele edilerek çözüldü ve sürekli karıştırılan $\text{Cu}(\text{dimin})$ çözeltilisine damla damla ilave edildi. Ele geçen çözeltili $\sim 80^\circ\text{C}$ 'de 40 dak. kadar karıştırıldı ve çözeltili kristallenmeye bırakıldı. Yaklaşık bir hafta sonra koyu mavi renkli kristallerin oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller süzülüp ve oda sıcaklığında kurutuldu.

b. [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ ve [Cu(nphen)₃](NO₃)₂·3,5H₂O Komplekslerinin Sentezi

Bu komplekslerin sentezinde, 1 mmol Cu(NO₃)₂·3H₂O saf su içerisinde çözüldü ve metanolde çözülmüş olan 2 mmol dmphen(veya 3 mmol nphen) ligandı bu karışıma ilave edildi. Ele geçen çözelti ~80°C' de 40 dak. kadar karıştırıldı ve çözelti kristallenmeye bırakıldı. Yaklaşık bir hafta sonra yeşil renkli kristallerin oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu.

3.2.4 Termik Analiz

Termik analiz; kontrollü sıcaklık programı altında, sıcaklığın fonksiyonu olarak bir maddenin fiziksel özelliklerindeki değişimlerin ölçülmesidir. Termik analiz yöntemi birkaç yöntemin genel adıdır. Bu yöntemlerden termogravimetri (TG); kontrollü olarak arttırılan ya da azaltılan sıcaklık sonucunda analiz edilecek maddenin kütlelerinde meydana gelecek olan azalmalar, sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak incelenir. Diferansiyel termik analiz (DTA) yönteminde ise, numune ile referans madde arasındaki sıcaklık farkı sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülür. Madde sıcaklığın artırılmasıyla tepkimeye girer ve buharlaşma, süblimleşme veya bozunma gibi değişimlere uğrar. DTA eğrileriyle bu değişim tepkimelerinin endotermik ya da ekzotermik olduğunu belirlenir.

3.2.5 Tek Kristal X-Işını Çalışmaları

Kristal yapı veri toplama işlemleri grafit monokromatörlü, Molibden X-ışını kaynağı ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) kullanılarak Bruker APEX II QUAZAR difraktometresi (Bruker, S., 2005, Bruker, S., 2008) üzerinde gerçekleştirildi. Kristal yapı, SHELXS-97 (Sheldrick, G. M., 2008) programıyla direkt yöntemler kullanılarak çözülmüş olup SHELXL-97 (Sheldrick, G. M., 2008) programı ile F^2 , ye bağlı tam matris en küçük kareler yöntemine uygun olarak arıtıldı. Geometrik hesaplamalar ve moleküler yapı çizimleri PLATON ve MERCURY programları kullanılarak gerçekleştirildi (Spek A.L., 2003, Macrae ve ark. 2006).

3.3 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Spektrofotometrik Yöntem ile Araştırılması

3.3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması

Kompleks-DNA etkileşimlerinin araştırılmasında, tüm çözeltiler günlük olarak, stok çözeltilerden Tris-HCl/NaCl tamponu (5mM Tris-HCl (Sigma-Aldrich, %99), 50mM NaCl(Sigma-Aldrich, %99), pH=7,2) ile seyreltilerek hazırlandı. Çalışmalarda deiyonize su kullanıldı. Stok çözeltiler buzdolabında 4°C de saklandı.

DNA (Deoksiribonükleik asit, çift sarmal, calf thymus, tür I, Sigma) stok çözeltisi hazırlandı. DNA, Tris-HCl/NaCl(5mM Tris-HCl, 50mM NaCl, pH=7,2) tamponu içerisinde oda sıcaklığında çözüldü. 24 saat tamamen çözünmesi için bekletildi. Daha sonra 4°C’de buzdolabında saklandı. DNA molar derişimi, 260 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değeri ve molar absorpsiyon katsayısı ($\epsilon=6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak bulundu. DNA stok çözeltisinde A_{260}/A_{280} oranının 1,8–2,0 aralığında olup olmadığı kontrol edildi. A_{260}/A_{280} oranının 1,8–2,0 arasında olması, protein miktarının serbest hale geçtiğini göstermektedir (Reichman ve ark. 1954).

3.3.2 Kullanılan Cihazlar

Elektronik absorpsiyon spektrumları, GBC marka, Cintra 303 model spektrofotometre ile alındı.

3.3.3 Deneysel Çalışmalar

Elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi ile titrasyon ölçümleri, kompleks çözeltisine(10 μ M), mikrolitrelik hacimlerle bilinen derişimde CT-DNA(0-50 μ M) çözeltisinin eklenmesi ile yapıldı. Kompleks çözeltisine DNA çözeltisinin eklenmesi ile hazırlanan çözeltilerin 200 nm-400 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı. Kompleksin üç farklı derişimi için titrasyonlar tekrarlandı. Spektrum alınmadan önce örneklerin dengeye gelmesi sağlandı.

Titrasyon verileri McGhee-von Hippel (MvH) eşitliğine göre, analiz edilerek sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile etkileşimi incelendi (Pyle ve ark. 1989).

$$[DNA]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f) = [DNA]/(\varepsilon_b - \varepsilon_f) + 1/K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f) \quad (3.3.3-1)$$

Burada [DNA]; DNA baz çifti konsantrasyonu, ε_a ; $A_{\text{gözlenen}}/[kompleks]$ ile hesaplanan molar sönüm katsayısı değeri, ε_f ; çözültideki serbest formdaki kompleksin molar sönüm katsayısı, ε_b ise kompleksin çözültideki bağlı formunun molar sönüm katsayısıdır. Diüiminler ve amino asitleri içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinden elde edilen elektronik absorpsiyon spektroskopisi spektrumları alındı.

3.4 Sitotoksisite Ölçümlerinin Yapılması

3.4.1 Kullanılan Hücre Hattı

Tez kapsamında insan akciğer karsinom hattı A 549 (ATCC CCL-185) kullanıldı.

3.4.2 Kullanılan Hücre Kültürü Şartları

Hücre kültürleri havalandırmalı T75 flasklar içinde 37°C ve %5 CO₂ ortama sahip inkübatörde yapıldı. Flasklara konulacak besiyeri: RPMI Medium + %10 fetal kalf serum+ 2mM L-glutamine, 50 µg/ml penisilin ve 50 µg/ml streptomisinden oluşacak şekilde hazırlandı.

3.4.3 Doz seçimi ve XTT Testi

XTT hücre canlılık testi kiti renk değişimine dayanan hücresel metabolik aktiviteyi ölçen bir testtir. Test süresince sarı tetrazolium tuzu XTT metabolik olarak aktif olan hücrelerde dehidrogenaz enzimi tarafından yoğun renkli formazan boyasına indirgenir. Bu dönüşüm sadece canlı hücrelerde gerçekleşir, üretilen formazanın miktarı örnekteki canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Testte oluşan formazan boyası sulu çözültülerde çözünebilir ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak absorbans ölçülerek

hesaplanır. PMS (N-Methylphenazonium methyl sulfate) gibi elektronla bağlanan reajan hücrelerde XTT indirgenmesinin etkinliğini anlamlı şekilde artırır.

Spesifiklik/duyarlılık: XTT hücre canlılık testi XTT'nin hücrede mitokondrial enzim tarafından formazan boyasına dönüştürülmesini tespit eder. Bu mitokondrial enzim hücre öldükten kısa süre sonra inaktive edildiği için turuncu renkli formazon boyası sadece canlı hücrelerde oluşur. Bu XTT hücre canlılık kitinin pek çok hücre hattında çalışması beklenir. Hücre tipi ve inkübasyon süresine göre değişmekle beraber birçok deneyde her kuyucuk için $0,2-2 \times 10^4$ hücre yeterlidir.

3.4.3.1 Örneklerin Hazırlanması

1. Örnekleri deneyden hemen önce eritilir. Örnekler -20°C 'de saklanırsa çökelme olabilir. Kullanmadan önce reagent'ların berrak olduğundan emin olunur. Eğer gerekliyse reagentları 37°C 'de ısıtılır.

2. XTT ölçüm solüsyonunu hazırlamak için XTT örneklere elektron bağlama solüsyonunu eklenir (1:50 hacim oranında). Örneğin 96 kuyucuklu plate için 5ml XTT solüsyonuna ve 0,1mL elektron bağlama solüsyonuna ihtiyaç duyulur.

3.4.3.2 XTT testinin yapılışı

96 kuyucuklu plate'in (her bir kuyucukta 100-200 μL /kuyucuk besi yeri içerir) her bir kuyucuğuna 50 μL XTT ölçüm solüsyonu eklenir. 450nm de absorbans ölçülür. Optimum inkübasyon süresi deneyin dizaynına (Hücre tipi, hücre sayısı, muamele) bağlıdır.

BÖLÜM 4. DENEY SONUÇLARI

4.1. Ligandlarının Protonlanma Sabitlerinin ve Komplekslerin Kararlılık(Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

4.1.1 Ligandlarının Protonlanma Sabitlerinin Belirlenmesi

Her bir ligandın Cu(II) iyonu ile vermiş olduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerinin belirlenebilmesi için öncelikle protonlanma sabitlerinin hesaplanması gerekir. Bu amaçla her bir ligandın çeşitli konsantrasyonları için stokiometrik protonlanma sabitleri, potansiyometrik titrasyon metodu ile 0,1 M KCl iyonik ortamda, 25°C'da ve azot atmosferinde, Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programı ile tayin edildi(Motekaitis and Martell, 1988). Bulunan sonuçlar Çizelge 4.1.1-1'de verildi.

a) Diiminlerin Protonlanma Sabitleri

Çalışmada kullanılan phen, dmphen ve nphen ligandları nötral, suda çözünmeyen, ayrışabilen protonu olmayan ve iki tane N-verici atoma sahip ligandlardır. Bu ligandlar, HCl'te çözüldü ve kristallenmeye bırakıldı. Ligandlar suda çözünebilir hidro klorür tuzları halinde elde edildi. Titrasyon hücreğine ligant ve ligandın mmolünün en az beş katı kadar 0,1 M HCl ilave edilerek ligandın ikinci azot atomunun da protonlanması sağlandı. Ligant çözeltisinin 0,1 M KOH çözeltisi ile 25°C'de ve 0,1 M KCl iyonik ortamında titrasyonları yapıldı ve her titrant ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ölçüldü. Ölçülen potansiyel değerlerinden(mV) hücre kalibrasyondan elde edilen eşitlik yardımıyla pH değerleri hesaplandı. Farklı ligant derişimleri için titrasyonlar tekrarlandı. Milimol ligant başına milimol baz ifade eden m (mmol baz/mmol ligand) değerlerine karşı pH değerleri grafiğe geçirilerek, potansiyometrik titrasyon eğrileri çizildi.

Protonlanmış phen ve dmphen(H_2A^{2+}) ligantlarının potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1.3-1- Şekil 4.1.3-4'de a eğrileri), $m=1,0$ ve $m=2$ 'de iki dönüm

noktası gözlemlendi. $m=0-1$ tampon bölgesinde ve yaklaşık $pH=2$ 'de ligandın yapısında yer alan azot atomlarından birine bağlı olan proton ayrılır. Ligandın yapısında yer alan ikinci azot atomuna bağlı hidrojen daha yüksek pH 'da (yaklaşık $pH=4-6$) ayrışır. Çalışmada kullanılan protonlanmış $nphen(HA^+)$ ligandının potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde, $m=1,0$ 'de bir dönüm noktası gözlemlendi. $m=0-1$ tampon bölgesinde ve yaklaşık $pH=3-5$ aralığında protonlanmış $nphen$ bağlı tek proton ayrıştı.

A ligandının kademeli protonlanma denge (4.1.1-1 ve 4.1.1-3) tepkimeleri ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri (4.1.1-2 ve 4.1.1-4) eşitlikleri ile gösterildi.



$$K_{N(1)} = \frac{[HA^+]}{[A].[H^+]} \quad (4.1.1-2)$$



$$K_{N(2)} = \frac{[H_2A^{2+}]}{[HA^+].[H^+]} \quad (4.1.1-4)$$

A ligandının birinci protonlanma sabiti, (4.1.1-2) eşitliği ile ikinci protonlanma sabiti ise, (4.1.1-4) eşitliği ile gösterildi.

b) L-Amino Asitlerin Protonlanma Sabitleri

Aromatik yapıda L-amino asit olan L-fenilalanin, L-triptofan ve L-tirozin suda çözünmeyen, fakat ayrışabilen protona sahip ligandlardır. Titrasyon hücresine amino asit ligandı ve ligandın mmolünün en az beş katı kadar 0,1 M HCl ilave edilerek ligandın protonlanması sağlandı ve diimin ligandlarında olduğu gibi, $25^\circ C$ 'de ve 0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Potansiyometrik titrasyon verilerinden titrasyon eğrileri çizildi.

Protonlanmış L-fenilalanin ve L-triptofanın(H_2B^+) KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonundan elde edilen titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1.3-1- Şekil 4.1.3-3'de b eğrileri), $m=1,0$ ve $m=2,0$ 'de iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde ayrılan ilk proton, asidik bölgede, α -COOH grubunun protonudur. $m=1,0-2,0$ tampon bölgesinde ayrılan ikinci proton ise, daha yüksek pH'da yaklaşık pH=8,0-10,0 aralığında amin($-NH_3^+$) protonudur.

Protonlanmış L-trozinin(H_3B^+) çözeltisinin KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonundan elde edilen titrasyon eğrileri incelendiğinde, $m=1,0$, $m=2,0$ ve $m=3,0$ 'te üç dönüm noktası gözlemlendi. $m=1,0$ ve $m=2,0$ dönüm noktalarında ayrılan protonlar, PHE ve TRP ligandlarında olduğu gibi, α -COOH protonu ve amin($-NH_3^+$) protonudur. $m=2,0-3,0$ tampon bölgesinde yaklaşık pH=10 civarında ayrılan proton ise aromatik halkaya bağlı -OH protonudur.

L-fenilalanin ve L-triptofanın kademeli protonlanma denge tepkimeleri (4.1.1-5 ve 4.1.1-7) ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri (4.1.1-6 ve 4.1.1-8) eşitlikleri ile gösterildi.



$$K_{NH_3^+} = \frac{[HB]}{[B^-].[H^+]} \quad (4.1.1-6)$$



$$K_{COOH} = \frac{[H_2B^+]}{[HB].[H^+]} \quad (4.1.1-8)$$

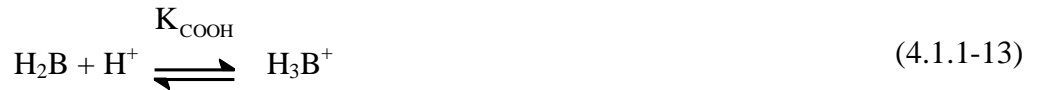
L-trozinin kademeli protonlanma denge tepkimeleri (4.1.1-9, 4.1.1-11 ve 4.1.1-13) ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri (4.1.1-10, 4.1.1-12 ve 4.1.1-14) eşitlikleri ile gösterildi.



$$K_{\text{PhOH}} = \frac{[HB^-]}{[B^{2-}].[H^+]} \quad (4.1.1-10)$$



$$K_{\text{NH}_3^+} = \frac{[H_2B]}{[HB^-].[H^+]} \quad (4.1.1-12)$$



$$K_{\text{COOH}} = \frac{[H_3B^+]}{[H_2B].[H^+]} \quad (4.1.1-14)$$

Çizelge 4.1.1-1 Diimin ve L-amino asit ligandlarının 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamındaki protonlanma sabitleri

Ligandlar	Protonasyon Sabitleri		
Diiminler	log K_{N(1)}	log K_{N(2)}	
phen	5,03 (0,03)	1,73 (0,02)	
dmpen	5,89 (0,01)	0,61 (0,05)	
nphen	3,22 (0,01)	-	
L-Amino asitler	log K_{PhOH}	log K_{NH₃⁺}	log K_{COOH}
phe	-	9,12 (0,01)	2,21 (0,06)
try	10,22 (0,06)	9,05 (0,02)	2,20 (0,09)
trp	-	9,32 (0,01)	2,43 (0,01)

*Parantez içindeki değerler, standart sapma değerleridir.

4.1.2. İkili Komplekslerin Kararlık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

Cu(II) iyonunun diiminler (1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve 5-nitro-1,10-fenantrolin) ve L-amino asitler (L-fenilalanin, L-trozin ve L-triptofan) ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık(oluşum) sabitlerini belirlemek için potansiyometrik yöntem kullanıldı. Metal-ligant içeren çözeltilerinin 25°C ve I=0,1 M KCl iyonik ortamında yapılan potansiyometrik titrasyonlarından elde edilen veriler ve Çizelge 4.1.1-1'deki ligandların protonlanma sabitleri Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programına uygulanarak ikili komplekslerin kararlılık ve oluşum sabitleri belirlendi.

4.1.2.1 Cu(II)-Diimin İkili Kompleksleri

(1:1) mol oranlarındaki Cu(II):diimin(A=phen, dmphen, nphen) çözeltilerinin 25°C ve I=0,1 M KCl iyonik ortamında potansiyometrik titrasyonları yapıldı. $1,0 \times 10^{-4}$ M derişimindeki Cu(II) çözeltilisine (1:1) mol oranında olacak şekilde diiminler katı olarak ilave edildi. Ligandı protonlamak için, bu çözeltiliye ligandın milimolünün en az beş katı olacak şekilde HCl çözeltisi ilave edildi. Cu(II) iyonu ve protonlanmış diiminleri (H_2A^{2+} veya HA^+) içeren çözelti t=25°C ve I=0,1 M KCl iyonik ortamında ayarlı KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları, mV olarak, her KOH ilavesinden sonra 90 s.'lik ara olacak şekilde otomatik olarak ayarlandı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerden, m'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi (m, mmol baz)/mmol metal'dir.). (1:1) Cu(II):diimin sistemleri için çizilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.1.3-1- Şekil 4.1.3-4, Şekil 4.1.3-7'de c eğrilerinde gösterildi.

(1:1) mol oranında Cu(II) iyonunun phen(H_2L^{2+}) ve dmphen (H_2L^{2+}) içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında $m=2,0$ 'de ve $m=3,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=2,0$ 'de gözlenen dönüm noktası, $m=0,0-2,0$ tampon bölgesinde (4.1.2.1-1) denge tepkimesine göre CuA^{2+} kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. $m=2,0$ 'den itibaren, CuA^{2+} kompleksinden $CuA(OH)^+$ hidroks kompleksinin oluştuğu düşünülebilir. (1:1) mol oranında Cu(II) iyonu ve nphen(HL^+) içeren çözeltilerin potansiyometrik

titrasyonunda ise, $m=1,0$ 'de ve $m=2,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=1,0$ 'de gözlenen dönüm noktası, $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde (4.1.2.1-5) denge tepkimesine göre CuA^{2+} kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. $m=1,0$ 'den itibaren, CuA^{2+} kompleksinden $\text{CuA}(\text{OH})^+$ hidrokso kompleksinin oluştuğu düşünülebilir. Oluşan CuA^{2+} ve $\text{CuA}(\text{OH})^+$ komplekslerinin denge tepkimeleri (4.1.2.1-1) ve (4.1.2.1-3) ile bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri ise (4.1.2.1-2) ve (4.1.2.1-4) eşitlikleri ile gösterildi. Aşağıdaki eşitliklerde phen ve dmphen için, $n=2$ ve n_{phen} için $n=1$ 'dir.



$$K_1 = \frac{[\text{CuA}^{2+}].[\text{H}^+]^n}{[\text{H}_n\text{A}^{2+}].[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.1-2)$$



$$K_{\text{MAH-1}} = \frac{[\text{CuA}(\text{OH})^+].[\text{H}^+]}{[\text{H}_2\text{O}].[\text{CuA}^{2+}]} \quad (4.1.2.1-4)$$



$$K_{\text{MA}}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuA}^{2+}]}{[\text{A}].[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.1-6)$$

(4.1.2.1-5) denge tepkimesine göre oluşan (1:1) mol oranındaki CuA^{2+} koordinasyon bileşiğinin kararlılık(oluşum) sabiti, K_{MA}^{M} ve hidroliz sabiti, $K_{\text{MAH-1}}$ potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Çizelge 4.1.2.1-1).

Çizelge 4.1.2.1-1 Cu(II) iyonunun phen, dmphen ve nphen ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık(oluşum) sabitleri ($t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1 \text{ M KCl}$)

Ligand	Log K_{MA}^M	log K_{MAH-I}
phen	6,88 (0,03)	0,48 (0,09)
dmphen	7,57 (0,01)	1,32 (0,01)
nphen	4,90 (0,01)	-1,50 (0,06)

*Parantez içindeki değerler, standart sapma değerleridir.

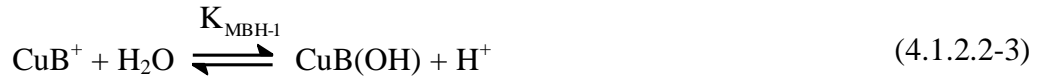
4.1.2.2 Cu(II)-L-Amino Asit İkili Kompleksleri

(1:1) ve (1:2) mol oranlarındaki Cu(II):L-amino asit(B=PHE, TYR, TRP) içeren çözeltilerin 25°C ve $I=0,1 \text{ M KCl}$ iyonik ortamında potansiyometrik titrasyonları yapıldı. $1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$ derişimindeki Cu(II) çözeltilisine (1:1) ve (1:2) mol oranlarında olacak şekilde L-amino asitler katı olarak ilave edildi. Ligandı protonlamak için, titre edilecek çözeltiliye ligandın milimolünün en az beş katı olacak şekilde HCl çözeltisi ilave edildi. Cu(II) iyonu ve protonlanmış amino asitleri (PHE ve TRP için H_2B^+ veya TYR için H_3B^+) içeren çözeltilerin, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1 \text{ M KCl}$ iyonik ortamında, ayarlı KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları(mV), her KOH ilavesinden sonra 90 s. ara ile yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerden, m 'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi. (1:1) ve (1:2) Cu(II):L-amino asit sistemleri için çizilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.1.3-1, Şekil 4.1.3-2, Şekil 4.1.3-3'de d ve e eğrilerinde gösterildi.

(1:1) mol oranında Cu(II):L-amino asit içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında, $m=2,0$ 'de ve $m=3,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-2,0$ tampon bölgesinde (4.1.2.2-1) denge tepkimesine göre, CuB^+ kompleksinin oluştuğu ve $m=2,0$ 'den itibaren daha yüksek pH bölgesinde, CuB^+ kompleksinden CuB(OH) hidrokso kompleksinin oluştuğu düşünüldü. Oluşan CuB^+ ve CuB(OH) komplekslerinin denge tepkimeleri (4.1.2.2-1) ve (4.1.2.2-3) eşitlikleri ile ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri ise, (4.1.2.2-2) ve (4.1.2.2-4) eşitlikleri ile gösterildi.



$$K_{\text{MB}}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuB}^+].[\text{H}^+]^2}{[\text{H}_2\text{B}^+].[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.2-2)$$



$$K_{\text{MBH-1}} = \frac{[\text{CuB(OH)}].[\text{H}^+]}{[\text{H}_2\text{O}].[\text{CuB}^+]} \quad (4.1.2.2-4)$$



$$K_{\text{MB}}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuB}^+]}{[\text{B}^-].[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.2-6)$$

(1:2) mol oranındaki Cu(II):L-amino asit(PHE, TYR) içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonunda m=4,0'te tek bir dönüm noktası gözlemlendi. Oluşan CuB₂ kompleksinin denge tepkimesi (4.1.2.2-7) ve bu denge tepkimesine ait denge sabiti (4.1.2.2-8) eşitlikleri ile gösterildi.



$$K_{\text{MB}_2}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuB}_2].[\text{H}^+]^4}{[\text{H}_2\text{B}^+]^2.[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.2-8)$$



$$K_{\text{MB}_2}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuB}_2]}{[\text{B}^-]^2.[\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.1.2.2-10)$$

(4.1.2.2-5) ve (4.1.2.2-9) denge tepkimesine göre oluşan CuB^+ , CuB_2 koordinasyon bileşiklerinin kararlılık(oluşum) sabitleri, K_{MB}^{M} , $K_{\text{MB}_2}^{\text{M}}$ ve ayrıca CuB(OH) koordinasyon bileşiğinin hidroliz sabiti, $K_{\text{MBH-1}}$ potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı.

Çizelge 4.1.2.2-1 Cu(II) iyonunun PHE, TYR ve TRP ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık(oluşum) sabitleri ($t=25^\circ\text{C}$ ve $I=0,1 \text{ M KCl}$)

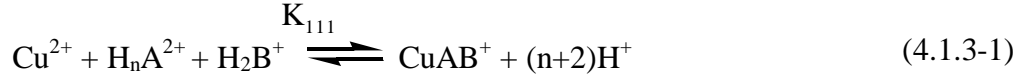
Ligand	$\log K_{\text{MB}}^{\text{M}}$	$\log K_{\text{MBH-1}}$	$\text{Log } K_{\text{MB}_2}^{\text{MB}}$	$\text{Log } K_{\text{MB}_2}^{\text{M}}$
PHE	7,58 (0,02)	0,98 (0,01)	6,67 (0,01)	14,25 (0,01)
TRY	7,80 (0,04)	0,96 (0,06)	6,70 (0,02)	14,50 (0,02)
TRP	7,96 (0,02)	1,39 (0,09)	-	

*Parantez içindeki değerler, standart sapma değerleridir.

4.1.3 Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

(1:1:1) mol oranlarındaki Cu(II):diimin:L-amino asit içeren çözeltilerinin 25°C ve $I=0,1 \text{ M KCl}$ iyonik ortamında potansiyometrik titrasyonları yapıldı. $1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$ derişimindeki Cu(II) çözeltilisine (1:1:1) mol oranlarında olacak şekilde diiminler ve L-amino asitler katı olarak ilave edildi. Ligandları protonlamak için, bu çözeltiliye ligandların milimolünün en az beş katı olacak şekilde HCl çözeltisi ilave edildi. Cu(II) iyonu ile protonlanmış diiminleri ve L-amino asitleri içeren çözeltilerin $t=25^\circ\text{C}$ ve $I=0,1 \text{ M KCl}$ iyonik ortamında ayarlı KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Üç farklı metal derişimi için potansiyometrik titrasyonlar tekrar edildi. Titrasyon sırasında mV okumaları, 90 s. ara ile yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerden m' e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi. (1:1:1) Cu(II):diimin:L-amino asit sistemleri için potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.1.3-1- Şekil 4.1.3-9'de nphen sistemlerinde e eğrilerinde ve phen,dmphen sistemlerinde f eğrilerinde gösterildi. (1:1:1) mol oranlarında Cu(II):phen:L-amino asit ve Cu(II):dmphen:L-amino asit çözeltilerinin potansiyometrik titrasyon eğrilerinde $m=4,0$ 'te ve Cu(II):nphen:L-amino asit çözeltilerinin titrasyon eğrilerinde ise $m=3,0$ 'te bir dönüm noktası gözlemlendi. Oluşan

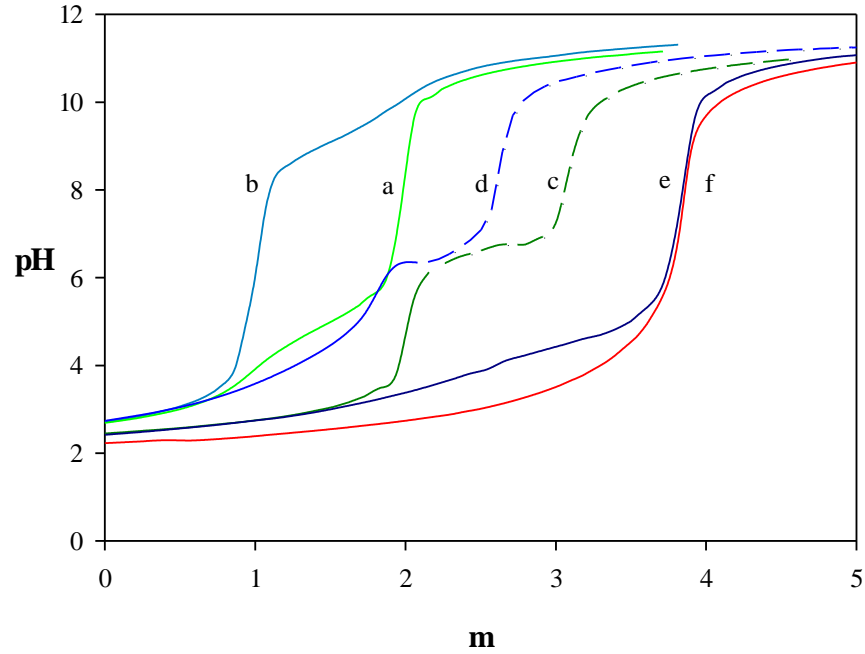
CuAB⁺ koordinasyon bileşiğinin oluşumuna ait denge tepkimesi (4.1.3-1) eşitliği ve denge sabiti (4.1.3-2) eşitliği ile gösterildi. Aşağıdaki eşitliklerde phen ve dmphen için, n=2 ve nphen için n=1'dir.



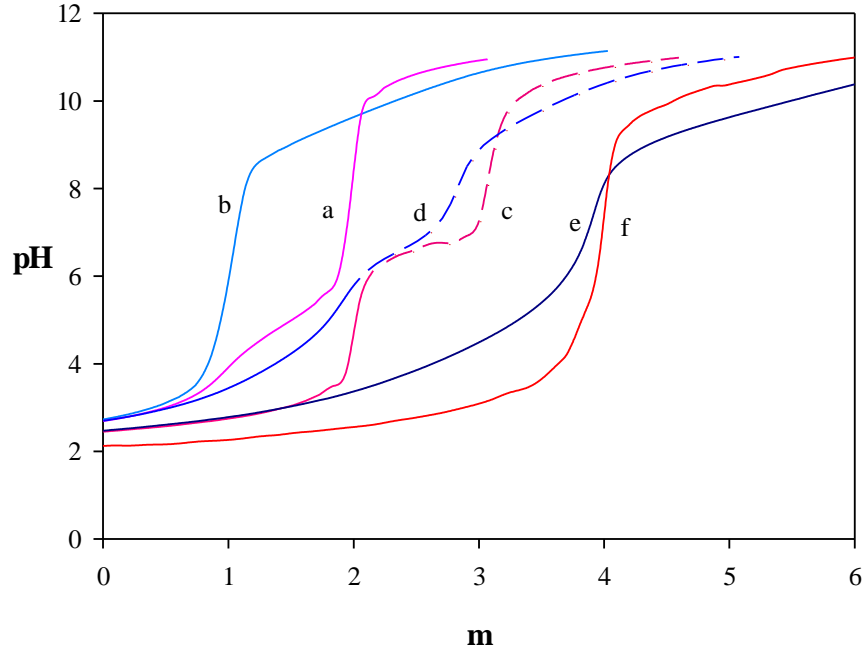
$$K_{111} = \frac{[\text{CuAB}^+].[\text{H}^+]^{n+2}}{[\text{Cu}^{2+}].[\text{H}_n\text{A}^{2+}].[\text{H}_2\text{B}^+]} \quad (4.1.3-2)$$



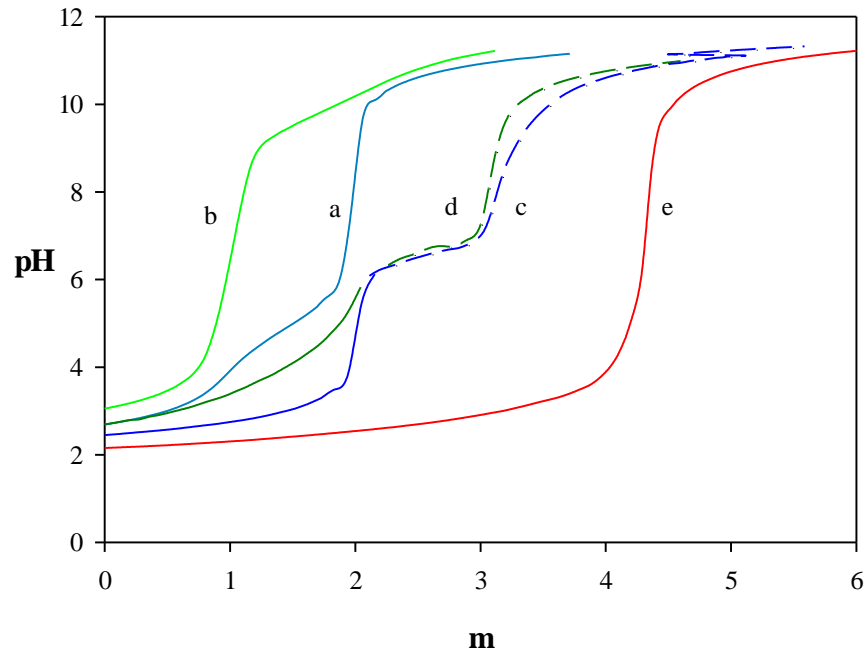
$$K_{\text{MAB}}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuAB}^+]}{[\text{Cu}^{2+}].[\text{A}].[\text{B}^-]} \quad (4.1.3-4)$$



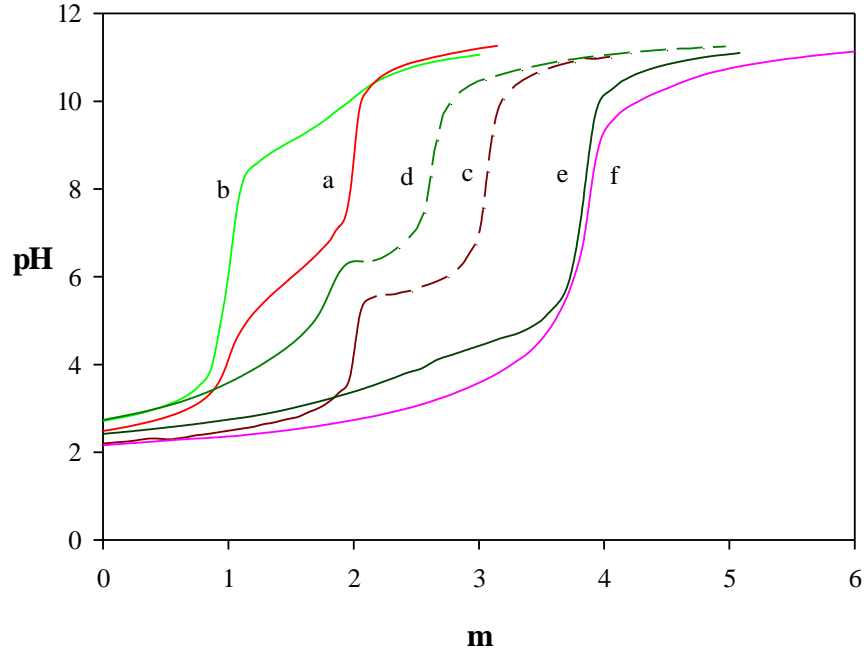
Şekil 4.1.3-1 Cu(II):phen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):phen:PHE ($T_{\text{Cu}}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^\circ\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl)



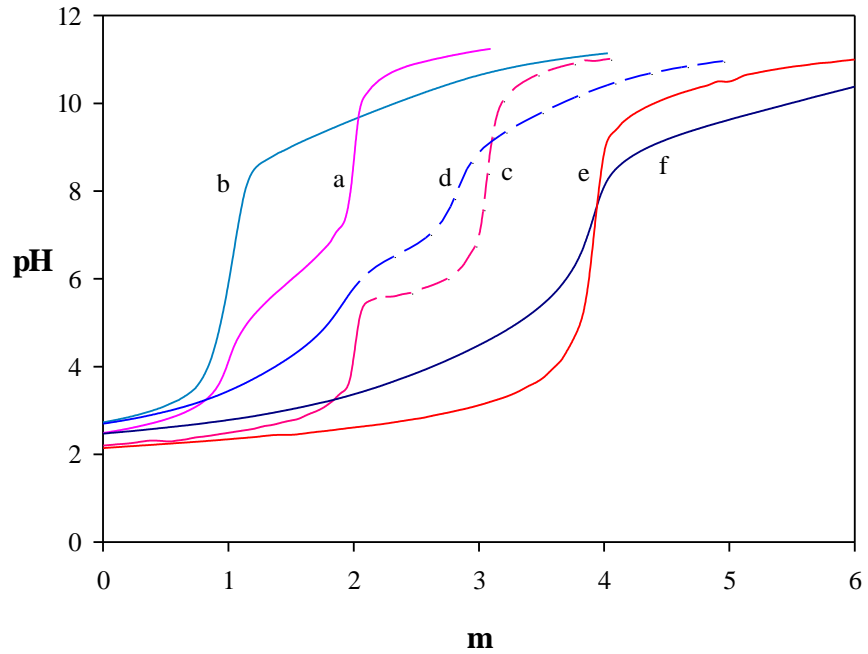
Şekil 4.1.3-2 Cu(II):phen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):phen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



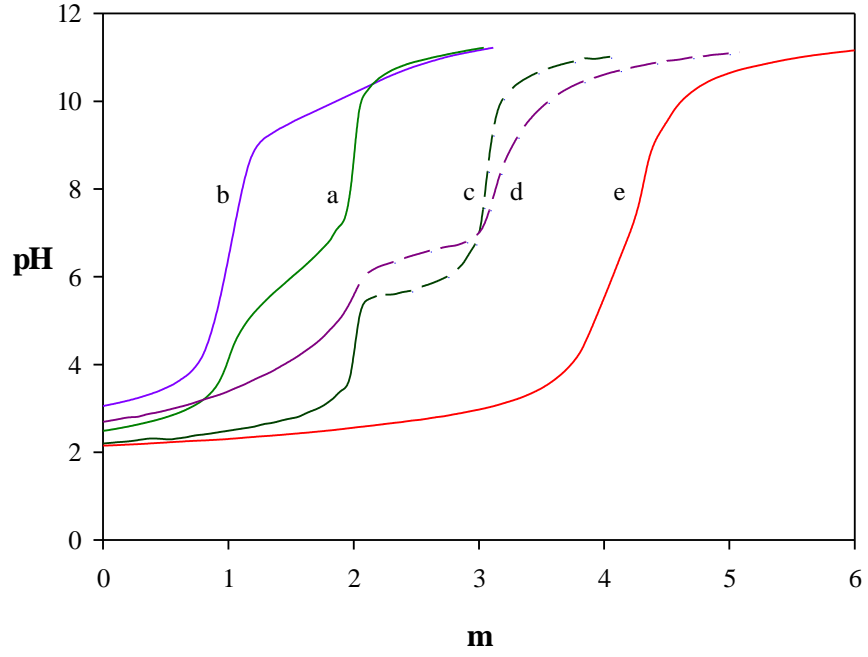
Şekil 4.1.3-3 Cu(II):phen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece phen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):phen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1) Cu(II):phen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



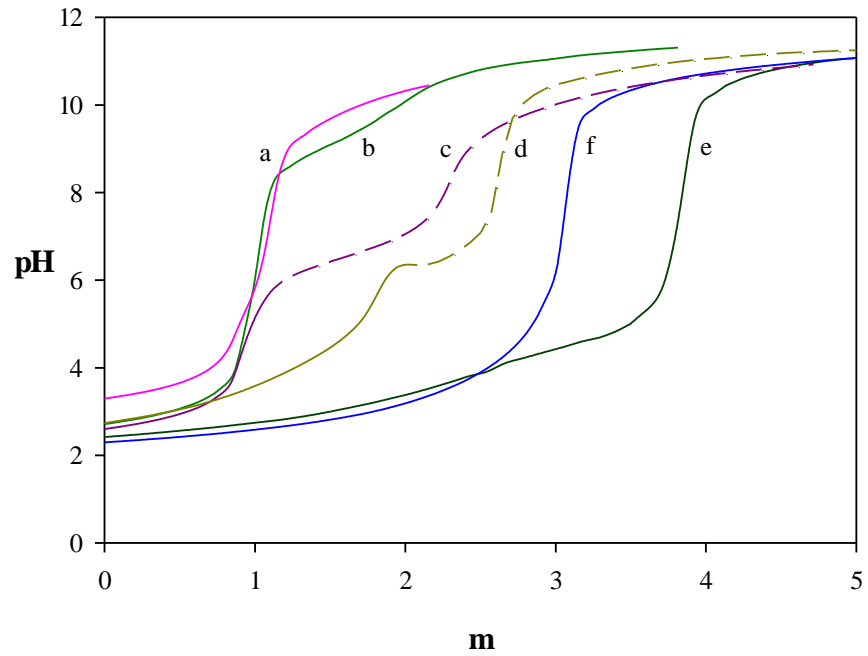
Şekil 4.1.3-4 Cu(II):dmphen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):dmphen:PHE ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



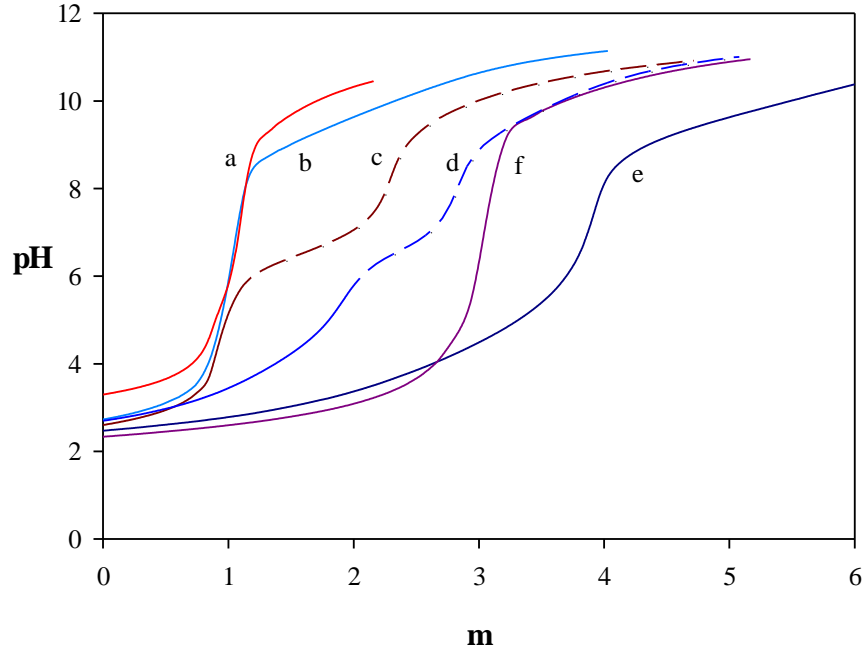
Şekil 4.1.3-5 Cu(II):dmphen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):dmphen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



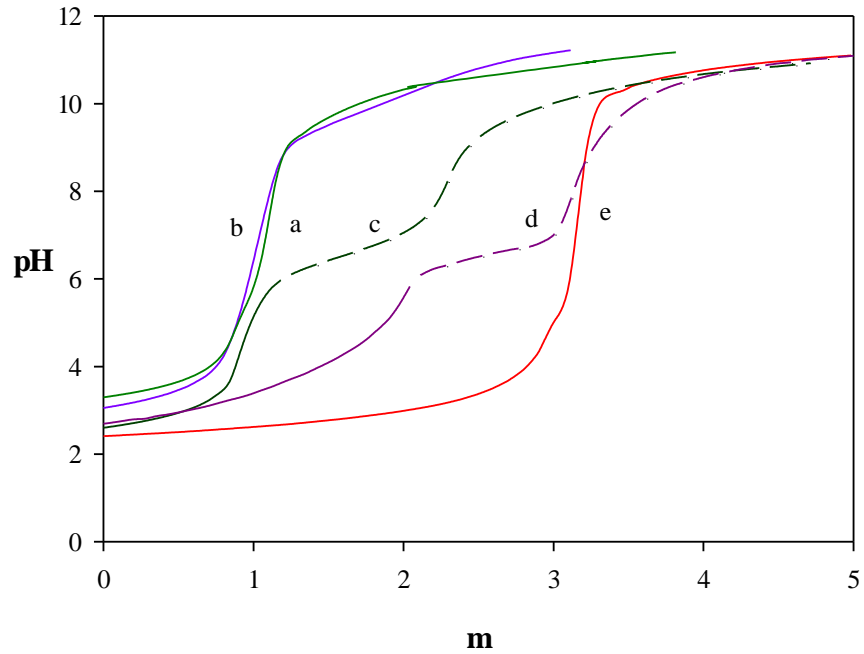
Şekil 4.1.3-6 Cu(II):dmphen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece dmphen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):dmphen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1)Cu(II):dmphen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



Şekil 4.1.3-7 Cu(II):nphen:PHE sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece PHE, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):PHE, e) (1:2) Cu(II):PHE, f) (1:1:1) Cu(II):nphen:PHE ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



Şekil 4.1.3-8 Cu(II):nphen:TYR sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece TYR, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):TYR, e) (1:2) Cu(II):TYR, f) (1:1:1) Cu(II):nphen:TYR ($T_{Cu}=1,5 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).



Şekil 4.1.3-9 Cu(II):nphen:TRP sisteminin titrasyon eğrileri: a) Sadece nphen, b) Sadece TRP, c) (1:1) Cu(II):nphen, d) (1:1) Cu(II):TRP, e) (1:1:1) Cu(II):nphen:TRP ($T_{Cu}=1,0 \times 10^{-4}$ M, $t=25^{\circ}\text{C}$ ve $I=0,1$ M KCl).

(4.1.3-3) denge tepkimesine göre, CuAB^+ türünde oluşan karışık ligant komplekslerinin (4.1.3-4) eşitliği ile verilen kararlılık(oluşum) sabitleri, $K_{\text{MAB}}^{\text{M}}$, potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri Çizelge 4.1.3-1’de gösterildi.

Karışık ligant kompleks oluşumuna katılan ligandların, hangisinin birincil, hangisinin ikincil ligand olduğuna karar vermek amacıyla $\log K_{\text{MAB}}^{\text{MA}}$ ve $\log K_{\text{MAB}}^{\text{MB}}$ kararlılık sabitlerinin birbiri ile kıyaslanmasının gerekli olacağı düşünüldü. Bu amaçla, (4.1.3-5) ve (4.1.3-6) eşitlikleri kullanıldı.

$$\log K_{\text{MAB}}^{\text{M}} = \log K_{\text{MA}}^{\text{M}} + \log K_{\text{MAB}}^{\text{MA}}, \quad \log K_{\text{MAB}}^{\text{MA}} = \log K_{\text{MAB}}^{\text{M}} - \log K_{\text{MA}}^{\text{M}} \quad (4.1.3-5)$$

$$\log K_{\text{MAB}}^{\text{M}} = \log K_{\text{MB}}^{\text{M}} + \log K_{\text{MAB}}^{\text{MB}}, \quad \log K_{\text{MAB}}^{\text{MB}} = \log K_{\text{MAB}}^{\text{M}} - \log K_{\text{MB}}^{\text{M}} \quad (4.1.3-6)$$

$\log K_{\text{MAB}}^{\text{MA}}$ ve $\log K_{\text{MAB}}^{\text{MB}}$ sabitleri her bir karışık ligant sistemi için hesaplandı. Cu(II):diimin:amino asit karışık ligant komplekslerinde, diiminlerin birincil ligant olduğu yapılan hesaplamalardan bulundu. Karışık ligant komplekslerin kararlılıklarına sadece kararlılık sabitlerinin esas alınmasıyla karar vermek oldukça güç olmasından dolayı karışık ligant kompleks kararlılıklarının ikili komplekslerin kararlılıkları ile birlikte değerlendirildi. Bu amaçla MAB ve MA veya MB komplekslerin kararlılıkları arasındaki farkları ($\Delta \log K$) karşılaştırmanın uygun olacağı düşünüldü. $\Delta \log K$; M(II) ile ilişkili olarak MA komplekslerine ikinci bir ligandın koordinasyon eğilimini karakterize eden bir büyüklüktür ve $\Delta \log K$ değerleri (4.1.3-7) eşitliği ile hesaplandı ve Çizelge 4.1.3-1’de verildi.

$$\Delta \log K = \log K_{\text{MAB}}^{\text{MA}} - \log K_{\text{MB}}^{\text{M}} = \log K_{\text{MAB}}^{\text{MB}} - \log K_{\text{MA}}^{\text{M}} \quad (4.1.3-7)$$

Çizelge 4.1.3-1 Cu(II) iyonunun diiminler ve L-amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık(oluşum) sabitleri (t=25°C ve I=0,1 M KCl)

Ligand A	Ligand B	$\log K_{MAB}^M$	$\log K_{MAB}^{MA}$	$\log K_{MAB}^{MB}$	$\Delta \log K$
phen	PHE	16,33 (0,04)	9,45	8,75	+ 1,87
	TRY	16,70 (0,05)	9,82	8,90	+ 2,02
	TRP	17,16 (0,01)	10,28	9,20	+ 2,32
dmphen	PHE	16,51 (0,03)	8,94	8,93	+ 1,36
	TRY	16,99 (0,04)	9,42	9,19	+ 1,62
	TRP	17,69 (0,02)	10,12	9,73	+ 2,16
nphen	PHE	13,40 (0,04)	8,50	5,82	+ 0,92
	TRY	13,82 (0,01)	8,92	6,02	+ 1,12
	TRP	15,20 (0,02)	10,30	7,21	+ 2,31

*Parantez içindeki değerler, standart sapma değerleridir.

4.1.4 Cu(II):Diimin:L-Amino Asit Sistemlerinde Türlerin Dağılımı

Cu(II):diimin:L-amino asit sistemlerinde potansiyometrik verilerden hesaplanan ligandların protonasyon sabitleri, ikili komplekslerin kararlılık sabitleri ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri, SPE bilgisayar programına uygulandı. Cu(II):diimin:L-amino asit sistemlerinde oluşan türlerin dağılımı göstermek amacıyla, pH'a karşı türlerin %'si grafiğe geçirilerek dağılım diyagramları çizildi ve Şekil 4.1.4-1-Şekil 4.1.4-9'da gösterildi.

Şekil 4.1.4-1'de Cu(II):phen:PHE sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında, pH=2'de ortamda $Cu(phen)^{2+}$ kompleksinin %70 oranında ve $Cu(phen)(PHE)^+$ kompleksinin ise %14 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamdaki $Cu(phen)^{2+}$ kompleksinin oranı azalırken, $Cu(phen)(PHE)^+$

kompleksinin oranı artmaktadır. pH=4 civarında, ortamda Cu(phen)(PHE)^+ oranı %80'lere, pH=5-6 civarında ise %97'lere ulaşmaktadır.

Cu(II):phen:TYR sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında(Şekil 4.1.4-2) pH=2 civarında ortamda Cu(phen)^{2+} kompleksi %54 oranında mevcut iken, Cu(phen)(TYR)^+ kompleksinin %28 oranında olduğu gözlemlendi. Cu(phen)(TYR)^+ kompleksinin oranı pH'ın artmasıyla artmaktadır. pH=4 civarında, ortamda Cu(phen)(TYR)^+ oranı %85'lere, pH=5'ten sonra ise, %95'lere ulaşmaktadır.

Şekil 4.1.4-3'te verilen Cu(II):phen:TRP sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında, pH=2'de ortamda Cu(phen)^{2+} kompleksinin %52 oranında ve Cu(phen)(TRP)^+ kompleksinin ise %30 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamda Cu(phen)(TRP)^+ kompleksinin oranı artarak pH=4 civarında %90'lara ulaşmaktadır.

Şekil 4.1.4-4'de Cu(II):dmphen:PHE sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında, pH=2 civarında ortamda Cu(dmphen)^{2+} kompleksinin %72 oranında ve Cu(dmphen)(PHE)^+ kompleksinin ise %6 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamdaki Cu(dmphen)^{2+} kompleksinin oranı azalırken, Cu(dmphen)(PHE)^+ kompleksinin oranı artmaktadır. pH=5 civarında, ortamda Cu(dmphen)(PHE)^+ oranı %80'lere, pH=5'ten itibaren ise %90'lara ulaşmaktadır.

Cu(II):dmphen:TYR sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında(Şekil 4.1.4-5) pH=2 civarında ortamda Cu(dmphen)^{2+} kompleksi %64 oranında mevcut iken, Cu(dmphen)(TYR)^+ kompleksinin %15 oranında olduğu gözlemlendi. Cu(dmphen)(TYR)^+ kompleksinin oranı pH'ın artmasıyla artmakta ve pH=5'ten itibaren %90'lara ulaşmaktadır.

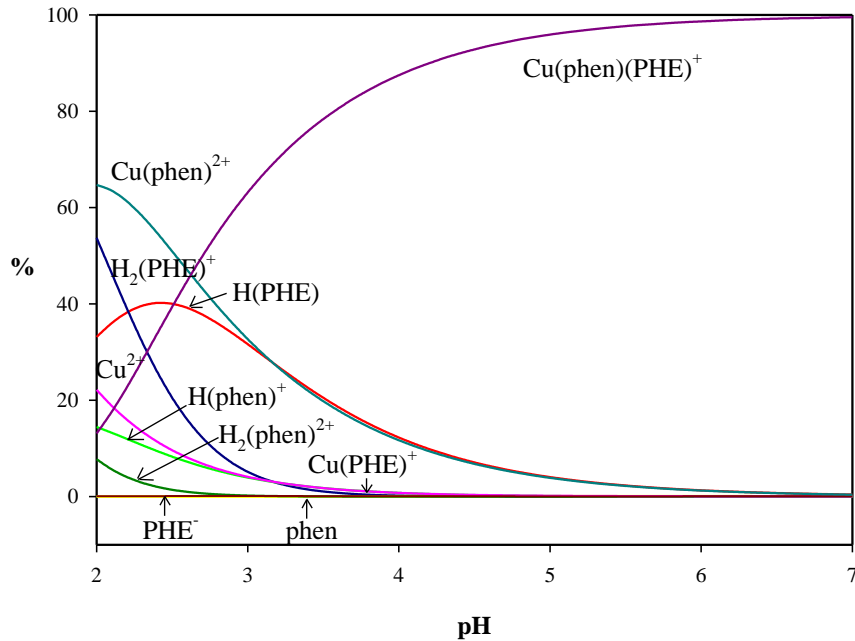
Şekil 4.1.4-6'daki Cu(II):dmphen:TRP sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında, pH=2'de ortamda Cu(dmphen)^{2+} kompleksinin %56 oranında ve Cu(dmphen)(TRP)^+ kompleksinin ise %22 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamda Cu(dmphen)(TRP)^+ kompleksinin oranı artarak pH=4 civarında %86'lara ulaşmaktadır.

Şekil 4.1.4-7'de Cu(II):nphen:PHE sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında, pH=2-3 aralığında ortamda Cu(nphen)^{2+} kompleksinin %78 oranında ve

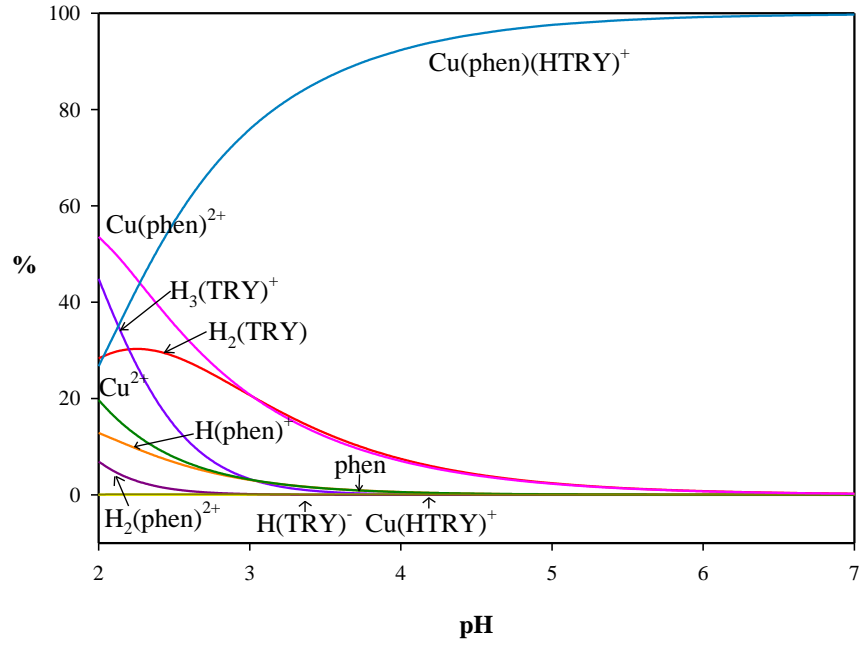
$\text{Cu}(\text{nphen})(\text{PHE})^+$ kompleksinin $\text{pH}=2$ 'de %2 ve $\text{pH}=3$ 'te %18 oranında olduğu görülmektedir. pH 'ın artmasıyla ortamdaki $\text{Cu}(\text{nphen})^{2+}$ kompleksinin oranı azalırken, $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{PHE})^+$ kompleksinin oranı artmaktadır. $\text{pH}=6$ 'da ortamda $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{PHE})^+$ oranı %90'lara ulaşmaktadır.

$\text{Cu}(\text{II})$: nphen : TYR sistemi için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında (Şekil 4.1.4-8) $\text{pH}=2$ civarında ortamda $\text{Cu}(\text{nphen})^{2+}$ kompleksi %72 oranında mevcut iken, $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{TYR})^+$ kompleksinin %6 oranında olduğu gözlemlendi. $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{TYR})^+$ kompleksinin oranı pH 'ın artmasıyla artmakta ve $\text{pH}=5$ 'ten itibaren %90'lara ulaşmaktadır.

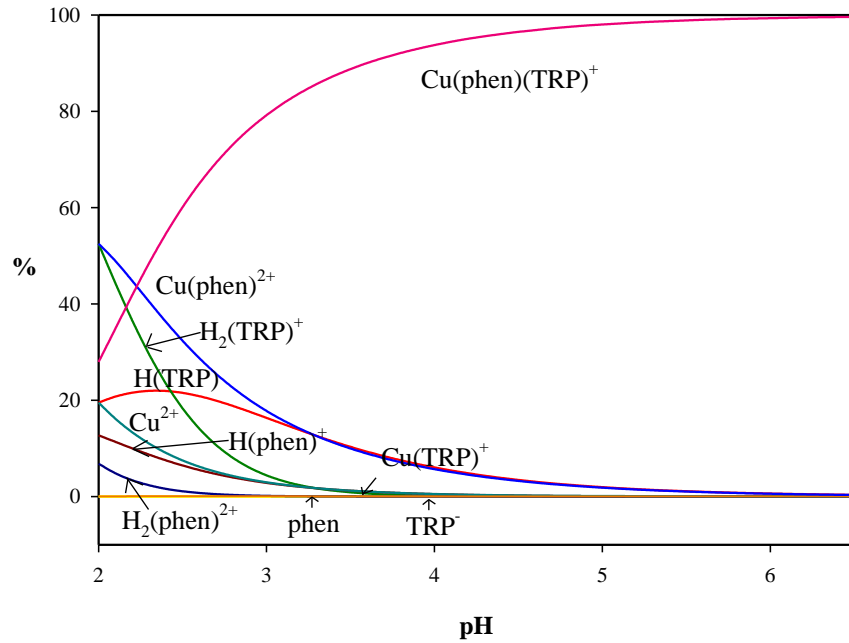
Şekil 4.1.4-9'da verilen $\text{Cu}(\text{II})$: nphen : TRP sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında, $\text{pH}=2$ 'de ortamda $\text{Cu}(\text{nphen})^{2+}$ kompleksinin %62 oranında ve $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{TRP})^+$ kompleksinin ise %20 oranında olduğu görülmektedir. pH 'ın artmasıyla ortamda $\text{Cu}(\text{nphen})(\text{TRP})^+$ kompleksinin oranı artarak $\text{pH}=4$ 'te %85'lere ulaşmaktadır.



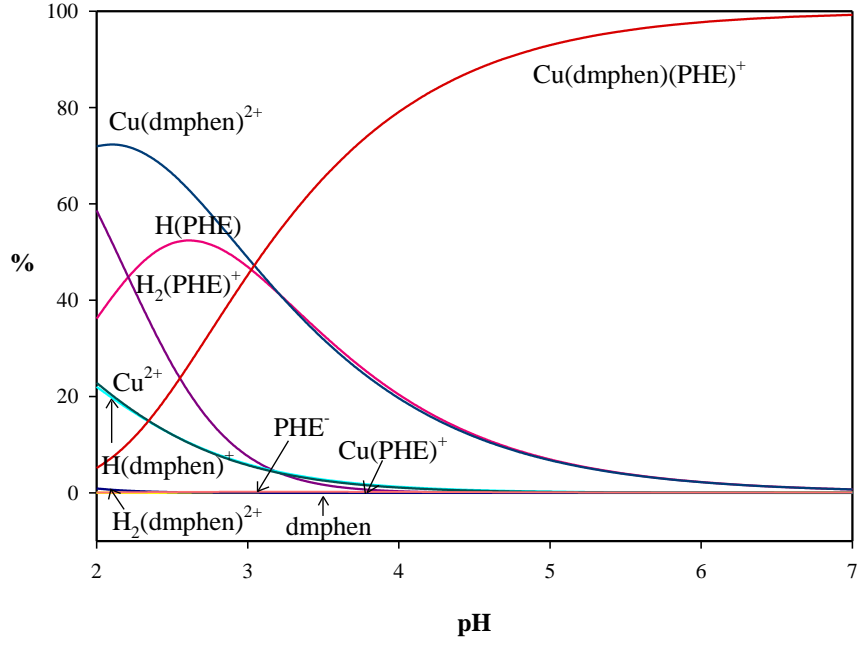
Şekil 4.1.4-1 pH 'nın bir fonksiyonu olarak $\text{Cu}(\text{II})$: phen : PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



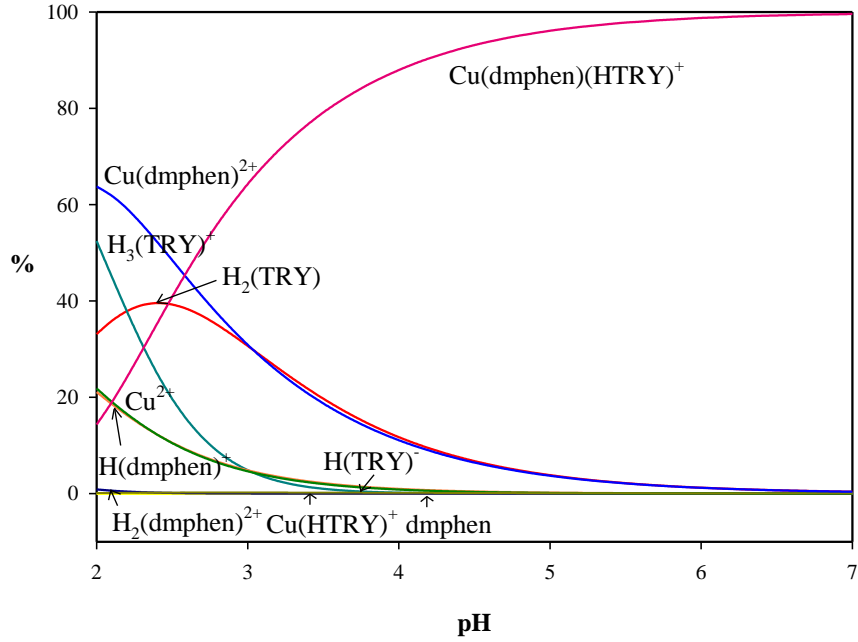
Şekil 4.1.4-2 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



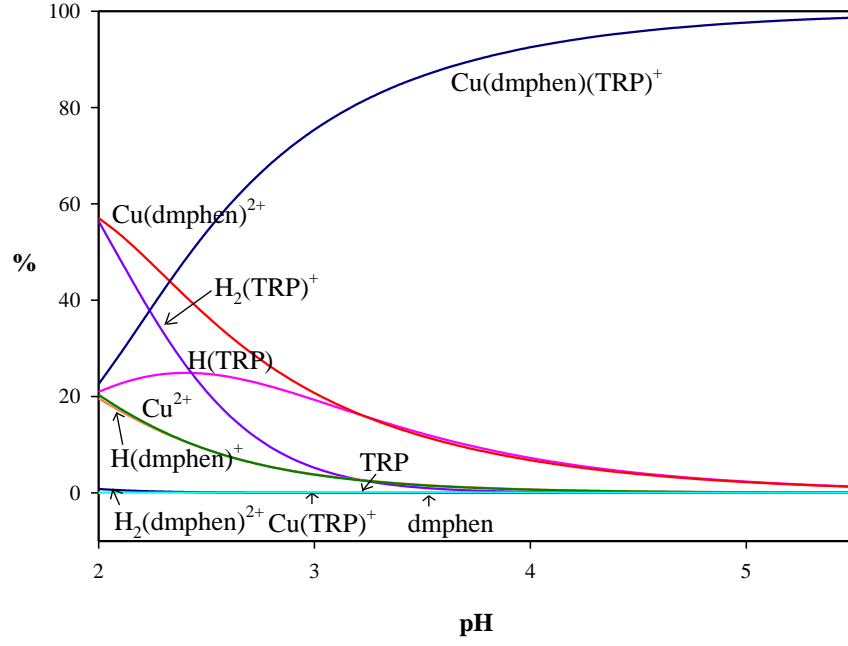
Şekil 4.1.4-3 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):phen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



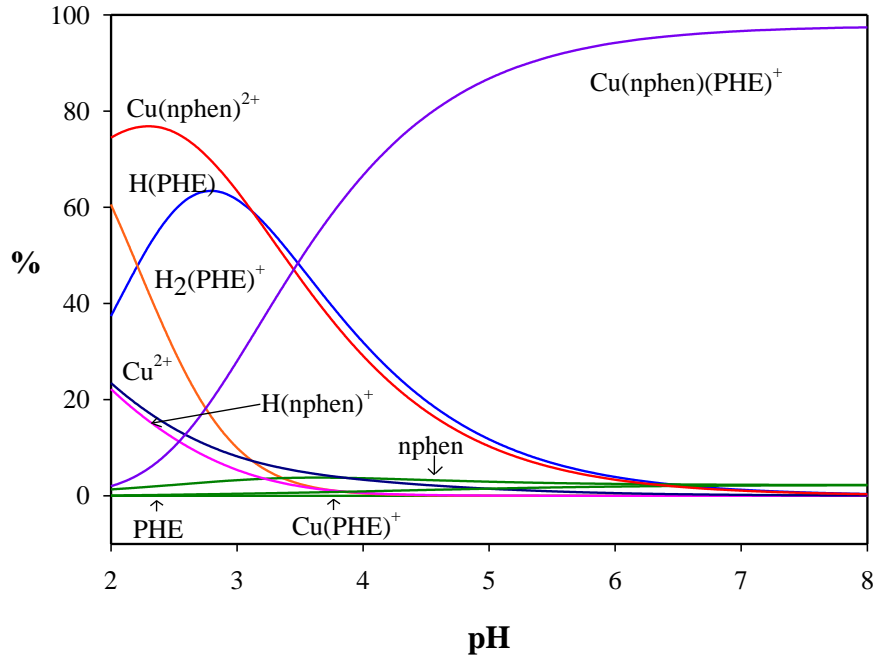
Şekil 4.1.4-4 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



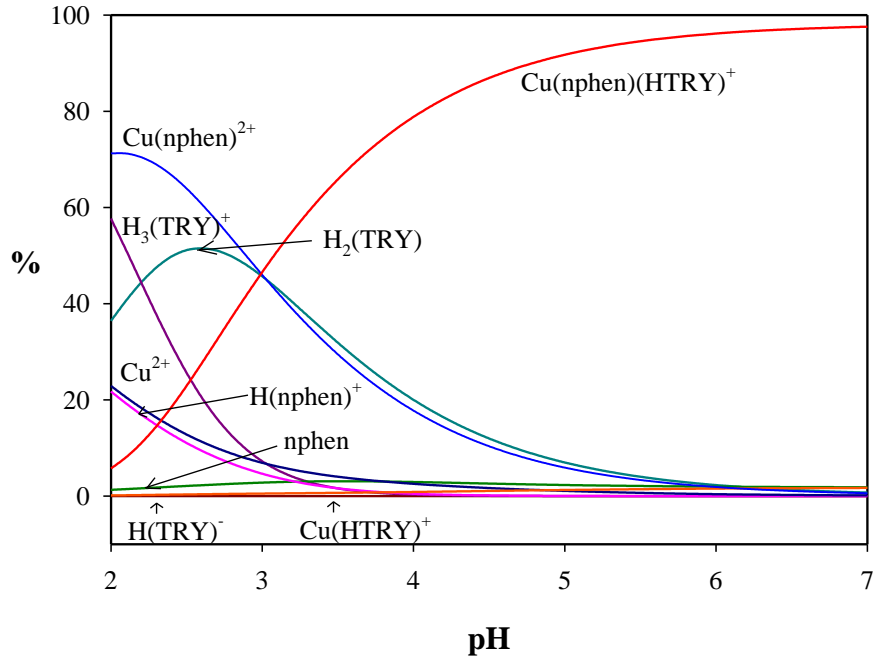
Şekil 4.1.4-5 pH'nin bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



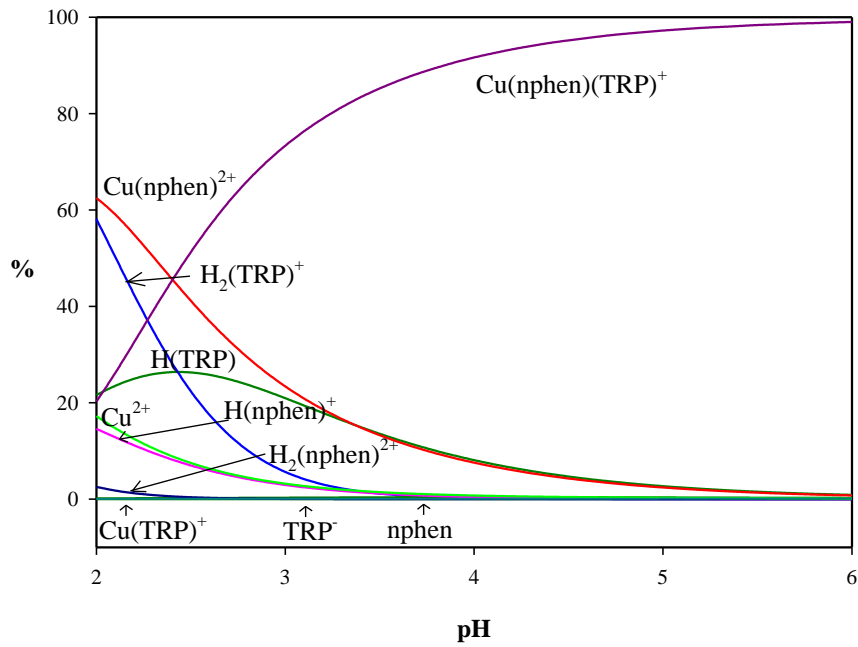
Şekil 4.1.4-6 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):dmphen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



Şekil 4.1.4-7 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:PHE sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



Şekil 4.1.4-8 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:TYR sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları



Şekil 4.1.4-9 pH'nın bir fonksiyonu olarak Cu(II):nphen:TRP sisteminde oluşan türlerin dağılım diyagramları

4.2 Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

Cu(II) iyonunun diminler(phen, dmphen ve nphen) ve aromatik L-amino asit olan L-TYR ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Kristal halde elde edilen $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ ikili kompleksi ve $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ karışık ligant komplekslerinin yapıları elementel, IR, termik ve tek kristal X-ışını kırınım analizleri ile belirlendi. Ancak, $[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ ikili kompleksinin tahmini yapısı ise, elementel, IR ve termik analiz yöntemleriyle belirlendi.

4.2.1 Fiziksel Özellikler

Sentezlenen komplekslerin renk, erime (bozunma) sıcaklığı, molekül ağırlığı özellikleri Çizelge 4.2.1-1'de verildi. Kompleksler su, etanol ve metanolde çok iyi çözünmektedirler.

Çizelge 4.2.1-1 Komplekslerin renk, erime-bozunma sıcaklığı ve molekül ağırlığı

Kompleksler	Renk	Erime (bozunma) sıcaklığı (°C)	Molekül ağırlığı (g/mol)
$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{21} \text{H}_{24} \text{Cu} \text{N}_4 \text{O}_9$	Koyu mavi	210	539,98
$[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ $\text{C}_{28} \text{H}_{24} \text{Cu} \text{N}_6 \text{O}_6$	Yeşil	250	604,07
$[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{23} \text{H}_{26} \text{Cu} \text{N}_4 \text{O}_8$	Koyu mavi	216	550,02
$[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{36} \text{H}_{28} \text{Cu} \text{N}_{11} \text{O}_{15,5}$	Yeşil	220	926,21
$[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{21} \text{H}_{23} \text{Cu} \text{N}_5 \text{O}_{11}$	Koyu mavi	175	584,98

4.2.2 Elementel Analiz

Sentezlenen komplekslerin hesaplanan ve bulunan elementel analiz (C, H ve N analizi) sonuçları, Çizelge 4.2.2-1’de verildi. Hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerlerinin uyum içerisinde olduğu görüldü.

Çizelge 4.2.2-1 Komplekslerin elementel analizi sonuçları

Kompleksler	% Bileşim		
	C	H	N
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	47,16 (46,71)	4,25 (4,48)	10,69 (10,38)
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	55,67 (56,58)	4,00 (4,08)	13,91 (13,91)
[Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	49,73 (50,22)	4,29 (4,03)	10,18 (10,19)
[Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O	46,68 (46,68)	3,02 (3,05)	16,89 (16,63)
[Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	43,62 (43,12)	4,05 (3,96)	12,51 (11,97)

* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

4.2.3 Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi

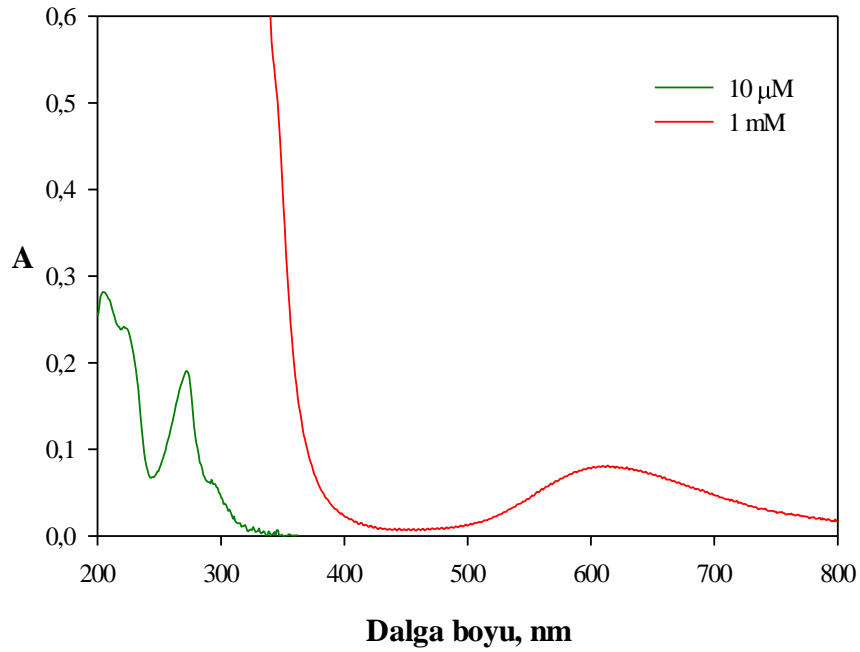
Sentezlenen komplekslerin belli derişimlerde(10µM-10mM) ve uygun çözücü içinde(Tris-HCl/NaCl) çözeltileri hazırlanarak elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Elektronik absorpsiyon spektrumlarına ilişkin veriler Çizelge 4.2.3-1’de özetlendi.

Çizelge 4.2.3-1 Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumlarına ait veriler

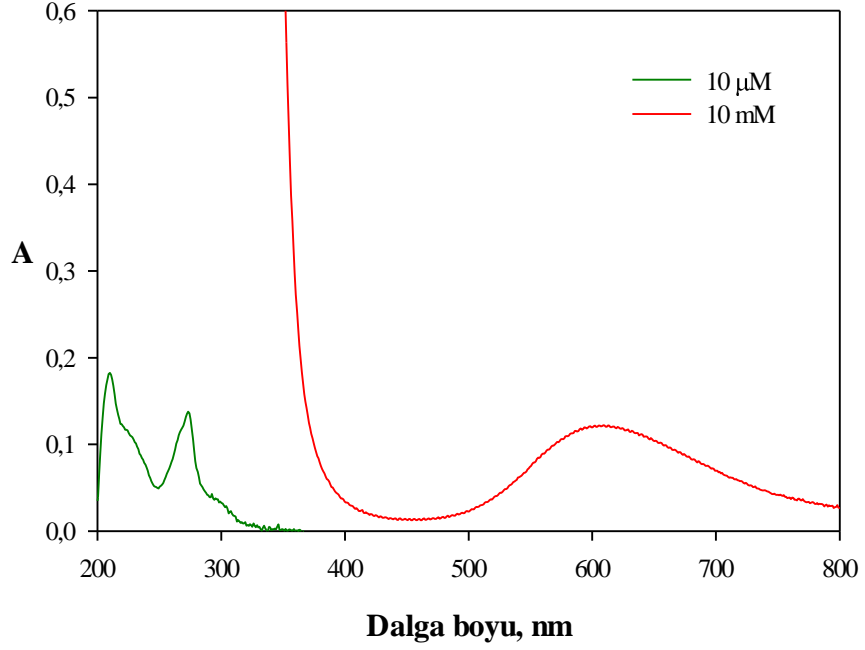
Kompleksler	Çözücü	λ _{mak} (nm)	ε (L/mol.cm)	d-d geçişleri
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	Tris-HCl/NaCl	272	19070	609
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	Tris-HCl/NaCl	272	19851	678
[Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	Tris-HCl/NaCl	273	13780	609
[Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O	Tris-HCl/NaCl	272	22443	677
[Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	Tris-HCl/NaCl	273	10736	620

Komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, 200-280 nm aralığında phen, dmphen, nphen, tyr ve phe ligantlarına ait yüksek şiddetli $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler ve 600-700 nm aralığında da komplekslerin düşük şiddetli $d-d$ geçişlerine ait pikler görülmektedir.

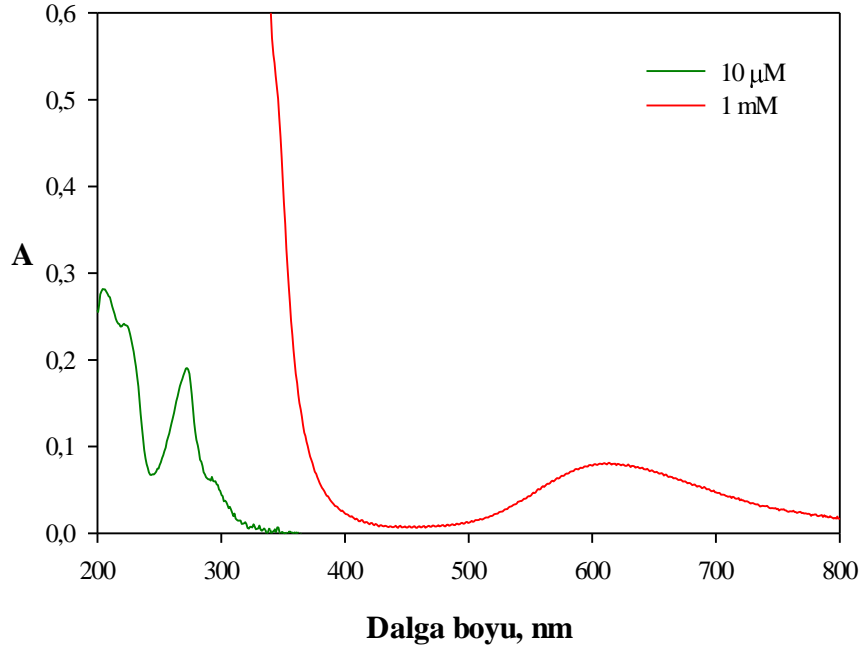
d^9 yapılu Cu(II) komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumlarında, görünür bölgede metalin $d-d$ geçişine ait tek pik gözlemlendi. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin her birinde 600-700 nm dalga boyu aralığında gözlenen pikler ise, bu $d-d$ geçişine ait piklerdir (Şekil 4.2.3-1-Şekil 4.2.3-5).



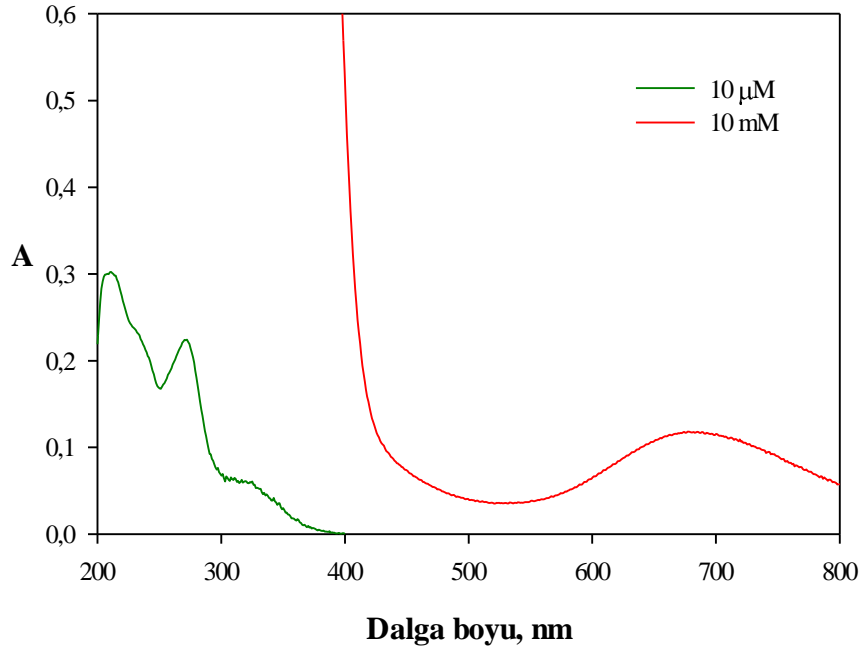
Şekil 4.2.3-1 [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları



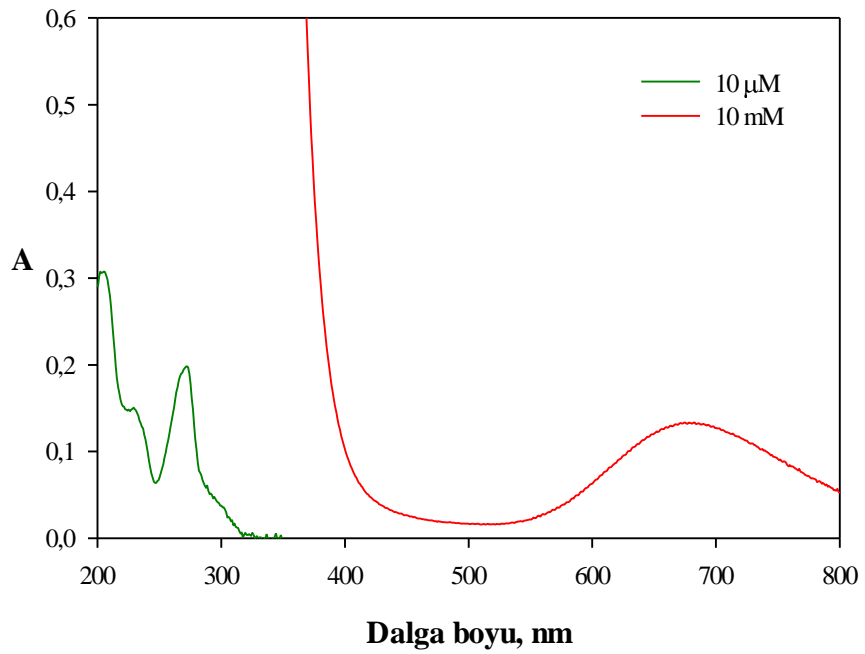
Şekil 4.2.3-2 $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.2.3-3 $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.2.3-4 $[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.2.3-5 $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin elektronik absorpsiyon spektrumları

4.3 İnfared (IR) Çalışmaları

Komplekslerin IR spektrumlarındaki karakteristik bandlar belirlenerek, komplekslerin yapılarıyla spektrumlar arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Komplekslerin IR spektrumları Şekil 4.3-1-Şekil 4.3-5’de ve spektrumlardan elde edilen önemli gerilme ve eğilme titreşimlerine ait frekans değerleri ise Çizelge 4.3-1’de verildi.

Komplekslerde $\nu(\text{OH})$ ($3600\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$), $\nu(\text{NH})$ ($3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$) gibi karakteristik pikler mevcuttur. Metale koordine olan su ligandının molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarına katılması, OH gerilme titreşimlerinin yayvanlaşmasına neden olmaktadır. 3630 ve 3557 cm^{-1} de gözlenen keskin bantlar koordine olmamış kristal suyuna ait iken, merkezi 3557 ve 3403 cm^{-1} de bulunan daha yayvan bantlar ise koordine su moleküllerine ait OH gerilme bantlarıdır.

Serbest amino asitler $\nu(\text{COO}^-)$ ($1610\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$) asimetrik ve $\nu(\text{COO}^-)$ ($1395\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$) simetrik gerilme titreşimleri gibi karakteristik pikler gösterir. Kompleksleşme sırasında ise bu bandların düşük ve yüksek dalga frekansına kayması kompleksleşmenin amino aside ait karboksilat grubundan olduğunu gösterir. $1350\text{-}1425\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki simetrik $\nu(\text{COO}^-)$ gerilme bandı, amino asidin karboksilat grubundaki oksijenden Cu(II) iyonuna koordine olduğunu göstermektedir. Komplekslerde $400\text{-}430\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülen $\nu(\text{M-O})$ bandı, bu durumu desteklemektedir (Herlinger ve ark. 1970, Condrate ve ark. 1965).

Buna ilaveten, $1625\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde karakteristik $\nu(\text{C=N})$ bandı yer alır ve bandın $1605\text{-}1578\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki düşük frekanslara kayması, diimin ligandlarının Cu(II) iyonuna azot atomlarından koordine olduğunu göstermektedir. $850\text{-}710\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki titreşim bandları, fenantrolin halkarındaki azotların koordine kovalent bağ ile Cu(II) iyonuna koordine olduğunu gösteren diğer bir sonuçtur (Jin ve ark. 1997). Bu durum, $480\text{-}510\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki orta şiddetteki $\nu(\text{M-N})$ titreşimleri ile desteklenmektedir (Saito ve ark. 1972).

Sübstitüe metil grubu içeren dmphen ligandının en karakteristik bandı, 1376 ve 1446 cm^{-1} de gözlenen metil grubuna ait, $\delta(\text{CH}_3)$, düzlem içi eğilme titreşimleridir. $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ komplekslerinde bu bantlar sırasıyla 1414 ve 1389 cm^{-1} de gözlendi.

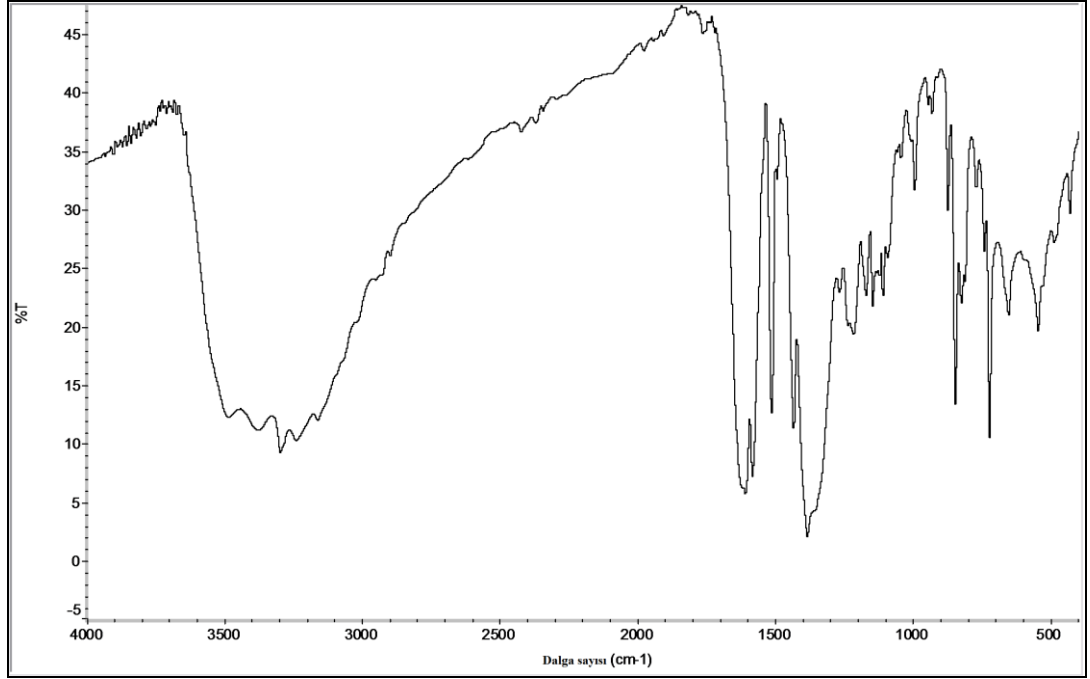
Sübstitüe nitro grubu içeren nphen ligandının en karakteristik bandı, 1350 ve 1550 cm^{-1} de gözlenen nitro grubuna ait, $\nu(\text{NO}_2)$, gerilme titreşimleridir. $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinde bu bantlar sırasıyla 1515, 1536 ve 1511, 1533 cm^{-1} de gözlendi.

Metale koordine olan phe, tyr ve trp ligantlarındaki amin gruplarına ait N-H bantlarının gerilme titreşimleri 3280–3100 cm^{-1} arasında keskin pikler verdi. 3050–2900 cm^{-1} aralığında görülen orta kuvvette veya zayıf bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanır. Cu(II) komplekslerinin yapısında bulunan karakteristik keskin nitrat piki ise 1380-1390 cm^{-1} bölgesinde gözlendi (Kumar ve ark. 2012).

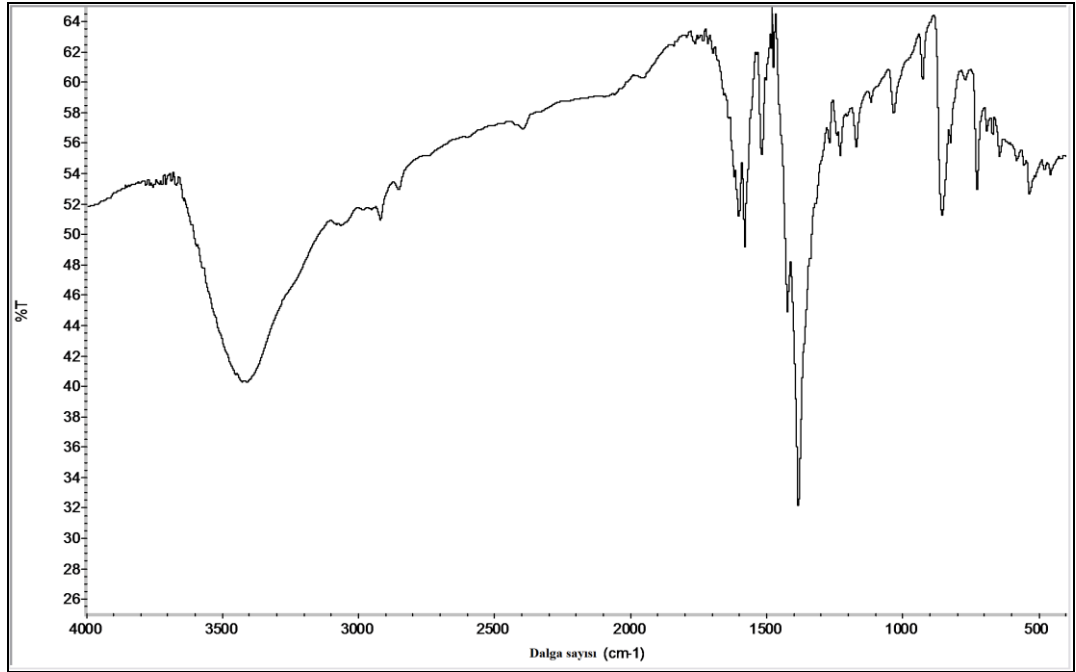
Çizelge 4.3-1 Sentezlenen komplekslerin seçilmiş IR spektrum verileri

Kompleksler	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\nu(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{CH}, \text{diimin})$	$\nu(\text{M-N})$	$\nu(\text{M-O})$
$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3485y 3383y 3300o	3223o 3150y	1610k	1433o	-	-	1384k	848k 721k	580k	432k
$[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3480y	3277k 3220y	1608k	1456o	-	-	1381k	856k 724k	535k	420o
$[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$	-	3427y 3088y	-	-	1581k	-	1384k	851k 724k	539o	-
$[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3424y 3318k 3240k	3158k 3088k	1605k	1448o	-	1536k 1515k	1377k	841k 718k	543o	420o
$[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	3399y	3047y	-	-	-	1533k 1511k	1384k	837k 718k	575o	420k

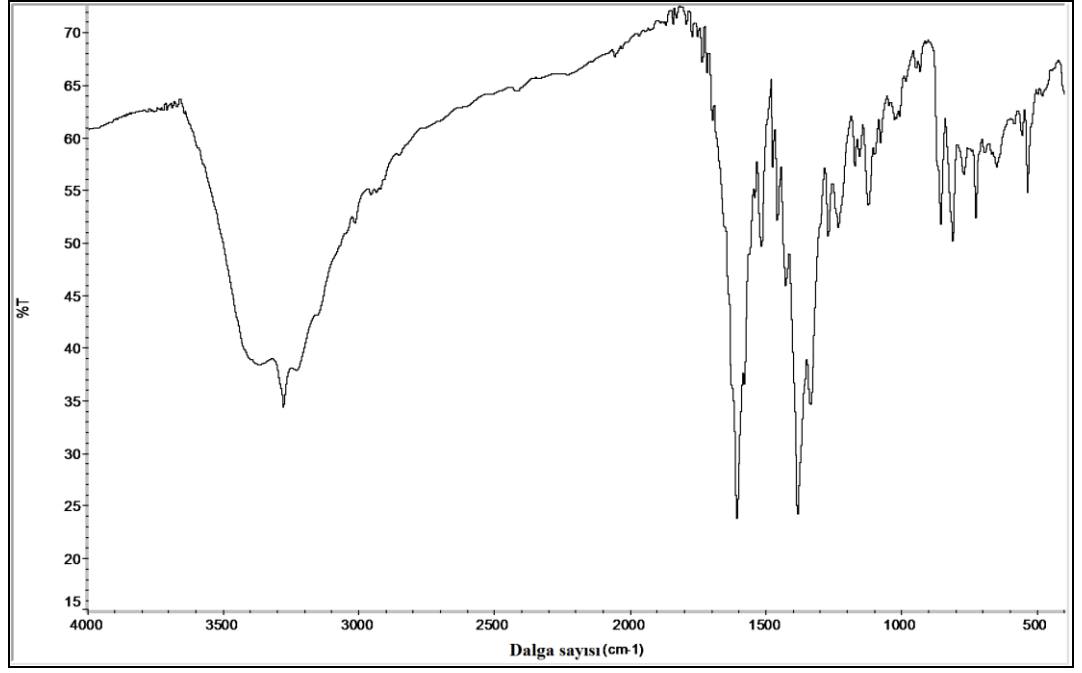
k: kuvvetli, y: yayvan, z: zayıf, o: orta



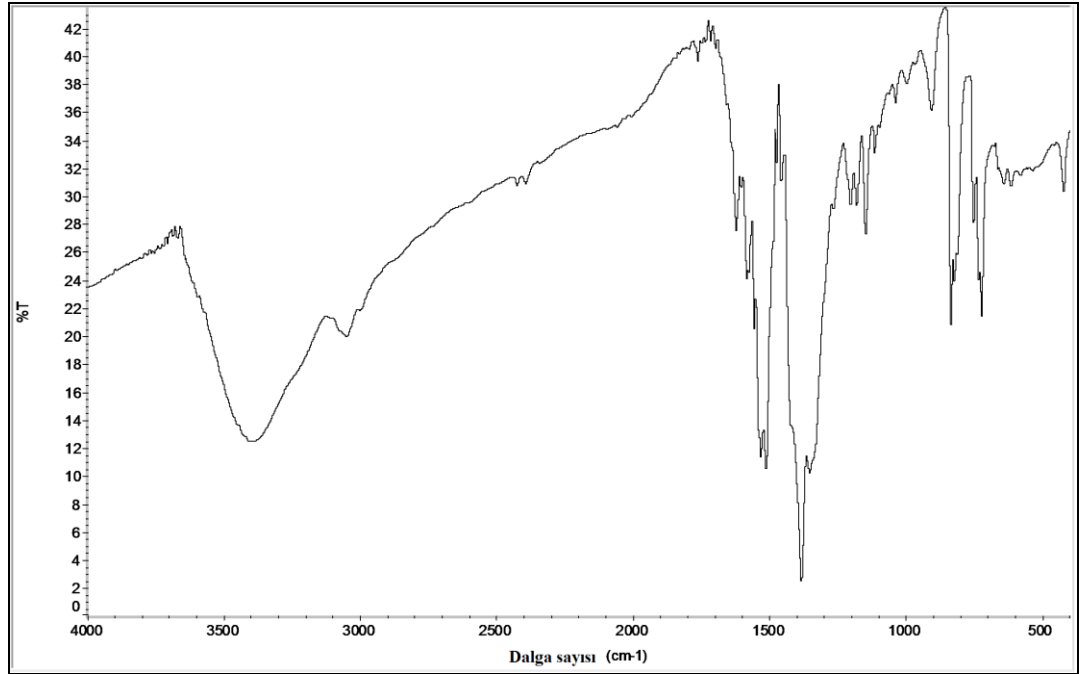
Şekil 4.3-1 [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksinin IR spektrumu



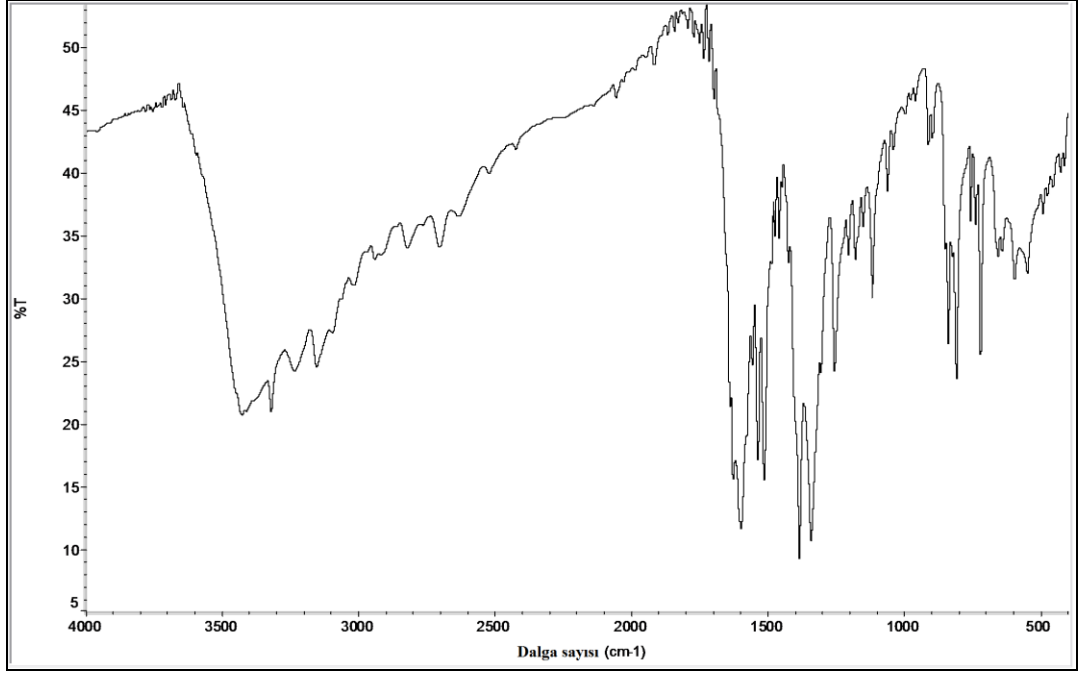
Şekil 4.3-2 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.3-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.3-4 [Cu(nphen)₃](NO₃)₂·3,5H₂O kompleksinin IR spektrumu



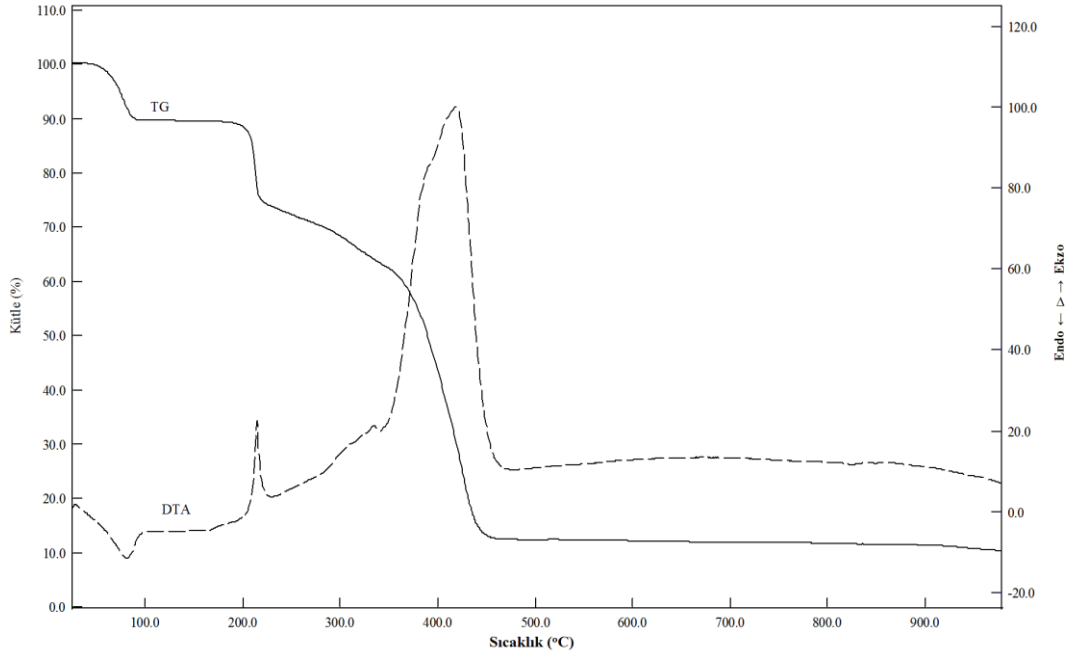
Şekil 4.3-5 [Cu(nphen)(L-tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksinin IR spektrumu

4.4 Termik Analiz Çalışmaları

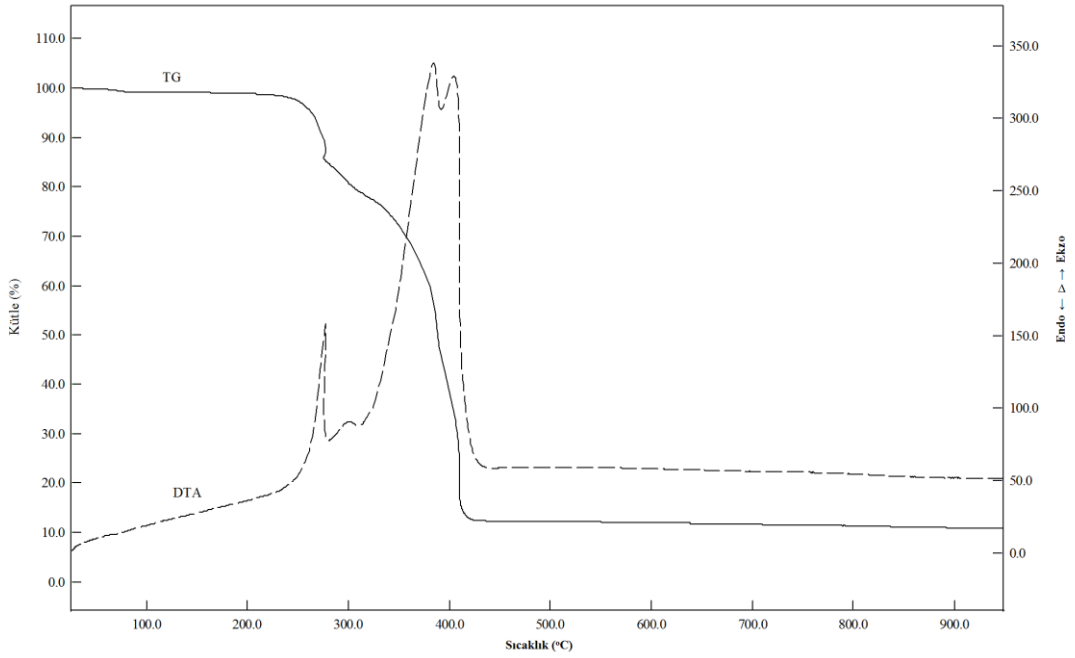
Bu çalışmada sentezlenen komplekslerin termik analizleri, dinamik (200 mL/dak. akış hızı), 10 °C/dakika ısıtma hızı ile 25-950°C sıcaklık aralığında, referans olarak α -Al₂O₃ ve 5-15 mg numune kullanılarak Seiko SII Exstar TG/DTA 6200 termik analiz cihazında alındı. Komplekslerin termik analiz eğrileri Şekil 4.4-1 - Şekil 4.4-5'de gösterildi ve termik analiz eğrilerinden elde edilen veriler, Çizelge 4.4-1'de özetlendi.

Şekil 4.4-1'de termik analiz eğrileri, [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksinin, 36-474°C sıcaklık aralığında kütle kaybı sergilediğini göstermektedir. DTA ve TG eğrilerine bakıldığında, 36-101°C aralığında 1 mol metale koordine olan su ve 2 mol kristal suyunun endotermik olarak ayrıldığı görüldü. Kompleks 214°C'ye kadar kararlı olup 214°C'de bozunmaya başlar. DTA eğrisinde, 214-474°C aralığında iki tane ekzotermik pik gözlemlendi. Bu aralıkta kütle kayıplarını gösteren basamaklar göze çarpsa da bunlar birbirlerinden ayrı değerlendirilemedi. Nitrat, phen ve tyr ligandları yapıdan tamamen uzaklaşmadan bozunmaya başladığından, nitrat, phen ve tyr'nin toplam kütleleri ile yorum yapılabildi (Bulunan kütle kaybı %79,0, hesaplanan kütle kaybı %78,0). 215°C'deki keskin ekzotermik pik, tamamlayıcı nitrat iyonunun bozunmasına karşılık gelmektedir (Marinho ve ark. 2012). Son bozunma ürünü olarak CuO kalmaktadır (Bulunan kütle kaybı %12,5, hesaplanan kütle kaybı %14,7).

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin termik analiz eğrileri, Şekil 4.4-2'de görülmektedir. Bu kompleks su içermediğinden 224°C'ye kadar herhangi bir kütle kaybı gözlenmedi. 224-443°C sıcaklık aralığında bozunma üç basamakta ekzotermik olarak gerçekleşti. Birinci ve ikinci basamakta keskin ekzotermik piklerle koordine olan ve koordinasyon küresinin dışında tamamlayıcı olan toplam 2 mol nitrat iyonları %20,1 kütle kaybı ile (hesaplanan %20,5) yapıdan ayrıldığı gözlemlendi. Üçüncü basamakta ise, %66,3 kütle kaybı ile 2 mol dmphen ligandı (hesaplanan %68,9) yapıdan ayrılmaktadır. Geride bozunmanın son ürünü olarak CuO kalır (Bulunan kütle kaybı %10,8, hesaplanan kütle kaybı %13,2).

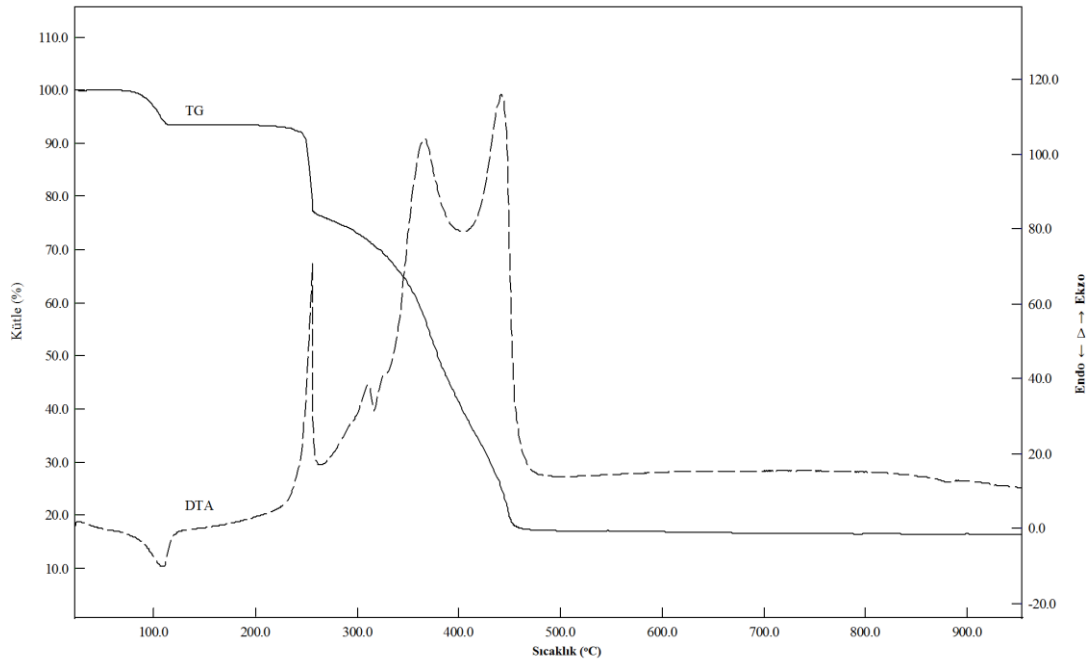


Şekil 4.4-1 [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksinin termik analiz eğrileri



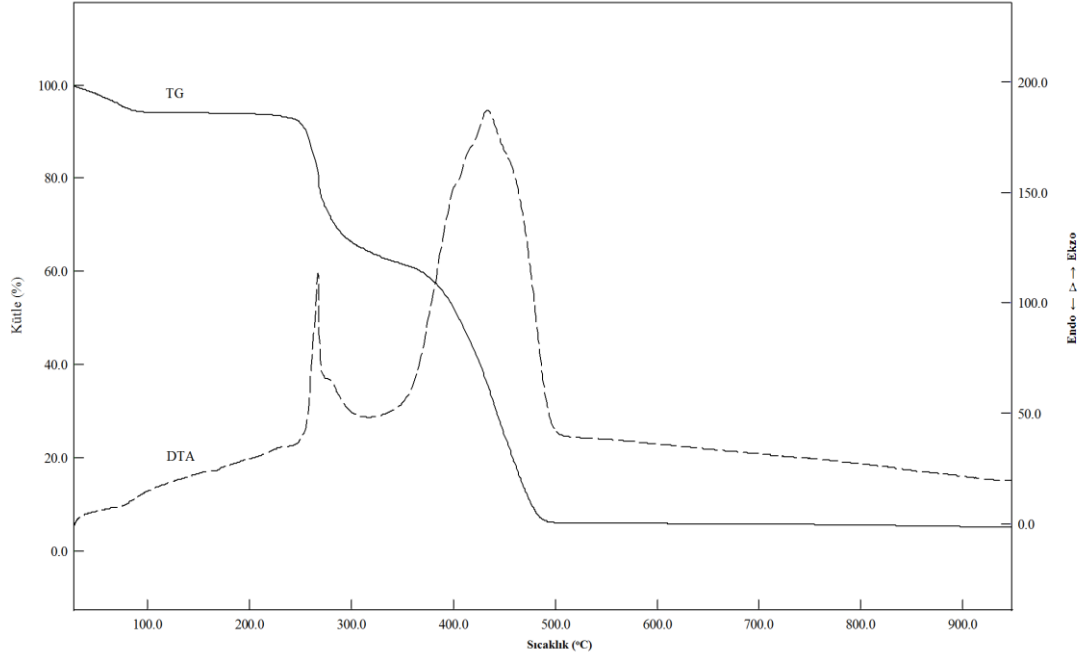
Şekil 4.4-2 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin termik analiz eğrileri

[Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O kompleksinin termik analiz eğrileri Şekil 4.4-3’de verildi. Bu kompleks toplam üç basamakta bozunmaktadır. 62-115°C sıcaklık aralığındaki ilk basamakta, metal iyonuna koordine olan 1 mol su ve 1 mol kristal suyu %6,8’lik kütle kaybı ile yapıdan ayırdı (Hesaplanan değer %6,6). Oluşan susuz ürün [Cu(tyr)(dmphen)]·NO₃ 217°C’ye kadar kararlı olup, 217°C’de bozunmaya başlamaktadır. İkinci ve üçüncü basamakta 263°C’de %23,5; 417°C’de %41,4 ve 480°C’de %18,0’ lik kütle kaybı görülse de; nitrat, dmphen ve tyr ligandları yapıdan ayrılmadan bozunmaya başladığından toplam kütle hesaplamak daha doğru olur. Nitrat, dmphen ve tyr ligandlarının %81,9 kütle kaybı ile (hesaplanan %77,2) ayrıldığı gözlemlendi. Nitrat ligandının bozunmasına ait ekzotermik pik 256°C’de keskin maksimum vererek ortaya çıktı. Geride bozunmanın son ürünü olarak ise CuO bileşiği kaldı (Bulunan kütle kaybı % 16,3, hesaplanan kütle kaybı %14,5).



Şekil 4.4-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O kompleksinin termik analiz eğrileri

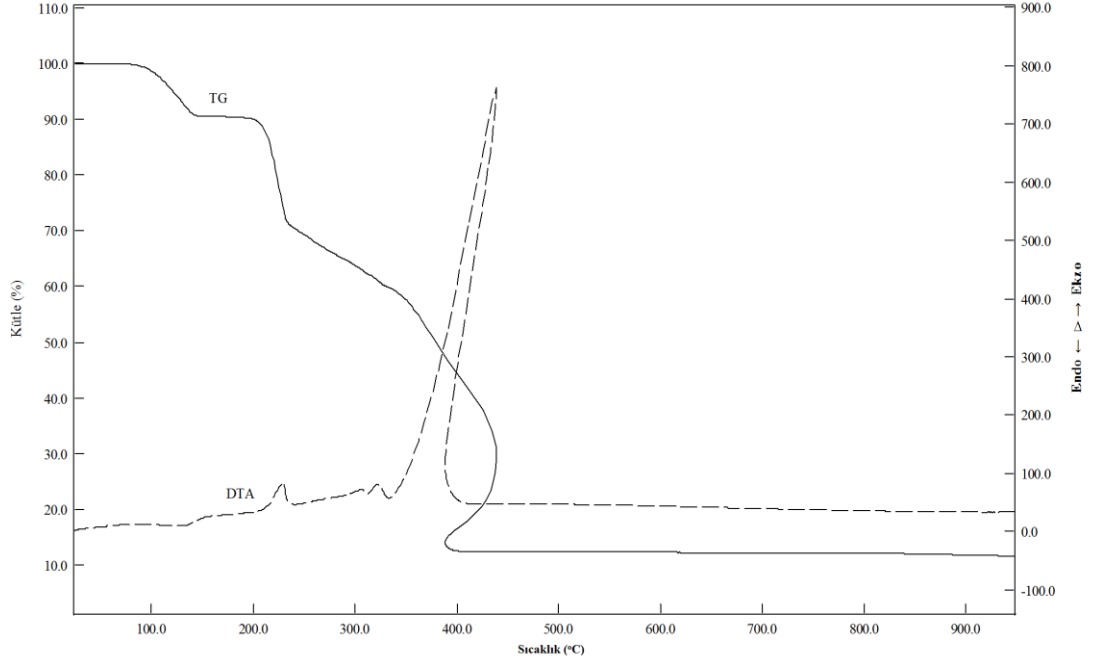
Şekil 4.4-4'de termik analiz eğrileri, $[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin üç basamakta bozunduğunu göstermektedir. İlk basamakta gözlenen kütle kaybı %6,6'dır. Bu azalma, 27-220°C sıcaklık aralığında 3,5 mol kristal suyunun ayrıldığını göstermektedir (hesaplanan kütle kaybı %6,8). DTG maksimumu 72°C'dir. Oluşan susuz kompleks, 224°C'ye kadar ısıl kararlılık göstermektedir. Nitrat ve nphen ligantları 225-506°C aralığında, ekzotermik olarak iki basamakta uzaklaşmaktadır. Bu basamaklarda gözlenen toplam kütle kaybı %87,4 DTG maksimumları ise 267°C ve 433°C'dir (hesaplanan kütle kaybı %86,4). Son basamakta ele geçen %6,1'lik kütle kaybı, CuO'e karşılık gelmektedir (hesaplanan kütle kaybı %8,5).



Şekil 4.4-4 $[\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termik analiz eğrileri

Şekil 4.4-5'de termik analiz eğrileri, $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin 67°C'ye kadar kararlı olduğunu ve bu sıcaklıkta bozunmaya başladığını göstermektedir. 67-154°C sıcaklık aralığında, metale koordine olan 1 mol su ve koordinasyon küresinin dışında yer alan 2 mol kristal sularının yapıdan ayrıldığı gözlemlendi. 131°C'de endotermik DTA pikinin eşlik ettiği bu bozunmadaki kütle kaybı, %9,5'tur ve hesaplanan %9,2'lik değer ile uyumludur. Kalan ürünler ise, %78,1'lik kütle kaybı ile iki basamakta bozunur (hesaplanan değer %79,9). 224°C'deki ekzotermik pik nitrat ligandının bozunmasına

karşılık gelen piktir ve geriye bozunma ürünü olarak CuO kalır(Bulunan kütle kaybı %12,4, hesaplanan kütle kaybı %13,6).



Şekil 4.4-5 $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin termik analiz eğrileri

Çizelge 4.4-1 Sentezlenen komplekslerin TG, DTG ve DTA eğrilerinden elde edilen termoanalitik veriler

Kompleksler	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTA _{maks}	Ayrılan Grup	Toplam Kütle Kaybı (%)		Kalan Madde	
				Hesaplanan	Bulunan	Hesaplanan	Bulunan
[Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O	36-101	81(+)	3H ₂ O	10,1	10,5	CuO 14,7	CuO 12,5
	210-234	215(-)	NO ₃ + phen+tyr	78,3	79,2		
	235-474	334(-), 418(-)					
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	224-273	269(-)	2NO ₃	89,3	86,4	CuO 13,2	CuO 10,8
	274-433	357(-), 379(-)	2dmphen				
[Cu(dmphen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·H ₂ O	62-115	107(+)	3H ₂ O	6,6	6,8	CuO 14,5	CuO 16,3
	217-263	256(-)	NO ₃ + dmphen+tyr	77,2	81,9		
	263-480	311(-), 366(-), 442(-)					
[Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O	27-220	72(+)	3,5H ₂ O	6,8	6,6	CuO 8,5	CuO 6,1
	225-313	267(-)	2NO ₃ + 3nphen	86,4	87,4		
	315-506	433(-)					
[Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	67-154	131	3H ₂ O	9,2	9,5	CuO 13,6	CuO 12,4
	179-237	224	NO ₃ + nphen+tyr	79,9	78,1		
	238-329	305, 320					
	330-410	364					

(+):Endotermik;(-):Ekzotermik

4.5 Tek Kristal X-Işını Çalışmaları

Uygun tek kristali elde edilen $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ komplekslerin molekül yapıları, tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatıldı. Komplekslerin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapıları, Şekil 4.5-1-Şekil 4.5-2, Şekil 4.5-3 ve Şekil 4.5-5'de, $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3$ kompleksinin kristal yapıdaki istiflenmeleri ise, Şekil 4.5-4'de verildi.

4.5.1 $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi

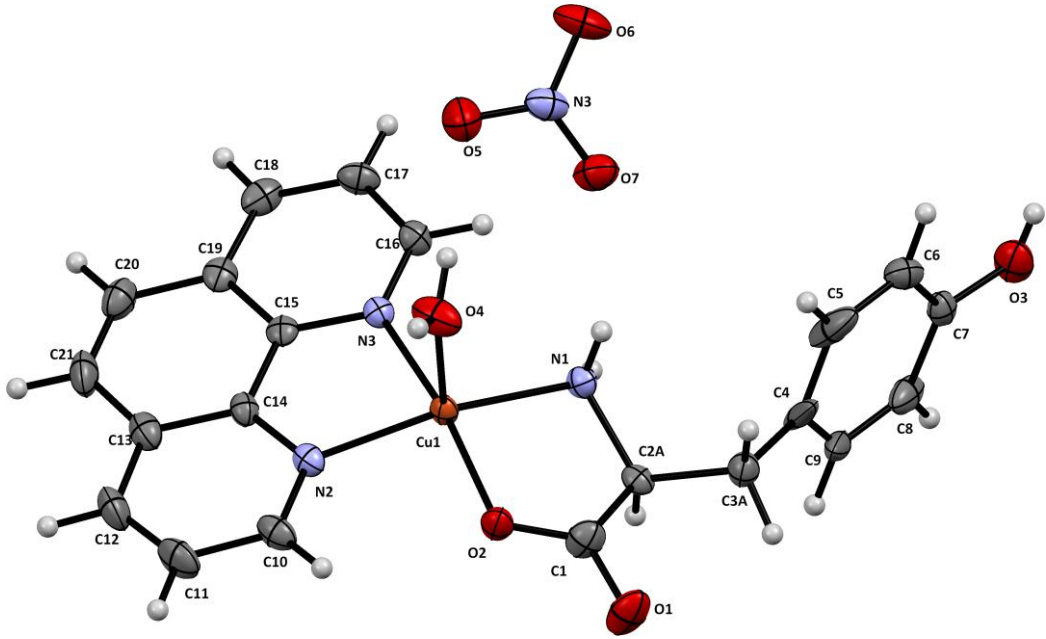
$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.5.1-1'de ve kristalografik veriler Çizelge 4.5.1-1'de verildi.

$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi $P2_1/c$ centrosymmetric uzay grubunda kristallendiği bulundu. Komplekste başlangıç maddesi olarak kiral L-tirozin kullanıldığı için normalde bu kompleksin kiral uzay grubunda kristallenmesi beklenmektedir. Fakat kristalografik çalışmada, kompleksin simetrik uzay grubunda ($P2_1/c$) kristallendiği bulundu. Bu sonuçlar bize, reaksiyon koşulları altında L-tirozin aminoasidinin rasemizasyona uğradığını gösterdi. Benzer durumlar, yani aminoasitlerin kompleksleşme reaksiyonlarında reaksiyon şartlarına bağlı olarak rasemizasyona uğraması durumu, daha önceki çalışmalarda L-histidin ve L-tirozin aminoasitleri içinde gözlenmiştir (Pradeep ve ark. 2006, Mekhatria ve ark. 2011).

$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'nin kristal yapısında, asimetric birim hücre, 1 tane Cu(II) atomu, 1 tane phenantrolin (phen) ligandı, 1 tane tirozin (tyr) ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat anyonu, 1 tane koordine su molekülü ve 2 tane kristal örgü su moleküllerinden oluşmuştur. 5 koordinasyonlu metal kompleksinin koordinasyon geometrileri Addison tau-descriptor (τ_5) parametre değeri ($\tau_5 = \beta - \alpha / 60$; ideal kare piramit geometri için $\tau_5 = 0$, ideal üçgen çift piramit geometri için $\tau_5 = 1$) ile belirlenmektedir (Addison ve ark. 1984). τ_5 değeri 0,08 ($\tau_5 = \beta - \alpha / 60 = (167,74 - 167,52) / 60 = 0,08$) olan

[Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksindeki Cu(II) merkez iyonu çok hafif bozulmuş kare piramit koordinasyon geometrisi gösterir.

[Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksi için seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.5.1-2 verildi. Kompleksin ekvatoryal bağ uzunlukları sırasıyla Cu1-N1=1,995(4) Å, Cu1-N2=2,000(4) Å, Cu1-N3=2,026(4) Å, Cu1-O2=1,934(3) Å'dir. Aksiyal bağ uzunlukları ise, Cu1-O4=2.187(4) Å'dir. Bu bağ uzunlukları, daha önce literatürde rapor edilen kare piramit geometriye sahip Cu(II) komplekslerinki ile örtüştüğü gözlemlendi (Zhang ve ark. 1996, Zhang ve ark. 1997, Sugimori ve ark. 1997, Ramakrishnan ve ark. 2009).



Şekil 4.5.1-1 [Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü su molekülleri yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.

Şekil 4.5.1-1'de kristal yapısı gösterilen komplekste, koordine tyr ligandının yapısında yer alan aromatik halka ile phen ligandının yapısında yer alan aromatik halkalar arasında molekül içi aromatik halka etkileşmesinin gözlemlenmediği bulundu.

[Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksindeki tyr ligandının aromatik halka pozisyonu, CuN₃O atomlarının oluşturduğu koordinasyon düzlemine yaklaşık olarak 83,75°'lik açı ile neredeyse dik konumdadır. Kompleksin yapısında yer alan N-H···O ve O-H···O hidrojen bağı etkileşimleri ve aromatik halkalar arasındaki $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri üç boyutlu ağ örgüsünün oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Çizelge 4.5.1-1 [Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait kristalografik veriler

Kristal parametreleri	[Cu(phen)(tyr)H ₂ O]NO ₃ ·2H ₂ O
Kimyasal formül	C ₂₁ H ₂₄ CuN ₄ O ₉
Formül ağırlığı (g.mol ⁻¹)	539.98
Sıcaklık (K)	120(2) K
Dalga boyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	monoklinik
Uzay grubu	P2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	9.3514(3)
<i>b</i> (Å)	25.5103(7)
<i>c</i> (Å)	10.8435(2)
α (°)	90
β (°)	119.426(2)
γ (°)	90
Kristal boyutları (mm)	0.17 x 0.20 x 0.45
<i>V</i> (Å ³)	2253.07(10)
<i>Z</i>	4
ρ_{calcd} (mg.m ⁻³)	1.592
μ (mm ⁻¹)	1.031
<i>F</i> (000)	1116
θ aralığı (°)	2.97 - 25.03
<i>h/k/l</i>	-11/8, -30/23, -12/12
Toplanan yansımalar	16849
Bağımsız yansımalar	3955
Absorpsiyon düzeltmesi	multi-scan
<i>T</i> _{min} and <i>T</i> _{max}	0.6518 and 0.8410
Goodness-of-fit on <i>F</i> ² (S)	1.341
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0568, <i>wR</i> ₂ = 0.1321
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> ₁ = 0.0583, <i>wR</i> ₂ = 0.1327
(Δρ) _{max} and (Δρ) _{min} (e.Å ⁻³)	0.418 and -0.476

Çizelge 4.5.1-2 [Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-N1	1.995(4)	Cu1-O2	1.934(3)
Cu1-N2	2.000(4)	Cu1-O4	2.187(4)
Cu1-N3	2.026(4)		
Bağ Açıları (°)			
O2-Cu1-N1	84.34 (15)	C2B-N1-Cu1	112.8 (5)
O2-Cu1-N2	92.04 (15)	C2A-N1-Cu1	106.9 (4)
N1-Cu1-N2	167.73 (16)	C10-N2-Cu1	128.3 (3)
O2-Cu1-N3	167.52 (15)	C14-N2-Cu1	112.7 (3)
N1-Cu1-N3	98.84 (15)	C16-N3-C15	118.5 (4)
N2-Cu1-N3	82.33 (15)	C16-N3-Cu1	130.2 (3)
O2-Cu1-O4	97.36 (15)	C1-O2-Cu1	116.6 (3)
N1-Cu1-O4	97.26 (16)		
N2-Cu1-O4	94.82 (15)		
N3-Cu1-O4	94.22 (15)		

Çizelge 4.5.1-3 [Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O1#4	0.871(10)	2.091(17)	2.933(5)	162.0
O8-H7...O5#3	0.823(10)	2.11(3)	2.868(6)	153.0
O8-H7...O6#3	0.823(10)	2.62(3)	3.376(6)	153.0
O3-H3...O1#1	0.817(10)	1.92(3)	2.692(6)	156.0
O3-H3...O2#1	0.817(10)	2.61(5)	3.283(5)	140.0
O9-H8...O3#5	0.821(10)	2.082(12)	2.903(6)	178.0
O9-H9...O6#2	0.820(10)	2.229(17)	3.040(6)	170.0
O9-H9...O7#2	0.820(10)	2.49(5)	3.133(6)	136.0
N1-H2...O7	0.871(10)	2.22(3)	3.009(5)	151.0
O4-H4...O8	0.819(10)	1.904(14)	2.712(5)	169.0
O4-H5...O5	0.817(10)	2.000(17)	2.799(6)	166.0
O8-H6...O9	0.825(10)	1.96(2)	2.771(6)	166.0

Simetri kodları: (#1) x-1, y, z-1; (#2) x+1, y, z+1; (#3) -x+1, -y, -z+1; (#4) x, -y+1/2, z-1/2; (#5) x+1, -y+1/2, z+3/2

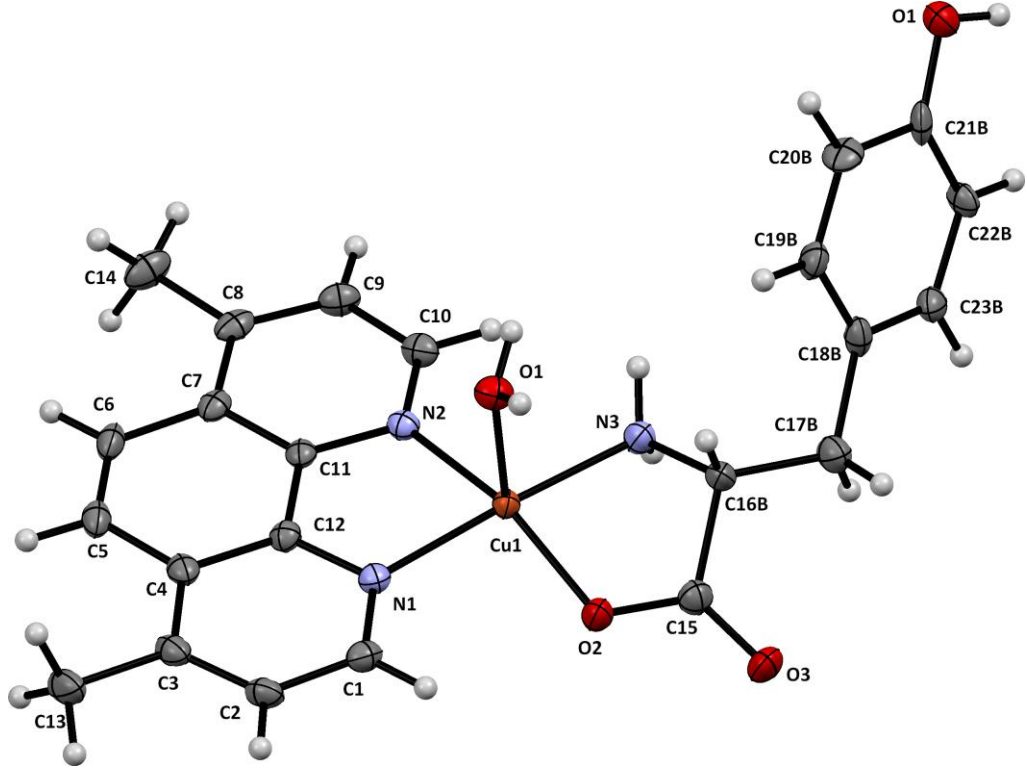
4.5.2 [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi

[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.5.2-1'de ve kristalografik veriler Çizelge 4.5.2-1'de verildi.

Çizelge 4.5.2-1'de görüldüğü gibi [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksinin P-1 centrosymmetric uzay grubunda kristallendiği bulundu. Ligant olarak kiral L-tirozin kullanıldığı için, kompleksin kiral uzay grubunda kristallenmesi beklenmektedir. Fakat kristalografik çalışmalar, kompleksin simetrik uzay grubunda (P-1) kristallendiğini gösterdi. Bu sonuçlar, kompleks oluşumu sırasında aminoasidin (L-tirozin) rasemizasyona uğradığını göstermektedir. Literatürde benzer durumlar, L-histidin ve L-Tirozin aminoasitleri içinde gözlenmiştir (Pradeep ve ark. 2006, Mekhatria ve ark. 2011).

[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]·NO₃·H₂O'nin kristal yapısında asimetric birim hücre, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin (dmphen) ligandı, bir tane tirozin (tyr) ligandı, 1 tane nitrat anyonu, 1 tane koordine su molekülü ve bir tane kristal örgü su moleküllerinden oluşmuştur. 5 koordinasyonlu metal komplekslerin koordinasyon geometrileri Addison tau-descriptor (τ_5) parametre değeri ($\tau_5 = \beta - \alpha/60$; ideal kare piramit geometri için $\tau_5 = 0$, ideal üçgen çift piramit geometri için $\tau_5 = 1$) ile belirlenmektedir (Addison ve ark. 1984). τ_5 değeri 0,25 olan ($\tau_5 = \beta - \alpha/60 = (176,60 - 161,57)/60 = 0,25$) [Cu(Tyr)(dmphen)H₂O]·NO₃·H₂O kompleksindeki merkez Cu(II) metal iyonu bozulmuş kare piramit geometriye sahiptir.

[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O için seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.5.2-2 ve Çizelge 4.5.2-3 verildi. Kompleksin ekvatoryal bağ uzunlukları, Cu1-N1=2,001(3) Å, Cu1-N2=2,010(3) Å, Cu1-N3=1,992(3) Å, Cu1-O2=1,940(3) Å'dur. Aksiyal bağ uzunlukları ise, Cu1-O1=2,52(3) Å'dur. Bu bağ uzunlukları daha önce literatürde de rapor edilen kare piramit geometriye sahip Cu(II) komplekslerinki ile örtüştüğü gözlenmiştir (Zhang ve ark. 1996, Zhang ve ark. 1997, Sugimori ve ark. 1997, Ramakrishnan ve ark. 2009).



Şekil 4.5.2-1 [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü suyu ve koordine olmayan nitrat anyonu yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.

Şekil 4.5.2-1’de kristal yapıları gösterilen komplekste koordine tyr ligandının yapısında yer alan aromatik halka ile dmphen ligandının yapısında yer alan aromatik halkalar arasında molekül içi aromatik halka etkileşmesinin gözlemlenmediği bulundu.

[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksindeki tyr ligandının aromatik halka pozisyonu, CuN₃O atomlarının oluşturduğu koordinasyon düzlemine yaklaşık olarak 64.61°’lik açı ile neredeyse dik konumdadır. Kompleksin yapısında yer alan N-H···O ve O-H···O hidrojen bağı etkileşimleri ve aromatik halkalar arasındaki $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri üç boyutlu ağ örgüsünün oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Çizelge 4.5.2-1 [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksine ait kristalografik veriler

Kristal parametreleri	[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O
Kimyasal formül	C ₂₃ H ₂₆ CuN ₄ O ₈
Formül ağırlığı (g.mol ⁻¹)	550.02
Sıcaklık (K)	120(2) K
Dalga boyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	triklinik
Uzay grubu	P -1
<i>a</i> (Å)	7.0084(2)
<i>b</i> (Å)	10.8038(3)
<i>c</i> (Å)	15.7613(4)
α(°)	103.3510(10)
β(°)	96.8410(10)
γ(°)	92.4440(10)
Kristal boyutları (mm)	0.03 x 0.05 x 0.12
<i>V</i> (Å ³)	1149.84(5)
<i>Z</i>	2
ρ _{calcd} (mg.m ⁻³)	1.589
μ (mm ⁻¹)	1.009
<i>F</i> (000)	570
θ aralığı (°)	1.34 - 27.50
<i>h/k/l</i>	-9/9, -14/14, -20/20
Toplanan yansımalar	39914
Bağımsız yansımalar	5264
Absorpsiyon düzeltmesi	multi-scan
<i>T</i> _{min} and <i>T</i> _{max}	0.8851 and 0.9742
Goodness-of-fit on <i>F</i> ² (S)	1.302
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0520, <i>wR</i> ₂ = 0.1247
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> ₁ = 0.0577, <i>wR</i> ₂ = 0.1267
(Δρ) _{max} and (Δρ) _{min} (e.Å ⁻³)	0.493 and -0.511

Çizelge 4.5.2-2 [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-O2	1.940(3)	Cu1-N3	1.992(3)
Cu1-N1	2.001(3)	Cu1-N2	2.010(3)
Cu1-O1			
Bağ Açıları (°)			
O2-Cu1-N3	84.95(12)	O2-Cu1-N1	93.25(12)
N3-Cu1-N1	176.61(14)	O2-Cu1-N2	161.56(12)
N3-Cu1-N2	99.02(13)	N1-Cu1-N2	81.81(12)
O2-Cu1-O1	102.64(11)	N3-Cu1-O1	92.45(12)
N1-Cu1-O1	90.75(11)	N2-Cu1-O1	95.21(11)
C15-O2-Cu1	114.6(2)	C1-N1-Cu1	128.5(3)
C12-N1-Cu1	113.2(2)	C10-N2-C11	117.3(3)
C10-N2-Cu1	129.9(3)	C11-N2-Cu1	112.8(2)
C16A-N3-Cu1	110.2(5)	C16B-N3-Cu1	102.8(5)
O2-Cu1-N3	84.95(12)	O2-Cu1-N1	93.25(12)

Çizelge 3.2.4.6.2-3 [Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları

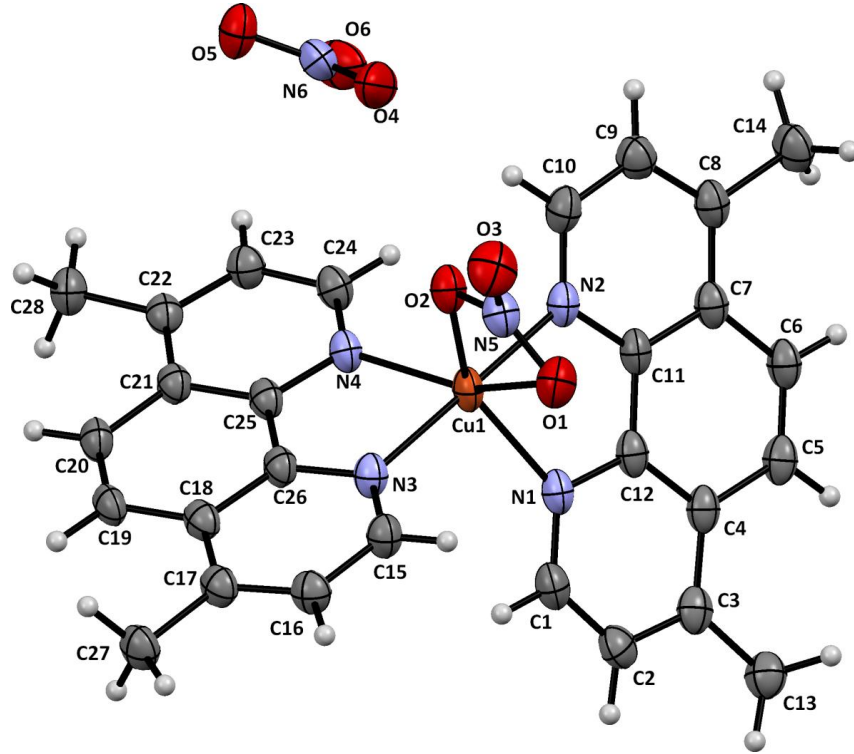
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O1-H1W...O4#2	0.844(19)	1.92(2)	2.750(4)	166.0
O1-H2W...O8#1	0.837(19)	1.94(2)	2.776(4)	176.0
O7-H3W...O8	0.832(19)	1.92(2)	2.742(4)	170.0
N3-H2N...O6	0.890(19)	2.22(2)	3.107(5)	179.0
N3-H2N...O4	0.890(19)	2.46(4)	3.057(5)	125.0
N3-H1N...O5#2	0.889(19)	2.34(2)	3.189(4)	160.0
O8-H4W...O3#3	0.848(19)	1.93(2)	2.773(4)	172.0
O8-H5W...O3#4	0.831(19)	1.95(2)	2.751(4)	161.0

Simetri kodları: (#1) x, y-1, z; (#2) x+1, y, z; (#3) x+1, y+1, z; (#4) -x+1, -y+1, -z

4.5.3 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.5.3-1'de ve kristal örgüdeki hidrojen bağları etkileşimleri Şekil 4.5.3-2'de gösterildi. Komplekse ait kristalografik veriler Çizelge 4.5.3-1'de verildi.

Moleküler yapısı Şekil 4.5.3-1'de gösterilen [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kristalinin triklinik P-1 sentrosimetrik uzay grubunda olduğu bulundu. Ayrıca bu kompleks için asimetrik birim hücrenin, 1 Cu(II) iyonu, 2 tane 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin (dmphen) ligandı, 1 tane koordine nitrat iyonu ve bir tane de koordine olmayan nitrat iyonundan oluştuğu bulundu.

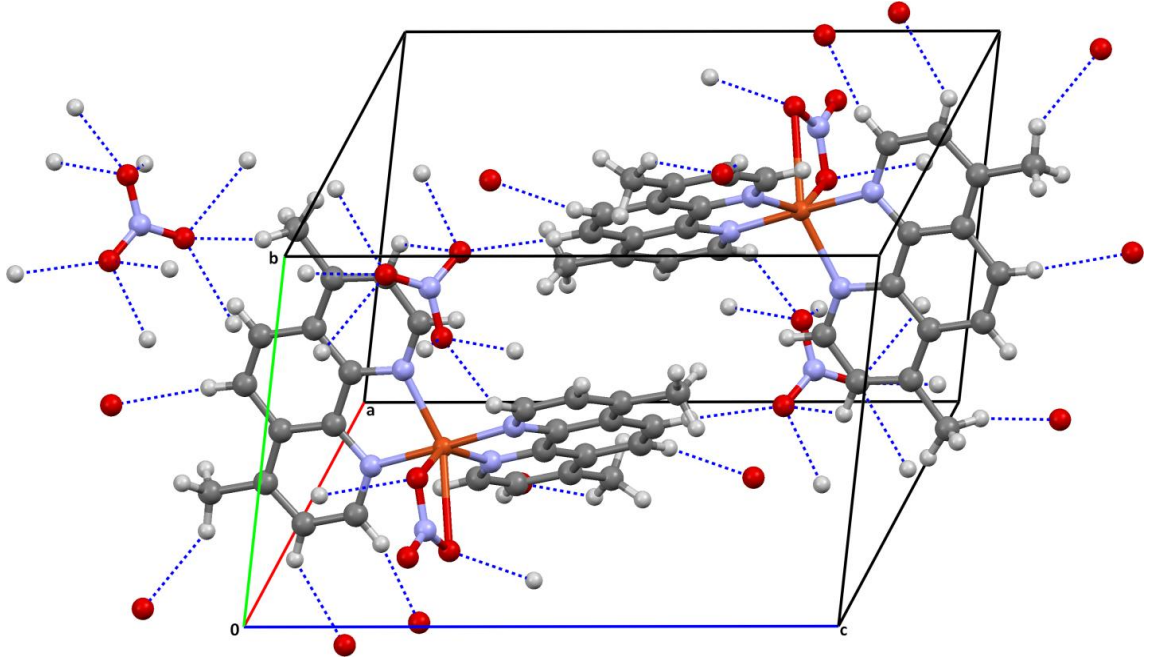


Şekil 4.5.3-1 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksindeki Cu(II) iyonuna 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin ligandından 4 tane azot atomu ve koordine nitrat iyonununun 2 tane oksijen atomu ile koordine olduğu gözlemlendi. Komplekste, koordine olan nitrat iyonundaki O1 oksijen atomunun Cu(II) iyonuna uzaklığı 2,678 Å olduğu belirlendi. İki 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin ligandı arasındaki dihedral açı 61,02(6)^o dir. [Cu(dmphen)₂(NO₃)]·NO₃ kompleksindeki merkez Cu(II) metal iyonu (4+1+1*) tipinde bozulmuş trigonal bipiramidal ile cis-bozulmuş oktahedral koordinasyon geometrileri arasında tanımlanabilir. Kompleksin geometrisi, daha önce literatürdeki benzer örneklerle de karşılaştırılabilir (Choudhury ve ark. 2009, Fitzgerald ve ark. 1985).

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]·NO₃ kompleksi için bulunan seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.5.3-2 ve Çizelge 4.5.3-3'te verildi. Bu kompleksin CuN₄O₂ koordinasyon küresinde, Cu-N bağ uzunluklarının 1,987(2)Å-2,037(2)Å arasında değiştiği, Cu-O2 bağ uzunluğu ise, 2,084(2) Å değerinde bulundu. Bu değerlerin normal sınırlar içerisinde. N-Cu-N bağ açıları, 80,29(10)^o den 178,42(10)^o e kadar değiştiği bulundu.

Kristal yapısında yer alan, yoğun CH...O etkileşimleri üç boyutlu ağ örgüsünün oluşmasına katkıda bulunmaktadır ve bu etkileşimler, Şekil 4.5.3-2'de gösterildi ve Çizelge 4.5.3-2 ve Çizelge 4.5.3-3'te verildi. Bu etkileşimlere ek olarak, aromatik halkalar arasındaki π-π etkileşimleri (en kısa π-π etkileşim uzaklığı= 2,835 Å), C-H...π etkileşimleri, (C13-H13B...Cg: $d_{H...Cg}=2,81$ Å, $d_{C...Cg}=3,418(3)$ Å ve $\theta=121^{\circ}$; C28-H28B...Cg6 : $d_{H...Cg}=2,75$ Å, $d_{C...Cg}=3,573(4)$ Å ve $\theta=143^{\circ}$, Cg5 ve Cg6 simgeleri, N2/C10/C9/C8/C7/C11 ve N3/C15/C16/C17/C18/C26 halkalarına ait ağırlık merkezlerini göstermektedir. θ , C-H...Cg'nin açısıdır ve N-O...π etkileşimleri (N5-O3...Cg4: $d_{O...Cg}=3,302(3)$ Å, $d_{N...Cg}=3,986(3)$ Å ve $\theta=115,2(2)^{\circ}$, N5-O3...Cg8: $d_{O...Cg}=3,302(3)$ Å, $d_{N...Cg} = 4,068(3)$ Å ve $\theta=120,4(2)^{\circ}$, Cg4 ve Cg8 N1/C1/C2/C3/C4/C12 ve C4/C5/C6/C7/C11/C12 halkalarına ait ağırlık merkezlerini göstermektedir, $\theta=N-O...Cg$ kristal yapısını sağlamlaştırmada katkıda bulunan açıdır.



Şekil 4.5.3-2 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksinin kristal örgüdeki hidrojen bağları etkileşimleri

Çizelge 4.5.3-1 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksine ait kristalografik veriler

Kristal parametreleri	[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃
Kimyasal formül	C ₂₈ H ₂₄ CuN ₆ O ₆
Formül ağırlığı (g.mol ⁻¹)	604.07
Sıcaklık (K)	120(2) K
Dalga boyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	triklinik
Uzay grubu	P -1
<i>a</i> (Å)	7.9667(2)
<i>b</i> (Å)	10.8253(3)
<i>c</i> (Å)	16.2247(4)
α(°)	71.190(2)
β(°)	86.528(2)
γ(°)	74.385(2)
Kristal boyutları (mm)	0.04 x 0.09 x 0.20
<i>V</i> (Å ³)	1275.11(6)
<i>Z</i>	2
ρ _{calcd} (mg.m ⁻³)	1.573

μ (mm ⁻¹)	0.914
$F(000)$	622
θ aralığı (°)	1.33 - 26.73
$h/k/l$	-10/10, -13/13, -20/20
Toplanan yansımalar	20924
Bağımsız yansımalar	5412
Absorpsiyon düzeltmesi	multi-scan
T_{\min} and T_{\max}	0.8383 and 0.9687
Goodness-of-fit on F^2 (S)	1.022
Final R indisleri [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1= 0.0489$, $wR_2= 0.1224$
R indisleri (tüm veriler)	$R_1= 0.0676$, $wR_2= 0.1339$
$(\Delta\rho)_{\max}$ and $(\Delta\rho)_{\min}$ (e.Å ⁻³)	1.224 and -0.333

Çizelge 4.5.3-2 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-N2	1.987(2)	Cu1-N3	1.998(3)
Cu1-N1	2.037(2)	Cu1-O2	2.084(2)
Cu1-N4	2.129(2)	Cu1-O1	2.678(2)
Bağ Açıları (°)			
N2-Cu1-N3	178.42(10)	N2-Cu1-N1	81.65(10)
N3-Cu1-N1	98.17(10)	N2-Cu1-O2	90.36(9)
N3-Cu1-O2	90.68(9)	N1-Cu1-O2	144.52(9)
N2-Cu1-N4	98.41(10)	N3-Cu1-N4	80.29(10)
N1-Cu1-N4	118.36(10)	O2-Cu1-N4	96.95(9)
N5-O2-Cu1	108.05(17)	C1-N1-Cu1	130.7(2)
O1- Cu1-O2	52.43(8)	O1-Cu1-N3	88.03(9)
O1- Cu1-N(1)	93.42(9)	O1- Cu1-N4	147.26(8)
O1- Cu1-N2	93.54(9)	C12-N1-Cu1	112.1(2)
C11-N2-Cu1	113.9(2)	C10-N2-Cu1	127.7(2)
C15-N3-Cu1	126.9(2)	C26-N3-Cu1	115.1(2)
C24-N4-Cu1	131.1(2)	C25-N4-Cu1	111.23(19)

Çizelge 4.5.3-3 [Cu(dmphe_n)₂(NO₃)]NO₃ kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları

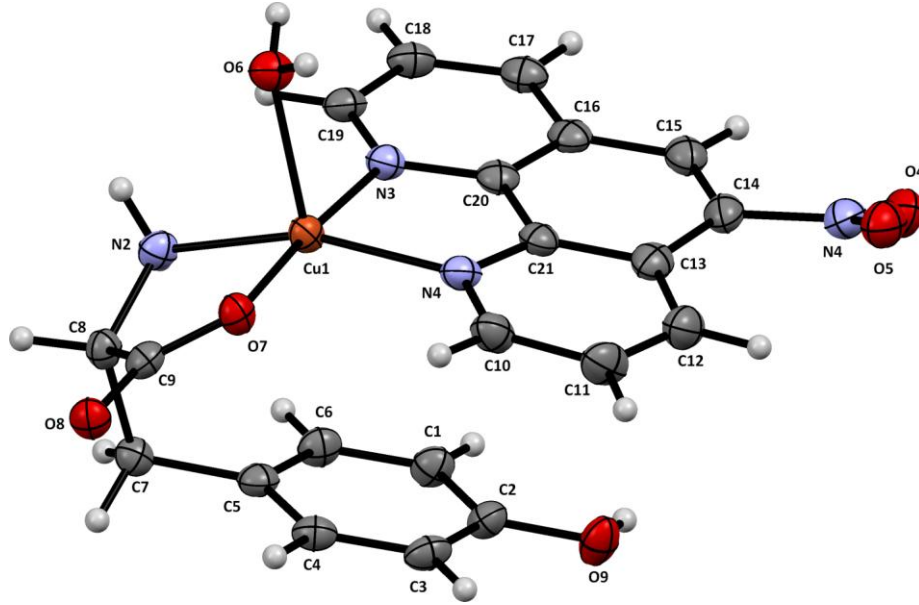
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C10-H10...O4	0.95	2.35	3.146(4)	141.4
C23-H23...O6	0.95	2.58	3.144(4)	118.2
C2-H2...O4#2	0.95	2.47	3.287(4)	143.6
C5-H5...O1#5	0.95	2.52	3.449(4)	165.0
C6-H6...O6#6	0.95	2.33	3.272(4)	169.2
C13-H13A...O4#2	0.98	2.45	3.263(4)	140.1
C15-H15...O6#1	0.95	2.52	3.331(4)	143.0
C16-H16...O5#1	0.95	2.48	3.127(4)	125.1
C19-H19...O2#3	0.95	2.52	3.325(3)	143.0
C27-H27A...O5#3	0.98	2.57	3.435(4)	147.0
C28-H28B...O5#4	0.98	2.43	3.385(4)	163.5
C13-H13B...Cg5#5	0.98	2.81	3.418(3)	121.0
C28-H28B...Cg6#7	0.98	2.75	3.573(4)	143.0

Simetri kodları: (#1) x, y-1, z; (#2) x+1, y-1, z; (#3) -x, -y+1, -z; (#4) -x, -y+2, -z; (#5) -x+1, -y, -z+1; (#6) -x+1, -y+1, -z+1; (#7) 1-x, 1-y, -z. Cg5 ve Cg6 simgeleri N2/C10/C9/C8/C7/C11 ve N3/C15/C16/C17/C18/C26 halkalarına ait ağırlık merkezlerini göstermektedir.

4.5.4 [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O Kompleksinin Tek Kristal X-Işını Yapı Analizi

[Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.5.4-1’de ve kristalografik veriler Çizelge 4.5.4-1’de verildi.

Tek kristal X-ışını kırınım analizi sonucunda, kompleksin 0,011 Flack parametresi değeri ile monoklinik P2₁ kiral uzay grubunda kristallendiğini bulundu. Flack parametresi (χ) değeri 0 ile 1 arasında değişen, tek kristal X-ışını kırınım analizi sonucu yapısı belirlenen kiral moleküllerin mutlak konfigürasyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Flack parametresi 0’a yakın olan kiral moleküller mutlak konfigürasyonu doğru olduğu kabul edilir. Bu çalışmada [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinin ise tek kristal X-ışını kırınım ölçümlerinden $\chi = 0,011$ değeri ile mutlak konfigürasyonunun doğru olarak belirlendi.



Şekil 4.5.4-1 [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinin tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan molekül yapısı. Kristal örgü suyu ve koordine olmayan nitrat anyonu yapıyı daha iyi göstermek için uzaklaştırılmıştır. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.

[Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinde asimetrik birim hücre, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane 5-nitro-1,10-phenanthroline (5-NO₂phen) ligandı, 1 tane L-tirozin (L-tyr) ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat anyonu, 1 tane metal iyonuna koordine su ve 1 tane kristal örgü suyundan oluştuğu bulundu. [Cu(nphen)(L-tyr) H₂O]NO₃·2H₂O kompleksindeki merkez Cu(II) metal iyonu, Addison parametresine göre, ($\tau_5 = \beta - \alpha / 60 = (175,53 - 158,68) / 60 = 0,28$) bozulmuş kare piramit koordinasyon geometrisi gösterdi.

[Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.5.4-2’de verildi. Ekvatoryal bağ uzunlukları [(Cu1-N2=1,993(2) Å, Cu1-N=2,003(2) Å, Cu1-N4=1,9928(18) Å, Cu1-O7=1,9521(17) Å] ve zayıf bağlı aksiyal bağ uzunlukları [Cu1-O6=2,2470(19)Å] daha önce literatürde de rapor edilen kare piramidal Cu(II) kompleksleri değerleriyle örtüştüğü bulundu (Zhang ve ark. 1996, Zhang ve ark. 1997, Sugimori ve ark. 1997, Ramakrishnan ve ark. 2009) .

Şekil 4.5.4-1 de gösterilen komplekste, koordine L-tyr ligandının yapısında yer alan aromatik halka ve 5-nitro-1,10-phenanthroline ligandının yapısında yer alan aromatik halkalar arasında molekül içi aromatik halka etkileşmesi gözlemlendi. L-tyr ligandının aromatik halkası ile CuN₃O atomlarının oluşturduğu koordinasyon düzlemi arasında 16,94°'lik açı ile neredeyse düzlemsel olduğu bulundu.

Çizelge 4.5.4-1 [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait kristalografik veriler

Kristal parametreleri	[Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O
Kimyasal formül	C ₂₁ H ₂₃ CuN ₅ O ₁₁
Formül ağırlığı (g.mol ⁻¹)	584.98
Sıcaklık (K)	120(2) K
Dalga boyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	monoklinik
Uzay grubu	P 2/1
<i>a</i> (Å)	8.9824(2)
<i>b</i> (Å)	13.2360(4)
<i>c</i> (Å)	10.5868(3)
α(°)	90
β(°)	113.3760
γ(°)	90
Kristal boyutları (mm)	0.11 x 0.17 x 0.20
<i>V</i> (Å ³)	1155.36(5)
<i>Z</i>	2
ρ _{calcd} (mg.m ⁻³)	1.682
μ (mm ⁻¹)	1.020
<i>F</i> (000)	602
θ aralığı (°)	2.10 - 25.05
<i>h/k/l</i>	-10/10, -15/15, -12/12
Toplanan yansımalar	16798
Bağımsız yansımalar	4069
Absorpsiyon düzeltmesi	multi-scan
<i>T</i> _{min} and <i>T</i> _{max}	0.8244 and 0.9005
Goodness-of-fit on <i>F</i> ² (S)	1.053
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0249, <i>wR</i> ₂ = 0.0650
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> ₁ = 0.0257, <i>wR</i> ₂ = 0.0654
(Δρ) _{max} and (Δρ) _{min} (e.Å ⁻³)	0.274 and -0.166

Çizelge 4.5.4-2 [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları (Å)			
Cu1-O7	1.9521(17)	Cu1-N4	1.9928(18)
Cu1-N2	1.993(2)	Cu1-N3	2.003(2)
Cu1-O6	2.2470(19)		
Bağ Açıları (°)			
O7-Cu1-N2	83.78(8)	O7-Cu1-N4	94.44(7)
O7-Cu1-N3	175.52(8)	N4-Cu1-N2	158.68(10)
N2-Cu1-N3	98.01(9)	N4-Cu1-N3	82.39(8)
N4-Cu1-O6	104.81(9)	O7-Cu1-O6	90.01(7)
N3-Cu1-O6	93.86(8)	N2-Cu1-O6	96.45(9)
C8-N2-Cu1	107.05(15)	C19-N3-Cu1	129.70(17)
C20-N3-Cu1	112.34(17)	C10-N4-C21	118.6(2)
C10-N4-Cu1	127.99(17)	C21-N4-Cu1	113.18(15)
C9-O7-Cu1	114.95(16)		

Kompleksin yapısında yer alan N-H···O ve O-H···O hidrojen bağı etkileşimleri (Çizelge 4.5.4-3) ve aromatik halkalar arasındaki $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri (en kısa $\pi\cdots\pi$ etkileşim uzaklığı=3,530Å) üç boyutlu ağ örgüsünün oluşmasına katkıda bulunmaktadır

Çizelge 4.5.4-3 [Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksine ait hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
N2-H1N···O5#1	0.887(19)	2.35(2)	3.067(3)	138.0
N2-H2N···O1	0.854(18)	2.226(19)	3.078(3)	175.0
N2-H2N···O3	0.854(18)	2.53(3)	3.140(3)	129.0
O6-H2W···O10#4	0.827(17)	1.893(17)	2.714(3)	172.0
O6-H1W···O9#5	0.802(17)	2.023(18)	2.821(3)	174.0
O11-H4W···O2#3	0.831(17)	2.018(17)	2.837(3)	168.0
O11-H4W···O3#3	0.831(17)	2.48(3)	3.037(3)	125.0
O11-H4W···N1#3	0.831(17)	2.57(2)	3.334(3)	153.0
O11-H3W···O8#4	0.834(17)	1.98(2)	2.750(3)	154.0
O10-H6W···O1	0.827(17)	2.024(18)	2.846(3)	173.0
O10-H5W···O8#2	0.806(17)	2.031(18)	2.830(3)	171.0
O9-H1O···O11#6	0.805(18)	1.83(2)	2.632(3)	171.0

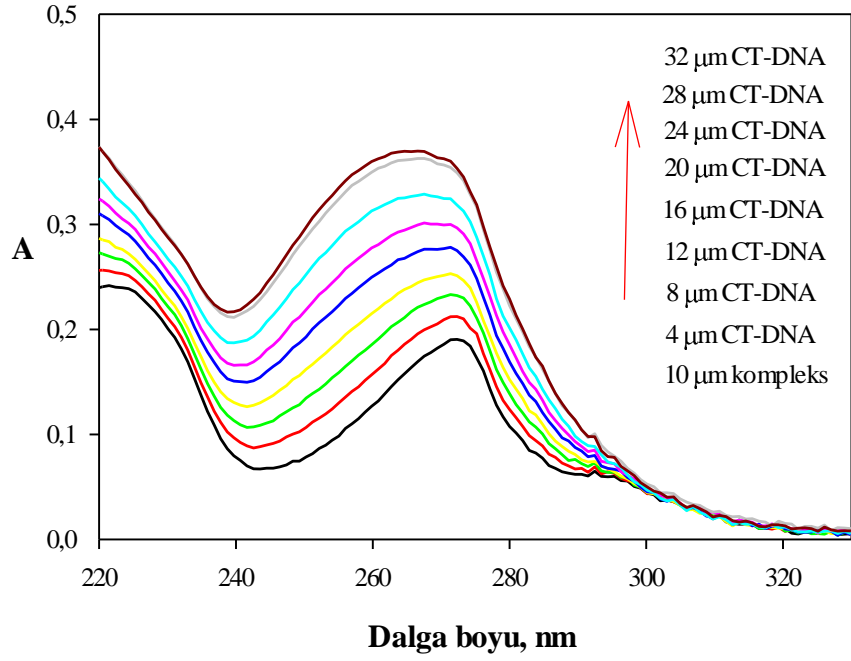
Simetri kodları: (#1) x-1, y, z-1; (#2) x+1, y, z; (#3) -x+1, y+1/2, -z; (#4) -x+1, y+1/2, -z+1; (#5) -x+1, y+1/2, -z+2; (#6) -x+2, y-1/2, -z+1.

4.6 Sentezlenen Komplekslerin CT-DNA ile Etkileşimlerinin Elektronik Absorbsiyon Spektroskopisi ile İncelenmesi

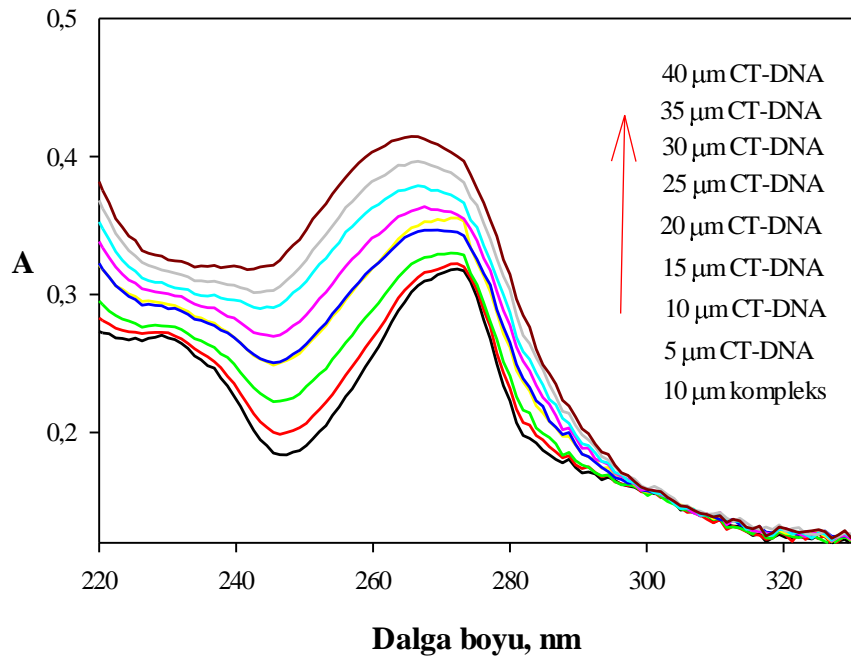
Cu(II) iyonunun diiminler ve L-amino asitler oluşturduğu ikili ve üçlü komplekslerin CT-DNA ile etkileşimlerini araştırmak için elektronik absorpsiyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde, önce kompleksin belli derişimde ($10\mu\text{M}$) çözeltisi hazırlandı ve hazırlanan kompleks çözeltisine DNA derişimi $0-50\mu\text{M}$ aralığında olacak şekilde, artan miktarlarda CT-DNA stok çözeltisinden ilave edildi. Kompleks çözeltisi ve farklı derişimlerde CT-DNA içeren kompleks+CT-DNA çözeltilerinin $220-400\text{ nm}$ dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Kompleksin üç farklı derişimi için aynı deney tekrarlandı. Her bir kompleks için alınan spektrumlar Şekil 4.6-1- Şekil 4.6-5’de gösterildi.

Şekil 4.6-1-Şekil 4.6-5’deki spektrumlar incelendiğinde, sadece kompleksleri içeren çözeltilerin spektrumlarında dalga maksimumları, $272-274\text{ nm}$ aralığında gözlemlendi. Kompleks çözeltisine artan miktarlarda CT-DNA stok çözeltisi ilave edildiğinde, absorpsiyon değerlerinde artma (hiperkromik etki) ve dalga maksimumu değerlerinde azalma (daha kısa dalga boyuna kayma-hipokromik etki) gözlemlendi. Absorpsiyon değerlerinde artma ve dalga maksimumu değerlerinde azalma, CT-DNA’nın komplekslere bağlandığını gösterdi.

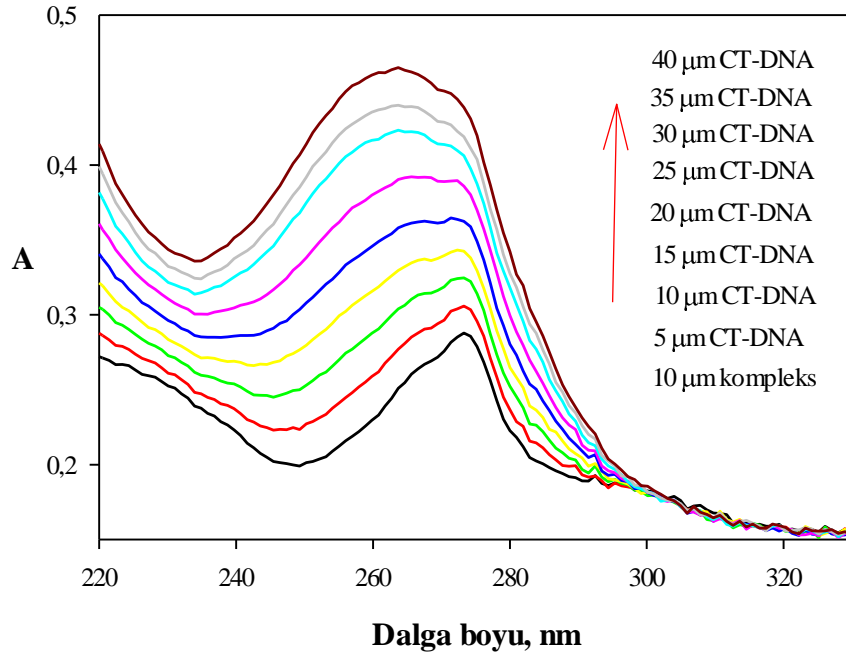
Kompleks içeren çözeltilerin CT-DNA çözeltisi ile titrasyonundan elde edilen spektroskopik veriler, McGhee-von Hippel (MvH) metodu uygulanarak (Bölüm 3.3), komplekslerin DNA’ya hangi kuvvetle bağlandığını gösteren bağlanma sabiti (K_b) değerleri hesaplandı. CT-DNA’nın komplekslere bağlanma sabiti değerleri Çizelge 4.6-1’de verildi.



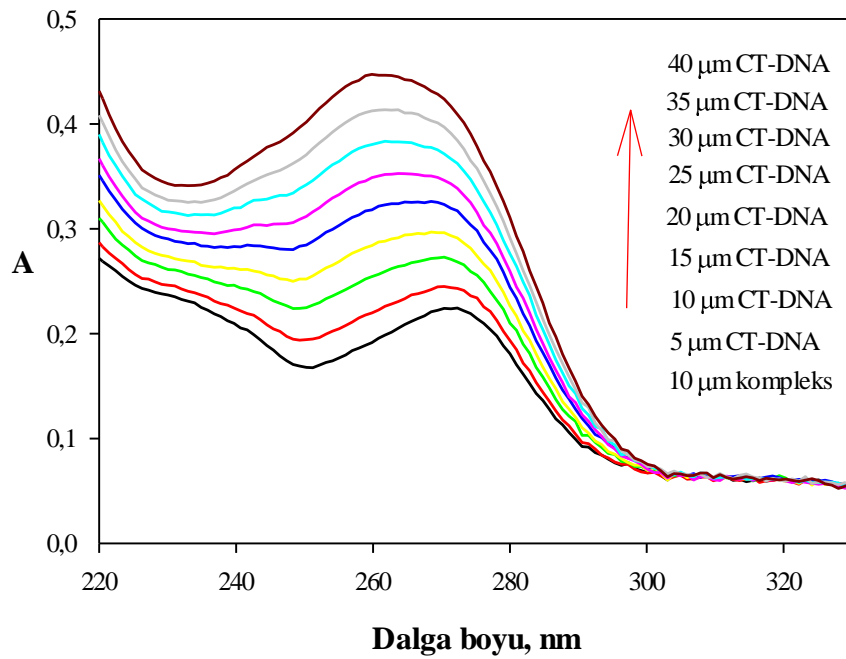
Şekil 4.6-1 [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları



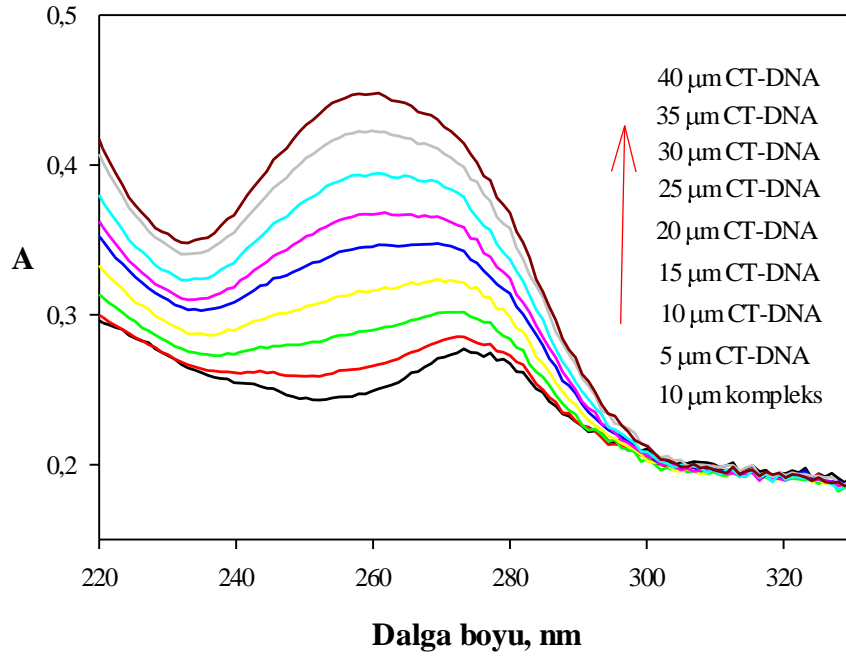
Şekil 4.6-2 [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.6-3 [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.6-4 [Cu(nphen)₃](NO₃)₂·3,5H₂O kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları



Şekil 4.6-5 $[\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksi ile CT-DNA etkileşimine ait absorpsiyon spektrumları

Çizelge 4.6-1'deki bağlanma sabiti değerlerine bakıldığında, bağlanma sabitlerinin $[\text{Cu}(\text{dmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 > [\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{nphen})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot 3,5 \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{nphen})(\text{L-tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sırasında değiştiği gözlemlendi. dmphen ve nphen'nin Cu(II) ile oluşturduğu ikili komplekslerin bağlanma sabitleri, onların L-tirozin ile oluşturdukları karışık ligant komplekslerinden daha büyük bulundu. İkili ve karışık ligant komplekslerinde bağlanma sabiti değerleri, diiminler bakımından $\text{dmphen} > \text{nphen} > \text{phen}$ sırasında bulundu.

Kompleks-CT-DNA etkileşimi elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile incelenirken spektrumlardaki absorbans değişimleri ve absorpsiyon piklerinin görüldüğü dalga boyundaki değişimler üzerinde duruldu. Bu bilgiler bize etkileşim türü hakkında bilgiler verdi. Komplekslerin absorbans şiddeti, artan DNA derişimi ile düzenli olarak artma (hiperkromik etki) gösterdi. Dalga boyları ise artan DNA derişimi ile daha kısa dalga boyuna kayma (hipsokromik etki) gösterdi (Rao ve ark. 2007). Bu durum komplekslerin CT-DNA ile elektrostatik etkileşim veya oluk bağlanma etkisi olduğunu gösterdi.

Çizelge 4.6-1 Sentezlenen komplekslerin bağlanma sabitleri, K_b

Kompleksler	λ_{mak} (nm)		K_b (M^{-1})
	Kompleks	Kompleks + CT-DNA	
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	272	267	$8,93 \cdot 10^3 \pm 0,09$
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	272	264	$8,86 \cdot 10^4 \pm 0,71$
[Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	273	264	$1,95 \cdot 10^4 \pm 1,20$
[Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O	272	261	$1,21 \cdot 10^4 \pm 0,06$
[Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	274	261	$1,17 \cdot 10^4 \pm 0,16$

Fenantrolin yapısının düzlemsel oluşu nedeniyle, DNA çift zincir yapısı ile etkileşmekte ve özellikle zincirin baz çiftleri arasına kısmi interkalasyon ya da minor oluk bağlanma etkileşimi yapması beklenir (Patra ve ark. 2009). [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O, Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O, [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃, [Cu(nphen)(L-tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O komplekslerinin CT-DNA ile etkileşimini gösteren elektronik absorpsiyon spektrumlarında absorpsiyonun artışı ile negatif yüklü olan DNA'nın dış yüzeyinde yer alan fosfat grupları ile elektrostatik etkileşime girerek bağlandığı yorumu yapılabilir.

4.7 Sentezlenen Komplekslerin Anti Kanser Aktivitelerinin Araştırılması

4.7.1 XTT Testi Sonuçları

Komplekslerin sitotoksosite ölçümleri, XTT testi ile yapıldı. XTT testi, hızlı ve hassas bir yöntem olduğu için kullanıldı. Sarı renkli bir tetrazolyum tuzu olan XTT, reaksiyon sonrası suda çözünebilen turuncu renkli bir formazan boyaya dönüştü ve elde edilen sonuçlar, 450-490 nm'de ELISA Reader'da değerlendirildi.

Çizelge 4.7-1 Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin IC₅₀ değerleri

Kompleksler	IC₅₀ (µM)
	A549 hücre hattı
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	4,15
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	1,05
[Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	1,24
[Cu(nphen) ₃](NO ₃) ₂ ·3,5H ₂ O	1,97
[Cu(nphen)(L-tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	2,64

Sentezlenen komplekslerin IC₅₀ değerleri, 1,0-4,2 µM aralığında bulundu. XTT testi sonuçlarından komplekslerin düşük derişimlerde etkili sitotoksik etki gösterdiği sonucuna varıldı.

BÖLÜM 5 TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 Cu(II) İyonunun Diiminler ve L-Amino Asitler ile Oluşturduğu Komplekslerinin Kararlılıklarının Değerlendirilmesi

5.1.1 İkili Kompleksler

Bu çalışmada, diimin ve L-amino asit ligandlarının protonasyon sabitleri ve Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili komplekslerinin kararlılık sabitleri potansiyometrik yöntem ve BEST bilgisayar programı kullanılarak belirlendi. Diimin (phen, dmphen ve nphen) ligandlarının protonasyon sabiti değerlerinin dmphen>phen>nphen sırasında değiştiği bulundu. Dmphen'nin 4,7- pozisyonlarında elektron salıcı metil grupları içermesi, onun bazlığını artırır ve protonu daha iyi bağlayabilir. Bunun bir sonucu olarak, dmphen'in protonasyon sabiti büyük olur. 5- pozisyonunda elektron çekici nitro grubu bulunduran nphen'in protonasyon sabiti, küçük bulundu. Bunun nedeni, fenantrolin halkasında bulunan nitro grubunun nphen'in bazlığını azaltmasıdır. L-amino asit (PHE, TYR, TRP) ligandlarının protonasyon sabiti değerlerinin ise TRP>TYR>PHE sırasında değiştiği bulundu. PHE, TYR ve TRP ligandlarının yapısında α -karbon atomuna bağlı bir tane –COOH grubu, bir tane –NH₂ grubu ve bir tane fenil halkası vardır. Ayrıca, TYR ligandında fenil halkasında bir –OH grubu ve TRP ligandında ise, fenil halkasında bir indol grubu vardır. Diiminlerde olduğu gibi, fenil halkasında elektron salıcı –OH grubu içeren TYR ve indol halkası içeren TRP ligandlarının protonasyon sabitleri yüksek bulundu.

(1:1) mol oranında Cu(II):diimin sistemlerinde, sulu çözeltide, MA ve MA(OH)⁺ komplekslerinin oluştuğu bulundu. Hesaplanan MA komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri, diimin ligandlarına göre, Cu(II):dmphen>Cu(II):phen>Cu(II):nphen şeklindedir. Diiminler iki azot atomu ile metal atomuna bağlanabilen iki uçlu ligandlardır. Cu(II):diimin ikili komplekslerinin kararlılıklarının ligandların protonasyon sabitleri ile karşılaştırıldığında yüksek bulunması, Cu(II) iyonuna diiminlerin iki azot atomu ile bağlanabildiklerini gösterdi.

(1:1) ve (1:2) mol oranlarında Cu(II):L-amino asit içeren çözeltilerde MB ve MB₂ kompleks türlerinin oluştuğu bulundu. L-amino asitlere göre, MB ve MB₂ komplekslerinin kararlılık sabiti sırası, Cu(II):TRP>Cu(II):TYR>Cu(II):PHE şeklinde olduğu görüldü. İkili komplekslerin kararlılık sabitlerinin yüksek bulunması, amino asitlerin karboksil grubunun oksijeni ve amin grubunun azotu ile Cu(II) iyonuna koordine olduğunu gösterdi. Bu çalışmada bulunan ikili komplekslerin kararlılık sabiti değerlerinin, literatür değerleri ile uyumlu olduğu görüldü.

5.1.2 Karışık Ligant Kompleksleri

(1:1:1) mol oranlarında Cu(II):diimin:L-amino asit sistemlerinde, potansiyometrik titrasyon sırasında açığa çıkan proton sayısı ve pH değerlerinde azalma, MAB kompleksinin oluştuğunu gösterdi. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri de BEST bilgisayar programı ile hesaplandı. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabiti sırası, diimin ligandlarına göre, Cu(II):dmphen:B>Cu(II):phen:B>Cu(II):nphen:B şeklindedir(B=amino asit). L-amino asit ligandlarına göre kararlılık sırası ise, Cu(II):A:TRP>Cu(II):A:TYR>Cu(II):A:PHE şeklinde bulundu(A=dimin). Karışık ligant kompleksleri için bulunan kararlılık sabiti değerleri sırası, ligandların protonasyon sabitleri sırası ve ikili komplekslerin kararlılık sabitleri sırası ile benzer bulundu.

Cu(II):diimin:L-amino asit sistemlerinin dağılım diyagramlarına bakıldığında, asidik pH'da(pH=2-3) MA türünde ikili kompleksin oluştuğu ve daha yüksek pH'larda(pH≈5) MAB türünde karışık ligant komplekslerinin oluştuğu görüldü.

Cu(II) iyonu ile ilişkili olarak MA kompleksine ikinci bir ligandın koordinasyon eğilimini karakterize eden bir büyüklük olan $\Delta\log K$ değerleri hesaplandı. Hesaplanan $\Delta\log K$ değerlerinin pozitif çıkması, ikincil ligant olan amino asitlerin Cu(II) iyonundan çok CuA^{2+} kompleksine daha iyi bağlandığını gösterdi.

5.2 Sentezlenen Komplekslerin Yapılarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada Cu(II) iyonu, diiminler ve amino asitleri içeren toplam 5 adet yeni ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlenerek, komplekslerin yapıları elementel, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, IR, termik ve tek kristal X-ışını analiz yöntemleri ile belirlendi.

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ ve [Cu(nphen)₃](NO₃)₂·3,5H₂O ikili kompleksleri, [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O, [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O, [Cu(nphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O karışık ligant kompleksleri kristal halde elde edildi. [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃, [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O, [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O ve [Cu(nphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O komplekslerinin kristalleri tek kristal X-ışını analizi için uygun bulundu ve bu yöntemle molekül yapıları belirlendi. Kristal halde elde edilen ancak X-ışını analizi ile yapısı aydınlatılamayan [Cu(nphen)₃](NO₃)₂·3,5H₂O kompleksin yapısı, elementel analiz ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmaya çalışılıp, uygun yapı önerildi.

[Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O ve [Cu(nphen)(L-tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O kompleksleri genel olarak monoklinik sistemde kristallenirken, [Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ ve [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O komplekslerinin ise, triklinik sistemde kristallendikleri belirlendi.

[Cu(phen)(tyr)H₂O]NO₃·2H₂O'nin kristal yapısında, asimetric birim hücre, 1 tane Cu(II) atomu, 1 tane phenantrolin (phen) ligandı, 1 tane tirozin (tyr) ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat anyonu, 1 tane koordine su molekülü ve 2 tane kristal örgü su moleküllerinden oluştuğu ve kompleksin koordinasyon geometrisinin bozulmuş kare piramit olduğu belirlendi.

[Cu(dmphen)(tyr)H₂O]NO₃·H₂O'nin kristal yapısında asimetric birim hücre, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin (dmphen) ligandı, bir tane tirozin (tyr) ligandı, 1 tane nitrat anyonu, 1 tane koordine su molekülü ve bir tane kristal örgü

su moleküllerinden oluştuğu ve kompleksin koordinasyon geometrisinin bozulmuş kare piramit olduğu belirlendi.

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃'nin kristal yapısında asimetric birim hücre, 1 Cu(II) iyonu, 2 tane 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin (dmphen) ligandı, 1 tane koordine nitrat iyonu ve bir tane de koordine olmayan nitrat iyonundan oluştuğu bulundu ve Cu(II) iyonuna 4,7-dimetil-1,10-phenantrolin ligandından 4 tane azot atomu ve koordine nitrat iyonununun 2 tane oksijen atomu ile koordine olduğu gözlemlendi.

[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ kompleksindeki merkez Cu(II) metal iyonu (4+1+1*) tipinde bozulmuş trigonal bipiramidal ile cis-bozulmuş oktahedral koordinasyon geometrileri arasında tanımlandı.

[Cu(nphen)(L-tyr)H₂O]NO₃·2H₂O kompleksinde asimetric birim hücre, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane 5-nitro-1,10-phenanthroline (5-NO₂phen) ligandı, 1 tane L-tirozin (L-tyr) ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat anyonu, 1 tane metal iyonuna koordine su ve 1 tane kristal örgü suyundan oluştuğu bulundu. 5 koordinasyonlu metal kompleksinin koordinasyon geometrisi bozulmuş kare piramit olarak bulundu.

Komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, 200-280 nm aralığında phen, dmphen, nphen, tyr ve phe ligantlarına ait yüksek şiddetli n→π* ve π→π* geçişlerine ait pikler ve 600-700 nm aralığında da komplekslerin düşük şiddetli d-d geçişlerine ait pikler görüldü.

Komplekslerin IR spektrumları incelenip karakteristik absorpsiyon bantları belirlenerek, komplekslerin yapılarıyla spektrumlar arasında ilişki kurulmaya çalışıldı.

Komplekslerin termik özellikleri TG, DTG ve DTA teknikleriyle incelenerek genel olarak değerlendirildiğinde; yapısında su bulunan komplekslerin yapılarından öncelikle suyun uzaklaştığı, ardından bir veya birkaç basamakta diimin ve amino asit ligantlarının uzaklaşması ile metal oksitlere dönüşümün gerçekleştiği belirlendi. Termik bozunmayla ilgili önerilen tüm bu ürünler, kütle hesabına dayandırıldı.

5.3 Kompleks-DNA Etkileşimlerinin ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi

Monokatyonik kompleksler, negatif yüklü DNA yapısında yer alan fosfat gruplarıyla elektrostatik etkileşim ve ayrıca komplekslerin yapısında yer alan amino asitlerdeki yan grupların(-OH,-NH) DNA çift sarmal yapısı ile H-bağı etkileşimi yapabileceği ve bu etkileşimler nedeniyle, güçlü hiperkromik etki gözleneceği literatürde belirtilmiştir (Yodoshi ve ark. 2007, Chikira ve ark. 2002). Rao ve arkadaşları, monokatyonik komplekslerin DNA'nın yapısındaki oluklara yerleşmesi ile dalga maksimumlarında azalma(maviye kayma), interkalasyon ile ise, dalga maksimumlarında artma(kırmızıya kayma) gözlenebileceğini belirtmişlerdir(Rao ve ark., 2007).

Şekil 4.6-1-Şekil 4.6-5'de ve Çizelge 4.6-1'de görüldüğü gibi Cu(II):diimin:L-amino asit komplekslerinin dalga boyu maksimumları 272-274 nm arasındadır. Ortama artan miktarda CT-DNA ilâve edildiğinde, kompleks+DNA içeren çözeltilerin spektrumlarında, maksimum dalga boyundaki absorpsiyonlarının arttığı(hiperkromik etki) ve absorpsiyon bandlarının maviye kaydığı(hipsokromik etki) gözlendi. Hiperkromik etkinin gözlenmesi, komplekslerin DNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını, hipsokromik etkinin gözlenmesi ise komplekslerin DNA'ya oluk bağlanma ile bağlandığını gösterdi. Ayrıca, komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabitleri(K_b) hesaplandı ve Cu(II):dmphen ikili kompleksinin K_b değeri, en büyük bulundu. Diğer komplekslerin K_b sırası ise, Cu(II):dmphen:TYR>Cu(II):nphen>Cu(II):nphen:TYR>Cu(II):phen:TYR şeklinde bulundu. İkili komplekslerin bağlanma sabitlerinin karışık ligant komplekslerinkinden daha büyük olduğu gözlendi.

Sentezlenen komplekslerin akciğer kanseri hücrelerine(A549) etkileri, *in vitro* ortamda araştırıldı. Bu araştırma yönteminde, sentezlenen komplekslerin farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltileri, akciğer kanseri hücresi ile muamele edildi. Kanser hücrelerininin %50'sini inhibe eden kompleks derişimleri, IC_{50} değerleri şeklinde verildi. IC_{50} değerleri, 1 μ M-4 μ M derişim aralığında bulundu. IC_{50} değerlerinin küçük derişimlerde olması, komplekslerin çok azının kanser hücrelerininin yarısını bloke ettiğini gösterdi. Tüm kompleksler için DNA'ya bağlanma sabiti değerleri ve IC_{50} değerleri birbirleriyle uyumlu bulundu.

KAYNAKLAR

Abdel-Rahman, L.H., Battaglia, L.P., Mahmoud, M.R. 1996. Synthesis, characterization and stability constant determination of L-phenylalanine ternary complexes of Cobalt(II), Nickel(II), Copper(II) with N-heterocyclic aromatic bases and X-ray crystal structure of aqua-1,10-phenanthroline-L-phenylalaninatocopper(II) Perchlorate Complex, *Polyhedron*, 15(2): 327-334.

Addison, A.W., Rao, T. N., Reedijk, J., Rijn, Jr V., Verschoor, G. C. 1984. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1349-1356.

Alessio, E., Macchi, M., Heath, S.L., Marzilli, L.G. 1997. Ordered supramolecular porphyrin arrays from a building block approach utilizing pyridylporphyrins and peripheral ruthenium complexes and identification of a new type of mixed-metal building block. *Inorganic Chemistry*, 36: 5614-5623.

Aydın, R. 1997. Doktora Tezi. Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bilim Dalı. Bursa.

Baes, C.F., Mesmer, R.E. 1986. The Hydrolysis of Cations. Inc. Interscience. New York. U.S.A. p. 241-246, p. 267-272.

Bandyopadhyay, S., Mukherjee, G.N., Drew, M.G.B. 2006. Equilibrium studies on mixed ligand complex formation of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with N-(2-hydroxybenzyl)-L-histidine(H₂hb-L-his) and typical N,N donor ligands: Crystal structure of [Ni(hb-L-his)(bipyridine)]·H₂O complex, *Inorganica Chimica Acta*, 359: 3243-3251.

Banks, C.V., Bystroff, R.I. 1959. Stability orders in transition metal-1,10-phenanthroline complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 81(23): 6153-6158.

Beck, M.T., Nagypal, I. 1990. Chemistry of Complex Equilibria. Halsted press, John Wiley&Sons. New York, U.S.A. 369.

Brandt, W.W., Gullstrom, D.K. 1952. studies on some ferrous complexes of substituted 1,10-phenanthrolines, *J. Am. Chem. Soc.*, 74(14): 3532-3535.

Brisbin, D.A., McBryde, W. A. E. 1963. The stability of metallic complexes of two dimethylphenanthrolines, *Canadian Journal of Chemistry*, 41: 1135-1141.

Bruker, S. 2005. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Bruker, S. 2008. APEX2 (Version 2011.4-1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Bozkurt, B., Selçuk, T., Fırat., 2004. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirmesi, *Toraks Dergisi*, Cilt, 5(3): 148-153.

Canel, E., Gültepe, A., Doğan, A., Kılıç, E. 2006. The determination of protonation constants of some amino acids and their esters by potentiometry in different media, *Journal of Solution Chemistry*, 35(1):5-19.

Chetana, P.R., Rao, R., Roy, M., Patra, A.K. 2009. New ternary copper(II) complexes of L-alanine and heterocyclic bases: DNA binding and oxidative DNA cleavage activity, *Inorganica Chimica Acta*, 362: 4692–4698.

Chikira M., Tomizawa Y., Fukita D., Sugizaki T., Sugawara N., Yamazaki T., Sasano A., Shindo H., Palaniandavar M., Antholine W.E. 2002. DNA-fiber EPR study of the orientation of Cu(II) complexes of 1,10-phenanthroline and its derivatives bound to DNA: Mono(Phenanthroline)-Copper(II) and its ternary complexes with amino acids. *J. Inorg. Biochem.*, 89(3-4):163-173.

Choudhury, S.R., Chen, C.Y., Seth, S., Kar, T., Lee, H. M., Colacio, E., Mukhopadhyay, S. 2009. Anion- π interaction stitching 2-D layers formed by self-assembly of cations of a mononuclear copper(II) complex: synthesis, crystal structure and magnetism of $[\text{Cu}(\text{OAc})(2,2'\text{-dypam})_2](\text{ClO}_4)$ [HOAc = acetic acid, 2,2'-dypam = 2,2'-dipyridylamine], *Journal of Coordination Chemistry*, 62(4): 540-541.

Condrate, R.A., Nakamoto, K. 1965. Infrared spectra and normal coordinate analysis of metal glycino complexes, *J. Chem. Phys.*, 42: 2590.

Correia, I., Marcão, S., Koci, K., Tomaz, I., Adão, P., Kiss, T., Jakusch, T., Avecilla, F., Pessoa, J.C. 2011. Vanadium(IV) and -(V) complexes of reduced schiff bases derived from aromatic *o*-hydroxyaldehydes and tyrosine derivatives, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 694–708.

Cotton, F.A., Wilkinson, G. 1988. Advanced Inorganic Chemistry. Wiley Interscience, New York, U.S.A. 955-971 p.

Cotton, F.A., Wilkinson, G. 1983. Advanced Inorganic Chemistry. Wiley Interscience, New York, U.S.A. 746-759 p.

Dallavalle, F., Folesani, G., Sabatini, A., Tegoni, M., Vacca A. 2001. Formation equilibria of ternary complexes of copper(II) with (*S*)-tryptophanhydroxamic acid and both D- and L-amino acids in aqueous solution, *Polyhedron*, 20: 103–109.

Demirelli, H., Köseoğlu, F. 2005. Equilibrium studies of schiff bases and their complexes with Cu(II), Ni(II) and Zn(II) derived from salicylaldehyde and some α -amino acids, *Journal of Solution Chemistry*, 34(5):561-577.

Dey, S., Mukherjee, T., Sarkar, S., Evans, H.S., Chattopadhyay, P. 2011. 5-Nitro-1,10-phenanthroline bis(N,N-dimethylformamide- κ 'O)bis(perchlorato) copper(II):

synthesis, structural characterization, and DNA-binding study, *Transition Met. Chem.*, 36:631–636.

Dimiza, F., Perdih, F., Tangoulis, V., Turel, I., Kessisoglou, D.P., Psomas, G. 2011. Mono- and bi-nuclear Copper(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and diclofenac: Structure, DNA and albumin-binding, *J. Inorg. Biochem.*, 105: 476-489.

Dimiza, F., Papadopoulos, V., Tangoulis, V., Psycharis, C.P., Raptopoulou, D.P., Kessisoglou, D.P., Psomas, G. 2010. Biological evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs-Cobalt(II) complexes, *Dalton Trans.*, 39: 4517-4528.

Dredge, K., Dalglish A.G. and Marriott, J.B. 2003. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 4: 667–674.

Etcheverry, S.B., Ferrer, E.G., Naso, L. 2007. Losartan and its interaction with copper(II): Biological effects, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15: 6418– 6424.

Eun-Jun, G., Xia, L., Qi-Tao, L. 2002. Study on electronic effect and aromatic ring stacking of Pd(II)-Aromatic Diamine-Aminoacid Ternary Complexes, *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*, 18(5): 442-446.

Fischer, B.E., Sigel, H. 1980. Ternary complexes in solution. 35. Intramolecular hydrophobic ligand-ligand interactions in mixed ligand complexes containing an aliphatic amino acid, *Journal of the American Chemical Society*, 102(9):2998-3008.

Fitzgerald, W., Hataway, B., Simmons, C. J. 1985. The crystal structure and electronic properties of the complexes acetatobis(1,10-phenanthroline)copper(II) perchlorate dihydrate, acetatobis(1,10-phenanthroline)copper(II) nitrate dihydrate, and acetatobis(1,10-phenanthroline)zinc(II) tetrafluoroborate dihydrate, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 141-149.

Frank, C.J.M., Veggel, V., Verboom, W., Reinhoudt, D.N. 1994. Metallomacrocycles: Supramolecular chemistry with hard and soft metal cations in action. *Chemical Reviews*, 94(2): 279-299.

Gharib, F., Nik, F.S. 2004. Ionic strength dependence of formation constants: complexation of dioxovanadium(V) with tyrosine, *J. Chem. Eng. Data*, 49: 271-275.

Harris, W.R., A.E. Martell. 1976. Aqueous complexes of Gallium(III). *Inorg. Chem.* 15(3): 713-720.

Harris, D.C. 1982. Analitik Kimya. (Tercüme Editörü: G. Somer) Gazi Büro Kitabevi, Ankara. s. 244-246, s. 297-319, s. 333-345.

Harvey, A. 2000. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products, *Drug Discovery Today*, 5: 294–300.

Herlinger, A.W., Wenhold, S.L., Long II, T.V. 1970. Infrared spectra of amino acids and their metal complexes. II. Geometrical isomerism in bis(amino acidato)copper(II) complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (22): 6474–6481.

Hiort, C., Lincoln, P., Norden, B. 1993. DNA Binding of Δ - and Δ -[Ru(phen)₂DPPZ]²⁺, *J. Am. Chem. Soc.*, 115: 3448-3454.

Jin, L., Yang, P. 1997. Synthesis and DNA binding studies of Co^{III} mixed-ligand complex containing dipyrido [3,2-a: 2',3'-c]phenazine and phen, *Polyhedron*, 16(19): 3395–3398.

Kholeif, S., Anderegg, G. 1997. Equilibrium studies of aspartame and some of its degradation products with hydrogen (I) and copper(II) under physiological conditions using potentiometric pH measurements, *Inorganica Chimica Acta*, 257: 225-230.

Kida, S. 1961. Investigation on mixed complexes. VI. General discussion on the formation of mixed complexes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 34(7): 962-968.

Kim, D. K., Baek, J. H., Kang, C. M. 2000. Apoptotic activity of ursolic acid may correlate with the inhibition of initiation of DNA replication, *International Journal of Cancer*, 87: 629-636.

Kochergina, L.A., Emel'yanov, A.V., Krutova, O. N. 2008. Temperature effect on the heats of Copper(II) ion complex formation with L-phenylalanine in aqueous solution, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 53(9)-1526–1530.

Köseoğlu, F., Kılıç, E., Doğan, A., 2000. Studies on protonation constants and solvation of α -amino acids in dioxan-water mixtures, *Analytical Biochemistry*, 277: 243-246.

Krishnamoorthy, C.R., Sunil, S., Ramalingam, K. 1985. The effect of ligand donor atoms on ternary complex stability, *Polyhedron*, 4(8): 1451-1456.

Kuhn, H. 1948. Elektronengasmodell Zur Quantitativen Deutung Der Lichtabsorption Von Organischen Farbstoffen I. *Helv. Chim. Acta*. 31: 1441-1445.

Kumar, D., Kapoor, I.P.S., Singh, G., Goel, N., Singh, U.P. 2012. Preparation, X-ray crystallography and thermolysis of transition metal nitrates of 2,2'-bipyridine (Part 63), *J. Therm. Anal. Calorim.*, 107: 325–334.

Lee, E.J., Shin, I., Kwon, S.K. 2003. Chemopreventive allylthiopyridazines inhibit invasion, migration and angiogenesis in hepatocarcinoma cells, *International Journal of Oncology*, 23: 1645–1650.

Lin, J., Qiu, X., Zheng, Y. 2007. catena-Poly[[[(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline- κ^2N,N')(formato- κO)-copper(II)]- μ -formato- $\kappa^2O:O'$] monohydrate]. *Acta Cryst.*, 63: 2559-2560.

- Liu, J., Zheng, W., Shi, S., Tan, C., Chen, J., Zheng, K., Ji L. 2008.** Synthesis, antitumor activity and structure–activity relationships of a series of Ru(II) Complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 102(2): 193-202.
- Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, Streek, J. 2006.** *Mercury*: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Cryst.* 39: 453-457.
- Manadevan, S., Palaniandavar, M. 1998.** Spectral and electrochemical behavior of Copper(II)-phenanthrolines bound to calf thymus DNA, *Inorg. Chem.*, 37: 3927-3934.
- Marinho, M.V., Marques, L.F., Diniz, R., Stumpf, H.O., Visentin, L.C., Yoshida, M.I., Machado, F.C., Lloret, F., Julve, M. 2012.** Solvothermal synthesis, crystal structure and magnetic properties of homometallic Co(II) and Cu(II) chains with double di(4-pyridyl)sulfide as bridges, *Polyhedron*, 45: 1–8.
- Martel, A.E., Smith, R.M. 1982.** Critical stability constants, plenum pres, New York, 5:254.
- Martell, A.E., Motekaitis, R.J. 1988.** The Determination and Use of Stability Constants. VCH Publishers Inc. New York. N. Y. U.S.A
- Martell, A.E., Hancock, R.D. 1996.** Metal Complexes in Aqueous solutions. Plenum Pres, New York and London.
- Martin, D.W., Granner, D.K. 1985.** 13 th. Edition Herpers Review of Biochemistry, Lange Medical Publications 14, 21.
- Mazumder, U. K., Gupta, M., Karki, S. S. 2005.** Synthesis and pharmacological activities of some mononuclear Ru(II) complexes, *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 5766–5773.
- McMasters, D.L, Schaap, W.B. 1958.** *Proc. Indian Acad. Sci.*, 67: 111.
- Mekhatria, D., Rigolet, S., Janiak, C., Simon-Masseron, A., Hasnaoui, M.A., Bengueddach, A. 2011.** A new inorganic–organic hybrid zinc phosphate prepared with L-histidine with an unusual stability in water, *Cryst. Growth Des.* 11(2): 396-404.
- Mohan, A., Yogi, D.S., Kumar, G.N., Mohan, M.S. 1993.** Influence of electronic, steric and stacking interactions in ternary Ni(II) and Cu(II) complexes containing 2,2',2''-terpyridine and a series of amino acids, *Indian Journal of Chemistry*, 32A: 785-788.
- Molchanov, A.S., Ledenkov, S. F. 2010.** Effect of a water–ethanol solvent on the stability of Copper(II) complexes with L-tyrosine, *Russian Journal of General Chemistry*, 80(2): 219–222.

- Murakami, T., Orihashi, Z., Kikuchi, Y., Igarashi, S., Yukawa, Y. 2000.** Stabilities of five-coordinate ternary copper(II) complexes containing 2,2'-dipicolylamine and amino acids and X-ray crystal structure of [Cu(dpa)(L-phe)]ClO₄ (dpa=2,2'-dipicolylamine, L-phe=L-phenylalaninate), *Inorganica Chimica Acta*, 303: 148–155.
- Nahar, N., Mona, N.P., Abser, M.N. 2011.** Electrochemical studies on complexation and speciation of copper(II) in ppb level with 1,10-phenanthroline in aqueous media, *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.*, 46(2): 219-224.
- Nasanen, M.S., Merilainen, P., Lukkari, S. 1962.** Stability of the Mixed Copper Complex of 1,2-diaminopropane and 5-sulphosalicylic acid in Aqueous Sodium Perchlorate Solutions, *Acta. Chem. Scand.*, 16: 2384-2388.
- Patra, A.K., Roy, S., Chakravarty, A.R. 2009.** Synthesis, crystal structures, DNA binding and cleavage activity of L-glutamine copper(II) complexes of heterocyclic bases, *Inorganica Chimica Acta*, 362: 1591–1599.
- Patra, A.K., Bhowmick, T., Roy, S., Ramakumar, S., Chakravarty, A.R. 2009.** Copper(II) complexes of L-arginine as netropsin mimics showing DNA cleavage activity in red light, *Inorganic Chemistry*, 48(7): 2932-2943.
- Petrucci, R.H., Harwood, W.S., Herring, F.G. 2002.** General Chemistry Principles and Modern Applications, 8th Edition, Prentice Hall, New Jersey.
- Pettit, L.D., Swash, L.M. 1982.** Formation constants of complexes of tyrosine, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 485-486.
- Pflaum, R.T., Brandt, W.W. 1954.** Metal-amine coordination compounds. I. Copper(II) complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 76(24): 6215–6219.
- Podsiadły, H., Karwecka, Z. 2009.** Complexes of vanadium(III) with aromatic amino acids and L-proline in aqueous solution, *Polyhedron*, 28: 1568–1572.
- Pradeep, C. P., Supriya, S., Zacharias, P. S., Das, S. K. 2006.** A tetra-nuclear copper(II) complex stabilizes an extended structure of a water nonamer: Synthesis and characterization of [Cu₄(C₅₄H₄₆N₄O₁₄)(OH)₂] \cdot 10H₂O, *Polyhedron*, 25(18): 3588-3592.
- Pyle A.M., Rehmann J.P., Meshoyrer R., Kumar C.V., Turro N.J. and Barton J.K. 1989.** Mixed-ligand complexes of Ruthenium(II): Factors governing binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (8): 3051-3058.
- Qin, G., Xue-Yi, L., Qing-Bin, L., Sheng-Rong, L., Xue-Dan, M., Xiao-Long, F. 2007.** Synthesis, characterization and SOD activities of IP-copper(II)-L-amino acid Complexes, *Chinese Journal of Chemistry*, 25: 791-796.
- Rao, R., Patra, A.K., Chetana, P.R. 2007.** DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-proline)copper(II) complexes of heterocyclic bases, *Polyhedron*, 26: 5331–5338.

Rao, R., Patra, A.K., Chetana, P.R. 2008. Synthesis, structure, DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-leucine/isoleucine) copper(II) complexes of heterocyclic bases, *Polyhedron*, 27: 1343-1352.

Ramakrishnan, S., Rajendiran, V., Palaniandavar, M., Periasamy, V.S., Srinag, B.S., Krishnamurthy, H., Akbarsha, M.A. 2009. Induction of cell death by ternary Copper(II) Complexes of L-tyrosine and diimines: role of coligands on DNA binding and cleavage and anticancer activity, *Inorg. Chem.*, 48: 1309-1322.

Reichmann, M.E., Rice, S.A., Thomas, C.A., Doty, P. 1954. a further examination of the molecular weight and size of desoxyribose nucleic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 76(11): 3047-3053.

Robertson, M., Feuerstein, B., Dave, C., 1979. The generality of methylglyoxal bis (guanyldiazide)-induced mitochondrial damage and dependence of this effect on cell proliferation, *Cancer Res.*, 39: 1919-1926.

Saito, Y., Takemoto, J., Hutchinson, B., Nakamoto, K. 1972. Infrared studies of coordination compounds containing low-oxidation-state metals. I. Tris(2,2'-bipyridine) and tris(1,10-phenanthroline) complexes, *Inorg. Chem.*, 11(9): 2003–2011.

Schwarzenbach, G., H. Flaschka. 1969. Complexometric titrations. Chausser Press., New York. U.S.A. p. 245-250, 252-258.

Shrivastava, H. Y., Kanthimathi, M., Nair, B. U. 2002. Copper(II) complex of a tridentate ligand: an artificial metalloprotease for bovine serum albumin, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1573: 149–155.

Sharma, V.S., Schubert, J. 1969. Catalytic activity of metal chelates and mixed-ligand complexes in the neutral pH region. I. Copper-imidazole, *J. Am. Chem. Soc.*, 91(23): 6291–6296.

Sheldrick, G. M. 2008. A short history of SHELX, *Acta Cryst.*, A64: 112–122.

Shriver, D., F., Atkins, P., W. 1999. Anorganik Kimya, 3. Baskı, Ankara Bilim Yayıncılık, 639 p.

Sigel, H. 1973. Metal Ions in Biological Systems vol:2, Mixed-ligand complexes, Marcel Dekker, Inc., Newyork.

Sigel, H., Huber, P.R., Pasternack, R.F. 1971. Ternary complexes in solution. X. The influence of size of the chelate rings on the stability of mixed- ligand Copper(II) complexes. *Inorg. Chem.* 10(10): 2226-2228.

Sigel, H., McCorm, D.B. 1970. The structure of the Copper(II)-L-Histidine 1:2 Kompleks in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* 93: 2041-2044.

Sigman, D.S., Mazumder, A., Perrin, D.M. 1993. Chemical nucleases, *Chem. Rev.*, 93(6): 2295–2316.

Silva, A.M., Merce, A.,L., Mangrich, A.S., Souto, C.A.T., Felcman, J. 2006. Potentiometric and spectroscopic study of mixed copper(II) complexes with amino acids and either adenosine 5' triphosphate or phosphocreatine, *Polyhedron*, 25: 1319-1326.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. 1992. Fundamentals of Analytical Chemistry. Saunders College Publishing, USA. 892 p.

Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. 1996. Fundamentals of Analytical Chemistry. Harcourt Brace College Publishers, USA. 868 p.

Skoog, D. A., Holler, F.J., Nieman, T. A. 1998. Principles of Instrumental Analysis, Harcourt Brace & Company, USA. 849 p.

Solans, X., Ruíz-Ramírez, L., Martínez, A., Gasque, L., Moreno-Esparza, R. 1993. Mixed chelate complexes. II. Structures of L-alaninato(aqua)(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)copper(II) nitrite monohydrate and aqua(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline)(glycinato)(nitrate)copper(II) monohydrate, *Acta Cryst.*, C49: 890-893.

Spek A. L. 2003. Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.*, 36: 7-13.

Şahin, Ç. 2009. Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bilim Dalı. Bursa.

Su, C., Tai, T., Wu, S., Wang, S., Liao, F. 1999. Spectroscopic and electronic properties of mixed ligand aminoacidocopper(II) complexes molecular structure of [Cu(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline)(L-phenylalaninato)](ClO₄). *Polyhedron*. 18: 2361–2368.

Subramanian, P. S., Suresh, E., Dastidar, P., Waghmode, S., Srinivas, D. 2001. Conformational isomerism and weak molecular and magnetic interactions in ternary Copper(II) complexes of [Cu(AA)L'ⁿ]ClO₄·H₂O, where AA = L-Phenylalanine and L-Histidine, L' = 1,10-phenanthroline and 2,2-bipyridine, and n = 1 or 1.5: Synthesis, single-crystal X-ray structures, and magnetic resonance investigations, *Inorg. Chem.*, 40: 4291-4301.

Sugimori, T., Masuda, H., Ohata, N., Koiwai, K., Odani, A., Yamauchi, O. 1997. Structural dependence of aromatic ring stacking and related weak interactions in ternary amino acid-Copper(II) complexes and its biological implication, *Inorg. Chem.*, 36: 576-583.

Tunali, N., K. and Özkar, S. 1999. Anorganik Kimya , 4.Baskı.Gazi Kitabevi, 579.

Ün R. 1984. Organik Kimya İstanbul (II).Basım, 330 p.

Williams, D.R. 1971. The Metals of Life, Chapter 4, First Published, The Camolet Pres Ltd. London and Southampton.

Watters, J.I. 1959. A method of investigating complex equilibria in mixtures of ligands using the glass electrode: Copper(II) ion in mixtures of oxalate ion and ethylenediamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 81(7): 1560–1563.

Watters, J.I., DeWitt, R. 1960. The complexes of Nickel(II) ion in aqueous solutions containing oxalate ion and ethylenediamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 82(6): 1333–1339.

Wu, F., Lukinus, A., Bergstrom, M., Eriksson, B., Watnabe, Y and Langstrom, B. 1999. A Mechanism behind the antitumour effect of 6-diazo-5-oxo- L-norluicine (DON) : Distrupction of mitochondria, *Pergamon*, 35(7): 1155-1161.

Xiao-hua, Z., Xue-yi, L.E., La-sheng, L., Shi, C. 2005. Synthesis, characterization, crystal structure and stability of a ternary Cu(II) complex with 1, 10-phenanthroline and L-valinate, *Chem. Res. Chinese U.*, 21(1): 119-122.

Yajima, T.,Takamido, R., Shimazaki, Y.,Odani, A.,Nakabayashi, Y., Yamauchi, O. 2000. π - π Stacking assisted binding of aromatic amino acids by copper(II)–aromatic diimine complexes. Effects of ring substituents on ternary complex stability, *Dalton Trans.*, 3: 299-307.

Yamauchi, O., Odani, A. 1985. Structure-stability relationship in ternary Copper(II) complexes involving aromatic amines and tyrosine or related amino acids. intramolecular aromatic ring stacking and its regulation through tyrosine phosphorylation, *J. Am. Chem. Soc.*, 107: 5938-5945.

Yamauchi, O., Odani, A., Masuda, H. 1992. Weak interaction in metal complexes of amino acids with a phosphorylated side chain. Conversion of a aromatic ring stacking to electrostatic bonding by tyrosine phosphorylation, *Inorganica Chimica Acta*, 198-200: 749-761.

Yang, Z., Wang, Y., Yang, G. 2011. Copper (II) complex of 1,10-phenanthroline and L-tyrosine with DNA oxidative cleavage activity in the gallic acid, *Biometals*: 24:737-745.

Yasuda, M., Sone, K., Yamasaki, K. 1956. Stability of zinc and cadmium complexes with some methyl derivatives of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine, *Journal of the American Chemical Society*, 60:1667-1668.

Yıldız, A., Genç, Ö., Bektaş, S. 1997. Enstrümantal Analiz Yöntemleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara. s. 309-312.

Yodoshi, M., Odoko, M., Okabe, N. 2007. Structures and DNA-binding and cleavage properties of ternary Copper(II) complexes of glycine with phenanthroline, bipyridine, and bipyridylamine, *Chem. Pharm. Bull.*, 55(6): 853-860.

Yogi, D.S., Venkataiah, P., Mohan, M.S. 1994. Equilibrium studies on ternary Cu(II) complexes containing tripolyphosphate, pyrophosphate or adenosine-5'-triphosphate and series of secondary ligands, *Indian Journal of Chemistry*, 33A: 407-411.

Zhang, F., Odani, A., Masuda, H., Yamauchi, O. 1996. Structures and stabilities of ternary Copper(II) complexes with 3,5-diiodo-L-tyrosinate. Weak interactions involving iodo groups, *Inorg. Chem.* 35(24):7148-7155.

Zhang, F., Yajima, T., Masuda, H., Odani, A., Yamauchi, O. 1997. Weak interactions in ternary Copper(II) complexes with iodotyrosinates. Biological significance of the iodines in thyroid hormones. *Inorg. Chem.* 36(25): 5777-5784.

Zhang, F., Yajima, T., Odani, A., Yamauchi, O. 1998. Electrostatic ligand-ligand interactions in ternary Copper(II) complexes with 3,5-diiodo-L-tyrosine and polar amino acids, *Inorganica Chimica Acta*, 278: 136-142.

Zhang, H. G, Wang, J, Yang X. 2004. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin, *Oncogene*, 23: 2009.

<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Cu/radii.html>-(Erişim tarihi : 2012).

<http://www.msxlab.org/forum/kimya/304428-amino-asitlertrozin.html#ixzz2Ea79k24b>-(Erişim tarihi:2012).

EKLER

EK-1 Amino Asitlerin Protonlanma Sabitleri (logK)

Ligandlar	Protonlanma Sabitleri			Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
	log K ₁	log K ₂	log K ₃			
L-Fenilalanin	8,73	2,12	-	-	35°C, 0,2M KNO ₃	Yogi ve ark., 1994
	8,80	2,76	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Eun-Jun ve ark. 2002
	9,20	2,43	-	BEST	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Köseoğlu ve ark., 2000
	9,11	2,23	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve ark., 2005
	9,08	2,18	-	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M KCl	Dallavalle ve ark., 2001
	8,77	2,16	-	SUPERQUAD	37°C, 0,15 M NaCl	Kholeif ve ark., 1997
	9,34	2,34	-	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Podsiadly ve ark., 2009
	9,12	2,21	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
L-Trozin	9,90	9,18	2,52	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark., 1992
	10,14	9,03	1,88	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Pettit ve ark., 1982
	-	9,05	2,68	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Silva ve ark., 2006
	-	8,94	2,22	-	35°C, 0,2 M KNO ₃	Yogi ve ark., 1994
	-	8,51	2,58	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Eun-Jun ve ark. 2002
	10,86	9,64	2,81	BEST	25°C, 0,1 M NaCl	Canel ve ark., 2006
	10,04	8,99	2,17	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve ark., 2005
	9,61	6,40	2,05	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Zhang ve ark., 1998
	-	9,05	2,10	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Gharib ve ark., 2004
	-	8,91	1,95		25°C, 0,3 M NaClO ₄	
	-	9,04	1,97		25°C, 0,5 M NaClO ₄	
	-	9,25	2,11		25°C, 0,7 M NaClO ₄	
	-	9,55	2,54		25°C, 1,0 M NaClO ₄	
	10,96	8,60	2,25	PSEQUAD	25°C, 0,2 M KCl	Correia ve ark., 2011
-	9,54	2,29	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Podsiadly ve ark., 2009	
10,22	9,05	2,20	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada	
L-Triptofan	10,50	2,60	-	BEST	25°C, 0,1 M NaCl	Canel ve ark., 2006
	9,34	2,31	-	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M KCl	Dallavalle ve ark., 2001
	9,65	2,52	-	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Podsiadly ve ark., 2009
	9,32	2,43	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-2 Diiminlerin Protonlanma Sabitleri (log K)

Ligandlar	Protonlanma Sabitleri		Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
	log K ₁	log K ₂			
phen	4,77	1,95	-	35°C, 0,1 M KNO ₃	Krishnamoorthy ve ark. 1985
	5,10	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Eun-Jun ve ark. 2002
	4,96	1,90	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
	4,77	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
	4,96	-	-	-	Brandt ve ark. 1952
	4,95	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Fischer ve ark. 1980
	4,93	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	4,93	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yasuda ve ark. 1956
	5,03	1,73	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
dmphen	5,95	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	5,95	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yasuda ve ark. 1956
	5,89	0,61	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
nphen	3,57	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
	3,57	-	-	-	Brandt ve ark. 1952
	3,33	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
	3,22	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-3 Cu(II):Phen Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (logβ)

logβ _{ML}	logβ _{ML2}	logβ _{ML3}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
7,20	-	-	-	35°C, 0,1 M KNO ₃	Krishnamoorthy ve ark. 1985
9,14	-	-	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
9,33	15,10	20,50	-	30°C, 0,01 M NaNO ₃	Nahar ve ark. 2011
9,08	15,80	21,00	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Martel ve ark. 1982
9,16	16,10	-	-	25°C, 0,5 M NaNO ₃	
6,3	12,45	17,95	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
9,25	16,00	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Fischer ve ark. 1980
6,88	-	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-4 Cu(II):Dmphen Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (log β)

log β_{ML}	log β_{ML2}	log β_{ML3}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
8,76	16,02	21,99	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
7,57			BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-5 Cu(II):Nphen Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (log β)

log β_{ML}	log β_{ML2}	log β_{ML3}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
7,80	-	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
8,00	13,47	17,67	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
4,90			BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-6 Cu(II):L-Trozin Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (log β)

log β_{ML}	log β_{MLH}	log β_{ML2}	log β_{ML2H}	log β_{MLH2}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
10,22	17,62	15,22	25,13	34,64	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark., 1992
10,64	17,99	15,36	25,47	34,90	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Pettit ve ark., 1982
7,87	-	-	-	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Silva ve ark., 2006
7,96	-	15,00	-	-	-	35°C, 0,2M KNO ₃	Yogi ve ark., 1994
7,72	-	-	-	-	SCOGS	35°C, 0,2M KNO ₃	Mohan ve ark., 1993
7,80	-	14,91	-	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve ark., 2005
-	17,94	-	25,51	34,95	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Zhang ve ark., 1998
7,73	-	14,91	-	-	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Molchanov ve ark., 2010
7,80	-	14,50	-	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-7 Cu(II):L-Fenilalanin Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (log β)

log β_{ML}	log β_{MLH}	log β_{ML2}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
7,64	-	14,33	-	35°C, 0,2M KNO ₃	Yogi ve ark., 1994
7,64	-	-	SCOGS	35°C, 0,2M KNO ₃	Mohan ve ark., 1993
7,85	-	14,65	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve ark., 2005
7,81	-	15,90	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M KCl	Dallavalle ve ark., 2001
8,55	-	14,51	-	15°C, 0,5 M KNO ₃	Kochergina ve ark., 2008
8,40	-	14,49	-	25°C, 0,5 M KNO ₃	
8,20	-	14,45	-	35°C, 0,5 M KNO ₃	
7,66	9,81	14,31	SUPERQUAD	37°C, 0,15 M NaCl	Kholeif ve ark., 1997
7,58	-	14,25	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-8 Cu(II):L-Triptofan Koordinasyon Türlerinin Kararlılık Sabitleri (log β)

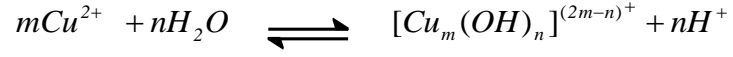
log β_{ML}	log β_{MLH}	log β_{ML2}	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
7,96	-	-	SCOGS	35°C, 0,2M KNO ₃	Mohan ve ark., 1993
7,96	-	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK-9 Cu(II) Metal İyonun Amino Asitler ve Diiminler ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Oluşum Sabitleri (log β)

Kompleks	log β_{MLA}	log β_{MLAH}	$\Delta\log K$	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynak
Cu:Tyr:ATP	13,08	18,16	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Silva ve ark., 2006
Cu:Tyr:PCr	16,06	22,77	-			
Cu:phen:CMP	11,80	-	-	-	35°C, 0,1 M KNO ₃	Krishnamoorthy ve ark. 1985

Cu:PP:Phe	15,26	-	-1,08		35°C, 0,2M KNO ₃	Yogi ve ark., 1994
Cu:PP:Tyr	15,48	-	-1,18			
Cu:PP:phen	8,79	-	+0,10			
Cu:TTP:Phe	13,98	-	-1,60			
Cu:TTP:Tyr	14,43	-	-1,47			
Cu:TTP:phen	8,26	-	+0,32			
Cu:ATP:Phe	12,92	-	-0,68			
Cu:ATP:Tyr	13,20	-	-0,72			
Cu:ATP:phen	6,53	-	+0,77			
Cu:terpy:Phe	12,65	-	-2,64	SCOGS	35°C, 0,2M KNO ₃	Mohan ve ark., 1993
Cu:terpy:Try	12,90	-	-2,54			
Cu:terpy:Trp	13,23	-	-2,69			
Cu:bpy:Phe	15,48	-	+0,20			
Cu:bpy:HTry	15,94	-	+0,50			
Cu:bpy:Trp	16,88	-	+0,96			
Cu:phen:hb-L-His	24,44	-	-0,14	-	25°C, 0,1 M NaNO ₃	Bandyopadhyay ve ark. 2006
Cu ₂ :phen:(hb-L-His) ₂	27,46	-	-			
Cu:phen:Val	15,58	-	-	-	NaClO ₄	Xiao-hua ve ark. 2005
Cu:phen:Phe	17,57	-	+0,64	MINIQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark., 1985
Cu:phen:Try		28,00	+1,05			
Cu:phen:Trp	18,65	-	+1,30			
Cu:nphen:Phe	13,40	-	+ 0,92	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Cu:nphen:Try	13,82	-	+ 1,12			
Cu:nphen:Trp	15,20	-	+ 2,31			
Cu:phen:Phe	16,33	-	+ 1,87			
Cu:phen:Try	16,70	-	+ 2,02			
Cu:phen:Trp	17,16	-	+ 2,32			
Cu:dmphen:Phe	16,51	-	+ 1,36			
Cu:dmphen:Try	16,99	-	+ 1,62			
Cu:dmphen:Trp	17,69	-	+ 2,16			

Ek-10 Cu (II) İyonunun Hidroliz Dengelerine Ait Literatürdeki Sabitleri



Sıcaklık ve İyonik Ortam	m=1, n=1 ($\beta_{1,1}$)	m=2, n=2 ($\beta_{2,2}$)	Araştırmacı
T= 18°C Sey. Cu(NO ₃) ₂	-8.0	-10.95	Pedersen, 1943
T= 25°C, I = 3M NaClO ₄		-10.6	Berecki-Biedermann, 1956
T= 15-42°C I= 0 ^b	< -8	(-3833/T)+2.497	Perrin, 1960
T= 25°C, I = 0,1M KNO ₃	(-7.34)	-10.6	Achenza, 1964
I = 0	(-7.6)	-10.8	Mahapatra ve ark. 1967
T= 25°C, I = 3M LiClO ₄ (dioksan-su)	(-7.60)	-10.95	Ohtaki, 1968
T= 25°C, I = 3M NaClO ₄	(-7.22)	-10.75	Kakihana ve ark. 1970
T= 25°C, I = 3M NaClO ₄ (D ₂ O)	(-7.71)	-11.46	Kakihana ve ark. 1970

(Kaynak : Baes ve Mesmer 1986)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Duygu İNCİ
Doğum Yeri ve Tarihi : BURSA/15.03.1986
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Osmangazi Malcılar Lisesi (YDA)
Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl :
İletişim (e-posta) : kmydyg@gmail.com

Yayınlar

Aydın, R., İnci, D. 2012. Potentiometric and Spectrophotometric Studies of the Complexation of Lanthanum(III) with Adrenaline, Noradrenaline, and Dopamine, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 57(3): 967-973.

Bildiriler

İnci, D., Aydın, R. 2011. Lantan(III) İyonunun Katekolaminler İle Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılıklarının Belirlenmesi. III. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 19-22 Mayıs 2011, Çanakkale.

İnci, D., Aydın, R. 2012. Potentiometric and Spectrophotometric Study On Complexation Of Copper(II) With 1,10-Phenanthroline and L-3,4-Dihydroxyphenylalanine, 3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences, 13-15 Eylül 2012, Bursa.

İnci D., Aydın R. 2012. Stabilities Of Binary and Ternary Complexes Formed Of Cu(II) Ion With L-Tyrosine And Polypyridyl Bases, 3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences, 13-15 Eylül 2012, Bursa.

İnci D., Aydın R., Mutlu H., Zorlu Y. 2012. Synthesis and Characterization Of Copper(II) Polypyridyl Complexes Containing L-Tyrosine, 3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences, 13-15 Eylül 2012, Bursa.

İnci D., Aydın R., Çinkılıç N., Mutlu H. 2012. Copper(II) Complexes Containing L-Tyrosine and Polypyridyl Bases: Dna-Binding Properties and Cytotoxicities, 3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences, 13-15 Eylül 2012, Bursa.

Mutlu, H., İnci D., Pazarlı, N., İrez, G., Aydın R. 2012. Equilibrium Study on the Interaction of Cu(II) with (1E)-1-(2-Etyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinazoline-2-yl) Ethanone Oxime, 3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences, 13-15 Eylül 2012, Bursa.