



**BAKIR(II) VE PALLADYUM(II) İYONLARININ
FENANTROLİN TÜREVLERİ VE AMİNO ASİTLER İLE
OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN
ETKİLEŞİMLERİNİN VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu İNCİ



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAKIR(II) VE PALLADYUM(II) İYONLARININ FENANTROLİN
TÜREVLERİ VE AMİNO ASİTLER İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN ETKİLEŞİMLERİNİN VE
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu İNCİ

Prof. Dr. Rahmiye AYDIN
(Danışman)

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA-2018

TEZ ONAYI

Duygu İNCİ tarafından hazırlanan “Bakır(II) ve Palladyum(II) İyonlarının Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitler ile Oluşturduğu Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA/Protein Etkileşimlerinin ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

Başkan: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN
Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Anorganik Kimya Bilim Dalı



Üye: Prof. Dr. Birgül ZÜMREOĞLU KARAN
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi
Anorganik Kimya Bilim Dalı



Üye: Prof. Dr. Nilgün ATAÜNAL ANCIN
Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi
Anorganik Kimya Bilim Dalı



Üye: Prof. Dr. Vahide SAVCI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Bilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Bilgen OSMAN
Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Biyokimya Bilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

4.../3.../2018

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.**

..../..../2018

Duygu İNCİ

İmza

ÖZET

Doktora Tezi

BAKIR(II) VE PALLADYUM(II) İYONLARININ FENANTROLİN TÜREVLERİ VE AMİNO ASİTLER İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN ETKİLEŞİMLERİNİN VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Duygu İNCİ

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

Bu çalışmada, metal iyonu olarak bakır(II) ve palladyum(II) iyonları, fenantrolin türevi olarak 1,10-fenantrolin (phen), 4-metil-1,10-fenantrolin (4-mphen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen) ve pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin (py-phen), amino asit olarak ise glisin (gly) ve L-tirozin (L-tyr) seçildi. Sulu çözelti çalışmalarında, bakır(II) ve palladyum(II) iyonlarının seçilen ligantlar ile oluşturduğu komplekslere ait denge tepkimeleri 25°C, 0,1 M KCl ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile araştırıldı. Ligantların protonlanma sabitleri ile bakır(II) ve palladyum(II) komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı. Çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPE bilgisayar programı kullanılarak belirlendi. Sentez çalışmalarında, seçilen ligantların bakır(II) ve palladyum(II) iyonları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, IR, ESI-MS ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemleri, Pd(II) komplekslerinin yapıları ise ilave olarak ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleri ile aydınlatıldı. Biyolojik aktivite çalışmalarında, komplekslerin buzağı timüsü DNA'sı (CT-DNA) ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforez teknikleri kullanılarak incelendi. Komplekslerin sığır serum albümini (BSA) ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon ve floresans (senkronize floresans, floresans rezonans enerji transferi (FRET), iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3-D) floresans) spektroskopisi teknikleri kullanılarak araştırıldı ve BSA sönümlenme mekanizması bulundu. Sentezlenen komplekslerin DPPH radikal süpürme ve H₂O₂ radikali yakalama aktiviteleri standart olarak kullanılan askorbik asit, trolox ve BHT ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Komplekslerin antikanser aktiviteleri ise meme, akciğer ve kolon kanseri hücre hatları ile sağlıklı insan bronşiyal epitel hücre hattında *cis*-Platin ile karşılaştırmalı olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: Bakır(II), palladyum(II), fenantrolin ve türevleri, glisin, tirozin, potansiyometri, CT-DNA, BSA, antioksidan aktivite, sitotoksosite.

2018, xxi + 334 sayfa.

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, DNA/PROTEIN INTERACTIONS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF COPPER(II) AND PALLADIUM(II) IONS COMPLEXES WITH PHENANTHROLINE DERIVATIVES AND AMINO ACIDS

Duygu İNCİ

Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied
Sciences Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Rahmiye AYDIN

In this study, copper(II) and palladium(II) as a metal ion, 1,10-phenanthroline (phen), 4-methyl-1,10-phenanthroline (4-mphen), 5-methyl-1,10-phenanthroline (5-mphen), 4,7-di methyl-1,10-phenanthroline (dmphen), 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline (tmphen) ve pyrazino[2,3-f][1,10]phenanthroline (py-phen) as a phenanthroline derivative and glycine (gly) and tyrosine (tyr) as an amino acid were chosen. In aqueous solution studies, the equilibrium reactions of complexes formed by copper(II) and palladium(II) ions with selected ligands were investigated by potentiometric method at 25°C, 0,1 M KCl and 0,1 M KNO₃ ionic medium. The protonation constants of the ligands and the stability constants of the copper(II) and palladium(II) complexes were calculated using the BEST computer program. The distribution of the species formed in the solution was determined using SPE computer program. In the synthesis studies, binary and mixed ligand complexes formed by copper(II) and palladium(II) ions of the selected ligands were synthesized. The structures of the synthesized complexes were elucidated by elemental analysis, electronic absorption spectroscopy, IR, ESI-MS and X-ray single crystal diffraction methods, and the structures of Pd (II) complexes were additionally investigated by ¹H NMR and ¹³C NMR techniques. In biological activity studies, interactions of the complexes with calf thymus DNA (CT-DNA) were studied using electronic absorption and fluorescence spectroscopy, thermal denaturation and agarose gel electrophoresis techniques. Interactions of the complexes with bovine serum albumin (BSA) were investigated using electronic absorption and fluorescence (synchronized fluorescence, fluorescence resonance energy transfer (FRET), two-dimensional (2D) and three-dimensional (3-D) fluorescence) spectroscopy techniques and BSA quenching mechanism was found. DPPH radical scavenging and H₂O₂ radical scavenging activities of the synthesized complexes were investigated in comparison with standard ascorbic acid, trolox and BHT. Anticancer activities of the complexes were determined in comparison with *cis*-Platin in the breast, lung and colon cancer cell lines with healthy human bronchial epithelial cell line.

Key words: Copper(II), palladium(II), phenanthroline derivatives, glycine, tyrosine, potentiometry, CT- DNA, BSA, antioxidant activity, cytotoxicity.

2018, xxi + 334 pages.

ÖNSÖZ VE/VEYA TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım sırasında bilgisi, desteği ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, bana güvenen ve hevesle çalıştığım doktora tezini bitirme mutluluğunu yaşatan değerli danışman hocam Prof. Dr. Rahmiye AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Her zaman desteği ve dostluğunu hissettiğim Pelin ŞENEL ve Sirem KİRAZ'a teşekkür ederim. Sentezlenen komplekslerin tek kristal X-ışını kırınım analizlerini yapan Gebze Teknik Üniversitesi'nden Doç. Dr. Yunus ZORLU'ya ve Sinop Üniversitesi'nden Doç. Dr. Onur ŞAHİN'e, komplekslerin sitotoksiste ölçümlerinin yapılmasında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ, Doç. Dr. Özgür VATAN ve doktora öğrencisi Huzeyfe HURİYET'e, komplekslerin floresans ölçümlerini yapabilmek için floresans spektrometresini kullanmamı sağlayan çok değerli hocam Sami AYDIN ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Bölümü'ne ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi tezim sırasında da en büyük desteği ve anlayışı gördüğüm canım annem Gülten İNCİ ve değerli babam Ruhi İNCİ'ye, canım kardeşim Elif İNCİ ve ablam Şerife ERTEN'e ve candan öte minik yeğenlerim Zeynep ve Cem'e en samimi ve içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmalarım sırasında maddi desteği için Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: KUAP(F)-2012/76, OUAP(F)-2015/16 ve HDP(F)-2016/22) teşekkür ederim.

2013-2015 yılları arasında Türk Eğitim Vakfı (TEV) Doktora Bursu ile maddi destek sağlayan TEV yönetimine, çalışanlarına ve bağış yapan tüm hayırseverlere çok teşekkür ederim.

2015-2018 yılları arasında 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Bursu ile maddi destek sağlayan, bilimin ve bilim insanının destekçisi TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığına (BİDEB) teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım bursların manevi motivasyonu ve bilinci o kadar yüksek oldu ki, umarım ben de ileride birçok insanın yüreğine dokunacak işler yapabilir, öğrencilere burs imkanı sağlayan ve katkıda bulunan bağışçılardan biri olabilirim. Son olarak, yapmış olduğum doktora tez çalışmasının, konuya ilgi duyan herkese ve ülkeme faydalı olmasını temenni ederim.

Duygu İNCİ

.... / / 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Amino Asitler.....	3
2.1.1. Nötral Amino Asitler	4
2.1.1.1. Yan Zincirinde Alifatik Grubu Taşıyan Amino Asitler	4
2.1.1.2. Yan Zincirinde Hidroksil Grubu Taşıyan Amino Asitler	5
2.1.1.3. Yan Zincirinde Tiyoil Grubu Taşıyan Amino Asitler	5
2.1.1.4. Yan Zincirinde Aromatik Grup Taşıyan Amino Asitler	6
2.1.2. Asidik Amino Asitler	6
2.1.3. Bazik Amino Asitler	7
2.2. 21. ve 22. Amino Asit	8
2.3. Amino Asitlerin Genel Özellikleri	8
2.4. Amino Asitlerin Ligant Olarak Davranışı	9
2.5. Proteinler	10
2.5.1. Birincil (Primer) Yapı	10
2.5.2. İkincil (Sekonder) Yapı.....	11
2.5.3. Üçüncül (Tersiyer) Yapı	12
2.5.4. Dördüncül (Kuarterner) Yapı.....	14
2.6. Bovin Serum Albümin (BSA).....	15
2.7. Protein-Kompleks Etkileşimlerinin Araştırılması.....	18
2.8. Nükleik Asitler	25
2.8.1. DNA Yapısı ve Özellikleri.....	26
2.8.2. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşim Türleri	30
2.8.2.1. Kovalent Bağlanma	30
2.8.2.2. Elektrostatik Bağlanma	31
2.8.2.3. İnterkalasyon	32
2.8.2.4. Major Oluk ve Minor Oluk Bağlanma	33
2.8.3. DNA-Kompleks Etkileşimlerinin Araştırılması.....	34
2.8.3.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları	34
2.8.3.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları	36
2.8.3.2.1. Etidyum Bromür (EB) ve Hoechst 33258 ile Yer Değiştirme	36
2.8.3.3. Termal Denatürasyon Çalışmaları.....	37
2.8.3.4. Agaroz Jel Elektroforez	37
2.9. Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları	38
2.10. Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri	39
2.11. Çalışmada Kapsamında Seçilen Metal İyonları	43
2.11.1. Bakır (Cu)	43
2.11.2. Cu(II) İyonunun Sulu Çözeltide Kararlılığı	44
2.11.3. Palladyum (Pd).....	45

2.11.4. Pd(II) İyonunun Sulu Çözeltide Kararlılığı.....	46
2.12. Antikanser Aktivite	49
2.12.1. Kanser Kemoterapisi.....	49
2.12.2. Antikanser Aktivite Gösterebilen Metal Kompleksleri.....	50
2.13. Antioksidan Aktivite	52
2.14. Çalışmada Kapsamında Seçilen Ligandlar ve Önemi.....	53
2.14.1. L-Tirozin ve Glisin.....	53
2.14.2. 1,10-fenantrolin ve Türevleri	54
2.15. Literatür Araştırması	55
2.15.1. Cu(II) ve Pd(II) İyonlarının Amino Asitler ve Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık Sabitleri.	55
2.15.2. Cu(II) ve Pd(II) İyonlarının Amino Asitler ve Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapıları ve Antikanser Aktiviteleri	71
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	79
3.1. Materyaller	79
3.2. Yöntem.....	80
3.3. Tez Kapsamında Kullanılan Ligandlar	82
3.4. Potansiyometrik Yöntem ile Ligantların Protonlanma Sabitleri ile Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	83
3.4.1. Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	83
3.4.1.1. Standart Potasyum Hidroksit Çözeltisi	83
3.4.1.2. Potasyum Klorür Çözeltisi	83
3.4.1.3. Potasyum Nitrat Çözeltisi	83
3.4.1.4. Hidroklorik Asit Çözeltisi	83
3.4.1.5. Nitrik Asit Çözeltisi	83
3.4.1.6. Cu(II) Stok Çözeltisi	83
3.4.1.7. Pd(II) Stok Çözeltisi	84
3.4.1.7.1. Fenantrolin Türevleri ve Kloro Ligandlı Pd(II) Komplekslerinin Sentezi	84
3.4.1.7.2. Fenantrolin Türevli $[Pd(N-N)(H_2O)_2]^{2+}$ Akua Kompleksinin Hazırlanması ..	84
3.4.2. Deneysel Yöntemler Ve Kullanılan Aletler	85
3.4.2.1. Potansiyometri	85
3.4.2.2. Kombine Cam Elektrot	87
3.4.2.3. Hidrojen İyonu Derişiminin Belirlenmesi.....	88
3.4.2.4. Potansiyometrik Sistem.....	89
3.4.2.5. Titrasyon Hücresinin Kalibrasyonu	89
3.4.2.6. Titrasyon Hücresinde Gerçekleştirilen Deneyler	90
3.4.2.7. BEST Bilgisayar Programı	91
3.4.2.8. SPE Bilgisayar Programı	92
3.5. Komplekslerin Sentezi	93
3.5.1. (1:2) mol Oranında Fenantrolin Türevli Cu(II) Komplekslerinin Sentezi	93
3.5.2. (1:1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitleri İçeren Cu(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi	94
3.5.3. (1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevli Pd(II) Nitrat Komplekslerinin Sentezi ..	95
3.5.4. (1:2) mol Oranında Fenantrolin Türevli Pd(II) Komplekslerinin Sentezi	96
3.5.5. (1:1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitleri İçeren Pd(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi	98
3.6. DNA Etkileşimlerinin Araştırılması	98

3.6.1. Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılmasında Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	99
3.6.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi	99
3.6.3. Floresans Spektroskopisi	99
3.6.4. Termal Denatürasyon	99
3.6.5. Agaroz Jel Elektroforez	100
3.7. BSA Etkileşimlerinin Araştırılması	101
3.7.1. Kompleks-BSA Etkileşimlerinin Araştırılmasında Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	101
3.7.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi.....	101
3.7.3. Floresans Spektroskopisi.....	101
3.8. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler.....	103
3.8.1. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini	103
3.8.2. H ₂ O ₂ Radikali Yakalama Aktivite Tayini	103
3.9. Sitotoksosite Ölçümlerinin Yapılması	103
3.9.1. Kullanılan Hücre Hatları	103
3.9.2. XTT Testi	104
4. BULGULAR.....	105
4.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	105
4.1.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin Belirlenmesi	105
4.1.2. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri	109
4.1.3. Cu(II) İyonunun Anyonik Ligandlar ile Oluşturduğu İkili Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri	110
4.1.4. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Anyonik Ligandlar ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri	111
4.1.5. Cu(II) ve Karışık Ligant İçeren Çözeltilerde Türlerin Dağılımı	116
4.2. Pd(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Basamak Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	120
4.2.1. Fenantrolin Türevli ve Kloro Ligandlı Pd(II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması	120
4.2.1.1. Fiziksel Özellikler	120
4.2.1.2. IR Çalışmaları	122
4.2.1.3. ¹ H NMR Çalışmaları	129
4.2.1.4. ¹³ C NMR Çalışmaları	134
4.2.2. Fenantrolin Türevli Pd(II) Komplekslerin Hidroliz (Asitlik) Sabitlerinin Belirlenmesi	138
4.2.3. Fenantrolin Türevli Akua Komplekslerinin Hidrolizi ile Oluşan Türlerin Dağılım Diyagramları.....	140
4.2.4. Pd(II) Karışık Ligand Komplekslerinin Basamak Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi	144
4.2.5. Pd(II) Karışık Ligand Komplekslerine Ait Türlerin Dağılımı	147
4.3. Sentezlenen Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması.....	153
4.3.1. Fiziksel Özellikler	153
4.3.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi.....	157
4.3.3. IR Çalışmaları	162

4.3.4. ¹ H NMR Çalışmaları	174
4.3.5. ¹³ C NMR Çalışmaları	180
4.3.6. Elektrosprey İyonlaştırma Kütle Spektrometre (ESI-MS) Çalışmaları	185
4.3.7. Tek Kristal X-ışını Kırınım Yöntemi Çalışmaları	193
4.3.7.1. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Kompleksler	193
4.3.7.1.1. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1) Kompleksi	193
4.3.7.1.2. [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) Kompleksi	194
4.3.7.1.3. [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) Kompleksi	195
4.3.7.2. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitler ile Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksleri	199
4.3.7.2.1. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) Kompleksi	199
4.3.7.2.2. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) Kompleksi	201
4.3.7.2.3. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) Kompleksi	204
4.3.7.2.4. [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (8) Kompleksi	209
4.3.7.2.5. [Cu(py-phen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]1.5H ₂ O (9) Kompleksi	210
4.3.7.2.6. [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] (10) Kompleksi	211
4.3.7.3. Pd(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Kompleksler	215
4.3.7.3.1. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) Kompleksi	215
4.3.7.4. Pd(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitler ile Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksleri	217
4.3.7.4.1. [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) Kompleksi	217
4.4. Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılması	221
4.4.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları	221
4.4.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları	228
4.4.3. Termal Denatürasyon Çalışmaları	238
4.4.4. Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları	241
4.4.4.1. Cu(II) Komplekslerinin DNA Bölme Aktiviteleri	241
4.4.4.2. Pd(II) Komplekslerinin DNA Bölme Aktiviteleri	252
4.5. Kompleks-BSA Etkileşimlerinin Araştırılması	254
4.5.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları	254
4.5.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları	255
4.6. Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin DPPH Radikal Süpürme ve H ₂ O ₂ Radikali Yakalama Aktiviteleri	289
4.7. Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Antikanser Aktiviteleri	292
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	297
KAYNAKLAR	301
EKLER	322
EK 1	323
EK 2	324
EK 3	325
EK 4	326
EK 5	327
EK 6	328
EK 7	329
ÖZGEÇMİŞ	330

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
f_x	Aktivite katsayısı
K_f	Toplam kararlılık sabiti
μ	İyonik şiddet
τ_5	Tau parametresi
K_{sv}	Stern-Volmer bağlanma sabiti
K_{app}	Komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü görünür DNA bağlanma sabiti
K_q	Çarpışmalı sönüm sabiti
K_a	Modifiye Stern-Volmer bağlanma sabiti
K_b	Metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabiti
K_A	Bağlanma sabiti
E_a	Aktivasyon enerjisi
τ_0	Protein floresans ömrü
f_a	Erişilebilir floresans fraksiyonunu
n	Bağlanma bölgelerinin sayısını
R	Gaz sabiti
ΔH	Entalpi değişimi
ΔS	Entropi değişimi
ΔG	Gibbs serbest enerji değişimi
R_0	Enerji transfer verimliliğinin %50'sinin gerçekleştiği Förster mesafesi
r	Enerji transferin gerçekleştiği mesafe
J	BSA ve metal kompleksleri arasındaki örtüşen kısmın alanını
ϕ	BSA kuantum verimi
K^2	Metal kompleksleri ve BSA'ya ait geçiş dipolü
N	Ortamın kırılma indisini
E_j	Temas potansiyeli
$E^{\circ}_{(hücre)}$	Net hücre reaksiyonunun standart potansiyeli
E_{ref}	Referans elektrot potansiyeli
E_{ind}	İndikatör elektrot potansiyeli
σ_{fit}	Standart sapmayı ifade eden sigma fit
m	milimol ligand başına milimol bazı tanımlayan (mmol baz/mmol ligand)

Kısaltmalar Açıklama

CT-DNA	Calf thymus DNA(buzağı timüsü)
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
IC ₅₀	%50 inhibisyon değeri
FRET	floresans rezonans enerji transfer
MCF-7	meme kanseri hücre hattı
A549	akciğer kanseri hücre hattı
Caco-2	kolon kanseri hücre hattı
BEAS-2B	sağlıklı insan bronşiyal epitel hücre hattı
-SH	tiyol
HSA	insan serum albümini

BSA	sığır serum albümini
ESA	at serum albümini
RSA	sıçan serum albümini
MSA	fare serum albümini
PSA	domuz serum albümin
OSA	koyun serum albümini
XSA	kurbağa serum albümini
SSA	somon serum albumin
DSA	köpek serum albümini
Trp-134	subdomain IA
Trp-212	subdomain IIA
Trp-214	subdomain IIA
ITC	izotermal titrasyon kalorimetresi
G4-DNA	G-dörtlüsü, G-tetrad veya G- kuadrupteks
Hoechst 332582-(4-hidroksifenil)-5-[5-(4-metilpiperazin-1-yl) benzimidazo-2-yl]	benzimidazol
EB	Etidyum bromür
MDR	çoklu ilaç direnci
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
IUBMB	International Union of Biochemistry and Molecular Biology (Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği)
phen	1,10-fenantrolin
4-mphen	4-metil-1,10-fenantrolin
5-mphen	5-metil-1,10-fenantrolin
Dmphen	4,7-dimetil-1,10-fenantrolin
Tmphen	3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin
py-phen	pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin
gly	Glisin
tyr	L-tirozin
TBE	Tris-Borat-EDTA
ESI-MS	Elektrosprey İyonlaştırma Kütle Spektrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Amino asitlerin genel yapısı	3
Şekil 2.2. Peptit bağı oluşumu	3
Şekil 2.3. Polipeptitlerin oluşumu.....	3
Şekil 2.4. Yan zincirinde alifatik grubu taşıyan amino asitler	5
Şekil 2.5. Yan zincirinde hidroksil grubu taşıyan amino asitler	5
Şekil 2.6. Yan zincirinde tiyol grubu taşıyan amino asitler	5
Şekil 2.7. Yan zincirinde aromatik grup taşıyan amino asitler	6
Şekil 2.8. Asidik amino asitler	7
Şekil 2.9. Bazik amino asitler	7
Şekil 2.10. 21. ve 22. Amino asit	8
Şekil 2.11. Amino asit komplekslerinin olası bağlanma modelleri	10
Şekil 2.12. Proteinlerin birincil (primer) yapıları.....	11
Şekil 2.13. Proteinlerin ikincil yapısını oluşturan α -heliks yapıları.....	11
Şekil 2.14. Proteinlerin ikincil yapısını oluşturan β -tabaka yapıları.....	12
Şekil 2.15. Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapıları	12
Şekil 2.16. Proteinlerin yapısında yer alan kovalent ve kovalent olmayan etkileşimlerin gösterimi.....	13
Şekil 2.17. Proteinlerin dördüncül (kuarterner) yapıları	14
Şekil 2.18. BSA'nın üçüncül yapısı. Üç domain yapısı ve her domain sırasıyla (IA ve IB), (IIA ve IIB) ve (IIIA ve IIIB) olarak adlandırılan iki subdomain yapısı. İki triptofan kalıntısının görece konumu işaretlenmiştir (Prasanth ve ark. 2016).....	16
Şekil 2.19. HSA'nın üçüncül yapısı. Üç domain yapısı vardır ve her domain sırasıyla (IA ve IB), (IIA ve IIB) ve (IIIA ve IIIB) olarak adlandırılan iki subdomainden oluşur (Carter ve ark. 1989).....	17
Şekil 2.20. Protein yapısında yer alan fenilalanin, tirozin ve triptofan amino asitlerinin elektronik absorpsiyon (—) ve floresans (.....) spektrumları (Wünsch ve ark. 2015).....	19
Şekil 2.21. Statik sönümlenme, dinamik sönümlenme, statik ve dinamik sönümlenme grafiklerinin sıcaklığa bağlı değişimleri.....	21
Şekil 2.22. Metal kompleksleri ile BSA arasındaki a) hidrofobik ve b) elektrostatik etkileşimlerin şematik gösterimi (Prasanth ve ark. 2016).....	23
Şekil 2.23. Metal kompleksleri ile BSA arasındaki FRET'in gerçekleştiği örtüşme alanının (overlap) şematik gösterimi (Broussard ve ark. 2013).....	24
Şekil 2.24. a) Nükleozit ve b) Nükleotit yapıları	26
Şekil 2.25. DNA yapısı	27
Şekil 2.26. B-DNA yapısı {i) B-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) B-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda B-DNA yapısı}(Arnot 2006)	28
Şekil 2.27. A-DNA yapısı {i) A-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) A-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda A-DNA yapısı}(Arnot 2006)	28
Şekil 2.28. Z-DNA yapısı {i) Z-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) Z-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda Z-DNA yapısı}(Arnot 2006).....	29
Şekil 2.29. G4-DNA kimyasal yapısı ve beş potasyum katyonu ile sarılmış guanin bazı ile zengin düzlemde oluşan G4-DNA'nın X-ışını kırınımı ile aydınlatılan yapısı (Haider ve ark. 2002).....	30

Şekil 2.30. İki guanin bazı ile kovalent bağlı cis-Platinin DNA'ya bağlandığındaki yapısı (Takahara ve ark. 1995).....	31
Şekil 2.31. Trinükleer Pt(II) kompleksinin kimyasal yapısı (TrisplatinNC) (Komeda ve ark. 2006)	32
Şekil 2.32. a) Trinükleer Pt(II) kompleksinin DNA polianyonik yüzeyi ile elektrostatik etkileşimin gösterimi b) Trinükleer Pt(II) kompleksinin DNA polianyonik yüzeyi ile H-bağı etkileşiminin gösterimi (Komeda ve ark. 2006).....	32
Şekil 2.33. a) Doksorubisin kimyasal yapısı b) DNA baz çiftleri arasında iki doksorubisin ligandının interkalasyonu (Martinez ve Chacon-Garcia 2005	33
Şekil 2.34. a) Hoechst 33258 kimyasal yapısı b) DNA minor olukta bulunan Hoechst 33258'in kristal yapısı c) Hoechst 33258 ile boyalı HeLa hücrelerinin DNA'sını gösteren floresan mikroskopu görüntüsü (Gill 2010).....	34
Şekil 2.35. Metal kompleksi-DNA etkileşimlerinde, elektronik absorpsiyon spektrumlarından gözlenen değişimler.....	35
Şekil 2.36. Plazmid DNA formları.....	38
Şekil 2.37. Cis-Platinin hüresel alımı (Johnstone ve ark. 2017)	48
Şekil 2.38. DPPH serbest radikal mekanizması.....	52
Şekil 3.1. Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin sentez şeması (R ₁ -R ₅ = H, -CH ₃)	84
Şekil 3.2. Fenantrolin türevli [Pd(N-N)(H ₂ O) ₂] ²⁺ akua komplekslerinin sentez şeması (R ₁ -R ₅ = H, -CH ₃)	85
Şekil 3.3. Fenantrolin türevli ikili Cu(II) komplekslerinin sentez şeması (R ₁ ,R ₂ , R ₃ , R ₅ , R ₆ =CH ₃ ; R ₃ ve R ₄ =pirazin)	93
Şekil 3.4. Fenantrolin türevleri ve tirozin ligandlarını içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R ₁ ,R ₂ , R ₃ , R ₅ , R ₆ =CH ₃ ; R ₃ ve R ₄ =pirazin) 94	
Şekil 3.5. Fenantrolin türevleri ve glisin ligandlarını içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R ₁ ve R ₄ =CH ₃ ; R ₃ ve R ₄ =pirazin)	95
Şekil 3.6. Fenantrolin türevli Pd(II) nitrat komplekslerinin sentez şeması (R= H, -CH ₃) 96	
Şekil 3.7. (1:2) mol oranında fenantrolin ve nitrat ligandlı Pd(II) komplekslerinin sentez şeması (R= H, -CH ₃)	96
Şekil 3.8. (1:2) mol oranında fenantrolin türevli Pd(II) nitrat komplekslerinin sentez şeması (R= -CH ₃)	97
Şekil 3.9. (1:1:1) mol oranında fenantrolin türevi ve amino asitleri içeren Pd(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R= H,-CH ₃ ; R _x = glisin ya da tirozin) 98	
Şekil 4.1. Cu(II):(4-mphen):(tyr), Cu(II):(5-mphen):(tyr), Cu(II):(4-mphen):(gly) ve Cu(II):(5-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait titrasyon eğrileri	114
Şekil 4.2. Cu(II):(dmphen):(gly), Cu(II):(tmphen):(gly) ve Cu(II):(tmphen):(tyr) çözelti sistemlerine ait titrasyon eğrileri	115
Şekil 4.3. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(4-mphen):(tyr) ve Cu(II):(4-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	116
Şekil 4.4. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(5-mphen):(tyr) ve Cu(II):(5-mphen):(gly) sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	117
Şekil 4.5. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(dmphen):(gly) sistemine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	118

Şekil 4.6. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(tmphen):(tyr) ve Cu(II):(tmphen):(gly) sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	119
Şekil 4.7. a) [Pd(phen)Cl ₂], b) [Pd(4-mphen)Cl ₂], c) [Pd(5-mphen)Cl ₂], d) [Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O ve e) [Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O komplekslerinin olası molekül yapıları.....	121
Şekil 4.8. [Pd(phen)Cl ₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR 4000-400 cm ⁻¹ b) Uzak IR 600-200 cm ⁻¹ }	124
Şekil 4.9. [Pd(4-mphen)Cl ₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm ⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm ⁻¹)}	125
Şekil 4.10. [Pd(5-mphen)Cl ₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm ⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm ⁻¹)}	126
Şekil 4.11. [Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm ⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm ⁻¹)}.....	127
Şekil 4.12. [Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm ⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm ⁻¹)}	128
Şekil 4.13. [Pd(phen)Cl ₂] kompleksinin ¹ H NMR spektrumu	130
Şekil 4.14. [Pd(4-mphen)Cl ₂] kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	131
Şekil 4.15. [Pd(5-mphen)Cl ₂] kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	131
Şekil 4.16. [Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O kompleksinin ¹ H NMR spektrumu	132
Şekil 4.17. [Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O kompleksinin ¹ H NMR spektrumu	132
Şekil 4.18. [Pd(phen)Cl ₂] kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	135
Şekil 4.19. [Pd(4-mphen)Cl ₂] kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu.....	136
Şekil 4.20. [Pd(5-mphen)Cl ₂] kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	136
Şekil 4.21. [Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	137
Şekil 4.22. [Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu.....	137
Şekil 4.23. Fenantrolin türevli akua komplekslerine ait potansiyometrik titrasyon eğrileri	138
Şekil 4.24. pH'nin fonksiyonu olarak fenantrolin türevli [Pd(phen)(H ₂ O) ₂] ²⁺ ve [Pd(4-mphen)(H ₂ O) ₂] ²⁺ kompleks çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	141
Şekil 4.25. pH'nin fonksiyonu olarak fenantrolin türevli [Pd(5-mphen)(H ₂ O) ₂] ²⁺ ve [Pd(dmphen)(H ₂ O) ₂] ²⁺ kompleks çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	142
Şekil 4.26. pH'nin fonksiyonu olarak fenantrolin türevli [Pd(tmphen)(H ₂ O) ₂] ²⁺ kompleks çözeltilisine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri	143
Şekil 4.27. [Pd(phen)] ²⁺ +tyr, [Pd(4-mphen)] ²⁺ +tyr, [Pd(5-mphen)] ²⁺ +tyr, ve [Pd(phen)] ²⁺ +gly, [Pd(4-mphen)] ²⁺ +gly ve [Pd(5-mphen)] ²⁺ +gly çözeltilerine ait titrasyon eğrileri.....	146
Şekil 4.28. [Pd(dmphen)] ²⁺ +tyr, [Pd(tmphen)] ²⁺ +tyr ve [Pd(dmphen)] ²⁺ +gly ve [Pd(tmphen)] ²⁺ +gly çözeltilerine ait titrasyon eğrileri.....	147
Şekil 4.29. pH'nin fonksiyonu olarak Pd(II):(phen):(tyr) ve Pd(II):(phen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	148
Şekil 4.30. pH'nin fonksiyonu olarak Pd(II):(4-mphen):(tyr) ve Pd(II):(4-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	149

Şekil 4.31. pH'in fonksiyonu olarak Pd(II):(5-mphen):(tyr) ve Pd(II):(5-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	150
Şekil 4.32. pH'in fonksiyonu olarak Pd(II):(dmphen):(tyr) ve Pd(II):(dmphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	151
Şekil 4.33. pH'in fonksiyonu olarak Pd(II):(tmphen):(tyr) ve Pd(II):(tmphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri.....	152
Şekil 4.34. a) [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ (15) ve b) [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O (16) komplekslerinin olası molekül yapıları.....	155
Şekil 4.35. a) [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (2), b) [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (12) ve c) [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ (13) komplekslerinin olası molekül yapıları...	156
Şekil 4.36. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları a) Kompleks 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O b) Kompleks 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O c) Kompleks 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O d) Kompleks 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ e) Kompleks 5:[Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ f) Kompleks 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)] ClO ₄ ·1.5H ₂ O	158
Şekil 4.37. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları a) Kompleks 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]0.5H ₂ O b) Kompleks 8: [Cu(py-phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·1.5H ₂ O c) Kompleks 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O d) Kompleks 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]	159
Şekil 4.38. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları a) Kompleks 11: [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ b) Kompleks 12: [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O c) Kompleks 13: [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ d) Kompleks 14: [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O e) Kompleks 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ f) Kompleks 16: [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O.....	160
Şekil 4.39. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1) kompleksinin IR spektrumu.....	163
Şekil 4.40. [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (2) kompleksinin IR spektrumu	164
Şekil 4.41. [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) kompleksinin IR spektrumu	164
Şekil 4.42. [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) kompleksinin IR spektrumu	165
Şekil 4.43. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) kompleksinin IR spektrumu	165
Şekil 4.44. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) kompleksinin IR spektrumu ...	166
Şekil 4.45. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) kompleksinin IR spektrumu.....	166
Şekil 4.46. [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (8) kompleksinin IR spektrum	167
Şekil 4.47. [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O (9) kompleksinin IR spektrumu	167
Şekil 4.48. [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] (10) kompleksinin IR spektrumu	168
Şekil 4.49. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) kompleksinin IR spektrumu.....	168
Şekil 4.50. [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (12) kompleksinin IR spektrumu	169
Şekil 4.51. [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ (13) kompleksinin IR spektrumu	169
Şekil 4.52. [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) kompleksinin IR spektrumu	170
Şekil 4.53. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ (15) kompleksinin IR spektrumu	170
Şekil 4.54. [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O (16) kompleksinin IR spektrumu.....	171
Şekil 4.55. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	175
Şekil 4.56. [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (12) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu	176
Şekil 4.57. [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ (13) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	176
Şekil 4.58. [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	177
Şekil 4.59. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ (15) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu.....	177

Şekil 4.60. [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O (16) kompleksinin ¹ H NMR spektrumu	178
Şekil 4.61. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	182
Şekil 4.62. [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (12) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	183
Şekil 4.63. [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ (13) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	183
Şekil 4.64. [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	184
Şekil 4.65. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ (15) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	184
Şekil 4.66. [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O (16) kompleksinin ¹³ C NMR spektrumu	185
Şekil 4.67. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1) kompleksinin ESI-MS spektrumu	187
Şekil 4.68. [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (2) kompleksinin ESI-MS spektrumu	187
Şekil 4.69. [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) kompleksinin ESI-MS spektrumu	188
Şekil 4.70. [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) kompleksinin ESI-MS spektrumu	188
Şekil 4.71. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) kompleksinin ESI-MS spektrumu	189
Şekil 4.72. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) kompleksinin ESI-MS spektrumu	189
Şekil 4.73. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) kompleksinin ESI-MS spektrumu	190
Şekil 4.74. [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (8) kompleksinin ESI-MS spektrumu	190
Şekil 4.75. [Cu(py-phen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]1.5H ₂ O (9) kompleksinin ESI-MS spektrumu	191
Şekil 4.76. [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] (10) kompleksinin ESI-MS spektrumu	191
Şekil 4.77. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1) kompleksinin molekül yapısı. Koordine olmayan nitrat iyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.	194
Şekil 4.78. [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.	195
Şekil 4.79. [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.	196
Şekil 4.80. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan perklorat iyonu yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir	200
Şekil 4.81. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) kompleksinde yer alan (O-H···O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi.	200
Şekil 4.82. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan perklorat iyonu ve kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.	202
Şekil 4.83. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) kompleksinde yer alan (O-H···O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi.	203
Şekil 4.84. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir	206
Şekil 4.85. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) kompleksinde yer alan (O-H···O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi.	206

- Şekil 4.86. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (8) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu ve kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir 210
- Şekil 4.87. $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (9) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir 211
- Şekil 4.88. $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (10) kompleksinin molekül yapısı. Kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir 212
- Şekil 4.89. $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (11) kompleksinin molekül yapısı 216
- Şekil 4.90. $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri tarafından ac düzlemi boyunca bir zincir oluşumunu gösteren $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (11) kompleksinin kristal yapısının bir kısmı 216
- Şekil 4.91. $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14) kompleksinin molekül yapısı 218
- Şekil 4.92. N-H \cdots O ve C-H \cdots O hidrojen bağlarının oluşturduğu $R_2^1(7)$ halkalarının oluşumunu gösteren $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14) kompleksinin kristal yapısının bir kısmı 218
- Şekil 4.93. Kompleks 1-4'ün CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları. a) Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ b) Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ c) Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ d) Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ 223
- Şekil 4.94. Kompleks 5-10'nun CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları 224
- Şekil 4.95. Kompleks 11-16'ün CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları 226
- Şekil 4.96. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 1-4 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 229
- Şekil 4.97. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 5-10 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 231
- Şekil 4.98. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 11-16 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 232
- Şekil 4.99. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks 2, 4-6, 8-9 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 236
- Şekil 4.100. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks 10-15 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 237
- Şekil 4.101. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks 16 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler 238
- Şekil 4.102. a) CT-DNA ve EB+CT-DNA, b) Cu(II) kompleksleri (1-10)+CT-DNA ve c) Pd(II) kompleksleri (11-16)+CT-DNA çözeltilerinin termal denatürasyon eğrileri 239
- Şekil 4.103. Kompleks 1, 2 ve 3'ün 24 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA, Bant 2-13: pUC19 plazmid DNA+ kompleks 1, 2 ve 3, kompleks 1, 2 ve 3: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 μM 242
- Şekil 4.104. Kompleks 5, 6, 7 ve 10'nun 24 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA, Bant 2-13: pUC19

- plazmid DNA+ kompleks 5, 6, 7 ve 10, kompleks 5, 6, 7 ve 10: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 μM 243
- Şekil 4.105. Kompleks 4, 8 ve 9'un 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA, Bant 2-13: pUC19 plazmid DNA+ kompleks 4, 8 ve 9, kompleks 4, 8 ve 9: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 μM 244
- Şekil 4.106. Fenantrolin türevi ve amino asitleri içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin olası hidrolitik DNA bölme mekanizması ([Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) örnek olarak verilmiştir) 247
- Şekil 4.107. Kompleks 1-5'in 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği oksidatif hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM), Bant 2-5: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM) + H₂O₂ (1 μM), Bant 6: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (50 μM), Bant 7-10: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+ H₂O₂(1 μM)+DMSO (50 μM), Bant 11: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (100 μM), Bant 12-15: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂(1 μM)+DMSO (100 μM), Bant 16: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM), Bant 17-20: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM) 250
- Şekil 4.108. Kompleks 6-10'nun 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği oksidatif hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM), Bant 6-10: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 μM) + H₂O₂ (1 μM), Bant 6: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (50 μM), Bant 7-10: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 μM)+ H₂O₂(1 μM)+DMSO (50 μM), Bant 11: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (100 μM), Bant 12-15: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂(1 μM)+DMSO (100 μM), Bant 16: Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM), Bant 17-20: pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM) .. 251
- Şekil 4.109. Kompleks 11-13'nin 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA, Bant 2-13: pUC19 plazmid DNA+ Kompleks 11-16 (Kompleks 11-16: : 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8 ve 2 μM) 253
- Şekil 4.110. Kompleks 14-16'nın 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. Bant 1: Kontrol pUC19 plazmid DNA, Bant 2-13:pUC19 plazmid DNA+ Kompleks 11-16 (Kompleks 14: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4;1,6; 1,8 ve 2 μM ; Kompleks 15: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2 ve 4 μM ; Kompleks 16: 1; 2; 4; 6; 8; 10; 15; 20; 25; 30 ve 35 μM) 254
- Şekil 4.111. BSA+Kompleks (1-16) sistemlerine ait elektronik absorpsiyon spektrumları..... 255

Şekil 4.112. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 1 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 1'in Stern-Volmer grafiği ([Kompleks 1=0-28 µM) e) Kompleks 1'in Stern-Volmer grafiği	259
Şekil 4.113. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 2 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 2'nin Stern-Volmer grafiği ([Kompleks 2=0-28 µM) c) Kompleks 2'nin Stern-Volmer grafiği	260
Şekil 4.114. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 3 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 3'ün Stern-Volmer grafiği ([Kompleks 3=0-28 µM) c) Kompleks 3'ün Stern-Volmer grafiği.....	261
Şekil 4.115. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 4-9 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler a) Kompleks 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ b) Kompleks 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄	263
Şekil 4.116. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 4-9 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler a) Kompleks 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)ClO ₄ ·1.5H ₂ O b) Kompleks 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O c) Kompleks 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O d) Kompleks 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O e) Kompleks 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] f) Kompleks 11: [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂	264
Şekil 4.117. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 10-15 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler a) Kompleks 12: [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O b) Kompleks 13: [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ c) Kompleks 14: [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O d) Kompleks 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ e) Kompleks 16: [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O	265
Şekil 4.118. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 1-6 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	269
Şekil 4.119. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 7-12 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	270
Şekil 4.120. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 13-16 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	271
Şekil 4.121. Kompleks 1-10+BSA sistemlerinin lnK'ya karşı 1/T grafikleri	273
Şekil 4.122. Kompleks 11-16+BSA sistemlerinin lnK'ya karşı 1/T grafikleri	275
Şekil 4.123. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 1-6 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	277
Şekil 4.124. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 7-12 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	278
Şekil 4.125. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 13-16 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.....	279
Şekil 4.126. BSA çözeltisine artan miktarlarda Cu(II) kompleksleri eklendiğinde senkronize floresans spektrumlarındaki değişimler	282
Şekil 4.127. BSA çözeltisine artan miktarlarda Pd(II) kompleksleri eklendiğinde senkronize floresans spektrumlarındaki değişimler	283
Şekil 4.128. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O Kompleks 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O..	285
Şekil 4.129. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O Kompleks 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ Kompleks 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄	286

Şekil 4.130. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O Kompleks 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O Kompleks 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂] (NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	287
Şekil 4.131. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O Kompleks 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] Kompleks 11:[Pd(phen) ₂] (NO ₃) ₂	288
Şekil 4.132. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 12: [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O Kompleks 13: [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ Kompleks 14: [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O	289
Şekil 4.133. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler Kompleks 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ Kompleks 16: [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O.....	290
Şekil 4.134. Cu(II) (1-10) komplekslerinin DPPH radikal süpürme aktiviteleri	291
Şekil 4.135. Cu(II) (1-10) komplekslerinin H ₂ O ₂ radikali yakalama aktiviteleri	292
Şekil 4.136. Sentezlenen Cu(II) (1-10) ve Pd(II) (11-16) komplekslerinin IC ₅₀ değerlerinin grafiksel gösterimi	295

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. BSA'nın amino asit bileşimi.....	15
Çizelge 2.2. Bakır atomunun oksidasyon basamakları (Cotton ve ark. 1999).....	43
Çizelge 2.3. Palladyum atomunun oksidasyon basamakları (Cotton ve ark. 1999).....	46
Çizelge 3.1. Tez kapsamında kullanılan ligandlar	82
Çizelge 4.1. 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen ligandlarının 0,1 M KCl ve 25°C'deki protonlanma sabitleri	106
Çizelge 4.2. Gly ve tyr ligandlarının 0,1 M KCl ve 0,1 M KNO ₃ iyonik ortamlarında, 25°C'deki protonlanma sabitleri	108
Çizelge 4.3. Fenantrolin türevleri ve amino asitlerin Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili komplekslerin 0,1 M KCl ve 25°C'deki kararlılık sabitleri.....	111
Çizelge 4.4. Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin 0,1 M KCl ve 25°C'deki kararlılık sabitleri	113
Çizelge 4.5. Komplekslerin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri.....	120
Çizelge 4.6. Sentezlenen fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli).....	122
Çizelge 4.7. Fenantrolin türevleri ve bu ligandların Pd(II) komplekslerinin DMSO- <i>d</i> ₆ içerisinde ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri (kimyasal kayma değerleri parantez içerisinde verilmiştir).....	133
Çizelge 4.8. Fenantrolin türevli [PdA(H ₂ O) ₂] ²⁺ akua komplekslerinin 0,1 M KNO ₃ ve 25°C'deki asitlik sabitleri.....	139
Çizelge 4.9. Pd(II) karışık ligant komplekslerinin 0,1 M KNO ₃ ve 25°C'deki basamak kararlılık (oluşum) sabitleri	145
Çizelge 4.10. Cu(II) komplekslerinin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri	153
Çizelge 4.11. Pd(II) komplekslerinin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri	154
Çizelge 4.12. Sentezlenen komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrum verileri	161
Çizelge 4.13. Cu(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli)	172
Çizelge 4.14. Pd(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli)	173
Çizelge 4.15. phen, 5-mphen, tyr ve gly ligandları ile kompleks 11-16'in DMSO- <i>d</i> ₆ içerisinde ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri (kimyasal kayma değerleri parantez içerisinde verilmiştir)	179
Çizelge 4.16. Komplekslere ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri ve iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar	192
Çizelge 4.17. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1), [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) ve [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) komplekslerine ait kristalografik veriler.....	197
Çizelge 4.18. [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (1), [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O (3) ve [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ (4) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	198
Çizelge 4.19. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °).....	201

Çizelge 4.20. [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °).....	204
Çizelge 4.21. [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °).....	205
Çizelge 4.22. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5), [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) ve [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) komplekslerine ait kristalografik veriler.....	207
Çizelge 4.23. [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ (5), [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O (6) ve [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O (7) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	208
Çizelge 4.24. [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (8), [Cu(py-phen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]1.5H ₂ O (9) ve [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] (10) komplekslerine ait kristalografik veriler.....	213
Çizelge 4.25. [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (8), [Cu(py-phen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]1.5H ₂ O (9) ve [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] (10) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	214
Çizelge 4.26. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) ve [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) komplekslerine ait kristalografik veriler.....	219
Çizelge 4.27. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) ve [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	219
Çizelge 4.28. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) ve [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) komplekslerine ait H-bağı parametreleri (Å and °).....	220
Çizelge 4.29. [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ (11) ve [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O (14) komplekslerine ait π··π etkileşimleri mesafeleri (Å).....	220
Çizelge 4.30. Kompleks+CT-DNA sistemlerine ait bağlanma sabiti parametreleri (K _b , log K _b , λ _{max} ve absorbanstaki değişim).....	227
Çizelge 4.31. Kompleks+CT-DNA+EB ve Kompleks+CT-DNA+Hoescht 33258 sistemlerine ait bağlanma sabiti değerleri (log K _{sv} ve log K _{app}).....	235
Çizelge 4.32. CT-DNA, EB+CT-DNA, Cu(II) kompleksleri (1-10)+CT-DNA ve Pd(II) kompleksleri (11-16)+CT-DNA sistemlerine ait T _m ve ΔT _m değerleri.....	240
Çizelge 4.33. BSA+Kompleks 1-3 çözeltilerine ait üç farklı sıcaklıktaki Stern-Volmer (log K _{sv}), biyomoleküler sönmüleme hız sabiti (log k _q) ve modifiye Stern-Volmer sabiti (log K _a), Kompleks 1: 2-18 μM aralığı, Kompleks 2: 2-22 μM aralığı, Kompleks 3: 2-8 μM aralığı.....	262
Çizelge 4.34. BSA+Kompleks 4-10 sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki floresans sönmüleme parametreleri (log K _{sv} , log k _q , log K _a ve f _a).....	266
Çizelge 4.35. BSA+Kompleks 11-16 sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki floresans sönmüleme parametreleri (log K _{sv} , log k _q , log K _a ve f _a).....	267
Çizelge 4.36. BSA+Kompleks 1-16 sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki bağlanma sabiti (K _A) ve bağlanma kısım sayısı (n) değerleri.....	272
Çizelge 4.37. Kompleks 1-10+BSA sistemlerine ait hesaplanan termodinamik parametreler (ΔG°, ΔH° ve ΔS°).....	274
Çizelge 4.38. Kompleks 11-16+BSA sistemlerine ait hesaplanan termodinamik parametreler (ΔG°, ΔH° ve ΔS°).....	275
Çizelge 4.39. BSA+Kompleks 1-16 sistemlerine ait hesaplanan floresans enerji transfer parametreleri (r ve % E transfer verimliliği).....	280

Çizelge 4.40 Cu(II) kompleksleri ve standart antioksidanlar için elde edilen DPPH radikali süpürme ve H ₂ O ₂ radikali yakalama aktivitelerinin IC ₅₀ değerleri	292
Çizelge 4.41. Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin ve <i>cis</i> -Platinin IC ₅₀ değerleri.....	296



1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Koordinasyon bileşikleri biyolojik sistemlerde hayati öneme sahiptirler. Koordinasyon bileşiğinin merkezinde bulunan metal iyonları, komplekslerin biyolojik makromoleküller ile etkileşimleri ve biyolojik aktivitelerinin araştırılmasında etkin rol oynamaktadır. Günümüzde kanser tedavisinde kemoterapi ilacı olarak kullanılan moleküllerin dezavantajı seçici olmamalarıdır. Bu nedenle yeni ilaçların arayışı içinde olan birçok araştırmacı, toksik etkisi düşük alternatif tedavi edici ilaçlar veya yöntemler geliştirme çabası içindedirler. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte tümör hücrelerine karşı yüksek seçicilik gösteren bileşikler sentezlenmiş ve bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır. Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen doktora tez çalışmasında, farklı metal iyonu içeren ve suda çözünen, düzlemsel, kanser hücrelerine yüksek, sağlıklı hücrelere düşük sitotoksik etki gösterebilen komplekslerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmada, metal iyonu olarak bakır(II) ve palladyum(II) iyonları, fenantrolin türevi olarak 1,10-fenantrolin (phen), 4-metil-1,10-fenantrolin (4-mphen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen) ve pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin (py-phen), amino asit olarak ise glisin (gly) ve L-tirozin (L-tyr) seçildi.

Bu çalışma kapsamında belirlenen hedefler ve erişilen sonuçlar dört bölümden oluşmaktadır. Birinci hedef, Cu(II) ve Pd(II) iyonlarının tez kapsamında seçilen ligandlar ile oluşturduğu komplekslerin sulu çözeltide kararlılık (oluşum) sabitlerini potansiyometrik yöntem ile belirlemektir. Ligantların protonlanma sabitleri ve bu ligandların Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için BEST bilgisayar programı, çözeltide oluşan türlerin dağılımını belirlemek için ise SPE bilgisayar programı kullanıldı.

Çalışmanın ikinci hedefi; seçilen ligantların Cu(II) ve Pd(II) iyonları ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerini sentezlemek ve yapılarını elementel analiz,

elektronik absorpsiyon spektroskopisi, IR, ^1H ve ^{13}C NMR, ESI-MS ve tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatmaktadır.

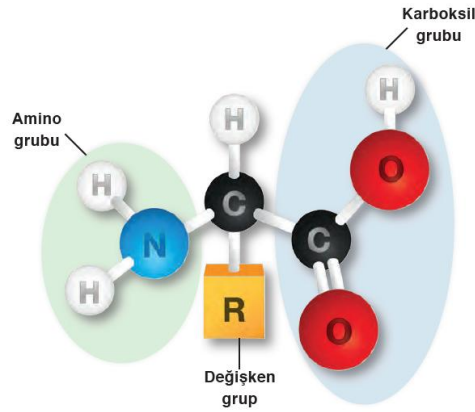
Çalışmanın üçüncü hedefi; sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin DNA ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforez yöntemleri ile araştırmaktır. Aynı zamanda, sentezlenen komplekslerin BSA ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi (floresans rezonans enerji transfer (FRET), senkronize floresans, üç boyutlu (3D) ve iki (2D) boyutlu floresans) teknikleri kullanılarak araştırmak ve BSA sönmleme mekanizması belirlemektir.

Son bölümde ise sentezlenen komplekslerin biyolojik özelliklerinin araştırılması ve Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin özelliklerini birbirleri ile karşılaştırılması hedeflenmektedir. Komplekslerin DPPH radikal süpürme ve H_2O_2 radikali yakalama aktiviteleri standart olarak kullanılan askorbik asit, trolox ve BHT ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin antikanser aktiviteleri ise meme kanseri (MCF-7), akciğer kanseri (A549) ve kolon kanseri (Caco-2) hücre hatlarında ve sağlıklı insan bronşiyal epitel hücre (BEAS-2B) hattında *cis*-Platin ile karşılaştırmalı olarak belirlendi.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

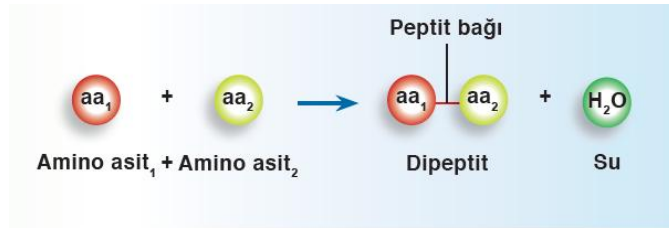
2.1. Amino Asitler

Bir amino asit, merkez karbon atomuna bağlı olan hidrojen atomu, amino grubu, karboksil grubu ve “R” ile sembolize edilen bir fonksiyonel gruptan oluşmaktadır (Şekil 2.1). Amino asitlerin çeşitliliğini bu fonksiyonel grup belirlemektedir.



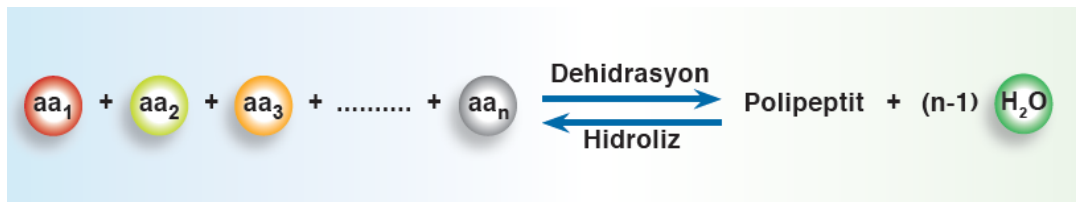
Şekil 2.1. Amino asitlerin genel yapısı

Bir amino asidin karboksil grubundaki hidroksil ile diğer amino asidin amino grubunda yer alan hidrojenden bir molekül su açığa çıkar ve dehidrasyon tepkimesi sonucunda peptit bağı oluşur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Peptit bağı oluşumu

Her peptit bağı oluşumu sonucunda 1 mol su açığa çıkar. İki amino asidin birleşmesi ile dipeptit, çok sayıda amino asidin birleşmesi ile ise polipeptitler oluşur (Şekil 2.3).



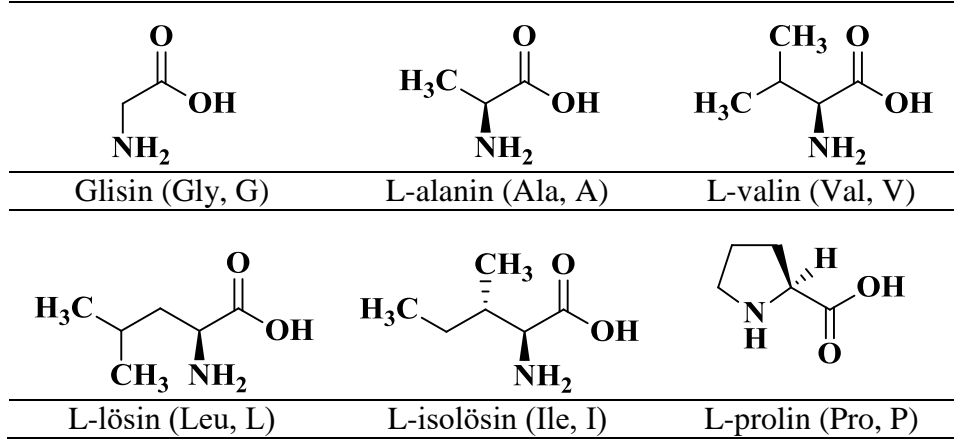
Şekil 2.3. Polipeptitlerin oluşumu

Amino asitler, yaşamsal etkinliklerden sorumlu olan proteinlerin yapı taşları olarak bilinmektedirler. Proteinlerin yapısına katılan amino asitler, tek başına da farklı işlevlere sahip olabilmektedirler. Örneğin L-tirozin tiroit hormonlarının sentezlenmesinde, L-glutamin ise sinir iletiminde rol oynamaktadır. Proteinlerin yapısında yer alan amino asitler temel amino asitler olarak bilinmektedir ve 20 adet olduğu düşünülmektedir. İlk elde edilen amino asit 1806 yılında Fransız kimyagerler Louis Nicolas Vauquelin ve Pierre Jean Robiquet tarafından kuşkonmaz bitkisinden elde edilen L-asparagindir (Vauquelin ve Robiquet 1806). Adını kuşkonmaz bitkisinin Latince cins ismi olan Asparagus'tan almıştır. 2000'li yılların başına kadar 20 adet olduğu düşünülen ve 20. temel amino asit olarak kabul edilen ise 1936 yılında William Cumming Rose ve Curtis Meyer tarafından bulunan L-treonindir (Meyer 1936, Daintith ve Gjertsen 1999). Yapısal olarak treoza benzediği için L-treonin adını almıştır. Amino asitler sahip oldukları fonksiyonel yan zincirlerden dolayı farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler. Bundan dolayı nötral, asidik ve bazik aminoasitler olmak üzere 3 farklı grupta incelenebilmektedirler.

2.1.1. Nötral Amino Asitler

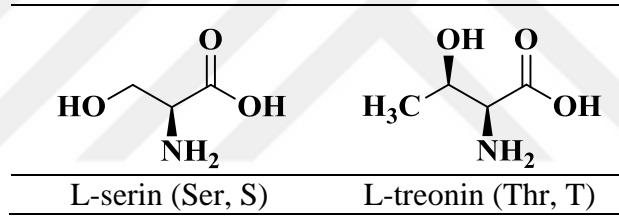
Net yükleri sıfır olan aminoasitler bu grupta yer almaktadır. Bu aminoasitler yüksüz olduklarından dolayı elektriksel alanda göç edemezler. Nötral amino asitler de kendi aralarında yan zincirinde alifatik grubu taşıyanlar, yan zincirinde hidroksil grubu taşıyanlar, yan zincirinde tiyol grubu taşıyanlar ve yan zincirinde aromatik grubu taşıyanlar olmak üzere gruplandırılabilir.

2.1.1.1. Yan Zincirinde Alifatik Grubu Taşıyan Amino Asitler: Glisin, L-alanin, L-valin, L-lösin, L-isolösin ve L-prolin amino asitleri bu grupta yer almaktadır (Şekil 2.4). Glisin, fonksiyonel grupta sadece -H atomunun yer aldığı en basit aminoasit iken L-alanin fonksiyonel grubunda -CH₃ grubunun yer aldığı amino asittir. L-valin, L-lösin ve L-isolösin amino asitleri ise fonksiyonel gruplarında dallanmış zincirli alifatik gruplar içermektedir. L-prolin ise yapısında yer alan azot atomu ile kovalent bağ yaparak halkalı yapı oluşturmaktadır.



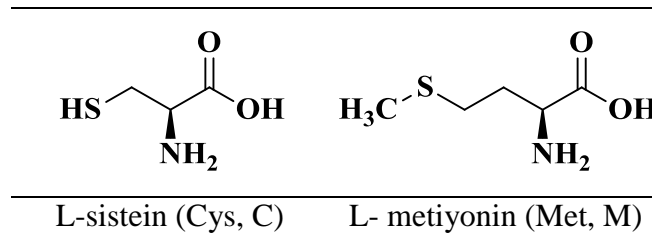
Şekil 2.4. Yan zincirinde alifatik grubu taşıyan amino asitler

2.1.1.2. Yan Zincirinde Hidroksil Grubu Taşıyan Amino Asitler: L-serin ve L-treonin amino asitleri bu grupta yer almaktadır (Şekil 2.5). Bu iki amino asit fonksiyonel gruplarında $-OH$ grubu içerirler. Fonksiyonel grubunda yer alan $-OH$ grubu polar yapıda olup H-bağı yapabilmektedir.



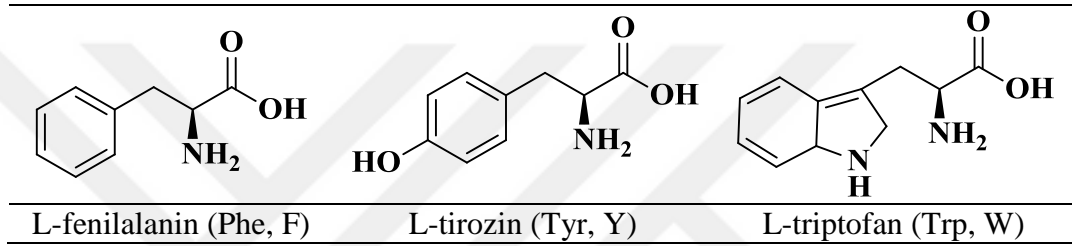
Şekil 2.5. Yan zincirinde hidroksil grubu taşıyan amino asitler

2.1.1.3. Yan Zincirinde Tiyol Grubu Taşıyan Amino Asitler: L-sistein ve L-metiyonin amino asitleri bu grupta yer almaktadır (Şekil 2.6). L-sistein amino asidinin fonksiyonel grubunda $-CH_2$ ve $-SH$ (tiyol) grubu yer alırken L-metiyonin amino asidinin fonksiyonel grubunda $-C-S-R$ (tiyoeter) grubu yer almaktadır.



Şekil 2.6. Yan zincirinde tiyol grubu taşıyan amino asitler

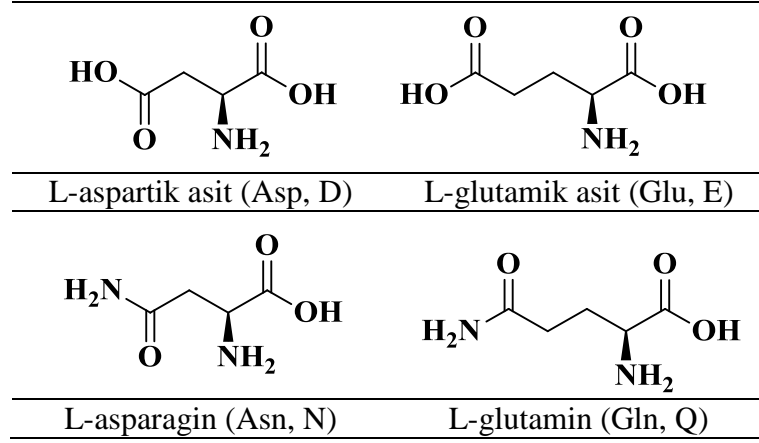
2.1.1.4. Yan Zincirinde Aromatik Grup Taşıyan Amino Asitler: L-fenilalanin, L-tirozin ve L-triptofan amino asitleri bu grupta yer almaktadır (Şekil 2.7). Hidrofobik özelliklerinden dolayı genellikle sekonder ya da tersiyer yapıdaki proteinlerin dış yüzeyinden çok iç yüzeyinde (hidrofobik kısım) bulunurlar. L-fenilalanin amino asidinin yan zinciri reaktif değilken, L-tirozin (-OH grubu) ve L-triptofan (indol grubu) amino asitlerinin yan zincirleri aktiftir ve H-bağı oluşturabilmektedirler. L-triptofan amino asitler içerisinde büyük yan zincire (indol) sahip olduğundan dolayı, proteinlerin yapısında yer aldığı bölgede büyük hacim kaplar. L-fenilalanin, L-tirozin ve L-triptofan ultraviyole ışığı absorbe ederler.



Şekil 2.7. Yan zincirinde aromatik grup taşıyan amino asitler

2.1.2. Asidik Amino Asitler

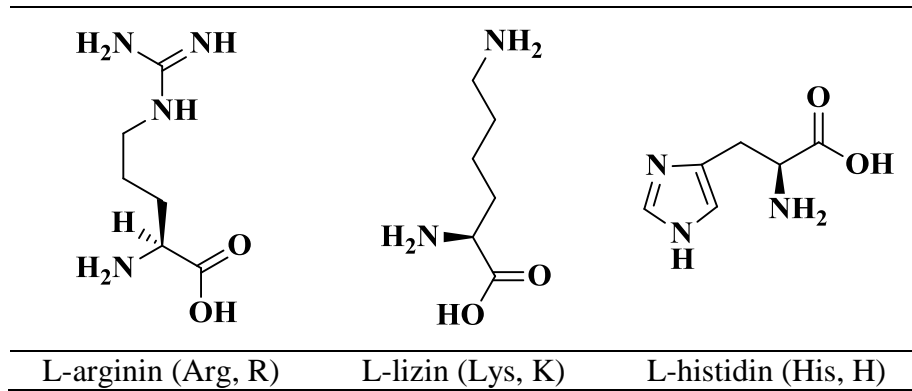
Asidik amino asitlerin fonksiyonel yan zincirlerinde negatif yüklü R grubu bulunmaktadır. L-aspartik asit ve L-glutamik asit bu grupta yer almaktadır (Şekil 2.8). L-glutamik asidin L-aspartik asitten farkı, yapısında bir tane fazladan $-CH_2$ grubunun bulunmasıdır. L-aspartik asidin iyon formu aspartat, L-glutamik asidin iyon formu ise glutamattır. L-aspartik asit ve L-glutamik asidin amid formları ise L-asparagin ve L-glutamindir. Bunların fonksiyonel grup yan zincirlerinde amid grubu yer almaktadır ve yan zincirleri yüksüzdür. L-asparagin ve L-glutamin, asit veya baz ile kolaylıkla L-aspartik asit ve L-glutamik asit formuna dönüşebilmektedir. Fonksiyonel grubunda yer alan amid grubu polar yapıda olup H-bağı yapabilmektedir.



Şekil 2.8. Asidik amino asitler

2.1.3. Bazik Amino Asitler

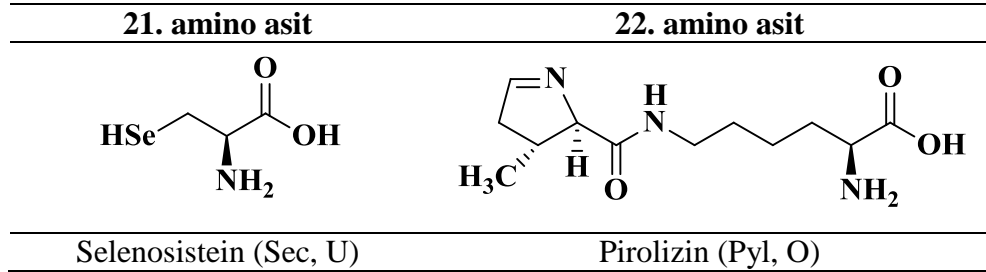
Bazik amino asitlerin fonksiyonel yan zincirlerinde pozitif yüklü R grubu bulunmaktadır. L-lizin, L-arginin ve L-histidin bu grupta yer almaktadır. L-histidin amino asidinin fonksiyonel grup olan yan zincirinde imidazol halkası yer almaktadır (Şekil 2.9). Fizyolojik koşullar altında tampon yapma özelliğine sahip tek amino asit L-histidindir. L-lizin ve L-arginin yapılarında ikinci bir amino grubu içerdiklerinden dolayı L-histidine göre daha baziktirler. Bazik amino asitler hidrofilik olduklarından dolayı proteinlerin dış yüzeyinde yer alırlar. Bazik özellikler gösteren proteinler yüksek oranda bu üç amino asidi içermektedirler.



Şekil 2.9. Bazik amino asitler

2.2. 21. ve 22. Amino Asit

Bir nükleik asit dizisindeki üçlü kodon genellikle tek bir amino asidi göstermektedir. 3 tane durdurucu (stop) kodon bulunmaktadır (UAA, UGA ve UAG). Bu kodonlar aminoasit şifrelemez ve protein sentezini bitirir. 1986 yılında Chambers ve arkadaşları tarafından, UGA dizilimine sahip, protein sentezinin sonlandırılmasından sorumlu durdurucu kodonunun yeniden programlanması ile Selenosistein olarak adlandırılan 21. amino asit bulunmuştur (Şekil 2.10) (Chambers ve ark. 1986). Bu amino asit L-sistein amino asidinin yapısında yer alan kükürt atomu yerine selenyumun geçmesi ile ortaya çıkmaktadır ve bazı enzimlerin yapısında yer almaktadır. Kısaca Sec veya U olarak gösterilir. 2002 yılında ise Srinivasan ve arkadaşları ile Hao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar sonucunda, *Saccharomyces cerevisiae* adlı maya hücresinden bir başka durdurucu kodonu olan UAG'nin yeniden programlanması ile Prolizin olarak adlandırılan 22. amino asit bulunmuştur (Şekil 2.10) (Srinivasan ve ark. 2002, Hao ve ark. 2002). Kısaca Pyl veya O olarak gösterilir. Prolizin, metan üreten *Methanosarcina* bakterisinde yer alan metil transferaz enziminin aktif bölgesinde keşfedilmiş olduğundan dolayı bakterilerin metan döngüsünde etkin rol alabilmektedir.



Şekil 2.10. 21. ve 22. Amino asit

2.3. Amino Asitlerin Genel Özellikleri

*Amino asitler suda, seyreltik asit ve bazlarda çözünürken etil alkol ve diğer organik çözücülerde çözünmezler.

*Glisin amino asidinin dışında diğer amino asitlerin yapısında yer alan karbon atomları asimetriktir ve bundan dolayı optikçe aktiftirler.

* Amino asitler hem asidik, hem bazik gruplar içerdiklerinden hem kuvvetli asitlerle hem de kuvvetli bazlarla tuz oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler. Yani amfoterdirler.

*Amino asitler izoelektronik noktalara sahiptirler. İzoelektrik noktada pozitif ve negatif iyonlar denge halindedir. Amino asitlerin izoelektronik noktalarının bilinmesinden dolayı proteinlerin elektroforez yöntemi ile kolayca birbirinden ayrılması ve miktarlarının ölçülmesi mümkün olabilmektedir.

*Amino asitler, susuz HCl ve alkol ile esterleri oluştururlar.

*Amino asit esterlerine alkol yada susuz amonyak ilave edilirse aminoasitlerin amidleri elde edilir.

*Amino asitlerin amin grupları, bir çözücü içerisinde metil iyodür veya dimetilsülfat ile muamele edilirse, kolaylıkla metilleşebilirler.

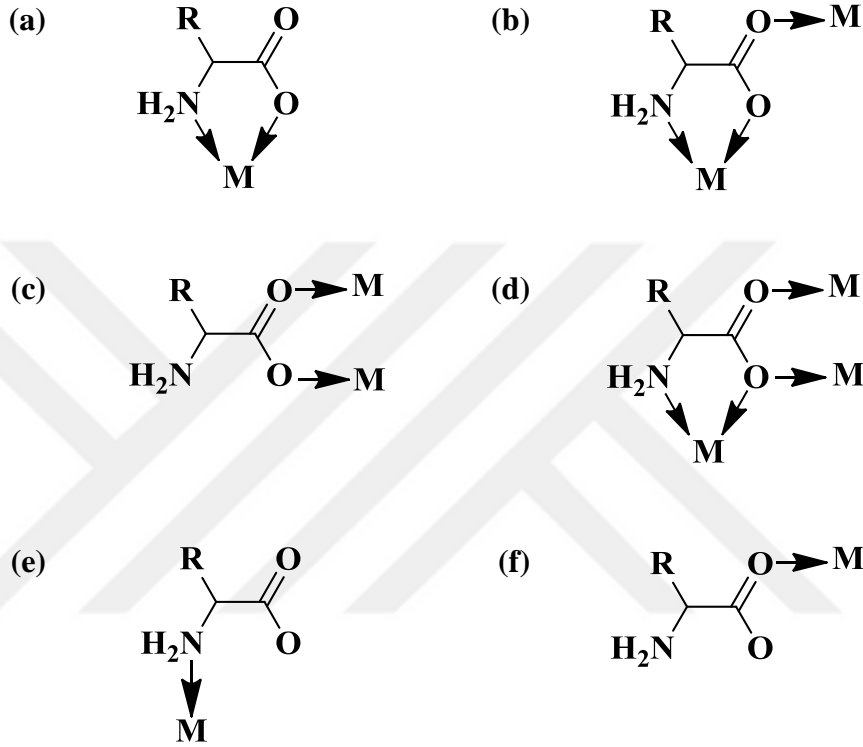
*Amino asitlerin (prolin hariç) nitröz asitlerle reaksiyona girdiğinde azot açığa çıkmasından dolayı protein miktar tayini yapılabilmektedir.

2.4. Amino Asitlerin Ligant Olarak Davranışı

Amino asitlerin merkez metal iyonu ile bağ yapan verici atomları; amino grubu azot atomu ve karboksil oksijen atomudur. Amino asitlerin yapısında yer alan R grubundaki verici atomlar da metal iyonu ile koordinasyona katılabilmektedir. Örneğin, L-sistein fonksiyonel grupta yer alan kükürt atomu, L-histidin fonksiyonel grupta yer alan imidazol halkasındaki azot atomu, L-aspartik asit ve L-glutamik asitteki fonksiyonel grupta yer alan karboksil oksijen atomundan merkez metal iyonuna koordine olabilmektedir. Amino asitlerin metal iyonuna olası bağlanma modelleri Şekil 2.11'de gösterilmektedir.

Amino asitlerin en yaygın gözlenen bağlanma modelinde karboksil oksijeni ve amino grubunun azotundan bağlanarak çift dişli ligant davranışı gösterir (Şekil 2.11.a). Amino asitlerin bir başka bağlanma modelinde karboksil oksijeni ve amino grubu azotunun yanı sıra karbonil oksijen atomu üzerinden de metal iyonuna bağlanarak üç dişli ligant davranışı sergiler (Şekil 2.11.b). Amino asitler karboksil oksijeni ve karboksil grubunda yer alan karbonil oksijeni üzerinden metal iyonuna bağlanarak iki dişli ligant davranışı

da gösterir (Şekil 2.11.c). Amino asitlerin metal iyonuna bağlandığı bir başka koordinasyon modelinde ise dört dişli ligant davranışı sergiler (Şekil 2.11.d). Bunun yanı sıra, amino asitler sadece amino grubu azot atomundan ya da karboksil grubunda yer alan oksijen atomundan metal iyonuna bağlanarak tek dişli ligant olarak davranır (Şekil 2.11.e ve Şekil 2.11.f).



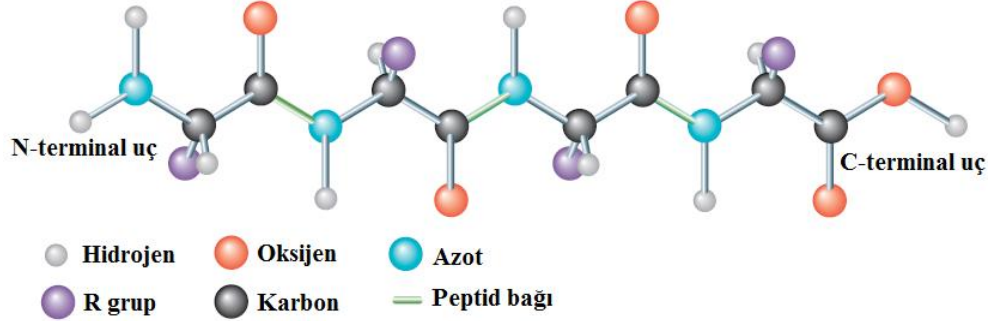
Şekil 2.11. Amino asit komplekslerinin olası bağlanma modelleri

2.5. Proteinler

Proteinler; karbon, hidrojen, oksijen, azot atomlarının yanı sıra kükürt atomunu da içeren ve yapı birimleri amino asitler olan polipeptidlerdir. Proteinler yapısal olarak dört farklı şekilde ifade edilir. Bunlar; birincil (primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer) ve dördüncül (kuarterner) yapılarıdır.

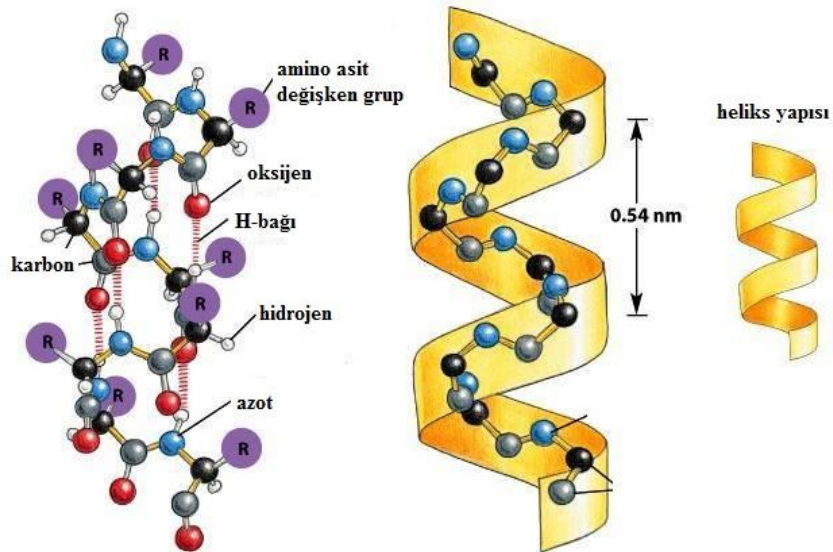
2.5.1. Birincil (Primer) Yapı: Amino asitlerin peptid bağları oluşturarak birbirine bağlanması ile oluşan düz zincirli yapılar, proteinlerin birincil (primer) yapılarını oluşturur. Protein yapısında yer alan polipeptid zincirinin bir ucu serbest $-NH_3^+$ grubu diğer ucu ise serbest $-COO^-$ grubuna sahiptir. Bu iki serbest amino asit kalıntısı N-

terminal uç ve C-terminal uç olarak isimlendirilirler (Solomons ve Fryhle 2004). N-terminal uç ve C-terminal ucu dışındaki diğer bütün amino asitlerin $-NH_3^+$ ve $-COO^-$ grupları kovalent bağlar ile bağlanarak peptidleri oluştururlar (Şekil 2.12).



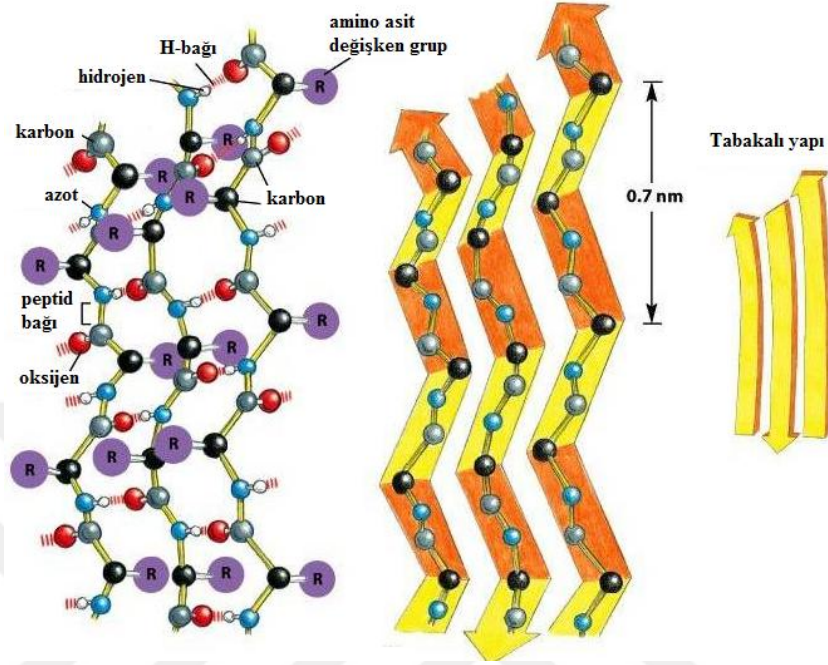
Şekil 2.12. Proteinlerin birincil (primer) yapıları

2.5.2. İkincil (Sekonder) Yapı: Proteinlerin yapısında yer alan polipeptit zincirlerinin bükülmeler ve katlanmalar sonucu oluşturdukları yapılardır. Proteinlerin ikincil yapısı protein yapısının üç boyutlu hali olarak tanımlanır (Geraldine ve Takeuchi 2011). X-ışını kırınımı yöntemi ile üç boyutlu yapısı belirlenen proteinlerin ikincil yapılarının α -heliks, β -tabaka ve rastgele dönme yapılarını içerdiği belirlenmiştir (Eckersall 2008). İkincil yapılar, proteinlerin yapısında yer alan amino asitlerin H-bağı oluşturması ile meydana gelmektedirler. α -heliks yapısı, H-bağlarının aynı polipeptid zinciri üzerinde meydana gelmesi ile oluşur (Şekil 2.13)



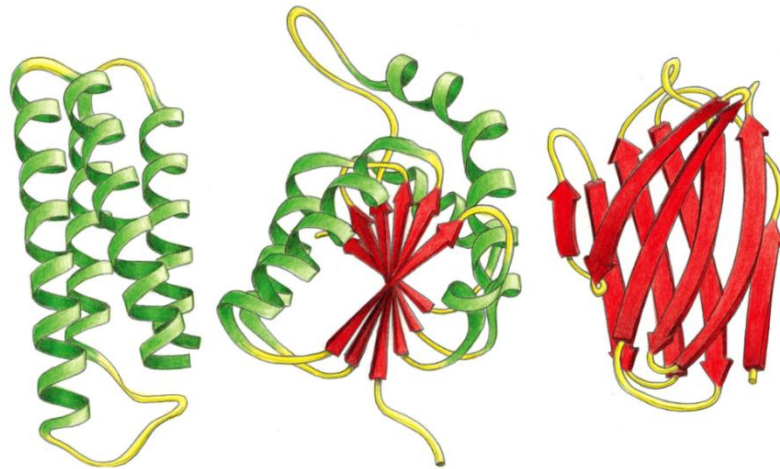
Şekil 2.13. Proteinlerin ikincil yapısını oluşturan α -heliks yapıları

β -tabaka yapısı ise, H-bağlarının farklı polipeptid zinciri üzerinde meydana gelmesi ile oluşur (Şekil 2.14).



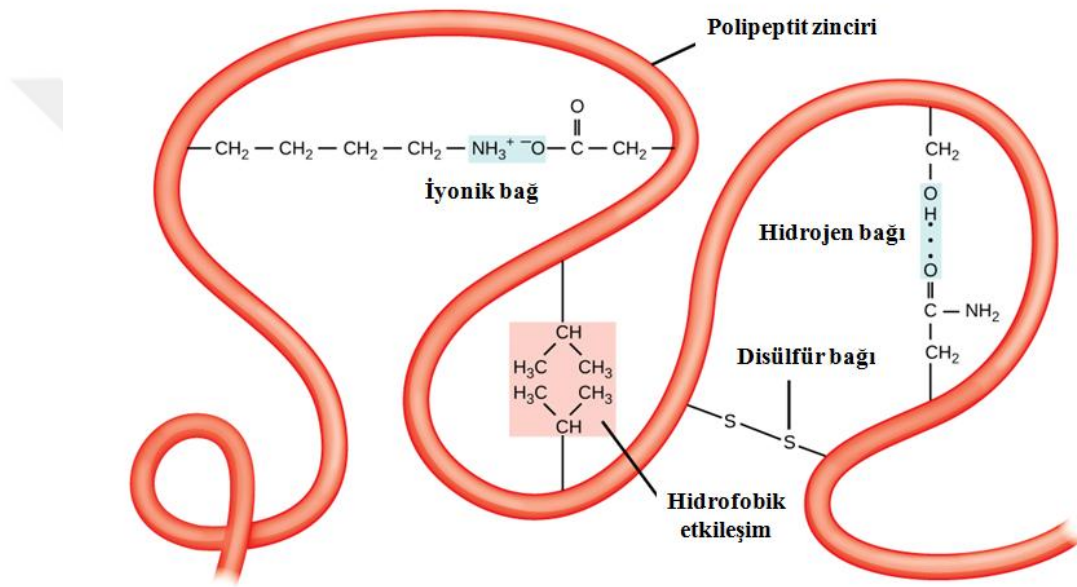
Şekil 2.14. Proteinlerin ikincil yapısını oluşturan β -tabaka yapıları

2.5.3. Üçüncül (Tersiyer) Yapı: Protein yapısında yer alan polipeptid zincirini oluşturan amino asitlerin yan zincirlerinde yer alan fonksiyonel grupların birbirleri ile etkileşmesi sonucu katlanma ya da kıvrılmalar ile proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapıları oluşmaktadır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapıları

Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapıları, ikincil yapıların meydana getirdiği katlanma ve kıvrılmalardır. Bu katlanma ve kıvrılmalar sayesinde, polipeptid zincirinin herhangi bir bölgesinde bulunan bir amino asit, polipeptid zinciri üzerinde uzak bir bölgede yer alan amino asit ile etkileşime girebilmektedir. Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapılarının oluşmasında moleküler arası etkileşimler oldukça önemlidir. Proteinlerin yapısını ve kararlılığını belirleyen kovalent ve kovalent olmayan etkileşimler mevcuttur. Kovalent etkileşimler peptid ve disülfid bağları iken, kovalent olmayan etkileşimler ise, iyonik bağ, H-bağı, hidrofobik ve van der Waals etkileşimleridir (Şekil 2.16).



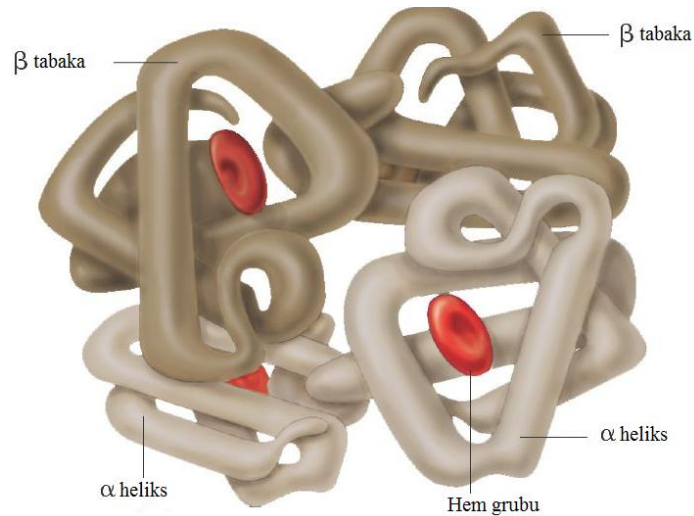
Şekil 2.16. Proteinlerin yapısında yer alan kovalent ve kovalent olmayan etkileşimlerin gösterimi

Bir amino asidin amino grubu ile diğer amino asidin karboksil grubu arasında 1 mol su çıkışı ile oluşan kovalent bağlı C-N bağları, peptid bağlarıdır. Amino asitler arasında kovalent bağlar ile oluşan peptid bağları, amino asitlerin peptidlere ve proteinlere polimerleşmesini sağlar. Proteinlerde gözlenen bir diğer kovalent bağ ise, iki sülfür atomu arasında meydana gelen disülfür bağıdır. Disülfid bağları, proteinin katlanması sonucu birbirine yaklaşan amino asit yan zincirinde yer alan -SH (tiyol) grubu taşıyan sistein monomerlerinden oluşur. Bu etkileşimler proteinin üçüncül yapısına katkı yapmaktadırlar (Sewald 2002). Hidrojen bağları, proteinlerin ikincil (sekonder) yapılarını oluşturan α -heliks ve β -tabakalı yapılarda yer alan amino asitlerin arasında oluşmaktadır. Hidrofobik etkileşimler, proteinlerin sulu çözeltide kararlı olmaları için

yapılarının katlanmalarına neden olan etkenlerden biridir (Patthy 1999). Hidrofobik grup içeren yapılar su molekülleriyle çevrildikleri zaman, suyun yapısında yer alan H-bağlarının engelleyici etkisini azaltmak için hidrofobik gruplar birleşme eğilimi gösterirler. Hidrofobik grup içeren yapıların su molekülleri tarafından itilmesinin sonucu olarak hidrofobik grupların bir arada tutunma eğilimi hidrofobik etkileşimler ile açıklanmaktadır. Hidrofobik grup içeren amino asitler, hidrofobik etkileşimler sayesinde protein yapısının iç kısımlarına gömülürler (Kauzmann 1959).

Proteinler, amino asitlerin yapısında yer alan fonksiyonel gruplara bağlı olarak pozitif (lisin, arjinin ve histidin) ya da negatif yüklü (aspartik asit ve glutamik asit) olabilmekte, aynı zamanda da polipeptid zincirlerinin N-terminal ucu ve C-terminal uçlarından dolayı pozitif veya negatif yük taşıyabilmektedirler. Her iki durum, protein yapısında elektrostatik etkileşimlerin oluşmasını sağlar. Proteinlerin yapısında yer alan bu yüklü gruplar, proteinin suyla etkileşime girmesini sağlamak için proteinlerin yüzey kısmında yer almaktadırlar (Solomons ve Fryhle 2004). Tüm bu etkileşimler protein yapısının oluşması ve kararlı olmasında oldukça önem taşır.

2.5.4. Dördüncül (Kuartern) Yapı: Üçüncül (tersiyer) yapıları oluşmuş proteinlerin, başka proteinler ile oluşturdukları makromolekül yapılarıdır. Proteinlerin dördüncül (kuartern) yapıları aynı veya farklı polipeptid zincirlerinin etkileşimleri sonucu oluşabilmektedir. Dördüncül (kuartern) yapıdaki proteinlere 4 polipeptid yan zincire sahip olan hemoglobin örnek verilebilir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Proteinlerin dördüncül (kuartern) yapıları

2.6. Bovin Serum Albümin (BSA)

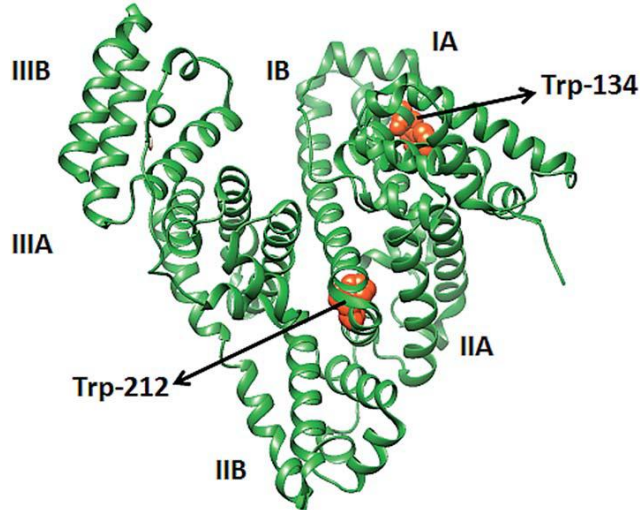
Serum albüminler uzun yıllardır en çok çalışılan proteinlerden biridir. Kan plazmasında en çok bulunan proteindir (50 g/L) ve çok sayıdaki endojen ve eksojen madde için taşıma proteini olarak işlev görür. Aynı zamanda kanın osmotik basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Carter ve Ho 1994). Birçok araştırmacı, proteinlerin ilaç, ilaç etken madde, organik ligant gibi moleküller ile olan etkileşimlerini anlayabilmek için serum albüminlerin yapılarını, fonksiyonlarını ve özelliklerini incelemiştir. Serum albüminler, fizyolojik çalışmalar için uzun yıllardır model protein olmuştur. Bu albüminlerin bazıları insan serum albümini (HSA), sığır serum albümini (BSA), at serum albümini (ESA) ve sıçan serum albümini (RSA)'dir. Joseph F. Foster, önce albümin modelinin esnek ve yarı bağımsız alanlardan oluştuğunu ileri sürmüştür (Foster 1960). Fare serum albümini (MSA), domuz serum albümin (PSA), koyun serum albümini (OSA), kurbağa serum albümini (XSA) ve somon serum albumin (SSA) gibi diğer albüminlerin yapısı da X-ışını kırınım yöntemi ile belirlenmiştir. BSA (Brown 1975) ve HSA (Behrens ve ark. 1975) yapıları ilk belirlenen serum albüminlerdir. BSA'nın birincil yapısı HSA ile aynı yıl sunulmuştur (Brown 1975, Brown 1976). Brown, BSA'nın 582 amino asit ve 9253 atomdan oluştuğunu ileri sürmüştür. BSA'nın yapısında yer alan amino asitler ve sayıları Çizelge 2.1'de verildi.

Çizelge 2.1. BSA'nın amino asit bileşimi

Amino asit	Sayı	Amino asit	Sayı	Amino asit	Sayı	Amino asit	Sayı
Alanin	47	Sistein	35	İzolösin	14	Prolin	28
Arjinin	23	Glutamik asit	59	Lisin	59	Treonin	33
Asparagin	14	Glisin	16	Metiyonin	4	Triptofan	2
Aspartik asit	39	Histidin	17	Fenilalanin	27	Tirozin	20
Glutamin	20	Lösin	61	Serin	28	Valin	36

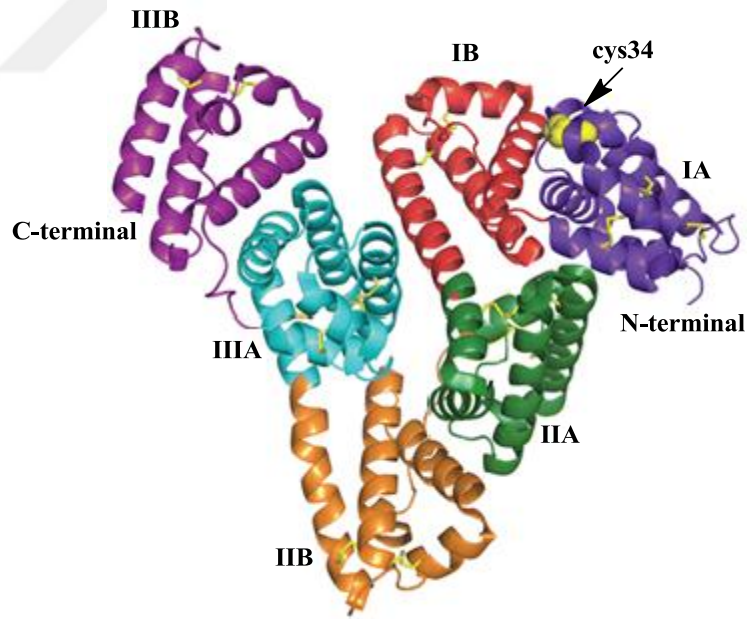
Bir amino asit dizisinde 17 disülfür bağı vardır. BSA, tek bir sistein ve sekiz çift disülfür bağı içerir ve bunlar HSA yapısındakine benzer şekilde düzenlenmiştir (He ve Carter 1992). BSA, aynı zamanda HSA ve RSA'ya benzer yüksek miktarda Asp, Glu, Ala, Leu ve Lys kalıntıları içermektedir. İlk zamanlarda BSA diziliminde belirlenemeyen dört amino asit kalıntısı (400-403) vardı. Bu dört kalıntı daha sonra Gly-Phe-Gln-Asn olarak tanımlandı (Reed ve ark. 1980). Brown tarafından önerilen amino asit dizilimi, BSA'nın üç domainden oluştuğunu göstermektedir. Her biri peptid zinciri

ile birbirine bağı yaklaşık 190 kalıntıya sahiptir. Her domain, A, B ve C olmak üzere iki alt domaine (subdomain) bölünebilmektedir. Domainler esas olarak uzun bir döngü ve alanlar arası bölge içerir. Her subdomain, X, Y ve Z olmak üzere üç heliks yapısına daha da bölünebilir. Brown sırasıyla 1-190, 191-382 ve 383-582 kalıntılarına karşılık gelen BSA'nın üç domain (I, II ve III) yapısını karşılaştırdı. Domain I ve II karşılaştırıldığında %25 benzerlik, domain II ve III karşılaştırıldığında %21 benzerlik, domain I ve III karşılaştırıldığında ise %18 benzerlik gösterdiğini belirledi. Bu sonuç domain I ve II'nin domain III'e göre daha çok benzediğini gösterdi. CD (dairesel dikroizm) ölçümleri, BSA'nın ikincil yapı içeriğinin %48,7 α -heliks, %0 β -tabaka, %10,9 dönüşlü ve % 30,7 rastgele heliks yapıdan oluştuğunu ortaya koymaktadır (Oberg ve Uversky 2001). Subdomain içindeki üç uzun heliks, yapının temel unsurları olarak kabul edilmektedir. Bunlar birbirine paralel uzanır ve orta heliks pozisyonunda biraz daha düşük olmasından dolayı oluk oluşur. Heliksler esas olarak disülfid köprüleriyle birbirine bağlanır (Kragh-Hansen1981). Hemen hemen bütün hidrofobik amino asit kalıntılar çukurun içinde ve helikslerin arasında bulunurken, polar amino asit kalıntıları çoğunlukla yapının dış duvarında gözlenmektedir. İki subdomain olukları birbirine doğru bir alan oluşturarak yapışır ve bu tür alanların üçü sonunda bir serum albümin molekülü oluşturur (Şekil 2.18) (Kragh-Hansen 1981).



Şekil 2.18. BSA'nın üçüncül yapısı. Üç domain yapısı ve her domain sırasıyla (IA ve IB), (IIA ve IIB) ve (IIIA ve IIIB) olarak adlandırılan iki subdomain yapısı. İki triptofan kalıntısının görece konumu işaretlenmiştir (Prasanth ve ark. 2016)

BSA'ya kıyasla, HSA'nın üçüncül yapısı, heliks içeriği ve 17 disülfid bağına sahip olması nedeniyle yüksek sistein içeriğini gösterir. Her ikisinde de üç domain yapısı vardır. Her domain, Brown'un modeline karşılık gelen A ve B olarak adlandırılan iki subdomain yapısından oluşur (BSA'nın IIA-B ve IIC domainleri, HSA'nın IIA ve IIB domainlerine karşılık gelir). Subdomain IA, IB ve IIA, molekül içi genişleyen bir yapı oluşturmak için sıkıca paketlenirken uzatılmış kuyruk yapısı IIB, IIIA ve IIIB subdomainlerden oluşur (Carter ve ark. 1989). BSA ve HSA'nın birincil yapıları birbirleriyle %80 benzerlik gösterirler (Peters 1985). Bu sonuç, BSA ve HSA'nın benzer biyolojik fonksiyonlara sahip olabilen proteinler olduğuna işaret etmektedir. BSA ve HSA'nın içerdikleri triptofan sayıları farklıdır. BSA da iki tane triptofan uç bulunmaktadır. Uçlardan biri subdomain IA (Trp-134)'da diğeri ise subdomain IIA (Trp-212)'da bulunmaktadır. HSA'da ise bir tane triptofan uç bulunmaktadır ve subdomain IIA (Trp-214)'da yer almaktadır (Şekil 2.18). Trp-134 protein yapısının yüzeyinde bulunurken Trp-212 proteinin iç kısmında yer alan hidrofobik bağlanma bölgesinde yer alır (Şekil 2.19) (Lu ve ark. 2007).



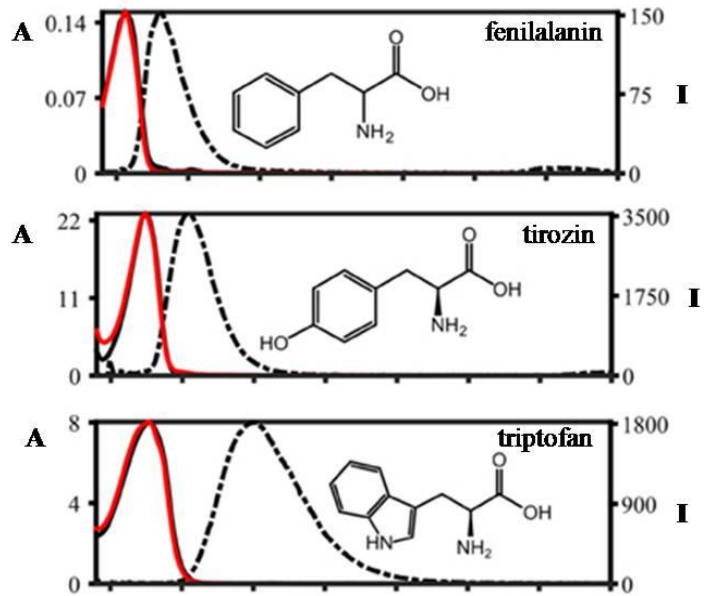
Şekil 2.19. HSA'nın üçüncül yapısı. Üç domain yapısı vardır ve her domain sırasıyla (IA ve IB), (IIA ve IIB) ve (IIIA ve IIIB) olarak adlandırılan iki subdomainden oluşur (Carter ve ark. 1989)

Serum albümlerinin en ilginç özelliği, serum albüminlerdeki farklı bağlanma bölgelerinde bulunan amino asit kalıntılarının veya negatif yüklü amino asit kalıntılarının yüksek bağlanma eğilimlerinin olmasıdır. Albümin-ligand etkileşimlerinin en göze çarpan özelliği ise yüksek bağlanma eğilimli ve düşük bağlanma eğilimli yapısal bölgelerin olmasıdır (Kragh-Hansen 1981). BSA-ligand bağlanma çalışmaları HSA-ligand bağlanma çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, ligandların çoğunlukla IIA ve IIIA subdomainlerde bulunduğu belirlenmiştir. Örneğin yağ asitlerinin BSA yapısında yer alan subdomain IIIA, triptofan ve oktaonatın subdomain IIA ve IIIA bölgelerinde, billuribin ve haeminin subdomain IIA, Cu^{2+} ve Zn^{2+} 'nin ise N-terminal ucundan etkileşime girdiği bulunmuştur. Spektrel çalışmalar, Cu^{2+} iyonlarının sığır serum albüminine bağlanmasının, N-terminal ucundan olduğunu göstermiştir (He ve Carter 1992). Bağlanma bölgesi, BSA'nın N-terminal ucunda yer alan Asp-Thr-His'nin ilk üç amino asidinden oluşmaktadır (Peters ve Blumenstock 1967). İkinci bir Cu^{2+} iyonu bağlanma bölgesi ise izotermal titrasyon kalorimetresi (ITC) verileriyle öne sürülmüş olan BSA molekülünde yer alan serbest sistein bölgesidir (Zhang ve ark. 2000, Zhang ve Wilcox 2002). NMR, ESR, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve X-ışını kristalografisi yöntemleri metallerin (örneğin Cu^{2+} ve Ni^{2+}) BSA ya da HSA yapısının N-terminal X-X-His dizisinden koordine olduğunu göstermiştir (Harford ve Sarkar 1997). N-terminal dizisindeki konumda histidin yer almayan albüminler Cu^{2+} iyonlarının bağlanmasına karşı çok daha düşük afiniteye sahiptirler (Peters 1984). HSA, BSA ve RSA'nın hepsi aynı pozisyonda histidine sahiptirler ve Cu^{2+} iyonuna spesifik olarak bağlanabilirler. N-terminal dizisindeki konumda tirozin amino asidine sahip olan köpek serum albümini (DSA) spesifik Cu^{2+} iyonları bağlanma yerinden yoksundur (Harford ve Sarkar 1997). Bu sonuçlar, serum albuminlerin N-terminal dizisinde yer alan histidininin Cu^{2+} iyonlarının bağlanmasında önemli ve spesifik bir rol oynadığını göstermektedir.

2.7. Protein-Kompleks Etkileşimlerinin Araştırılması

Protein-kompleks etkileşimlerinin araştırılmasında elektronik absorpsiyon ve floresans gibi farklı spektroskopik teknikler kullanılabilir. Protein ile komplekslerin etkileşime girmesi ile protein yapısında yer alan floresans özelliğe sahip amino asit

kalıntılarının mikroçevreleri ve proteinin ikincil yapısı değişebilmekte, bu da proteinin konformasyonunda değişikliğe neden olmaktadır. Ortalama bir protein, yaklaşık olarak % 3,5 fenilalanin, % 3,5 tirozin ve % 1,1 triptofan içerir. Bu üç aromatik amino asit, 250-300 nm dalga boyu aralığında proteinin absorpsiyon ve floresans özelliklerinin belirlenmesine katkıda bulunur. Protein önemli sayıda disülfür bağı içeriyorsa 250-280 nm dalga boyu aralığında, peptid bağları ve diğer amino asitler ise 210-220 nm dalga boyu aralığında protein absorpsiyonuna katkıda bulunurlar. Proteinlerin absorpsiyon ve floresans özellikleri fenilalanin, tirozin ve triptofan amino asitlerinden kaynaklanmaktadır. Fenilalanin, tirozin ve triptofan amino asitleri 260-280 nm dalga boyu aralığında UV ışınlarını absorbe ederek kendilerine özgü pik verirler (Şekil 2.20). Aromatik amino asit olan triptofan, 280 nm'de UV ışını absorbladığından dolayı proteinlere floresans özellik kazandırmaktadır. Fenilalanin ve tirozin aromatik amino asitlerinin absorpsiyonun miktarı ve kuantum verimi triptofan amino asidine göre daha azdır. 280 nm de uyarılan triptofan amino asidinin 340 nm de emisyonu elde edilir. Triptofan amino asidinin emisyonu, bulunduğu çevreye önemli ölçüde bağlıdır. Çünkü triptofan amino asidinin emisyonunda meydana gelen spektral değişimler kompleksler ile etkileşime girmelerinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (İnci ve ark. 2017a).



Şekil 2.20. Protein yapısında yer alan fenilalanin, tirozin ve triptofan amino asitlerinin elektronik absorpsiyon (—) ve floresans (·····) spektrumları (Wünsch ve ark. 2015)

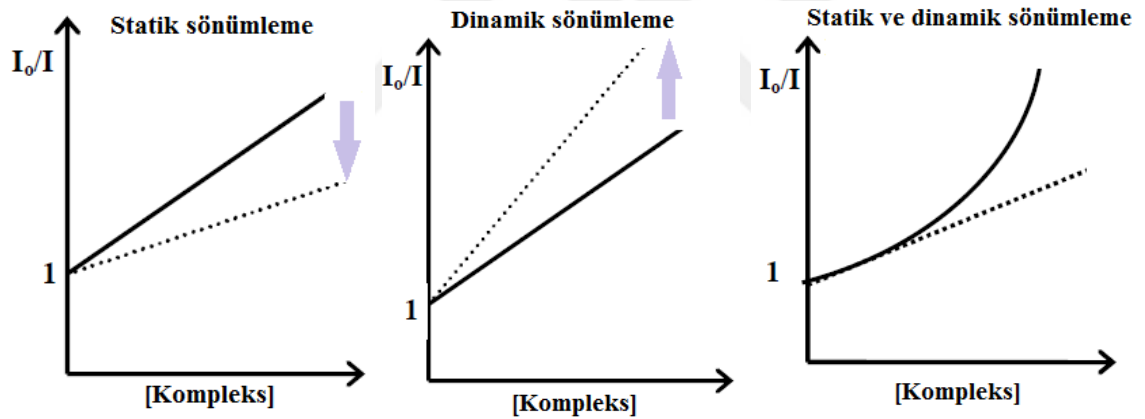
Floresans spektroskopisi, metal kompleksleri ve proteinler arasında gerçekleşen etkileşimlerin araştırılmasında oldukça etkilidir (Cui ve ark. 2006). BSA proteini ile kompleks arasındaki etkileşimler sonucu proteinin floresans şiddetinde meydana gelen sönümlenme, BSA proteini ile ilgili bilgiler vermektedir. BSA proteininin floresans şiddetinde meydana gelen sönümlenmenin nedeni moleküler etkileşimlerdir. Floresans sönümlenme, dinamik ve statik olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Dinamik sönümlenme, BSA ve metal kompleksi arasındaki çarpışmalar sonucu moleküllerden biri uyarılmış hale geçerken diğeri ise temel hale ışınmasız olarak dönmesi sonucu oluşur. Statik sönümlenmede ise, BSA ve metal kompleksi arasında floresans özelliğe sahip olmayan BSA+metal kompleks yapısı oluşur. Statik ve dinamik sönümlenme; sıcaklık, viskozite ve yaşam ömrü ölçümleri ile birbirinden ayırt edilebilmektedir.

Elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak absorpsiyon (hipokromik ve hiperkromik etki) ve dalga boyunda (batokromik ve hipsokromik etki) değişimlerden yararlanılarak metal komplekslerinin BSA ile etkileşimleri sonucu floresans sönümlenme mekanizması belirlenebilmektedir. Aynı derişimde BSA ve BSA+metal kompleks içeren çözeltilerin elektronik absorpsiyon spektrumları alındığında, tek başına BSA çözeltisi ile BSA+metal kompleksi içeren çözeltinin absorpsiyon ve dalga boyu karşılaştırılır. BSA+metal kompleksi içeren çözeltinin absorpsiyon ve dalga boyunda farklılıklar gözleniyorsa statik sönümlenme, herhangi bir farklılık gözlenmiyorsa dinamik sönümlenme söz konusudur. Floresans spektroskopisi ile floresans sönümlenme mekanizması sıcaklığa bağlı olarak ve Stern-Volmer eşitliğini kullanarak belirlenebilmektedir.

$$I_0 / I = 1 + K_q \tau_0 \cdot [\text{Kompleks}] = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}] \quad (2.1)$$

Eşitlikte I ölçüm yapılan dalga boyundaki floresans şiddetini, I₀ ortama metal kompleksi ilave edilmeden önceki BSA'nın floresans şiddetini, [Kompleks] kompleks derişimini, K_{sv} ise Stern-Volmer bağlanma sabitini, τ₀ ise proteinin söndürücü madde yokken floresans ömrünü göstermektedir. Literatüre göre, biyomolekül için τ₀ değeri, 10⁻⁸ s kabul edilmektedir (Wang 2006) ve dinamik sönüm için biyomoleküler sönüm sabitinin, K_q, üst limiti biyomoleküllerin varlığında 10¹⁰ M⁻¹s⁻¹ olarak kabul edilmektedir (Guo 2009). Biyomoleküller için çarpışmalı sönüm sabiti, K_q, maksimum değeri 2x10¹⁰ M⁻¹s⁻¹

¹'dir. Statik sönümlemede, sıcaklık artışı ile birlikte BSA+metal kompleksi oluşumunun stabilitesi azalır ve buna bağlı olarak Stern-Volmer sabiti değeri düşer. Farklı sıcaklıklarda yapılan floresans şiddeti ölçümlerinin Stern-Volmer eşitliğine göre grafiği çizildiğinde, statik sönümlemede sıcaklık arttıkça her bir sıcaklık için elde edilen eğimlerde azalma gözlenir (Suppan ve Ghoneim 1998). Dinamik sönümleme de ise, sıcaklığa bağlı olarak difüzyon katsayısı arttığından dolayı Stern-Volmer sabiti değeri artar (Şekil 2.21) (Lakowicz 1983). Farklı sıcaklıklarda yapılan floresans şiddeti ölçümleri Stern-Volmer eşitliğine göre grafiği çizildiğinde ise, dinamik sönümlemede sıcaklık arttıkça her bir sıcaklık için elde edilen eğimlerde artış gözlenir (Şekil 2.21) (Suppan ve Ghoneim 1998). Statik ve dinamik sönümleme aynı anda gözlemlendiği durumda, BSA ile metal kompleksi hem çarpışma hem de BSA+metal kompleksi yapısı oluşturarak sönümleme meydana gelmektedir. Farklı sıcaklıklarda yapılan floresans şiddeti ölçümleri Stern-Volmer eşitliğine göre grafiği çizildiğinde, yukarıya doğru içbükey bir eğri oluşturduğu gözlenir (Şekil 2.21) (Lakowicz 1983).



Şekil 2.21. Statik sönümleme, dinamik sönümleme, statik ve dinamik sönümleme grafiklerinin sıcaklığa bağlı değişimleri

Metal komplekslerinin BSA bağlanma parametreleri hakkında daha fazla bilgi edinmek için metal kompleksi+BSA sistemlerine ait modifiye Stern-Volmer bağlanma sabitleri hesaplanabilir.

$$I_0 / (I_0 - I) = 1 / f_a K_a \cdot 1 / [\text{Kompleks}] + 1 / f_a \quad (2.2)$$

Eşitlikte I ölçüm yapılan dalga boyundaki floresans şiddeti, I_0 ortama metal kompleksi ilave edilmeden BSA'nın floresans şiddetini, [Kompleks] kompleks derişimini, K_a modifiye Stern-Volmer bağlanma sabitini, f_a erişilebilir floresans fraksiyonunu ifade etmektedir. Modifiye Stern-Volmer bağlanma sabiti, K_a , $I_0/(I_0-I)$ 'nın $1/[Kompleks]$ 'e karşı çizilen grafiklerinden elde edilen doğru denkleminde hesaplanmaktadır.

Metal komplekslerinin BSA ile etkileşimleri sonucu floresans sönümlenme mekanizmasının statik sönümlenme olduğu belirlendikten sonra, aşağıdaki eşitlikten faydalanarak $\log[Kompleks]$ 'e karşılık $\log(I_0-I)/I$ değişimleri grafiğe geçirilerek metal komplekslerinin BSA'ya bağlanma sabitleri ve bağlanma bölgelerinin sayısı belirlenmektedir (Guo 2009).

$$\log (I_0-I) / I = \log K_A + n \log [Kompleks] \quad (2.3)$$

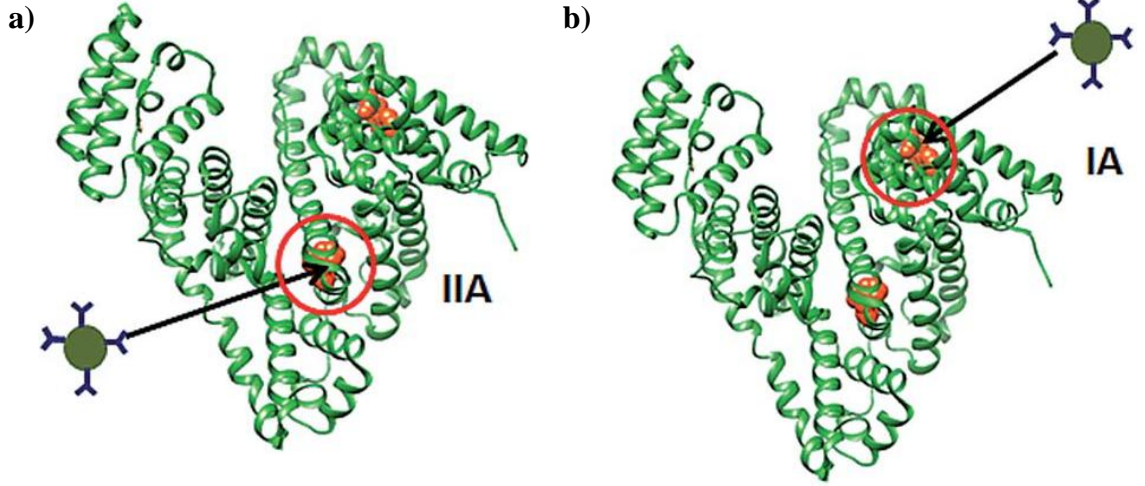
Burada K_A ve n sırası ile bağlanma sabiti ve bağlanma bölgelerinin sayısını göstermektedir. Eşitlik (2.3)'ten elde edilen K_A değeri (2.4) Van't Hoff eşitliğine uygulanarak, BSA ile metal kompleksleri arasındaki etkileşimin türü (hidrofobik, van der Waals, hidrojen bağları veya elektrostatik) ve termodinamik parametreler belirlenmektedir (Qin ve ark. 2010).

$$\ln K = - (\Delta H/RT) + \Delta S/R \quad (2.4)$$

R gaz sabitini, ΔH , entalpi değişimini ve ΔS ise entropi değişimini ifade etmektedir. $\ln K$ değerlerinin $1/T$ 'ye karşı grafiği çizildiğinde, grafiğin eğiminden ve ekstrapolasyonundan sırasıyla ΔH ve ΔS parametreleri elde edilmektedir. Gibbs serbest enerji değeri (ΔG) ise aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.5)$$

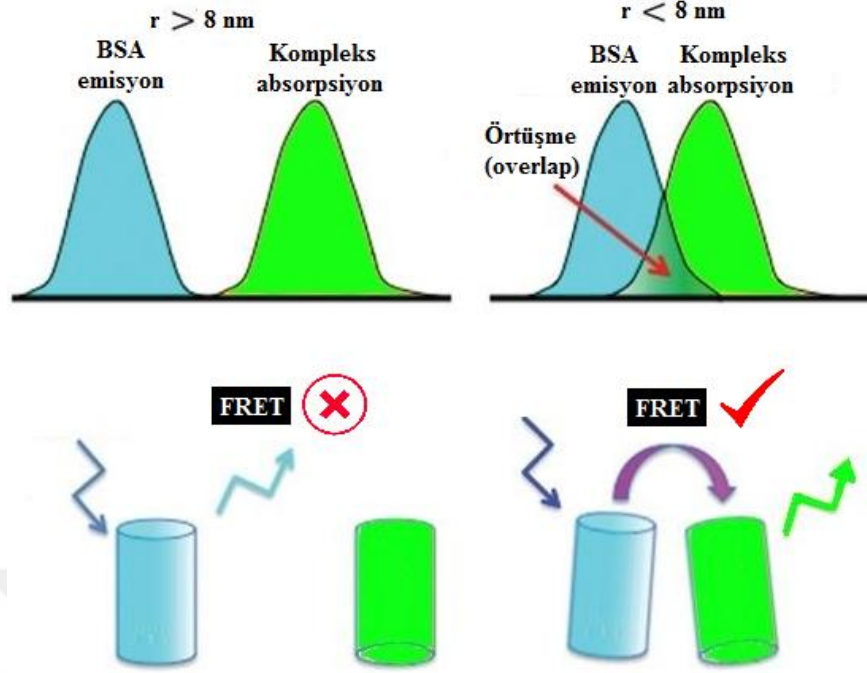
Belirlenen ΔH ve ΔS değerleri, metal komplekslerinin BSA ile arasındaki etkileşim türü hakkında bilgiler vermektedir. $\Delta H > 0$ ve $\Delta S > 0$ ise hidrofobik etkileşim, $\Delta H < 0$ ve $\Delta S < 0$ ise hidrojen bağları ve $\Delta H < 0$ ve $\Delta S > 0$ ise elektrostatik etkileşim meydana gelebileceğini yorumu yapılabilmektedir (Şekil 2.22) (Qin ve ark. 2010).



Şekil 2.22. Metal kompleksleri ile BSA arasındaki **a)** hidrofobik ve **b)** elektrostatik etkileşimlerin şematik gösterimi (Prasanth ve ark. 2016)

Elde edilen Stern-Volmer eğrileri, BSA ve metal kompleksleri arasında gerçekleşen enerji transfer etkinliği hakkında da bilgi vermektedir. Etkin bir enerji transferinin olabilmesi için BSA ve metal kompleksinin birbirleri ile etkileşime girmesi gerekmektedir. Bu nedenle de BSA ve metal kompleksi arasındaki mesafe oldukça önemlidir. BSA ve metal kompleksi arasında enerji transferinin gerçekleşebilmesi için aralarındaki mesafenin 8 nm'den küçük olması gerekmektedir.

Etkin bir enerji transferinin gerçekleşebilmesi için, BSA proteininin emisyon spektrumu ile metal kompleksinin absorpsiyon spektrumunun kısmen örtüşme gerekmektedir. BSA proteininin emisyon spektrumu ile metal kompleksinin absorpsiyon spektrumunun örtüşmesi sonucu elde edilen örtüşme alanı (overlap) belirlenebilmektedir (Şekil 2.23) (Lakowicz 2002).



Şekil 2.23. Metal kompleksleri ile BSA arasındaki FRET'in gerçekleştiği örtüşme alanının (overlap) şematik gösterimi (Broussard ve ark. 2013)

Floresans rezonans enerji transferinde BSA ve metal kompleksleri arasında gerçekleşen enerji transfer verimliliği önemlidir. R_0 ve r ile I ve I_0 parametreleri kullanarak enerji transfer verimliliği hesaplanabilmektedir (Lakowicz 2002).

$$E = 1 - (I / I_0) = R_0^6 / (R_0^6 + r^6) \quad (2.6)$$

R_0 enerji transfer verimliliğinin %50'sinin gerçekleştiği durumdaki Förster mesafesini, r parametresi ise enerji transferin gerçekleştiği mesafeyi göstermektedir (Lakowicz 2002).

$$J = \frac{\sum F(\lambda) \cdot \epsilon(\lambda) \cdot \lambda^4 \cdot \Delta\lambda}{\sum F(\lambda) \cdot \Delta\lambda} \quad (2.7)$$

$F(\lambda)$, BSA'nın floresans şiddetini, $\epsilon(\lambda)$ ise metal kompleksinin molar sönüm katsayısını ifade etmektedir. Förster mesafesi ise aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanmaktadır.

$$R_0 = 0,2108(K^2 \cdot \phi \cdot J \cdot N^{-4})^{1/6} \quad (2.8)$$

J , BSA ve metal kompleksleri arasındaki örtüşen kısmın alanını göstermektedir. J parametresi (2.7) eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmaktadır. ϕ parametresi çözelti ortamında kompleks bulunmadığı durumda BSA'nın kuantum verimini, K^2 metal

kompleksleri ve BSA'ya ait geçiş dipollerini ve N ortamın kırılma indisini göstermektedir (Lakowicz 1983).

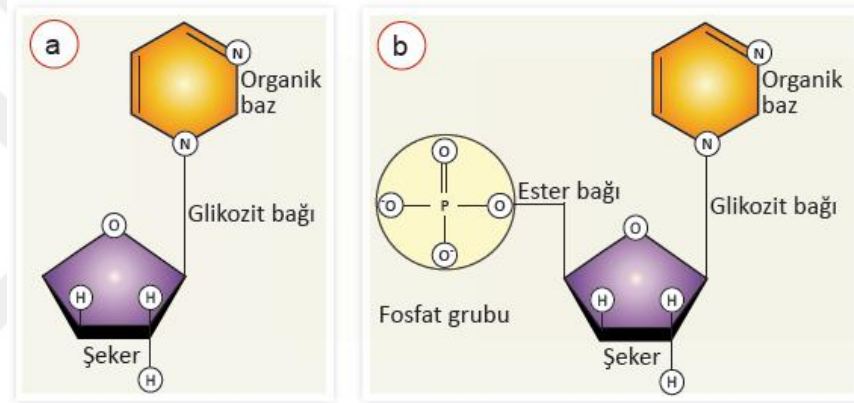
BSA ile metal komplekslerinin etkileşimi sonucu, metal komplekslerinin BSA yapısında yer alan tirozin ve triptofan kalıntılarında neden olduğu konformasyonel değişiklikler senkronize (eş zamanlı) floresans metodu ile belirlenebilmektedir. Senkronize (eş zamanlı) floresans metodu, BSA proteininin uyarılma ve emisyon dalga boyundan yararlanarak belirlenen dalga boyu farkının floresans spektroskopisine uygulanması ile gerçekleştirilir ($\Delta\lambda = \lambda_{\text{emisyon}} - \lambda_{\text{uyarılma}}$) (Miller 1979). Belirlenen dalga boyu farkı $\Delta\lambda = 15$ nm olduğunda BSA yapısında yer alan tirozin amino asidi kalıntılarının mikroçevresi, $\Delta\lambda = 60$ nm olduğunda ise triptofan amino asidi kalıntılarının mikroçevresi hakkında bilgi edinilebilmektedir (Guo ve ark. 2008).

Üç boyutlu (3D) floresans spektroskopisi, proteinin yapısında meydana gelen konformasyonel değişikliklerin kapsamlı ve ayrıntılı analiz edilmesini sağlayabilen analiz tekniklerinden biridir. Bu teknikte, protein ile etkileşimleri araştırılan metal komplekslerinin floresans özellikleri hem uyarılma hem de emisyon dalga boyunun aynı anda bir fonksiyonu olarak gösterilir. İki boyutlu (2D) floresans spektroskopisi ise, üç boyutlu (3D) floresans spektroskopisi ile elde edilen sonuçların çevre eğrisi hakkında kapsamlı bilgi sağlamaktadır (Bolattin ve ark. 2016).

2.8. Nükleik Asitler

Nükleik asitler, proteinlerin yapım ve yıkımında etkili olan ve aynı zamanda genetik bilgi aktarımını sağlayan taşıyıcılardır. Hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) olmak üzere iki çeşit nükleik asit bulunmaktadır. Bunlar yapısal ve fonksiyonel yönden birbirinden farklıdır. Nükleik asitler, nükleotid denilen birimlerden oluşan polimerlerdir. Nükleotid birimlerinin her biri ise üç bölümden oluşur. Bunlar; azotlu organik bazlar, beş karbonlu pentoz şeker ve fosfat grubudur. Azotlu organik bazlar pürin ve pirimidin bazları olmak üzere iki çeşittir. Pürin bazları altıgen ve beşgen iki halkanın birleşmesinden oluşurken, pirimidin bazları ise yalnızca altıgen halkadan oluşmaktadır. Pürin bazları adenin (A) ve guanin (G), pirimidin bazları

ise sitozin (C), timin (T) ve urasil (U)'dir. DNA'da adenin, guanin, sitozin ve timin nükleotitleri bulunurken, RNA'da ise adenin, guanin, sitozin ve urasil nükleotitleri bulunmaktadır. Nükleotit yapısında bir adet 5 karbonlu (pentoz) şeker bulunmaktadır. DNA nükleotitlerinde bulunan 5 karbonlu şeker deoksiriboz iken RNA nükleotitlerinde bulunan 5 karbonlu şeker ise ribozdur. Nükleotitlerin yapısında yer alan bir diğer molekül ise fosfat grubudur. Fosfat grubu DNA ve RNA'ya asidik özellik kazandırmaktadır. Bir nükleotit sentezinde, azotlu organik baz ve 5 karbonlu şeker birbirine glikozit bağıyla bağlanarak nükleozitleri meydana getirir (Şekil 2.24a). Nükleozitte yer alan 5 karbonlu şeker ve fosfat grubunun ester bağı oluşturması ile de nükleotitler meydana gelmektedir (Şekil 2.24b).

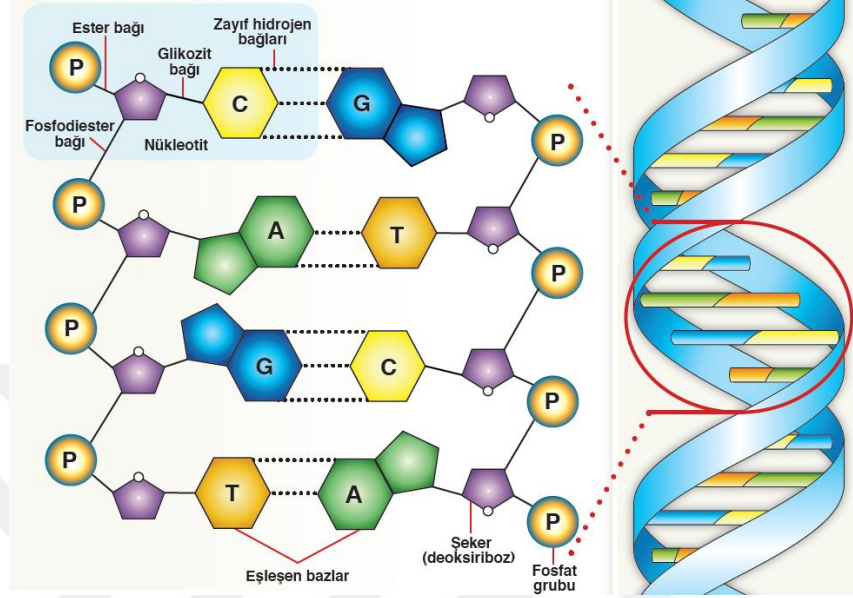


Şekil 2.24. a) Nükleozit ve b) Nükleotit yapıları

2.8.1. DNA Yapısı ve Özellikleri

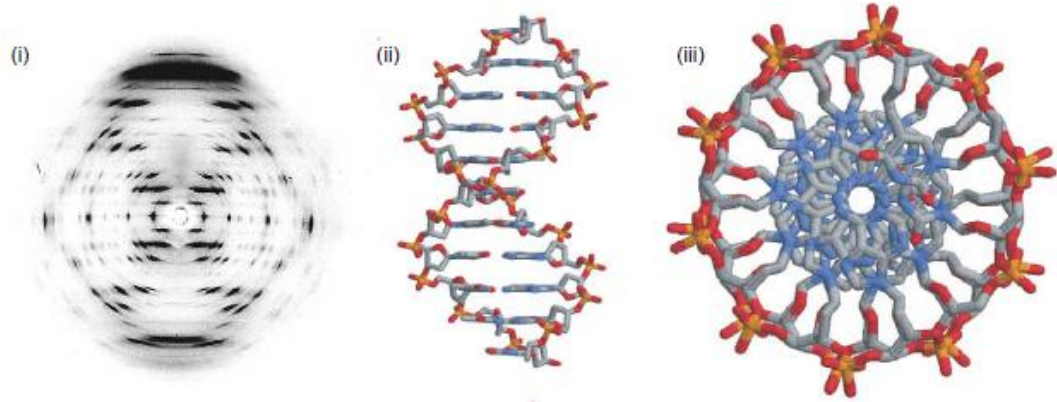
1953 yılında James Watson ve Francis Crick, DNA'nın üç boyutlu yapısını açıklayan çift sarmal modelini ileri sürmüşlerdir (Watson ve Crick 1953). Bu çift sarmal modeline göre DNA, sarmal yapıda olup, aynı eksen etrafında sağa dönen iki iplikten oluşur. Şeker ve fosfat gruplarının oluşturduğu omurga, sarmal yapının dış tarafını oluşturur. Çift sarmalın omurgasını oluşturan bu kısımda yer alan fosfat grupları pH=7,0'de negatif yüklüdür. Her iki zincirin yapısında yer alan pirimidin ve pürin bazları, karşılıklı gelecek şekilde sarmalın iç tarafında yer alırlar. DNA'nın yapısında yer alan karşılıklı iki zincirdeki pürin ve pirimidin bazları, zayıf hidrojen bağları ile bir arada tutulur. Adeninler ile timinler arasında ikili, guaninler ile sitozinler arasında üçlü zayıf hidrojen bağları vardır (Şekil 2.25). DNA'nın yapısında yer alan karşılıklı iki zinciri iki kuvvet

bir arada tutmaktadır. Birincisi baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları, diğeri ise sarmalın içinde kalan korunmuş bölge ile sarmalın dışı arasındaki hidrofobik etkileşimdir.



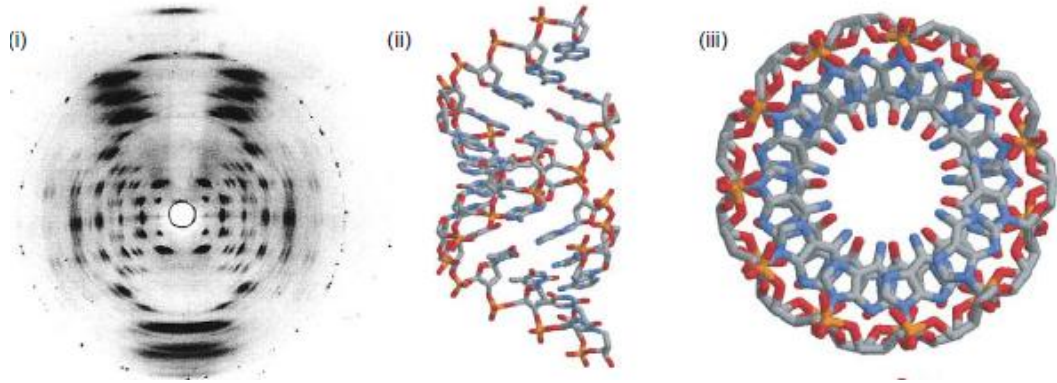
Şekil 2.25. DNA yapısı

Watson ve Crick'in önerdiği DNA yapısı, B-DNA olarak tanımlanmaktadır. B-DNA, DNA molekülleri içinde en kararlı yapıdır ve DNA'nın özelliklerinin açıklanmasında referans oluşturmaktadır. DNA'nın üç farklı formu bulunmaktadır. Bunlar; A-DNA, B-DNA ve Z-DNA'dır. Aynı zamanda G4-DNA (G-dörtlüsü, G-tetrad veya G-kuadrupleks) yapısı da bulunmaktadır. DNA'yı oluşturan nükleotid zincirleri sağ ya da sol yönünde dönen sarmal yapılar oluşturmaktadırlar. Sağ sarmal yönünde olan DNA, B-DNA'dır. B-DNA'da iki sarmalın baz çiftleri arası 0,34 nm, sarmalın tam bir dönüşüne karşılık gelen adımı ise 3,4 nm'dir. B-DNA yapısında her bir dönüşte 10 baz bulunmaktadır. Aynı zamanda % 92 nem oranında sodyum tuzları içermektedir. B-DNA'da sarmalın dış kısmında düzenli olarak sıralanmış bir büyük bir küçük oluk yapılar bulunmaktadır (minor ve major oluk) (Şekil 2.26).



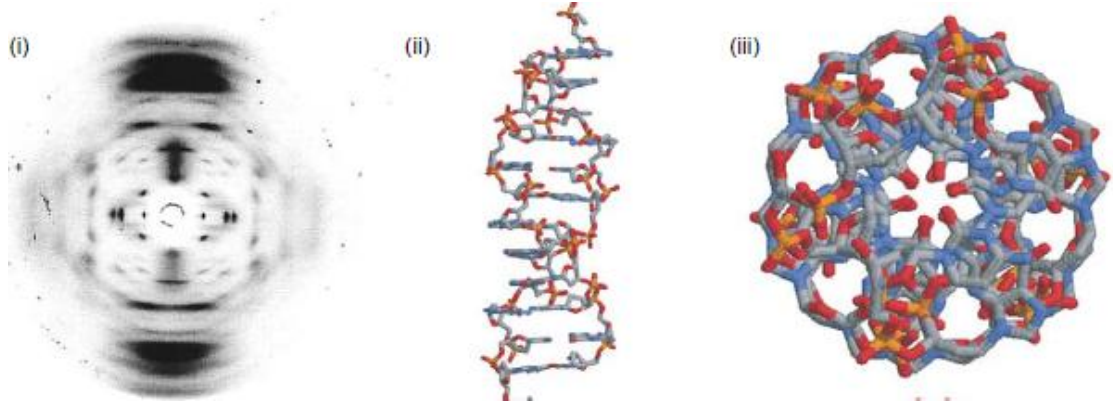
Şekil 2.26. B-DNA yapısı {i} B-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) B-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda B-DNA yapısı}(Arnot 2006)

A-DNA, sağ sarmal yapısındadır ve B-DNA'ya göre biraz daha sıkışık bir moleküldür. DNA ipliğinin nem oranı % 75'e düştüğünde bu yapı oluşur. A-DNA'da sarmalın tam bir dönüşüne karşılık gelen adımı ise 2,3 nm olup her dönüşte 11 baz bulunmaktadır (Şekil 2.27).



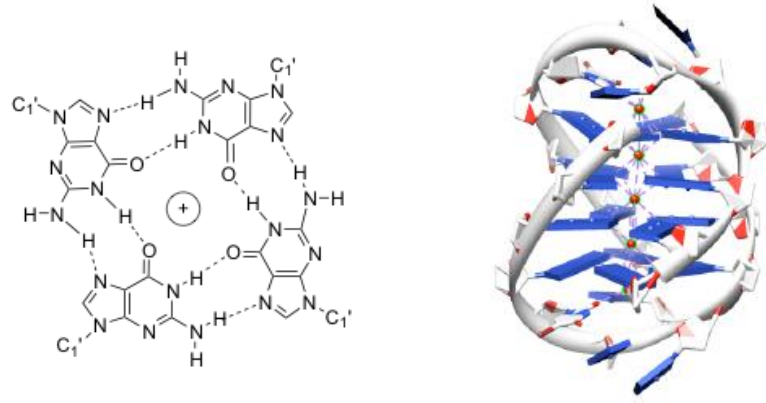
Şekil 2.27. A-DNA yapısı {i} A-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) A-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda A-DNA yapısı}(Arnot 2006)

Z-DNA, sol yönünde yapılanmış sarmal yapıda olup şeker fosfat omurgası zikzak yapıda görünür. Çapı diğer DNA formlarına göre daha dardır. Z-DNA her dönüşünde 12 baz çifti içermektedir. Z-DNA'da sarmalın dış kısmında tek bir oluk yapı bulunmaktadır. Z-DNA formu kısa oligonükleotit yapılarında karşılaşılmaktadır (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. Z-DNA yapısı {i) Z-DNA X-ışını kırınım deseni, ii) Z-DNA sarmal yapısı, iii) heliks eksenine dik konumda Z-DNA yapısı}(Arnot 2006)

G4-DNA, guanince zengin nükleotit dizilimlerin hücre içi ve hücre dışı ortamda, K^+ , Na^+ ve Li^+ kanyonları varlığında katlanmasıyla oluşmaktadır (Şekil 2.29). G4-DNA yapının oluşması, $\pi-\pi$ etkileşimine sahip G-dörtlüsü ve alkali metal iyonu varlığında gerçekleşir (Balasubramanian ve ark. 2011). G4-DNA, dört guanin biriminden oluşur. Oluşan bu birim, sekiz Hoogsteen hidrojen bağıyla yassı bir tabaka şeklinde bir arada bulunur. Hoogsteen hidrojen bağı, örneğin adenin nükleotiti timin ile eşleşir aynı zamanda başka bir timin nükleotiti ile de eşleştiği durumda oluşur. Hoogsteen hidrojen bağıyla oluşan yassı tabakalar birbiri üzerinde istiflenerek kararlı bir G4-DNA yapısını oluştururlar. Son yıllarda G4-DNA üzerine yapılan araştırmalar artmıştır. Guanince zengin nükleotit dizilimine sahip kromozomların uçlarında telomerler yer almaktadır. Yeni sentezlenen kompleksler, organik ligandlar veya ilaçlar ile G4-DNA oluşumu sağlanarak, telomeraz enzim aktivitesinin engellenmesi ile kanserli hücrelerin yok edilmesi hedeflenmektedir. Telomeraz enzimi kanserli hücrelerde ~% 90 oranında aktiftir. Kanser oluşturan bazı genlerin (c-MYC, c-KIT, KRAS, VEGFA ve BCL2) G4-DNA yapıları içermesi, kanserle ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. G4-DNA'nın kararlılığı, yapısında yer alan azotlu organik bazlar arasındaki hidrojen bağları ve her dört bazlı guanin birimin ortasında yer alan bir metal iyonunun (K^+ , Na^+ ve Li^+ , çoğunlukla K^+) şelat oluşturması ile sağlanır (Sesler ve ark. 2000, Luedtke 2009). İki G4-DNA arasındaki uzaklık yaklaşık 330 pm'dir ve oluşan yapı düzlemseldir.

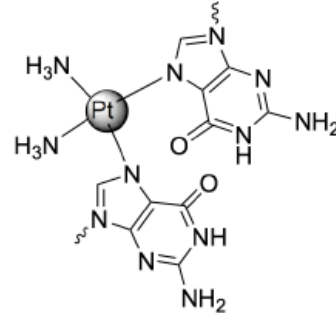
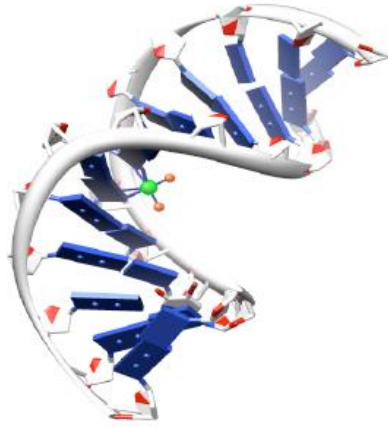


Şekil 2.29. G4-DNA kimyasal yapısı ve beş potasyum katyonu ile sarılmış guanin bazı ile zengin düzlemde oluşan G4-DNA'nın X-ışını kırınımı ile aydınlatılan yapısı (Haider ve ark. 2002)

2.8.2. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşim Türleri

DNA'nın içerdiği baz çiftleri ile, ilaç etken maddelerine, organik ve anorganik türlere seçimli olarak bağlanmaları mümkün olabilmektedir. DNA'nın ilaç etken maddeler, metal iyonları, metal kompleksleri, organik moleküller ve proteinler gibi çeşitli kimyasal türler ile etkileşimlerinin araştırılması yeni kemoterapik ilaçların geliştirilmesi için öncü çalışmalar olmaktadır. Metal kompleksleri DNA'ya kovalent bağ ve kovalent olmayan moleküller arası zayıf etkileşimler ile bağlanabilmektedirler. Kovalent olmayan bağlanma türleri elektrostatik, interkalasyon, DNA yapısında yer alan major (büyük) ve minor (küçük) oluktan bağlanmadır. Kovalent olmayan etkileşimler ile metal kompleksler DNA ile etkileşime girdiği zaman DNA'nın konformasyonel yapısı, açılı gerginliği, çift sarmal yapının kırılması ile pek çok değişiklik gözlenebilmektedir. Bu nedenle yeni sentezlenen ilaç etken maddelerin DNA ile etkileşimlerinin araştırılması önemlidir.

2.8.2.1. Kovalent Bağlanma: DNA'ya kovalent bağlanma, hücre ölümüne yol açan ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir. Bazı ilaçların veya ilaç etken maddelerin DNA'ya kovalent bağ ile bağlanma mekanizması, DNA'nın yapısında bulunan major olukta yer alan adenin ve guanin bazlarının N7 azotuna doğrudan bağlanmasını içerir (Hannon 2007). *cis*-Platin, DNA'ya kovalent olarak bağlandığı bilinen ilaçtır (2.30).

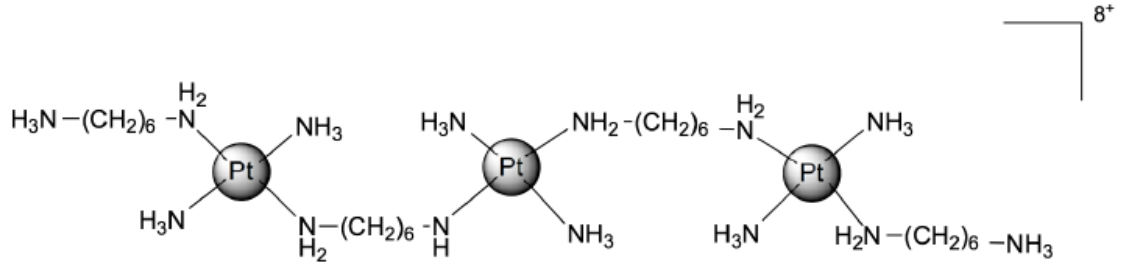


2.30. İki guanin bazı ile kovalent bağlı cis-Platinin DNA'ya bağlandığındaki yapısı (Takahara ve ark. 1995)

cis-Platin, 1960'lı yıllarda keşfedilen ve kemoterapötik ajan olarak onaylanmasının ardından günümüzde halen dünyanın en çok kullanılan antikanser ilaçlarından biridir (Rosenberg ve ark. 1967). Etkili antikanser aktivite göstermesine rağmen, bazı tümörlerde *cis*-Platine karşı direnç görülmüştür. Buna ek olarak, *cis*-Platinin kemoterapötik uygulaması, böbrek toksisitesi ve kemik iliği hasarı (buna bağlı olarak lösemiye yol açan) gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır (Wang ve ark. 2010). Bu dezavantajlar, bilim adamlarının, potansiyel antikanser aktivitesini koruyarak *cis*-Platinin yan etkilerini azaltacak ilaç türevleri geliştirmelerini sağlamıştır. Oksaliplatin ve karboplatin dünyada klinikte kullanılan *cis*-Platin türevlerinden ikisidir. Nedaplatin, Lobaplatin ve Heptaplatin gibi diğer türevler yalnızca bazı ülkelerde günümüzde kullanılmaktadır (Hud 2009). *cis*-Platin antikanser ilaç olarak oldukça etkili olsa da, kanserli olmayan sağlıklı hücrelerde de sitotoksik etki göstermektedir. Farklı geçiş metal iyonları kullanarak yeni sentezlenen ilaç etken maddeler ile kanser hücresi hedefli ve sağlıklı hücreye zarar vermeyen ilaçların geliştirmesi bilim insanlarının hedefidir.

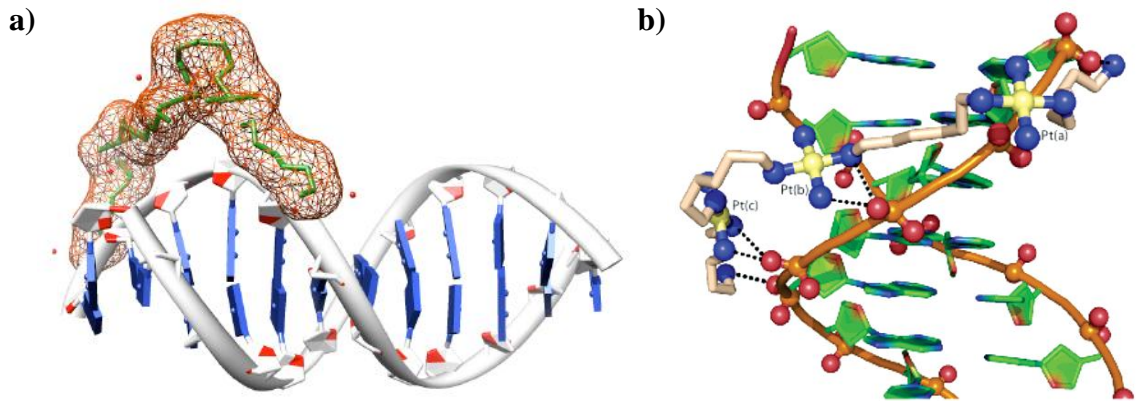
2.8.2.2. Elektrostatik Bağlanma: DNA dış yüzeyi ya da omurgası, ilaçların ve proteinlerin elektrostatik ve hidrojen bağı ile etkileşime girmesini sağlayan zengin bir polianyonik yüzeye sahiptir. Bu polianyonik yüzey negatif yüklü fosfat grupları içermektedir. Komeda ve arkadaşları, DNA polianyonik dış yüzeyi bağlayıcı çok çekirdekli Pt(II) kompleksi sentezlemiştir. Bu kompleksin sentezinde, Pt(II) kompleksinin DNA'ya kovalent bağlanmasını engellemek için inert amin ligandı

kullanılmıştır (Komeda ve ark. 2006). DNA polianyonik dış yüzeyi bağlayıcı trinükleer Pt(II) kompleksinin kimyasal yapısı Şekil 2.31’de gösterilmiştir.



Şekil 2.31. Trinükleer Pt(II) kompleksinin kimyasal yapısı (TrisplatinNC) (Komeda ve ark. 2006)

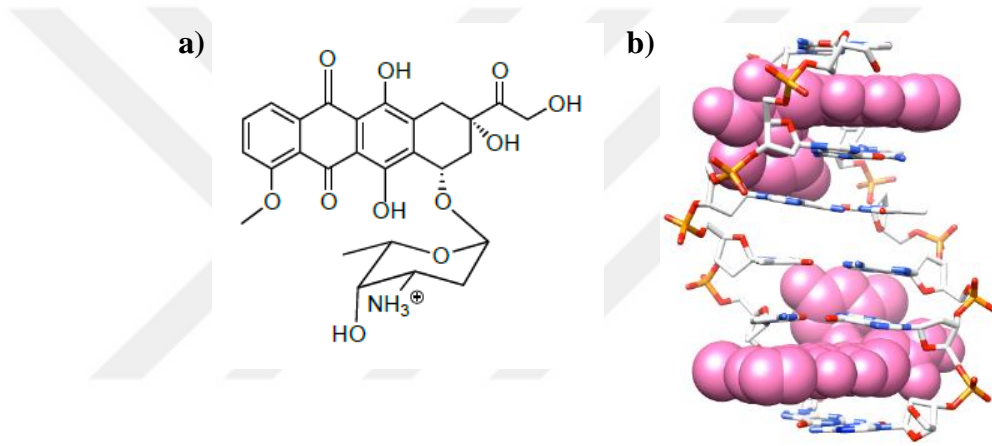
Bu trinükleer Pt(II) kompleksi, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimler yoluyla kovalent olmayan bir şekilde DNA’ya bağlanır. Komeda ve arkadaşları, bu kompleksin iki cis konumunda yer alan amin grubu ile DNA’nın polianyonik yüzeyinde yer alan fosfat grubunun oksijeni arasında hidrojen bağlarının olduğunu ortaya koyan bir X-ışını kristal yapısını belirlemişlerdir. Önemli bir diğer nokta ise, bu kompleksin bazı kanser hücre hatlarında iyi antikanser aktiviteye sahip olduğunun belirlenmesidir (Şekil 2.32) (Komeda ve ark. 2006, Mangrum ve Farrell 2010).



Şekil 2.32 a) Trinükleer Pt(II) kompleksinin DNA polianyonik yüzeyi ile elektrostatik etkileşimin gösterimi **b)** Trinükleer Pt(II) kompleksinin DNA polianyonik yüzeyi ile H-bağı etkileşiminin gösterimi (Komeda ve ark. 2006)

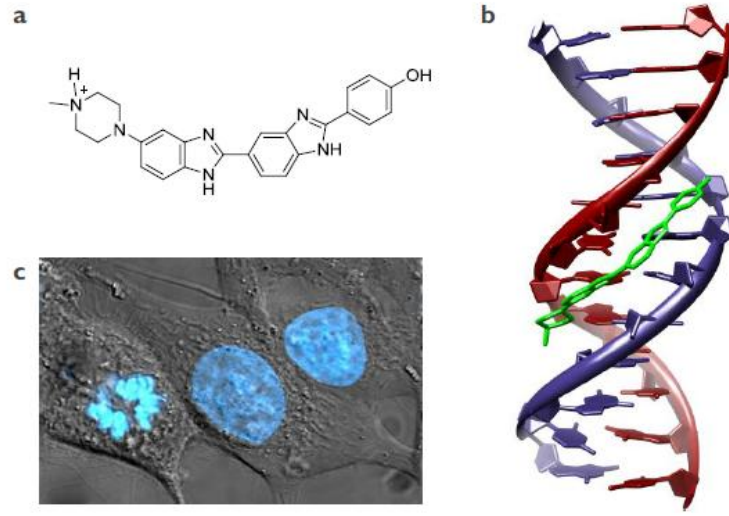
2.8.2.3. İnterkalasyon: Bir diğer DNA bağlanma türü interkalasyondur. İlk kez 1960’lı yıllarda Lerman tarafından önerilmiş olup DNA’yı tanıyan moleküllerin tasarımı için kullanılan en yaygın DNA bağlanma modelidir (Lerman 1961). Düzlemsel yapıya sahip

bileşiklerin DNA yapısında yer alan nükleik asit baz çiftleri arasına yerleşmesiyle interkalasyon yolu ile bağlanma meydana gelir. İnterkalasyon ile DNA yapısında değişiklikler meydana gelir. İnterkalasyon yolu ile DNA ile etkileşime giren moleküllere interkalatör adı verilmektedir. İnterkalatörler genellikle aromatik düzlemsel halkalar içerdiğinden, DNA ile arasında π - π istiflenmesinden kaynaklı bir etkileşim olur. Klinikte kullanılan interkalatöre bir örnek, antrasiklin ailesine ait olan ve yaygın olarak kanser önleyici madde olarak kullanılan doksorubisindir (Şekil 2.33). İnterkalatörler antikanser ajanlar olarak ve DNA boyar madde olarak kullanılabilir. Bir başka interkalatör etidyum bromür ise, moleküler biyolojide DNA boyar madde olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.33. a) Doksorubisin kimyasal yapısı b) DNA baz çiftleri arasında iki doksorubisin ligandının interkalasyonu (Martinez ve Chacon-Garcia 2005)

2.8.2.4. Major Oluk ve Minor Oluk Bağlanma: Kovalent bağ ile DNA'ya bağlanmayan moleküller çoğunlukla interkalatör, minor ya da major oluk bağlayıcıdır. DNA'daki major ve minor oluklar van der Waals, hidrofobik ve hidrojen bağı etkileşimleri ile ilaç etken maddelere ya da proteinlere uygun bağlanma yerleri sağlarlar. Proteinler, DNA yapısında yer alan major oluktan etkileşime girerken, protein yapısından daha küçük moleküller genellikle minor oluktan etkileşime girerler. Minor oluk bağlayıcı molekülüne bir örnek, yaygın olarak kullanılan ve floresan DNA boyar madde olan Hoechst 33258'dir. Şekil 2.34'te, DNA yapısındaki minor olukta bulunan Hoechst 33258'in kristal yapısı ve Hoechst 33258 ile boyalı HeLa hücrelerinin DNA'sını gösteren floresan mikroskobu görüntüsü görülmektedir.



Şekil 2.34. a) Hoechst 33258 kimyasal yapısı **b)** DNA minor olukta bulunan Hoechst 33258'in kristal yapısı **c)** Hoechst 33258 ile boyalı HeLa hücrelerinin DNA'sını gösteren floresan mikroskopu görüntüsü (Gill 2010)

2.8.3. DNA-Kompleks Etkileşimlerinin Araştırılması

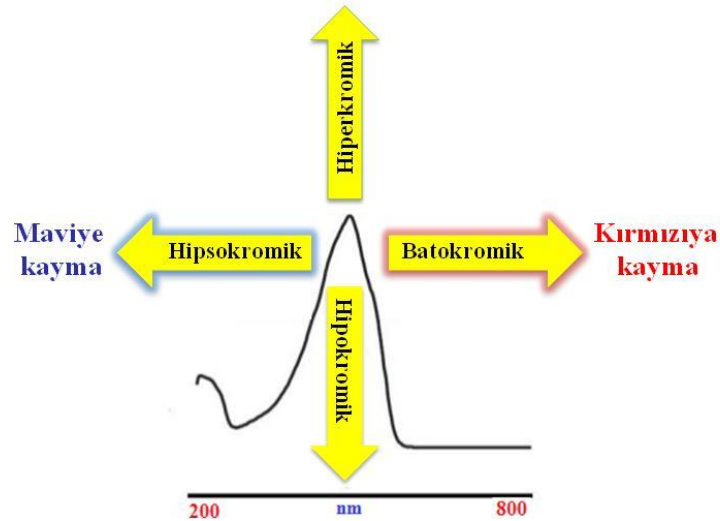
Metal komplekslerinin DNA ile etkileşimleri farklı teknikler kullanılarak araştırılabilmektedir. Bunlar; elektronik absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisini kullanılarak yapılan EB (interkalatör) ve Hoescht 33258 (minor oluk bağlayıcı) ile yer değiştirme çalışmaları, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforez teknikleridir.

2.8.3.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları: Elektronik absorpsiyon spektroskopisi, metal komplekslerinin DNA ile olan etkileşimlerini araştırmak için kullanılan en yaygın tekniklerden biridir. Metal kompleksleri DNA baz çiftleri ile etkileşime girdikten sonra, metal komplekslerinde yer alan ligandlardaki π^* orbitalleri ile DNA yapısında yer alan nükleik asit baz çiftlerinin π orbitalleri arasında etkileşim gerçekleşir. Bu etkileşim metal kompleksi+DNA çözeltilerini içeren sistemlerin absorbans ve dalga boyunda değişikliklere neden olur. Metal komplekslerinde yer alan ligandlardaki π^* orbitalleri ile DNA yapısında yer alan nükleik asit baz çiftlerinin π orbitalleri arasında gerçekleşen etkileşim ile π - π^* geçiş enerjisi azalır ve dalga boyunda kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenir (Sharma ve ark. 2016). Buna bağlı olarak, π orbital çiftleri elektronlar tarafından kısmen

doldurulur ve böylece elektronların geçiş olasılığı azalır. Dalga boyunda gözlenen kırmızıya kayma ile eş zamanlı olarak absorbans şiddetinde azalma gözlenir (hipokromik etki) (Şekil 2.35). Metal kompleksi+DNA içeren çözelti sistemlerinde metal kompleksinin absorbans şiddetinde azalma ve dalga boyunda kırmızı kayma genellikle metal komplekslerinin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileştiğini gösterir. Metal kompleksi+DNA içeren çözelti sistemlerinde metal kompleksinin absorbans şiddetinde artma (hiperkromik etki) ve dalga boyunda maviye kayma (hipsokromik etki) ise genellikle metal komplekslerinin DNA ile elektrostatik ya da DNA yapısında yer alan minor/major oluk bağlanma şeklinde etkileşime girdiğini gösterir (Rao ve ark. 2007). Metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabiti, K_b , McGhee-von Hippel (MvH)'in geliştirdiği aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmaktadır (Pyle ve ark. 1989).

$$[DNA] / (\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA] / (\epsilon_b - \epsilon_f) + 1 / K_b (\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (2.9)$$

Eşitlikte $[DNA]$; DNA baz çifti konsantrasyonu, ϵ_a ; $A_{gözlenen}/[kompleks]$ ile hesaplanan molar sönüm katsayısı değeri, ϵ_f ; çözültideki serbest formdaki kompleksin molar sönüm katsayısı, ϵ_b ise kompleksin çözültideki bağlı formunun molar sönüm katsayısını ifade etmektedir. $[DNA]$ değerlerine karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirilerek elde edilen doğru denklemi ile metal komplekslerinin CT-DNA'ya bağlanma sabiti, K_b , değeri hesaplanmaktadır.



Şekil 2.35. Metal kompleksi-DNA etkileşimlerinde, elektronik absorpsiyon spektrumlarından gözlenen değişimler

2.8.3.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları

2.8.3.2.1. Etidyum Bromür (EB) ve Hoechst 33258 ile Yer Değiştirme: Metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma türünü floresans spektroskopisi çalışmaları ile de doğrulamak ve metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma kuvvetlerini elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmak için, DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen EB ve DNA'ya minor oluklardan bağlandığı bilinen Hoechst 33258, 2-(4-hidroksifenil)-5-[5-(4-metilpiperazin-1-yl)benzimidazo-2-yl]benzimidazol, kullanılarak yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirilmektedir. EB/Hoescht 33258+DNA içeren çözelti sisteminde genellikle EB/Hoescht 33258, DNA'ya bağlandığında EB/Hoescht 33258+DNA çözeltisinin floresansında bir artış olur. EB/Hoescht 33258+DNA çözeltisine başka bir molekül eklendiğinde ise EB/Hoescht 33258 ile yeni eklenen molekülün yer değiştirdiği düşünülerek EB/Hoescht 33258+CT-DNA+molekül sisteminin floresansında azalma gözlenir (Dhara ve ark. 2007). Floresans spektroskopisi çalışmalarından elde edilen spektrumlardan, aşağıda verilen eşitlikler kullanılarak K_{sv} (komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini belirten Stern-Volmer sabiti, her iki yer değiştirme sonucu için hesaplanır) ve K_{app} (komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü görünür DNA bağlanma sabiti, sadece EB ile yer değiştirme çalışmalarında hesaplanır) sabiti değerleri hesaplanmaktadır (Lee ve ark. 1993, Lakowicz ve Weber, 1973).

$$I_0 / I = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}] \quad (2.10)$$

Eşitlikte verilen I_0 ; ortama metal kompleksi eklenmeden önceki EB/Hoescht 33258+DNA çözeltilerinin floresans şiddetini, I ; metal kompleksi içeren EB/Hoescht 33258+DNA çözeltilerinin floresans şiddetini K_{sv} ; söndürme katsayısını ve $[\text{Kompleks}]$; metal kompleksi derişimini göstermektedir. $[\text{Kompleks}]$ değerlerine karşı I_0/I değerleri grafiğe geçirilerek elde edilen doğrunun eğiminden K_{sv} değerleri hesaplanmaktadır (Karlın ve ark. 1987).

$$K_{app} \cdot [\text{Kompleks}] = K_{EB} \cdot [\text{EB}] \quad (2.11)$$

Eşitlikte verilen K_{app} ; komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye

düşürdüğü görünür DNA bağlanma sabitini, [Kompleks]; kompleks derişimini, K_{EB} ; EB'nin belirgin bağlayıcı sabiti değerini, [EB] ise EB'nin derişimini göstermektedir.

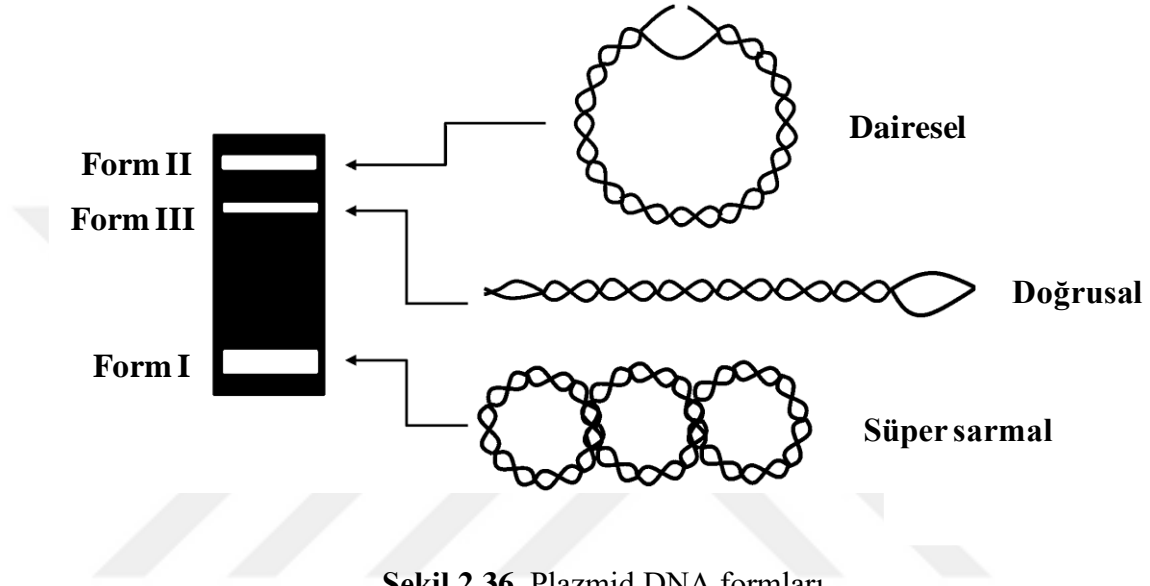
2.8.3.3. Termal Denatürasyon Çalışmaları: Metal kompleksi+DNA çözeltilerine sıcaklık uygulandığında, DNA'nın konformasyonel değişimi takip edilebilmektedir. Bu konformasyonel değişim komplekslerin DNA ile etkileşim şekli ve gücü hakkında bilgi vermektedir (Gan ve ark. 2016). Termal denatürasyon çalışmalarında, sabit derişimdeki DNA ve DNA+kompleks çözeltilerinin, 260 nm dalga boyunda farklı sıcaklıklarda absorbans değerlerindeki değişim incelenir. Metal kompleksi+DNA çözeltisinin artan sıcaklık ile 260 nm'deki absorbans değerleri ölçülerek elde edilen erime eğrilerinin dönüm noktasından erime sıcaklığı, T_m , bulunur (T_m ; metal kompleksi+DNA çözelti sistemi ısıtıldığında sarmal yapının %50'sinin denatüre olduğu sıcaklık). Sadece DNA içeren çözeltinin erime eğrisinden T_m° değeri elde edilir (T_m° ; sadece DNA ısıtıldığında sarmal yapının %50'sinin denatüre olduğu sıcaklık). T_m , çift sarmalın kararlılığını belirtir ve metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma gücüne göre değişir. Bu nedenle, termal denatürasyon yöntemi, komplekslerin DNA'ya bağlanmasındaki kararlılıklarını belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir.

$$\Delta T_m = T_m - T_m^{\circ} \quad (2.12)$$

ΔT_m değerlerinin yüksek olması, komplekslerin DNA ile etkileşiminin de o oranda güçlü olduğunu göstermektedir.

2.8.3.4. Agaroz Jel Elektroferez: Metal komplekslerinin DNA bölme etkileri, agaroz jel elektroferez yöntemi ile süper sarmal DNA kullanılarak hidrolitik ve oksidatif olarak araştırılabilmektedir. Komplekslerin hidrolitik bölme aktivitesi, süper sarmal plazmid DNA'daki fosfodiester bağlarının kırılması ile olur ve metal kompleksleri genel olarak süper sarmal plazmid DNA'nın hidrolitik kırılmasına neden olurlar. Komplekslerin oksidatif bölme aktivitesi, nükleobazların ya da şeker hidrojeninin ayrılması ile deoksiriboz kısmının oksitlenmesi şeklinde meydana gelir ve bu olay H_2O_2 ve ışık gibi reaktifler ile gerçekleşebilmektedir. Süper sarmal DNA kendi etrafında sarılı olması sonucu sıkı bir yapıya sahip olan bir DNA'dır. Süper sarmal plazmid DNA'nın agaroz jel elektroferez sonrasındaki görüntüsünde; ana bant olarak Form I (süper sarmal), Form

II (daireysel) ve Form III (doğrusal form) bandları görülmektedir (Şekil 2.36). Form I en yaygın bulunan formdur, Form II ve Form III kimyasal ve fiziksel değişim sonucunda oluşur. Genellikle Form I diğerlerine göre daha hızlı hareket eder (Akerman ve ark. 2002). Plazmit DNA yapısındaki tek zincirde bölünme gerçekleşirse, Form I gevşeyerek daha yavaş hareket eden Form II'ye dönüşür. Her iki zincir de kesilirse, Form I ve Form II arasında hareket eden Form III gözlenir (Navarro ve ark. 2003).

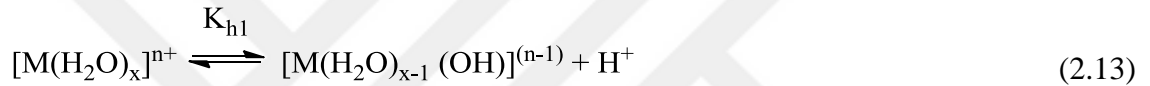


2.9. Metal İyonlarının Sulu Çözeltideki Davranışları

Metal bileşikleri, suda çözüldükleri zaman iyonlarına ayrışırlar. Metal iyonlarının yükleri ile büyüklükleri düşünüldüğünde, çözelti ortamında serbest bir halde bulunamayacakları bilinmektedir. Çözelti ortamında bulunan metal iyonları, çözeltide ortaklanmamış elektron çifti bulunan karşıt iyon veya iyonlar ile birlikte bulunurlar. Eğer metal iyonları çözücü tarafından solvatize bir halde ise “solva kompleksleri”, çözücü su ise “akua kompleksleri” meydana gelmektedir (Cotton ve ark. 1988).

Metal iyonlarından sulu çözeltide kompleks oluşumu, metal iyonuna bağlı olan su ligandının uzaklaşması ile yerine kompleks oluşumu istenilen ligandın bağlanması şeklinde gerçekleşmektedir. Bu sebepten dolayı, sulu çözeltide kompleks iyonlarının oluşumunu ve kompleks kararlılığını belirleyebilmek için öncelikle metal iyonlarının

akua komplekslerinin incelenmesi gerekmektedir. Su ligand davranışı gösterdiğinde tek uçlu ligant davranışı sergiler ve ortaklanmamış elektron çiftlerine sahip oksijen atomu metal iyonuna yönelir ve metal iyonunu çevreleyerek akua iyonu, $[M(H_2O)_n]^{m+}$ oluşturur. Bir metal iyonu, $[M(H_2O)_n]^{m+}$ türünde akua kompleks oluşturduğunda, bağlanan suyun sayısı o metalin maksimum koordinasyon sayısına (n) eşittir (Cotton ve ark. 1988). Metal iyonu pozitif yüklüdür ve ortaklanmamış elektronları olan su ligandlarını kendisine çeker. Bunun sonucunda, O-H bağı zayıflar ve proton metal iyonu tarafından itilir ve bu durum su ligandından bir protonun kopmasına neden olur. Bunun sonucu olarak metal çözeltisinin asitliği artar. Pozitif yüklü metal iyonunun yükü ne kadar büyük ve etkin iyon yarıçapı ne kadar küçükse, elektronları çekme ve protonu itme kuvveti o oranda büyük olur ve böylelikle hidroliz gerçekleşir. Genel olarak hidroliz tepkimesi (2.13) eşitliği ile verilir (Cotton ve ark. 1988).



(2.13) tepkimesinin hidroliz denge sabiti, K_{h1} ise (2.14) eşitliği ile verilir.

$$K_{h1} = \frac{[M(H_2O)_{(x-1)}(OH)^{(n-1)}][H^+]}{[M(H_2O)_x^{n+}]} \quad (2.14)$$

2.10. Kompleks Denge Sabitlerinin Türleri

Kütlelerin tesiri kanunu, tersinir bir kimyasal tepkimede, tepkimeye girenler ile tepkime sonucu oluşan ürünler arasındaki aktifliklerin ilişkisini inceler. Denge halinde olan bir kompleks oluşum tepkimesinin (2.15) gerçekleştiği bir karışımda; belli sıcaklıkta ürünlerin aktifliklerinin tepkimeye girenlerin aktifliklerine oranı bu tepkimenin denge sabitini vermektedir (Termodinamik denge sabiti). (2.15) denge tepkimesinde yer alan M metal iyonunu, L ise ligandı ifade eder. Kütlelerin tesiri kanununa göre, (2.15) denge tepkimesinin denge sabiti, derişimlerin bir fonksiyonu olarakta (2.16) eşitliği ile verilebilmektedir (Stokiyometrik denge sabiti).



$$K = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (2.16)$$

Sulu çözelti ortamında, M metal iyonu ve tek verici uca sahip L ligandı var ve sadece suda çözünen mononükleer bileşikler oluşuyorsa dengedeki sistem (2.17, 2.18 ve 2.19) eşitlikleri ile belirlenebilir.



.....



Eşitliklerde verilen denge sabitleri, komplekslerin kararlılığını belirtir ve “basamak kararlılık sabiti” şeklinde ifade edilir. Bu denge sabitleri n adet olabilir ve bu n sayısı metal iyonu için maksimum koordinasyon sayısını gösterir. Aynı metal iyonu için maksimum koordinasyon sayısı olan n, her ligant için farklı sayıda olabilmektedir.

Komplekslerin denge ilişkilerini belirlemede kullanılan bir diğer yöntem ise “toplam kararlılık sabiti” dir. Koordinasyon bileşiğinin birden fazla basamakta oluşumunu ve kararlılığını gösteren bu sabitler K_{f1} , K_{f2} , ... K_{fn} şeklinde gösterilebilmektedir (2.20, 2.21 ve 2.22).



Kompleksin oluşum dengeleri incelendiğinde K_i ile K_{fi} arasında bir ilişkinin olduğu görülür ve bu durum (2.23) eşitliği ile ilişkilendirilebilir.

$$K_{fi} = K_1.K_2.K_3...K_n = \prod_{i=1}^n K_i \quad (2.23)$$

Stokiyometrik ve termodinamik denge sabiti eşitliklerinde derişimler yerine aktiflik değerleri yazılırsa kütlenin tesiri kuramı geğerli olabilmektedir (Beck ve Nagypal 1990). Bir türün aktivitesi (a_x) ve molar derişimi (c_x) arasındaki ilişki (2.24) eşitliği ile verilir.

$$a_x = f_x \cdot c_x \quad (2.24)$$

Eşitlikte yer alan f_x aktivite katsayısıdır. X 'in aktivitesi, bir çözeltilinin iyonik şiddetine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İyonik şiddet (μ) (2.25) eşitliği ile ifade edilir.

$$\mu = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2 \quad (2.25)$$

Eşitlikte verilen c_i çözeltideki farklı iyonların molar derişimini, z_i ise bu iyonların yüklerini ifade etmektedir.

Aktivite Katsayılarının Özellikleri

i) Bir türün aktivite katsayısı, f_x dengede yer alan türlerin dengeyi etkileme etkinliğinin bir ölçüsüdür (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 [c_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.

ii) Seyreltik çözeltilerde, verilen bir tür için aktivite katsayısı elektrolitin türünden bağımsızdır ve sadece iyonik şiddete bağlıdır.

iii) 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.

iv) Verilen iyonik şiddet için aynı yüklü iyonların aktivite katsayıları yaklaşık aynıdır. Küçük farklar ise, hidratlaşmış iyonların etkin çapları ile ilgilidir.

v) 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 (2.26) ile verilen eşitliği geliştirdiler (Skoog 1998).

$$-\log f_x = \frac{0.509 \cdot Z_x^2 \cdot \sqrt{\mu}}{1 + 0.328 \cdot \alpha_x \cdot \sqrt{\mu}} \quad (2.26)$$

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:

- i) Asal elektrolit kuvvetli elektrolit olmalıdır.
- ii) Asal elektrolitin katyonu, ligant ve koordinasyon bileşigi ile tepkimeye girerek birleşmemelidir.
- iii) Asal elektrolitin anyonu merkez metal iyonu ve koordinasyon bileşigi ile tepkimeye girmemelidir.
- iv) Asal elektrolit ile merkez iyonu veya ligant arasında redoks tepkimesi gerçekleşmemelidir.
- v) Asal elektrolitin çözünürlüğü çok olmalıdır.
- vi) İlgilenilen denge tepkimesinde ölçülen fiziksel veya kimyasal özelliğe asal elektrolitin katkısı ihmal edilebilir boyutlarda olmalıdır.

2.11. Çalışma Kapsamında Seçilen Metal İyonları

2.11.1. Bakır (Cu)

Bakır, $[Ar]3d^{10}4s^1$ elektronik dizilişe sahiptir. Bakır atomunun üç oksidasyon basamağı vardır: Cu(I), Cu(II) ve Cu(III). Merkez atomun geometrisi oksidasyon durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Çizelge 2.2). Cu(0) bileşikleri kararlı değildir ve genellikle ara ürün olarak oluşmaktadır. Cu(I) kompleksleri diyamanyetikdir ve d-d geçişleri olmadığından dolayı çoğunlukla renksizdir. Bazen sarı renkli (Bakır(I) oksit, bakır(I) bromür veya bakır(I) alkoksitler) de olabilirler. Sulu çözeltilerde Cu(I) ve Cu(II)'nin kararlılıkları anyonların veya diğer ligandların tabiatına bağlı olarak değişir. Çoğu Cu(I) bileşiği Cu(II) bileşiklerine oksitlenebilir, ancak Cu(III) bileşiklerine oksidasyonu daha zordur. Cu(II) kompleksleri $[Ar]3d^9$ elektronik dizilişe sahiptir. Bakır kompleksleri genellikle mavi veya yeşil renktedir. Bazen, yük transfer geçişlerinin güçlü UV absorpsiyonu nedeniyle kırmızı veya kahverengi görünebilirler. Renkli olma nedenleri zayıf d-d geçişlerinden de kaynaklanmaktadır. Cu(III) oksidasyon durumu çok nadir görülmektedir, ancak bazı bilinen alkali ve toprak alkali metalleri ile karışık oksitleri şeklinde bulunabilmektedir, $NaCuO_2$. (McCleverty ve Meyer 2004).

Çizelge 2.2. Bakır atomunun oksidasyon basamakları (Cotton ve ark. 1999)

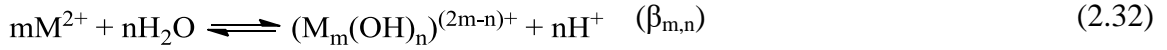
Oksidasyon basamağı	Koordinasyon sayısı	Geometri
Cu(I), d^{10}	2	Doğrusal
	3	Üçgen düzlem
	4	Tetrahedral
	4	Bozulmuş kare düzlem
	5	Kare piramit
Cu(II), d^9	3	Üçgen düzlem
	4	Tetrahedral
	4	Kare düzlem
	5	Üçgen bipiramit
	5	Kare piramit
	6	Bozulmuş oktahedral
	6	Oktahedral
	7	Beşgen bipiramit
8	Bozulmuş dodekahedron	
Cu(III), d^8	4	Kare düzlem
	6	Oktahedral

2.11.2. Cu(II) İyonunun Sulu Çözeltide Kararlılığı

Birçok Cu(II) tuzu suda kolaylıkla çözünür ve sulu çözeltide akua iyonu, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, meydana getirir. Sulu ortamda farklı ligandlar su ligandı ile yer değiştirebildiği için, çeşitli koordinasyon iyon ya da bileşikler meydana gelebilmektedir. Örneğin; NH_3 'ın eklenmesiyle $[\text{Cu}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$... ve $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ koordinasyon iyonları meydana gelebilmektedir (Cotton ve Wilkinson 1983). Cu(II) iyonuna beşinci ve altıncı ligand (su ligandı olsa dahi) güçlü bağlanamaz. Bu değişik davranışın nedeni "Jahn-Teller Kuramı" ile açıklanabilir. Kurama göre, doğrusal olmayan, bununla birlikte eş enerjili elektronik düzeyde bulunan bir moleküler sistem kararsız durumdayken simetrisini azaltabilir, eşenerjili düzeylerin yarılmasına sebep olacak bir değişikliğe uğrayarak daha düşük enerjili duruma geçebilir. t_{2g}^6 ve e_g^3 elektronik yapısındaki Cu(II) iyonunun kristal alanda e_g orbitallerinden birinde tek diğerindeyse, iki elektron bulunacaktır. Dolayısıyla e_g orbitallerinin ($d_{x^2-y^2}$ ve d_z^2) eşenerjili durumu bozulacak ve Cu(II) iyonu düzgün sekizyüzlünün merkezinde değil de bozulmuş bir yapının merkezinde bulunan bir iyon gibi davranacaktır. Böyle yapılara genelde beşinci ve altıncı ligandın bağlanması kararlılığı azaltır. Beşinci ve altıncı ligandların zayıf bağlanmasının bir sonucu olarak basamak oluşum sabiti K_5 ile K_6 oldukça küçük olur. Cu(II) iyonlarının çok farklı aminlerle oluşturduğu koordinasyon iyon ya da bileşikler bilinmektedir. Cu(II) iyonunun amin koordinasyon iyon ya da bileşikler, akua koordinasyon iyon ya da bileşiklerinden daha koyu mavi renktedirler (Cotton ve Wilkinson 1983).

Sulu ortamda Cu(II) iyonu hidroliz olur ve farklı hidroliz ürünleri meydana gelir. Cu(II) iyonunun bir dimer olan katyonik hidroliz ürünü, $\text{Cu}_2(\text{OH})_2^{2+}$ ilk defa 1943 yılında Pedersen tarafından rapor edilmiş, 1956 senesinde Berecki-Biederman, 1968 yılında Ohtaki ve 1970 senesinde Kakihani ve arkadaşları 3,0 M'lık farklı perklorat ortamlarında aynı hidroliz ürünlerini belirlemişlerdir. Perrin 1960 yılında, daha seyreltik $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ çözeltisinde Cu(II) iyonunun hidroliziyle ilgili çalışmalar yapmış ve bulduğu sonuçları literatürde yer alan diğer çalışmalar ile karşılaştırdığında, Perrin'in en yüksek η değerini bulduğu görülmüştür (Baes ve Mesmer 1986).

Cu(OH)⁺'in kararlılığı $\beta_{1,1}$, pek çok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. $\beta_{1,1}$ 'in en yüksek değeri, Kakihani ve grubu tarafından bulunmuştur. Mc Dowell ve Johnston 1936 yılında 0,04 ve 8,00 M arasında değişen potasyum hidroksit çözeltisi içinde CuO miktarını arttırarak yaptıkları çalışmalarda, Cu(OH)₃⁻ ile Cu(OH)₄²⁻ iyonlarının meydana geldiğini ifade etmişlerdir. pH'ın 8 ile 12 arasında olduğu çok seyreltik çözeltilerde, Cu(OH)⁺, Cu₂(OH)₂²⁺ ve Cu(OH)₂ türleri baskın iken, bazik çözeltilerde Cu(OH)₄²⁻ iyonunun baskın olduğu belirlenmiştir (Baes ve Mesmer 1986). Cu(II) iyonunun sulu çözeltideki hidrokso bileşiklerinin oluşumlarına ait denge tepkimeleri aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir (Eşitlik 2.27-2.33).



$$\beta_{m,n} = \frac{[(\text{M}_m(\text{OH})_n)^{(2m-n)+}][\text{H}^+]^n}{[\text{M}^{2+}]^m} \quad (2.33)$$

2.11.3. Palladyum (Pd)

Palladyum, [Kr]4d¹⁰ elektronik dizilişe sahiptir. Palladyum atomunun en bilinen iki oksidasyon basamağı vardır: Pd(II) ve Pd(IV). Merkez metal iyonunun geometrisi oksidasyon durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Çizelge 2.3). Pd(0) bileşikleri genellikle fosfin ve karbonil komplekslerinde gözlenmektedir. PdF₂ kompleksinde Pd(II) iyonu paramanyetikdir ancak sulu çözeltide [Pd(H₂O)₄]²⁺ diyamanyetik ve kare düzlem yapıda bulunmaktadır. Genellikle Pd(II) iyonu koordinasyon sayısı dört ve beş olduğu komplekslerde diyamanyetik yapıda bulunmaktadır {ML₄²⁺, ML₃X⁺, cis ve trans ML₂X₂, ML₃X⁻ ve MX₄⁻ (L: nötral ligant,

X:negatif yüklü ligant)}. Pd(IV) kompleksleri Pt(IV) komplekslerine göre daha kararsızdır. Pd(IV) komplekslerinde koordinasyon genelde altıdır. Palladyum metalinin derişik asit içerisinde çözünmesi ile halojenür kompleksleri oluşumu gözlenebilmektedir (PdCl_6^{2-}) (Siebert ve Siebert 1970).

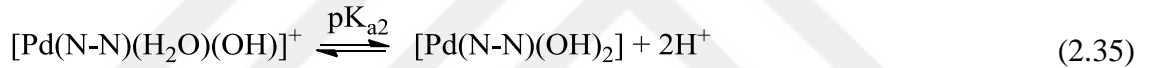
Çizelge 2.3. Palladyum atomunun oksidasyon basamakları (Cotton ve ark. 1999)

Oksidasyon basamağı	Koordinasyon sayısı	Geometri
Pd(0), d^{10}	3	Üçgen düzlem
	4	Tetrahedral
	4	Bozulmuş kare düzlem
Pd(II), d^8	4	Kare düzlem
	5	Üçgen bipiramit
	6	Oktahedral
Pd(IV), d^6	6	Oktahedral

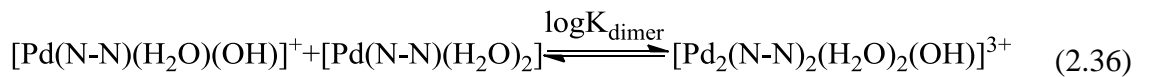
2.11.4. Pd(II) İyonunun Sulu Çözeltide Kararlılığı

Palladyum, düşük yoğunluk ve erime noktasına sahip platin metal grubunun bir üyesidir. $[\text{Kr}]d^8$ elektronik diziliş ve kare düzlem kompleks oluşumu Pd(II)'nin karakteristik özelliğidir. Pd(II) kompleksleri, homojen kataliz (Wu ve ark. 2014, Hanede ve ark. 2007, Durand ve ark. 2007, Fekl ve ark. 2003), C-H aktivasyonu için katalizör (Verendel ve ark. 2014) ve antikanser tedavisi (Lippert 1999, Wang ve ark. 2005, Zutphen ve ark. 2005, Zorbas ve ark. 2005) uygulamalarındaki etkin sonuçlarından dolayı son yıllarda birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Pd(II) kompleksleri çok hızlı tepkime verirken (saniye ile dakika arasında) Pt(II) komplekslerinin reaksiyonları çok yavaştır (saatler ve günler arası). Pd(II) kompleksleri, çözelti ortamında yapısal ve denge davranışları çok benzer olan Pt(II) komplekslerine göre 10^4 - 10^5 kat daha hızlı tepkime verdiklerinden dolayı biyomoleküllerle etkileşim araştırmaları için uygun modeldirler. Pd(II) kompleksleri, karşılık gelen Pt(II) komplekslerine göre daha hızlı tepkime verdikleri için daha kolay hidroliz olurlar. İlaç etken maddelerin hedef hücreye ulaşması için çözelti ortamında kolaylıkla ayrışarak reaktif türler oluşturabilirler.

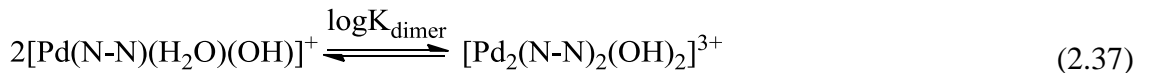
Palladyum(II) iyonu, iki verici uca sahip fenantrolin türevleri ile oldukça asidik koşullar altında ($\text{pH} \leq 2$) akua kompleks, $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (N-N: fenantrolin türevi), türlerini oluşturur. Kademeli denge tepkimelerinin çok oluşu ikincil ligandın bağlanmasını zorlaştırmakta ve ikili kompleks, $[\text{Pd}(\text{N-N})_2]^{2+}$, oluşumunu baskılamaktadır (Nagy ve Sóvágó 2001). Bu nedenle, karışık ligand kompleksinin oluşumu için öncelikli olarak $[\text{Pd}(\text{N-N})\text{Cl}_2]$ kompleksinin sentezlenmesi gerekmektedir. Sentezlenen komplekslerden sulu çözeltide akua kompleksleri, $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, elde edilerek ikincil ligandların koordinasyonu araştırılabilmektedir. $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ iyonunun hidrolizi sırasında oluşan ana türler $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$, $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{OH})_2]$, $[\text{Pd}_2(\text{N-N})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})]^{3+}$ ve $[\text{Pd}_2(\text{N-N})_2(\text{OH})_2]^{2+}$ 'dir. İlk iki tür, iki koordine su ligandının hidroliz olmasından kaynaklanmaktadır.



Üçüncü tür ($[\text{Pd}_2(\text{N-N})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})]^{3+}$), monoakua hidrokso türleri ($[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$) ile diakua türlerinin ($[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$) kombinasyonu sonucu oluşan hidrokso köprülü dimerdir.



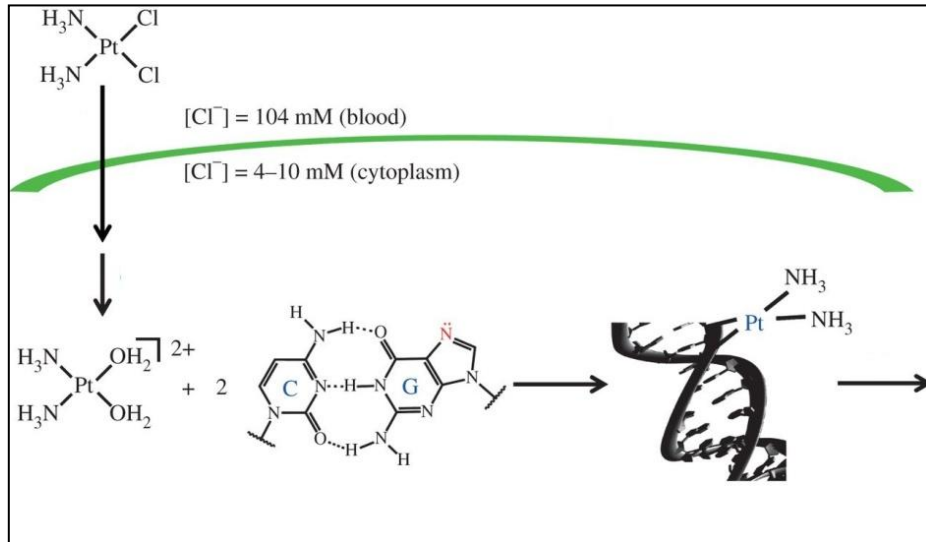
Dördüncü tür, $[\text{Pd}_2(\text{N-N})_2(\text{OH})_2]^{2+}$, iki $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ türünün dimerik di- μ -hidrokso kompleksidir.



Monohidrokso ve dimerik türler, fizyolojik pH aralığında çözelti ortamında bulunan ana türlerdir. pH'ın artışı ile birlikte pH~11 ve üzerinde, dihidrokso türlerinde bir artış olur.

Yüksek pH aralığında, inert dihidrokso kompleksi baskın tür olurken, ortamdaki Pd(II) kompleksinin DNA'ya bağlanma aktivitesi önemli ölçüde azalır.

Cisplatin, karboplatin ve oksaliplatin gibi platin bazlı antikanser ilaçlarının yan etki ve sulu çözeltide sınırlı çözünürlüğü gibi çeşitli dezavantajları vardır. Bu nedenle, daha düşük toksisite ile tümör seçiciliği gösterebilen ve suda çözünebilen yeni platin grubu metallere komplekslerinin sentezi ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Pt içerikli antitümör ilaçlar kana enjekte edildiğinde sitoplazma içindeki diğer nükleofiller ile reaksiyona girmeden nihai hedef olan hücre içi DNA'ya ulaşmaları önemlidir. Cis-Platin önce hücre duvarını geçerek sitoplazma içine yerleşir. Sitoplazma dışındaki Cl⁻ iyonu derişimi ~104 mM civarındadır ve bu değer kompleksin hidrolizini önleyecek kadar yüksektir (Rosenberg 1980). Ancak hücre içinde Cl⁻ iyonu derişimi ~4-10 mM civarında ve oldukça düşüktür. Sitoplazma içinde hidroliz olan cisplatinin iki Cl⁻ ligandı su ligantlarıyla yer değiştirerek hücre duvarından geçebilen katyonik bir kompleks iyon oluşur ([Pt(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺). Hidroliz ürünü olan pozitif yüklü kompleks DNA ile reaksiyona girebilir. Bu nedenle, komplekslerin sulu çözeltide oluşturduğu türlerinin belirlenmesi ve kararlılıklarının incelenmesi biyolojik koşulların değerlendirilmesi için önemlidir (Şekil 2.37).



Şekil 2.37. Cis-Platinin hüresel alımı (Johnstone ve ark. 2017)

2.12. Antikanser Aktivite

Kanser için kullanılan tıbbi terim neoplazidir ve yeni büyüme anlamına gelir. Willis neoplazi “normal dokuyu aşan ve dokuda değişime yol açan, değişim durduktan sonra dahi aynı şekilde aşırı büyümeye devam eden anormal doku kütlesi” olarak tanımlamaktadır (Ahluwalia 2008). Genel tıpta ise neoplazm sıklıkla tümör olarak anılır ve malign tümörler kanser olarak tanımlanır. Malign olarak değerlendirilen kanser, komşu hücrelere yayılan, onları harap eden ve daha uzak hücrelere yayılarak (metastaz) ölüme neden olmaktadır (Kumar 2003). Metastaz, kanser ölümlerinin % 90’ının nedeni olmakla birlikte ve hücrelerin genetik materyalindeki anormalliklere de neden olmaktadır. Erkeklerde görülen en yaygın kanser türleri prostat, akciğer kanseri ve kalın bağırsak kanseri iken, kadınlarda görülen en yaygın kanser türleri ise meme, akciğer kanseri ve kalın bağırsak kanserlerdir (Parkin ve ark. 2005). Kanser halen tedavi edilmesi zor hastalıklardan biridir.

2.12.1. Kanser Kemoterapisi

Hastalıkların kimyasallarla tedavisi anlamına gelen “Kemoterapi” kelimesi ilk kez Alman kimyager ve immünoloji uzmanı Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır. 1900’lü yılların başında ünlü Alman kimyager Paul Ehrlich, bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için ilaç geliştirmeye karar verdi. Sifiliz (frengi) hastalığının tedavisinde arsenik kullanımını araştırırken tavşanlar üzerinde testler yaptı. Ehrlich, kimyasalların potansiyel biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi için hayvanlar üzerinde test edilmesi gerektiğini belgeleyen ilk kişidir (Brested 1930).

Kemoterapötik ilaçların amacı, malign tümör hücrelerini seçici olarak yok etmektir. 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren kanser kemoterapisinin gelişiminde birçok önemli ilerleme kaydedilmiştir. On yıldan fazla bir sürede, antifolatlar, tiyopürinler, 5-florourasil veya metotreksat gibi bir dizi antimetabolitler keşfedilmiştir. Bu ilaçların amacı, metabolitin kopyalanan DNA’ya yerleştirilmesi için gereken enzimatik reaksiyonları engellemektir. Örneğin, pürin antagonistleri grubunun ana temsilcisi olan merkaptopurin akut lösemilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bir pirimidin benzeri olan

başka bir kemoterapötik ajan olan 5-fluorourasil, timidilat sentezini inhibe eder. 5-fluorourasil, kalın bağırsak ve pankreas kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Kanserli hücrelerin kemoterapötik ajanlarla tedavisindeki en ciddi problem kanserli hücrenin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. Kanserli hücrelere bir ilacı sunmanın daha etkili bir yolu hedefli terapi yöntemidir. Bu yöntem, hedef hücrelerde ilacın seçici bir şekilde birikmesini amaçlar. Ön ilaçların verilmesi, kemoterapötik ilaçların seçiciliğini arttırmanın yollarından biridir. Kemoterapötik ilaç direnci hala kemoterapinin ana problemlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Hücreler, çoklu ilaç direnci (Multidrug resistance, MDR) olarak bilinen yapısal olarak benzer ilaçlar ile çapraz direnç geliştirebilmektedirler (Avendano ve Menendez 2008). Bu çapraz dirence (MDR), yeni modifiye edilmiş ilaç verilmesi, ilacın aktive olmaması, hücre geçirgenliğinin azalması ile ilacın akış hızının artması gibi etkenler neden olabilmektedir.

1965 yılında Barnett Rosenberg, beklenmedik bir şekilde platin kompleksinin, cis-diamindikloroplatin(II), hücre bölünmesini inhibe ettiğini ancak *Escherichia coli* bakteri hücre büyümesini engellediğini keşfetti (Rosenberg ve ark. 1965). Bu keşif, bilim insanlarını kanser önleyici yeni metal komplekslerini araştırmaya yönlendirdi. cis-Platinin anti kanser aktivitesinin keşfedilmesinden bu yana, yeni metal komplekslerinin kemoterapötik ilaç olarak kullanımına yönelik araştırmalara her geçen yıl artan bir ilgi oluştu. cis-Platine ilaveten, bilim insanları rutenyum, bakır, kobalt, palladyum ve altın gibi diğer geçiş metal komplekslerinin kanserli hücreler üzerindeki aktivitelerini araştırmaya devam etmektedirler. Bu durum, çok hızlı bir şekilde genişlemiş, pek çok ilginç ve etkili kanser önleyici madde keşfini sağlayan, “metal kompleksi esaslı kanser önleyici maddeler” alanını ortaya çıkarmıştır.

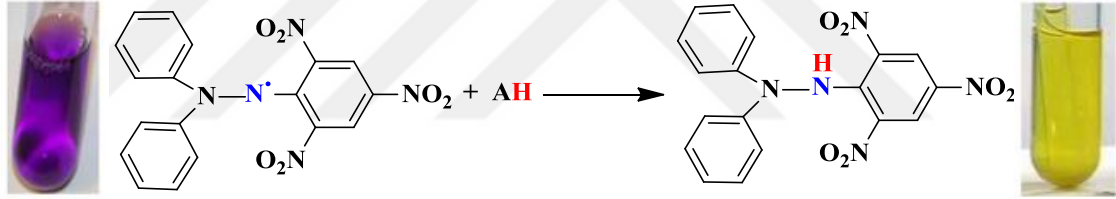
2.12.2. Antikanser Aktivite Gösterebilen Metal Kompleksleri

cis-Platinin büyük başarısından önce, kanser tedavisinde inorganik kimyasalların kullanılması fikri oldukça nadirdi. Zehirlenme vakalarına neden olan ağır metaller, toksisiteleri nedeniyle potansiyel antikanser ilaç olarak düşünülmemekteydi. İlaç gelişiminde metallerin kullanımına en erken çalışma, arsenoterapinin doğmasına neden olan Fowler çözeltisidir (Lissauer 1865). Fowler, potasyum bikarbonat solüsyonu içine

%1 oranında As_2O_3 koyarak Fowler çözeltisi adı verilen bir çözelti hazırlamış ve bu çözelti daha sonra bir çok enfeksiyon ve kanser tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise As_2O_3 , gibi bileşikler, Çin'de özellikle lösemi tedavisinde antikanser ilaç olarak halen kullanılmaktadır (Tarchiani ve Vitale 1964). 1931 yılında iki Alman bilim adamı Collier ve Krauss, metal komplekslerinin yapı ve biyolojik etkileri arasında ilişkisi kurmak için akılcı bir yaklaşım getirerek “Ağır bir metalin deneysel olarak fareler üzerindeki etkisi sadece metale değil aynı zamanda metale bağlı ligandların doğasına da bağlıdır” söyleminde bulunmuşlardır (Collier ve Krauss 1931). Barnett Rosenberg 1965 yılında *cis*-Platini keşfederken, kompleksin hücre büyümesini etkilemeksizin hücre bölünmesini başarıyla engelleyebildiğini keşfetmiştir. *cis*-Platin ilk olarak 1845 yılında Peyrone tarafından sentezlenmiş olup o yıllarda Peyrone klorürü olarak bilinmekteydi (Rosenberg 1999). Rosenberg ve arkadaşları kimyasal teknikler kullanarak yeni kompleksler sentezledi. Ancak sentezlenen komplekslerin biyolojik aktivitelerinin *cis*-Platinden daha düşük olduğunu belirlediler. Platin kompleksinin *cis* ve *trans* olmak üzere iki izomerik formda bulunabileceğini belirlediler. *trans*-Platinin, *cis*-Platinden daha kararlı olduğu ancak Sarcoma-180 kanser hücresinde *in vitro* ve *in vivo* biyolojik olarak aktif olmadığını rapor ettiler. Bu sonuçların 1969 yılında *Nature* dergisinde yayınlanması, antikanser aktivite gösterebilen metal komplekslerinin geniş çaplı araştırmalarına neden olmuştur (Rosenberg ve ark. 1969). Metal kompleksleri, yıllar içerisinde, antikanser ilaçların gelişiminde çok hızlı bir şekilde ilginç ve çekici bileşikler haline gelmiştir. Özellikle d-blok metal komplekslerinin etkin fotokimyasal ve sitotoksik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Özellikle bu aktivitelerin her ikisini birden taşıdığı bilinen birçok metal kompleksi vardır (Farrer ve ark. 2009). Yeni bir antikanser aktivite gösterebilen metal komplekslerinin geliştirilmesi; sentez, karakterizasyon, biyolojik aktivitenin belirlenmesi, klinik öncesi ve klinik taramalarını içeren çok aşamalı bir süreçtir (Hambly 2007). Yeni bir antikanser aktivite gösterebilen metal komplekslerinin biyolojik etkinliğini test etmek, *in vitro* ve *in vivo* etkinin ölçülmesini gerektirir.

2.13. Antioksidan Aktivite

Antioksidanlar “oksidasyona karşı” anlamına gelmekte olup, serbest radikallerin giderilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. İnsan vücudunu serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan antioksidanlar aynı zamanda lipidleri radikallerin oluşturduğu peroksidasyondan korumaktadırlar (Ebrahimabadi ve ark. 2010). Serbest radikallerin hasar oluşturmasını engelleyen antioksidanlar hidrojen kaynağı ve elektron verici olarak davranırlar. Serbest radikaller bir antioksidandan elektron aldığı zaman, oksidasyonun gerçekleşebileceği zincir reaksiyonu kırılır ve böylelikle hücreye zararı gerçekleşmez (Dekkers ve ark. 1996). Antioksidan aktiviteyi belirlemek için farklı metodlar geliştirilmiştir. Bunlardan 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) en yaygın uygulanan methoddur (Blois 1958). DPPH, organik azot radikallerinden biridir. Koyu renkli kristal yapıda olan DPPH, etanol içerisinde çözündüğünde mor renklidir. Antioksidan varlığında indirgenerek sarı renkli çözeltiliye döner.



Şekil 2.38. DPPH serbest radikal mekanizması

DPPH molekülünde yer alan azot atomu üzerindeki tek elektron, DPPH molekülünün bir antioksidan veya indirgen madde ile reaksiyonu sonucu hidrazini (DPPH-H) üretir. Bu reaksiyon Şekil 2.38’de verildiği gibi renk değişimi ile takip edilebilmektedir. DPPH radikalinin yaklaşık 517 nm deki absorbanısı antioksidandan hidrojen transferi gerçekleştiği için düşer ve bu durum elektronik absorpsiyon spektroskopisi tekniği kullanılarak takip edilir ve antioksidan aktivite belirlenir.

2.14. Çalışmada Kapsamında Seçilen Ligandlar ve Önemi

2.14.1. L-Tirozin ve Glisin

Tirozin ilk olarak 1846 yılında Alman kimyager Justus von Liebig tarafından peyirde bulunmuştur (Douglas 2001). Sistematik adı (S)-2-amino-3(4-hidroksifenil)-propanoik asittir. Kısaca Tyr ve Y olarak gösterilir (IUPAC-IUBMB 1983). Kimyasal formülü $C_9H_{11}NO_3$ olup, molekül kütlesi $181,19 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Erime noktası $290-295^\circ\text{C}$, yoğunluğu $1,4 \text{ g cm}^{-3}$, izoelektrik noktası $\text{pH}=5,71$ 'dir. Doğada daha çok L- formunda bulunur. Tirozin proteinleri oluşturan 22 amino asitten biri olup polar özelliktedir ve fizyolojik pH'da yüksüzdür. Yapısında yer alan fonksiyonel R grubunda, bir benzen halkası ve benzen halkasına bağlı hidroksil grubu bulunur. L-tirozin metal iyonları ile koordinasyon bileşikleri oluşturabilir. Yapısındaki karboksil oksijenleri, amino azotu ve benzen halkasında yer alan hidroksil oksijeni verici atomlarıdır. Ancak benzen halkasında yer alan hidroksil oksijeni sterik engelden dolayı şelat oluşturmaz ve koordinasyona girme eğilimi göstermez. Metal iyonlarına genellikle karboksil oksijeni ve amino azotundan bağlanarak iki dişli ligant davranışı gösterir. 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 kalıntılarının iyotlanması ile tiroid hormonları oluşur. Bu nedenle, tirozin eksikliğinde hipertiroidizm oluşur. Vücuttaki tirozin miktarı düşüşüyle birlikte norepinefrin 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 da adlandırılmaktadır.

Glisin ilk olarak 1820 yılında Henri Braconnot tarafından jelatinin sülfürik asit içerisinde kaynatılması ile bulunmuştur (Plimmer 1912). Sistematik adı aminoetanoik asittir. Kısaca Gly ve G olarak gösterilir (IUPAC-IUBMB 1983). Kimyasal formülü

$C_2H_5NO_2$ olup, molekül kütlesi $75,07 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Erime noktası $232-236^\circ\text{C}$, yoğunluğu $1,61 \text{ g cm}^{-3}$, izoelektrik noktası $\text{pH}=5,97$ 'dir. Glisin proteinleri oluşturan 22 amino asitten biri olup apolar özelliktedir. Yapısında α -karbonuna bağlı sadece bir tane hidrojen atomu yer aldığından en basit amino asittir ve optikçe altif değildir. Glisin metal iyonları ile koordinasyon bileşikleri oluşturabilmektedir. Yapısındaki karboksil oksijenleri ve amino azotu verici atomlarıdır. Metal iyonlarına genellikle karboksil oksijeni ve amino azotundan bağlanarak iki dişli ligant davranışı gösterir. Glisin aynı zamanda da insan vücudunda protein ve nükleik asit sentezi için gerekli bir amino asittir.

2.14.2. 1,10-fenantrolin ve Türevleri

1,10-fenantrolin (phen), koordinasyon kimyasının gelişiminde önemli bir rol oynamış, geçiş metal iyonları için iki verici azot ucuna sahip şelat oluşturabilen bir liganttır ve halen çok yönlü bir ligant olarak organik, inorganik ve supramoleküler kimya gibi pek çok alanda önem kazanmaya devam etmektedir (Sammes ve Yahioğlu 1994). 1,10-fenantrolin, düzlemsel, hidrofobik ve elektronca zayıf heteroaromatik bir yapıdadır. Bu yapısal özellikleri metal iyonlarına karşı koordinasyon yeteneğini belirlemektedir. 1,10-fenantrolin, 5,03 protonlanma sabiti değeri ile sulu çözeltide zayıf bir baz olarak davranmaktadır (İnci ve Aydın 2014). Buna rağmen 1,10-fenantrolin geçiş metal iyonları ile kararlı koordinasyon bileşikleri oluşturabilir. Sulu çözeltide geçiş metal iyonları ile oktahedral kompleksler oluşturma eğilimindedir ($[M(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_4]^{n+}$, $[M(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{n+}$ ve $[M(\text{phen})_3]^{n+}$). Sulu çözeltide, $[M(\text{phen})]^{2+}$ yapısındaki geçiş metal komplekslerinin kararlılığı Irving-Williams serisine uygundur. $[\text{Mn}(\text{phen})]^{2+}$ kompleksi için $\log\beta_{\text{ML}}=4,13$ ve $[\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$ kompleksi için $\log\beta_{\text{ML}}=6,88$ 'dir (Anderegg 1963, İnci ve Aydın 2014).

Spektrokimyasal seride 1,10-fenantrolin ligandı kuvvetli alan ligandı olduğu için, çoğunlukla düşük oksidasyon basamağına sahip metal iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturur. Ayrıca, 1,10-fenantrolin ve türevleri pek çok geçiş metal iyonları ile renkli koordinasyon bileşikleri oluşturur. 1,10-fenantrolin ve türevleri düzlemsel yapıya sahip olmaları, geçiş metalleri ile kararlı kompleks oluşturmaları nedeni ile fotovoltajik pil,

lazer ve ışık yayan diyot gibi elektronik cihaz tasarımı ve uygulamalarında, aynı zamanda da parlak ışık yaymaları ve foto aktif özelliklerinden dolayı lüminesans özelliğe yeni optik sensörlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda 1,10-fenantrolin ve türevlerinin metal iyonlarıyla oluşturdukları komplekslere ilginin daha da artmasının nedeni ise, biyomoleküller ile olan etkileşimlerinin bir sonucu olarak antikanser, antimikrobiyal, antifungal, ve anti-HIV aktivite gösterebilmeleridir (Alessino ve ark. 1997). 1,10-fenantrolin ve türevleri biyolojik ve teknolojik çok çeşitli uygulamalar sunmaktadır. Bu nedenle, 1,10-fenantrolin ve türevlerini içeren komplekslerin sentezi ve uygulama alanlarının araştırılması önemlidir.

2.15. Literatür Araştırması

2.15.1. Cu(II) ve Pd(II) İyonlarının Amino Asitler ve Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık Sabitleri

Brandt ve Gullstrom'un 1952 yılında yaptıkları bir çalışmada, 5-süstitüe-1,10-fenantrolin (5-metil, 5-fenil, 5-kloro, 5-nitro) ligandlarının protonlanma sabitlerini ve Fe(II) iyonu ile oluşturdukları (1:3) mol oranında komplekslerin kararlılık sabitlerini spektroskopik olarak hesaplamışlardır. Protonlanma sabitlerinin ve komplekslerin kararlılıklarının 5-metil > 5-fenil > 5-kloro > 5-nitro sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (Brandt ve Gullstrom 1952).

Schilt ve Smith'in 1956 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, 1,10-fenantrolin türevlerinin (1,10-fenantrolin, 4-bromo-, 3-kloro, 3-etil, 4-etil, 3-metil, 2-fenil, 3-fenil, 4-fenil, 5-fenil, 4-propil, 3,8-dibromo, 4,7-dikoloro, 5,6-dikoloro, 4,7-dietil, 4,7-dimetoksi, 5,6-dimetoksi, 2,4-dimetil, 2,9-dimetil, 3,4-dimetil, 3,7-dimetil, 3,8-dimetil, 4,7-dimetil, 4,7-difenoksi, 4,6-difenil, 4,7-difenil, 3,4,6-timetil, 3,4,7-trimetil, 3,5,6-timetil, 3,5,7-trimetil, 3,5,8-trimetil, 2,4,7,9-tetrametil, 3,4,6,7-tetrametil, 3,4,6,8-tetrametil, 3,4,7,8-tetrametil, 3,5,6,8-tetrametil, 3,4-sikloheksano, 5,6-sikloheksano, 3,4-siklopentano, 3,4,7,8-disikloheksano) protonlanma sabitlerini, 25°C ve 0,1M KCl iyonik ortam, farklı yüzdelerde dioxan-su karışımlarında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır. 1,10-fenantrolin üzerindeki metil grubu sayısı arttıkça ligandların

bazlık derecelerinin arttığını bulmuşlardır (Schilt ve Smith 1956).

Yasuda ve arkadaşlarının 1956 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin ve 4,4-dimetil-2,2'-bipiridin ligandlarının protonlanma sabitleri ve bu ligandların Zn(II) ve Cd(II) iyonları ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır (Yasuda ve ark. 1956).

Banks ve Bystroff'un 1959 yılında yaptıkları bir çalışmada, 5-süstitüe-1,10-fenantrolin türevlerinin (5-metil, 5-fenil, 5-kloro, 5-nitro) protonlanma sabitlerini ve aynı zamanda Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) iyonları ile (1:3) mol oranında oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1M KCl iyonik ortamında potansiyometrik ve spektroskopik yöntemleri kullanarak hesaplamışlardır. Komplekslerin kararlılık sabiti sırasının Fe(II) < Co(II) < Ni(II) < Cu(II) > Zn(II) sırasında değiştiğini ve Irwing Williams serisiyle uyum içinde olduğu rapor etmişlerdir (Banks ve Bystroff 1959).

Brisbin ve McBrayde'nin 1963 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 1,10-fenantrolin, 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandlarının protonlanma sabitlerini ve aynı zamanda Cu(II), Zn(II), Ni(II), Fe(II) ve Co(II) iyonları ile oluşturduğu ikili komplekslerin kararlılık sabitlerini 25°C ve 0,1M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik ve spektroskopik yöntemleri kullanarak hesaplamışlardır. Ligantların 1,10-fenantroline kıyasla bazlık derecesinin, metal komplekslerinin kararlılıkları ile paralel olduğunu belirlemişlerdir (Brisbin ve McBrayde 1963).

McBryde'in 1965 yılında yapmış olduğu bu çalışmada, 2,2'-bipiridin (bpy), 1,10-fenantrolin (phen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin (5,6-dmphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (4,7-dmphen) ve 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (2,9-dmphen) ligandlarının protonlanma sabitlerini, 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında spektrofotometrik olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan protonlanma sabiti değerlerinin 4,7-dmphen > 2,9-dmphen > 5,6-dmphen > 5-mphen > phen > bpy

sırasında değiştiği rapor edilmiştir (McBryde 1965).

Charton'un 1966 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, 2-, 3-, 4-, 5-, 5,6- ve 4,7- pozisyonlarında 1,10-fenantrolin türevlerinin (R grubu: -H, -CH₃, -Cl, -Ph) protonlanma sabitleri ve bu ligandların (1:3) mol oranında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini 25°C, su ve %50 Dioxsan-su (v/v) ortamında Hammet eşitliğine uygulayarak hesaplamıştır. 1,10-fenantrolin türevi ligandları kendi aralarında değerlendirildiğinde su ortamındaki protonlanma sabitlerinin %50 Dioxsan-su (v/v) ortamında elde edilen protonlanma sabitlerine göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur. %50 Dioxsan-su (v/v) ortamında, 5- pozisyonunda sübstitüe 1,10-fenantrolin türevi ligandların (1:3) mol oranında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin -CH₃ > -H > -Ph > -Cl sırasında değiştiği, 4,7- pozisyonunda 1,10-fenantrolin türevi ligandların (1:3) mol oranında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin ise -CH₃ > -H > -Ph > -Cl sırasında değiştiği rapor edilmiştir (Charton 1966).

Fahsel ve Banks'ın 1966 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 1,10-fenantrolin (phen), 5-nitro-1,10-fenantrolin (5-nphen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 5-kloro-1,10-fenantrolin (5-Clphen) ve 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (2,9-dmphen) ligandlarının protonlanma sabitlerini 25°C ve 0,1M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır. Hesaplanan protonlanma sabiti değerlerinin kararlılıklarının 2,9-dmphen > 5-mphen > phen > 5-Clphen > 5-nphen sırasında değiştiğini bulmuşlardır (Fahsel ve Banks 1966).

Freiser'in 1968 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ve 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen) ligandlarının protonlanma sabitlerini ve bu ligandların (1:1) mol oranında Zn(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini 25°C, kloroform-toluen ortamında hesaplamıştır. Hesaplanan kompleks kararlılık sabiti ve protonlanma sabitlerinin değerlerinin tmphen > dmphen sırasında değiştiği rapor edilmiştir (Freiser 1968).

Woodward ve Freiser'in 1968 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 1,10-fenantrolin,

4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin ligandlarının protonlanma sabitlerini 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında spektrofotometrik yöntem ile hesaplamışlardır. Ligandların protonlanma sabiti büyüklüklerinin 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin > 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin > 1,10-fenantrolin sırasında değiştiğini bulmuşlardır (Woodward ve Freiser 1968).

Polyalkil süstitüe 1,10-fenantrolin ligandlarının protonlanma sabitleri 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında spektrofotometrik yöntem ile hesaplanmış ve 2,9-pozisyonunda süstitüe 1,10-fenantrolin ligandlarının protonlanma sabitlerinin diğer süstitüe 1,10-fenantrolin ligandına göre daha düşük bulunmasının sebebini sterik engel olarak rapor edilmiştir (Schilt ve Dunbar 1974).

Pettit'in 1984 yılında yapmış olduğu çalışmada, histidin, fenilalanin, tirozin, triptofan ve L-DOPA ligantlarının protonlanma sabitleri ve bu ligandların literatürde yer alan pek çok metal iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabiti değerlerini bir araya getirmiştir. Seçilen bu ligandların farklı metal iyonları ile oluşturduğu komplekslerin kararlılıklarında gözlenen değişim rapor edilmiştir (Pettit 1984).

Yamauchi ve Odani 1985 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, [Cu(DA)(AA)] şeklinde formülüne edilen komplekslerin sulu çözeltide {(DA): N,N'-dibenziletilediimin, 1,2-diiminobenzen, histamin, 2-aminometilpiridin, 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin ve (AA): L-alanin, L-valin, L-fenilalanin, L-tirozin, L-triptofan ve 5-hidroksi-L-triptofan) kararlılık sabitlerini ve ligandların protonlanma sabitlerini 25°C ve 0,1M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır. Komplekslerin kararlılıklarının DA ligandları bakımından 1,10-fenantrolin > 2,2'-bipiridin > histamin~2-aminometilpiridin > 1,2-diiminobenzen > N,N'-dibenziletilediimin sırasında değiştiğini, AA ligandları bakımından kararlılıklarının ise 5-hidroksi-L-triptofan > L-tirozin > L-fenilalanin > L-alanin~L-valin sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (Yamauchi ve Odani 1985).

Anderegg ve Wanner'in 1986 yılında yaptığı çalışmada, Pd(II) iyonunun piridin, 2,2'-bipiridin ve 1,10-fenantrolin {Pd(phen)(NO₃)₂ ve [Pd(phen)₂](NO₃)₂} ligantları ile (1:1)

ve (1:2) mol oranında oluşturduğu komplekslerini sentezlemiş ve yapılarını elementel analiz ile aydınlatmışlar ve sulu çözeltide oluşan $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{OH})_2]$ ve $[\text{Pd}(\text{phen})_2(\text{OH})]^+$ türlerinin $\log\beta_2$ değerlerini sırasıyla 20,7 ve 10,4 olarak hesaplamışlardır (Anderegg ve Wanner 1986).

Hohmann ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı bir çalışmada, Pd(II) iyonunun *N,N*-etilendiamin ile oluşturduğu $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ kompleksini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ kompleksinden $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ yapısındaki akua kompleksi elde edilmiştir. $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin pK_{a1} ve pK_{a2} asitlik sabitlerini sırasıyla 5,6 ve 7,3 olarak hesaplamışlardır. $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabiti değerlerinin cis-Platinin ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, pK_{a1} ve pK_{a2} asitlik sabitleri sırasıyla 5,6 ve 7,3) asitlik sabiti değerleri ile benzer bulduklarını rapor etmişlerdir (Hohmann ve ark. 1991).

Yamauchi ve arkadaşlarının 1992 yılında yapmış oldukları çalışmada, serin, tirozin, ortofosfoserin (Pser), ortofosfotirozin (Ptyr), arjinin, lisin ve alanin amino asitlerinin protonlanma sabitlerini ve bu amino asitlerin Cu(II) iyonu ile ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini 25°C, 0,1 M KNO_3 iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ve SUPERQUAD bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Çalışmanın devamında tirozin ve 2,2-bipiridin ligandlarının Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant kompleksini ($[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{tyr})(\text{ClO}_4)]2\text{H}_2\text{O}$) sentezlemişler ve yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır (Yamauchi ve ark. 1992).

Yogi ve arkadaşlarının 1994 yılında yapmış oldukları çalışmada, birincil ligant olarak L-tripolifosfat (TTP), pirofosfat (PP), adenozin-5'-trifosfat (ATP) ligandları ile ikincil ligant olarak alanin, serin, metiyonin, fenilalanin, triptofan, histidin, aspartik asit, etilendiamin, 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin, malonik asit ve pirokatekol ligandlarının protonlanma sabitlerini ve seçilen birincil ve ikincil ligandların Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, 35°C ve 0,2 M KNO_3 iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır. Yapılan hesaplamalar sonunda, pirofosfat (PP) ve adenozin-5'-trifosfat (ATP) ligandlarının

oluşturduğu karışık ligant kompleksinin L-tripolifosfat (TTP) ligandına göre daha kararlı olduğu rapor edilmiştir (Yogi ve ark. 1994).

Zhang ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada, [Cu(AA)(PA)] şeklinde formülüne edilen komplekslerin sulu çözeltide {(AA): 3,5-diiyodo-L-tirozin (L-I₂tyr), L-tirozin (tyr) ve L-fenilalanin (phe), (PA): L-arginin (L-arg), L-lisin (L-lys), L-asparagin (L-asn), L-glutamin (L-gln), L-alanin (L-ala)} kararlılık sabitlerini ve ligandların protonlanma sabitlerini 25°C ve 0,1M KNO₃ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile SUPERQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır (Zhang ve ark. 1998).

Mohamed ve Shoukry, 2001 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, Pd(II) iyonunun *N,N'*-dimetiletilediamin (Me₂en) ile oluşturduğu [Pd(Me₂en)Cl₂] kompleksini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten [Pd(Me₂en)(H₂O)₂]²⁺ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde etmişlerdir. [Pd(Me₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında pK_{a1} ve pK_{a2} asitlik sabitlerini sırasıyla 5,54 ve 9,47 olarak hesaplamışlardır. Aynı deneysel koşullarda, [Pd(Me₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin glisin, alanin, valin, prolin, β-fenilalanin, metiyonin, serin, imidazol, histidin, histamin, ornitin, lisin, aspartik asit, glutamik asit, merkaptoetilamin, glutatyon, sistein, metilamin, etanolamin, 1,1-siklobütan dikarboksilik asit, okzalik asit, malonik asit, süksinik asit, adipik asit, fumarik asit, inozin, inozin 5'-monofosfat, urasil, üridin, timin, timidin, adenin, glisinamid, glisilglisin, glisilalanin, glisillösin, glutamin ve asparagin ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. [Pd(Me₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak belirlemişlerdir. Sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (Mohamed ve Shoukry 2001).

2003 yılında El-Sherif ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Pd(II) iyonunun 2-Pikolamin (pic) ile oluşturduğu [Pd(pic)Cl₂] kompleksi sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile

aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde etmişlerdir. 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitlerini sırasıyla 4,81 ve 8,46 hesaplamışlardır. Aynı deneysel koşullarda, $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, fenilalanin, valin, prolin, isolösin, treonin, serin, metiyonin, aspartik asit, histamin, histidin, ornitin, metilamin, etanolamin, glisinamid, glisilglisin, lösilalanin, glisilalanin, glisilvalin, glutamin, asparagin, urasil, üridin, timin, timidin, guanozin-5'-monofosfat, inozin-5'-monofosfat, 1,1-siklobütandikarboksilik asit, okzalik asit, süksinik asit ve adipik asit ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINIQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplanmış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (El-Sherif ve ark. 2003).

Demirelli ve Köseoğlu, 2005 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, glisin, alanin, serin, tirozin ve fenilalanin ligandlarının protonlanma sabitleri, bu ligandların salisilaldehit ile oluşturdukları schiff baz türevi yeni ligandların protonlanma sabitleri ve schiff baz türevi yeni ligandların $Cu(II)/Ni(II)/Zn(II)$ iyonlarıyla oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini, sulu çözeltilerde 25°C, 0,1 M KCl iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Komplekslerin kararlılıklarının (Sal-Ala > Sal-Gly > Sal-Ser > Sal-Phe > Sal-Tyr) ligandların protonlanma sabitleri ile aynı sırada değiştiğini rapor etmişlerdir (Demirelli ve Köseoğlu 2005).

Gaccioli ve arkadaşları 2005 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, 4-amino-3-aminomethyl-5-methyl-1,2,4-triazole (L) ligandını sentezlemiş ve yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmıştır. Sentezlenen bu ligandın protonlanma sabitini ($\log K_1=7,35$, $\log K_2=2,53$), (1-1) ve (1-2) mol oranlarında $Cu(II)$ iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini ($\log\beta_{CuL}=6,47$, $\log\beta_{CuL2}=12,34$) ve (1-1-1) mol oranında sentezlenen yeni ligand ve glisin (A) ligandlarının $Cu(II)$ iyonu ile oluşturduğu karışık ligant kompleksinin kararlılık sabitlerini ($\log\beta_{CuLA}=14,07$) potansiyometrik yöntem ile sulu çözeltilerde, 25°C ve 0,1 M KCl iyonik ortamında hesaplamışlardır.

Sentezlenen ligand ve bu ligandın (1-1) ve (1-2) mol oranlarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin antikanser aktiviteleri iki kanser (HT1080 ve HT29) ve bir sağlıklı hücre (HF) üzerinde cisplatin ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. Sentezlenen ligand ve bu ligandın (1-1) ve (1-2) mol oranlarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin antikanser aktivitelerinin sağlıklı hücreye göre antikanser aktivitesinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Gaccioli ve ark. 2005).

Altun ve Köseoğlu, 2005 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, glisin (gly), histidin (his) ve histamin (him) ligandlarının protonlanma sabitleri ve bu ligandların Cu(II)/Ni(II)/Zn(II) iyonlarıyla oluşturduğu ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerini, sulu çözeltide 25°C, 0,1 M KCl iyonik ortamında BEST bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Komplekslerin kararlılıklarının Cu(II) > Ni(II) > Zn(II) sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (Altun ve Köseoğlu 2005).

Gao ve arkadaşları 2005 yılında Pd(II) iyonunun tirozin ligandı ile oluşturduğu ikili kompleksini ([Pd(L-tyr)₂].0.5H₂O) sentezlemiş ve yapısını tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlar. Tirozin ligandının N ve O ucundan metal iyonuna beş üyeli şelat halkası oluşturacak şekilde Pd(II) iyonuna koordine olduğunu belirlemişlerdir. Sulu çözeltide 15, 25, 35 ve 45°C sıcaklık ve I=0,1 KCl ortamında [Pd(L-tyr)₂].0.5H₂O kompleksinin kararlılık sabitleri (log β₂) hesaplanmıştır. Artan sıcaklık ile birlikte kompleksin basamak kararlılık (oluşum) sabitinde azalma gözlenmiş olup ayrıca bu kompleksin FS-DNA'ya bağlanma özellikleri spektroskopik yöntemler (UV, floresans ve CD) kullanılarak incelemişlerdir (Gao ve ark. 2005).

Canel ve arkadaşları, 2006 yılında yaptığı bu çalışmada, L-tirozin, L-sistein, L-lisin, L-triptofan ve L-histidin amino asitleri ve bunların etil ve metil esterlerinin protonlanma sabitlerini, su ve % 30, 50 ve 70 etanol-su ortamlarında, 25°C, 0,1M NaCl iyonik ortamında BEST bilgisayar programını kullanarak hesaplamışlardır. Protonlanma sabitlerine çözücü etkisini araştırmışlar ve etanol-su ortamında hesaplanan protonlanma sabitlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Canel ve ark. 2006).

2006 yılında El-Sherif'in yaptığı bu çalışmada, Pd(II) iyonunun 2-

(aminomethyl)benzimidazole (AMBI) ile oluşturduğu $[Pd(AMBI)Cl_2]$ kompleksi sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmıştır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde etmiştir. 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksin asitlik sabitlerini sırasıyla 4,7 ve 8,1 hesaplamıştır. $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, fenilalanin, valin, prolin, isolösin, serin, metiyonin, glutamik asit, metiyonin, S-metilsistein, tirozin, triptofan, histamin, histidin, ornitin, metilamin, etanolamin, glisinamid, glisilglisin, glutamin, asparagin, urasil, üridin, timin, timidin, inozin, guanozin-5'-monofosfat, inozin-5'-monofosfat, 1,1-siklobütandikarboksilik asit, okzalik asit, malonik asit ve süksinik asit ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamıştır. $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINIQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını ise SPECIES programı kullanarak belirlemiştir (El-Sherif ve ark. 2006).

Shoukry ve arkadaşları, 2009 yılında yaptığı bu çalışmada, Pd(II) iyonunun N,N-diethylethylenediamine (DEEN) ile oluşturduğu $[Pd(DEEN)Cl_2]$ kompleksi sentezlenmiş, yapısını elementel analiz ve IR ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen $[Pd(DEEN)Cl_2]$ kompleksinden $[Pd(DEEN)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua kompleksi elde edilmiştir. 37°C sıcaklıkta ve 0,16 M $NaNO_3$ iyonik ortamında $[Pd(DEEN)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitlerini sırasıyla 5,11 ve 9,69 olarak hesaplamışlardır. $[Pd(DEEN)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, β -alanin, γ -aminobutirik asit, β -fenilalanin, valin, prolin, hidroksiprolin, iso-lösin, ethanolamin·HCl, serin, histidin, histamin dihidroklorür, ornitin, lisin, sistein, metiyonin, threonin, S-metilsistein, aspartik asit, glutamik asit, metilamin·HCl, glisinamid, glisilglisin, glisillösin, asparagin, glutamin, siklobütan dikarboksilik asit, malonik asit, okzalik asit, süksinik asit, adipik asit, fumarik asit, inozin, inozin 5'-monofosfat, adenin, guanozin, guanozin 5'-monofosfat, adenozin, sitozin, timidin, sitidin 5'-monofosfat, urasil ve üridin 5'-monofosfat ligantları ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık sabitleri hesaplamışlardır. $[Pd(DEEN)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin

basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINIQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (Shoukry ve ark. 2009).

2009 yılında Shehata ve arkadaşları, Pd(II) iyonunun 2-(2-aminoethyl)pyridine (AEP) ile oluşturduğu $[Pd(AEP)Cl_2]$ komplekslerini sentezlemiş, yapısını elementel analiz ve IR teknikleri ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(AEP)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde edilmiştir. 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında $[Pd(AEP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitlerini sırasıyla 4,59 ve 9,71 hesaplamışlardır. $[Pd(AEP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, β -alanin, β -fenilalanin, γ -aminobütirik asit, valin, prolin, hidroksprolin, isolösin, serin, histamin, histidin, etanolamin, ornitin, sistein, treonin, metiyonin, S-metilsistein, aspartik asit, glutamik asit, metilamin, glisinamid, glisilglisin, glisillösin, glutamin, asparagin, 1,1-siklobütandikarboksilik asit, okzalik asit, süksinik asit, adipik asit, fumarik asit, inozin, inozin 5'-monofosfat, guanozin, guanozin 5'-monofosfat, adenin, adenozin, sitozin, timidin, sitidin-5'-monofosfat, urasil, üridin-5'-monofosfat, glisin metil ester, histidin metil ester ve metiyonin metil ester ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[Pd(AEP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINIQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımını ise SPECIES programı kullanarak belirlemişlerdir (Shehata ve ark. 2009).

Tanaka ve Tabata'nın 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada, literatürde yer alan 185 adet amin ve aminokarboksilatları içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri incelemişlerdir. 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin, 2-kloro-1,10-fenantrolin, 2-metil-1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin ve 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin ligandlarının (1-1) mol oranında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılıklarının 1,10-fenantrolin > 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin > 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin > 5-metil-1,10-fenantrolin > 2,2'-bipiridin > 5-nitro-1,10-fenantrolin > 2-metil-1,10-fenantrolin > 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin > 2-kloro-1,10-fenantrolin

sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (Tanaka ve Tabata 2009).

2010 yılında El-Sherif ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, Pd(II) iyonunun 1,3-diaminopropane (DAP) ile oluşturduğu [Pd(DAP)Cl₂] kompleksini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleks [Pd(DAP)(H₂O)₂]²⁺ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde edilmiştir. 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında [Pd(DAP)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitleri sırasıyla 5,69 ve 9,22 bulmuşlardır. [Pd(DAP)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin glisin, alanin, treonin, glutamik asit, S-metilsistein, metilamin·HCl, glisinamid, glisilglisin, glutamin, urasil, timin, inozin, 1,1-siklobütandikarboksilik asit, okzalik asit, süksinik asit, malonik asit ve glisin metil ester·HCl ile sulu çözeltide oluşturacağı karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. [Pd(DAP)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINIQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplanmış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımını SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (El-Sherif ve ark. 2010).

Molchanov ve Ledenkov'un 2010 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, tirozin ligandının protonlanma sabitini ve (1-1) ve (1-2) mol oranlarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerinin kararlılık sabitlerini etanol-su çözeltisinde, 25°C ve 0,1 M NaClO₄ iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile hesaplamışlardır. Çözelti ortamındaki etanol yüzdesi artıkça [Cu(HTyr)]⁺ ve [Cu(HTyr)₂] komplekslerin kararlılıklarının arttığını rapor etmişlerdir (Molchanov ve Ledenkov 2010).

Baştuğ ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, L-aspartik asit (asp), L-glutamik asit (glu), glisin (gly), L-alanin (ala), L-valin (val) ve L-lösin (leu) amino asitlerinin protonlanma sabitlerini ve bu amino asitlerin (1-1) ve (1-2) mol oranlarında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemler ile sulu çözeltide, üç farklı sıcaklıkta (5, 20 ve 35°C) ve 0,1 M NaClO₄ iyonik ortamında hesaplamışlardır. Hesaplanan protonlanma sabitleri ve kompleks kararlılık sabitlerinden yararlanarak termodinamik parametreleri belirlemişlerdir (ΔG , ΔH ve ΔS). Asp ve glu ligandlarının (1-1) mol

oranında Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin diğer amino asitlere {glisin (gly), L-alanin (ala), L-valin (val) ve L-lösin (leu)} göre daha kararlı olduğunu, diğer amino asitlerin kararlılıklarının kendi arasında leu > gly > ala > val sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (Baştuğ ve ark. 2011).

2011 yılında El-Sherif'in yapmış olduğu bir çalışmada, Pd(II) iyonunun 2-(aminometil)-benzimidazol (AMBI) ile oluşturduğu $[Pd(AMBI)Cl_2]$ kompleksi sentezlemiş, yapısını elementel analiz ve IR tekniklerini kullanarak aydınlatmıştır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde etmiştir. $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında asitlik sabitlerini sırasıyla 4,69 ve 8,09 olarak hesaplamıştır. $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, imidazol, glutatyon, treonin, lisin, aspartik asit, urasil, üridin, timin, inozin ve inozin 5'-monofosfat ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamıştır. $[Pd(AMBI)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanarak çizmiştir. Aynı zamanda $[Pd(AMBI)(Gly)]Cl \cdot H_2O$ (1), $[Pd(AMBI)(Ala)]Cl \cdot H_2O$ (2), $[Pd(AMBI)(Cys)]$ (3), $[Pd(AMBI)(Ser)]Cl \cdot H_2O$ (4) ve $[Pd(AMBI)(Met)]Cl \cdot H_2O$ (5) komplekslerini katı olarakta sentezlenmiş olup yapıları elementel analiz ve IR teknikleri ile aydınlatmıştır. Sentezlenen bu beş adet kompleksin antibakteriyal ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. $[Pd(AMBI)(Cys)]$ (3) ve $[Pd(AMBI)(Met)]Cl \cdot H_2O$ (5) komplekslerinin kolon kanser hücresi (HCT116) ve gırtlak kanser hücresine (HEP2) karşı etkin sitotoksik aktivite gösterdikleri rapor etmiştir (El-Sherif ve ark. 2011).

Shehata ve arkadaşları, 2011 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, Pd(II) iyonunun N,N-dietil-etilendiamin (deen) ile oluşturduğu $[Pd(deen)Cl_2]$ kompleksi sentezlenmiş, yapısı elementel analiz ve IR teknikleri kullanılarak aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(deen)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde etmişlerdir. $[Pd(deen)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında potansiyometrik olarak asitlik sabitlerini sırasıyla 5,46 ve 9,70 olarak

hesaplamışlardır. $[\text{Pd}(\text{deen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, β -alanin, β -fenilalanin, γ -aminobütirik asit, valin, prolin, isolösin, metilamin, ethanolamin, serin, histidin, histamin, ornitin, lizin, merkapttoetilamin, S-metilsistein, metiyonin, glisinamid, glisilglisin, glisilalanin, glisillösin, asparagin, glutamin, inozin, inozin 5'-monofosfat, adenin, adenozin, adenozin 5'-monofosfat, sitozin, sitidin, sitidin 5'-monofosfat, urasil, timin, timin 5'-monofosfat, üridin, üridin 5'-monofosfat, siklobütan 1,1-dikarboksilik asit, malonik asit, okzalik asit, süksinik asit, adipik asit, maleik asit ve fumarik asit ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[\text{Pd}(\text{deen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanarak belirlemişlerdir (Shehata ve ark. 2011).

Shoukry ve arkadaşları, 2011 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, Pd(II) iyonunun *N,N,N',N'*-tetraetiletilendiamin (Et_4en) ile oluşturduğu $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})\text{Cl}_2]$ kompleksini sentezlemiş, yapısını elementel analiz ve IR teknikleri ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleksini elde etmişlerdir. $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin 37°C sıcaklıkta ve 0,16 M NaNO_3 iyonik ortamında asitlik sabitlerini sırasıyla 5,03 ve 9,61 olarak hesaplamışlardır. $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, prolin, fenilalanin, metiyonin, serin, histidin, merkapttoetilamin, aspartik asit, ornitin, glisinamid, glisilglisin, glutamin, asparagin, 1,1-siklobütan dikarboksilik asit, malonik asit, süksinik asit, okzalik asit, adipik asit, inozin, inozin 5'-monofosfat, urasil, sitozin ve timin ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımı ise SPECIES programı kullanılarak belirlemişlerdir (Shoukry ve ark. 2011).

2012 yılında Ammar ve arkadaşları, Pd(II) iyonunun 1, 2-Diphenylethylenediamine

(Ph₂en) ile oluşturduğu [Pd(Ph₂en)Cl₂] kompleksini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten [Pd(Ph₂en)(H₂O)₂]²⁺ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde etmişlerdir. 37°C sıcaklıkta ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında [Pd(Ph₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitlerini sırasıyla 4,12 ve 8,96 olarak hesaplamışlardır. [Pd(Ph₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin glisin, fenilalanin, alanin, serin, metilamin, metiyonin, S-metilsistein, histamin, imidazol, pensilamin, lisin ve sistein ligandları ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. [Pd(Ph₂en)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri SUPERQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını SPECIES programı kullanarak belirlemişlerdir (Ammar ve ark. 2012).

2012 yılında Shehata ve arkadaşları, Pd(II) iyonunun N,N-dimethylethylenediamine (dmen) ile oluşturduğu [Pd(dmen)Cl₂] komplekslerini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten [Pd(dmen)(H₂O)₂]²⁺ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde etmişlerdir. 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında [Pd(dmen)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitlerini sırasıyla 5,29 ve 9,45 hesaplamışlardır. [Pd(dmen)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin glisin, alanin, β-alanin, fenilalanin, valin, prolin, isolösin, serin, treonin, histamin, histidin, ornitin, lisin, S-metilsistein, etanolamin, metiyonin, glutamik asit, imidazol, glutamin, asparagin, glisinamid, glisilglisin, 1,1-siklobütandikarboksilik asit, okzalik asit, adipik asit, glisin metil ester, histidin metil ester, metiyonin metil ester ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamıştır. [Pd(dmen)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını SPECIES programı kullanarak belirlemişlerdir (Shehata ve ark. 2012).

Shoukry ve arkadaşları, 2012 yılında yapmış oldukları bir başka çalışmada, Pd(II) iyonunun 1,3-diamino-2-hydroxopropane (DHP) ile oluşturduğu [Pd(DHP)Cl₂] kompleksini sentezlemiş, yapısını elementel analiz ve IR tekniklerini ile

aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(DHP)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde etmişlerdir. $[Pd(DHP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin $25^\circ C$ sıcaklıkta ve $0,1 M NaNO_3$ iyonik ortamında pK_{a1} ve pK_{a2} asitlik sabitlerini sırasıyla $5,61$ ve $9,92$ olarak hesaplamışlardır. $[Pd(DHP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, prolin, metiyonin, 1,1-siklobütan dikarboksilik asit, malonik asit, süksinik asit, okzalik asit, adipik asit, ornitin, histamin, histidin, serin, lösin, sistein, glisinamid, glisilglisin, glutamin, asparagin, urasil, üridin, timin, timidin, guanozin 5-monofosfat ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[Pd(DHP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltide oluşan türlerin dağılımını SPECIES programı kullanılarak belirlemişlerdir (Shoukry ve ark. 2012).

El-Sherif ve arkadaşları, 2013 yılında yapmış oldukları bu çalışmada, glisin (gly), L-alanin (ala), L-valin (val), L-serin (ser), L-lösin (leu) ve isolösin (ile) amino asitlerinin (L) protonlanma sabitlerini ve bu amino asitlerin (1-1) ve (1-2) mol oranlarında $Cu(II)$ iyonu ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini potansiyometrik yöntem ile % 30, 50 ve 70 (v/v) DMSO-su ortamında, dört farklı sıcaklıkta ($20, 25, 30$ ve $35^\circ C$) ve $0,1 M NaNO_3$ iyonik ortamında, MINQUAD bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Hesaplanan protonlanma sabitleri ve kompleks kararlılık sabitlerinden yararlanarak termodinamik parametreleri belirlemişlerdir (ΔG , ΔH ve ΔS). Ligandların protonlanma sabitleri ile komplekslerin kararlılık sabitlerinin aynı sırada değiştiğini rapor etmişlerdir (L-ala >gly>leu>L-val>L-ile>L-ser). (1-1) ve (1-2) mol oranlarında çalışmada seçilen amino asitler ile $Cu(II)$ iyonun oluşturduğu komplekslerin termodinamik parametreleri (ΔG ve ΔH) kendi aralarında karşılaştırıldığında, $-\Delta G (CuL^+) > -\Delta G (CuL_2)$ ve $-\Delta H (CuL^+) > -\Delta H (CuL_2)$ sırasında değiştiğini ve bunun nedeninin ikinci bir ligandın $Cu(II)$ iyonuna bağlanmasının sterik engelden dolayı daha zor olduğunu rapor etmişlerdir (El-Sherif ve ark. 2013).

İnci ve Aydın'ın 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada, 1,10-fenantrolin, 5-nitro-1,10-fenantrolin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ile tirozin, triptofan ve fenilalanin

ligandlarının Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri ve ligantların protonlanma sabitleri 25°C ve 0,1M KCl iyonik ortamında potansiyometrik yöntem ile BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplamışlardır. Karışık ligant komplekslerinin kararlılıklarının triptofan > tirozin > fenilalanin sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir (İnci ve Aydın 2014).

Aljahdali ve arkadaşları, 2014 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, schiff baz türevi olan 2-aminomethylthiophenyl-4-bromosalicylaldehyde (ATS) ligandı ile bazı aminoasitlerin {glisin (gly), alanin (ala) ve valin (val)} Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerini sentezlemişler ve komplekslerin yapılarını elementel analiz, IR, elektronik absorpsiyon, ESI-MS ve ESR tekniklerini kullanarak aydınlatmışlardır. Aynı zamanda, çalışma kapsamında seçilen ligandların protonlama sabitleri ve bu ligandların Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitlerini, potansiyometrik yöntem ile %50 (v/v) DMSO-su ortamında, 25°C ve 0,1 M NaCl iyonik ortamında, MINQUAD bilgisayar programı kullanarak hesaplamışlardır. Karışık ligant komplekslerinin kararlılıklarının [Cu(ATS)(val)] > [Cu(ATS)(ala)] > [Cu(ATS)(gly)] sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir. Sentezlenen bu üç kompleksin antimikrobiyal, antifungal ve antikanser aktiviteleri de araştırılmış ve [Cu(ATS)(val)] kompleksinin diğer komplekslere oranla daha iyi biyolojik aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir (Aljahdali ve ark. 2014)

2016 yılında Shehata ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, Pd(II) iyonunun 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine (BHEP) ile oluşturduğu [Pd(BHEP)Cl₂] kompleksini sentezlemiş ve yapısını tek kristal X-ışını kırınımı tekniğiyle aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten [Pd(BHEP)(H₂O)₂]²⁺ yapısındaki akua ligandlı kompleks elde etmişlerdir. [Pd(BHEP)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M NaNO₃ iyonik ortamında pK_{a1} ve pK_{a2} asitlik sabitlerini sırasıyla 4,95 ve 7,87 olarak hesaplamışlardır. Aynı deneysel koşullarda, [Pd(BHEP)(H₂O)₂]²⁺ akua kompleksinin glisin, alanin, β-alanin, valin, prolin, β-fenilalanin, histidin, histamin, ethanolamin, serin, treonin, ornitin, lisin, piperidin, S-metilsistein, metiyonin, glisinamid, glisilglisin, asparagin, inozin, inozin 5'-monofosfat, urasil, üridin ve timin ligantları ile sulu çözeltide oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum)

sabitlerini hesaplamışlardır. $[Pd(BHEP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını ise SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (Shehata ve ark. 2016).

2017 yılında El-Karim ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmada, Pd(II) iyonunun 2-metilaminometilpridin (MAMP) ile oluşturduğu $[Pd(MAMP)Cl_2]$ kompleksini sentezlemiş ve yapısını elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksten $[Pd(MAMP)(H_2O)_2]^{2+}$ yapısındaki akua ligandlı kompleksi elde etmişlerdir. $[Pd(MAMP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin 25°C sıcaklıkta ve 0,1 M $NaNO_3$ iyonik ortamında asitlik sabitlerini sırasıyla 4,69 ve 10,08 olarak hesaplamışlardır. $[Pd(MAMP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin glisin, alanin, β -alanin, valin, prolin, serin, treonin, S-metilsistein, metiyonin, ornitin, metilamin, imidazol, glisinamid, glisilglisin, glutamin, glisilalanin, 1,1-siklobütan dikarboksilik asit, urasil, üridin, timin, sitozin, inozin ve inozin 5'-monofosfat ligantları ile sulu çözeltilerde oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplamışlardır. $[Pd(MAMP)(H_2O)_2]^{2+}$ akua kompleksinin asitlik sabitleri ve seçilen ligandlar ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri MINQUAD bilgisayar programını kullanarak hesaplamış, sulu çözeltilerde oluşan türlerin dağılımını ise SPECIES programı kullanarak çizmişlerdir (El-Karim ve ark. 2017).

2.15.2. Cu(II) ve Pd(II) İyonlarının Amino Asitler ve Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapıları ve Antikanser Aktiviteleri

Solans ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada, glisin ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligantlarını içeren $[Cu(C_3H_6NO_2)(C_{24}H_{16}N_2)]NO_3 \cdot H_2O$ karışık ligand kompleksini sentezlenmiş ve bu kompleksin yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Solans ve ark. 1993).

Jin ve Ranford'un 2000 yılında yaptığı bu çalışmada, $[Pt(phen)(AA)]NO_3 \cdot xH_2O$ ve $[Pd(phen)(AA)]NO_3 \cdot xH_2O$ {AA: glisin (gly), L-histidin (his), L-sistein (cys), L-isolösin

(ile), L-alanin (ala), L-prolin (pro), L-serin (ser), L-aspartik asit (asp) ve L-glutamik asit (glu)} şeklinde formüllendirilen Pd(II) ve Pt(II) komplekslerini sentezlemişler ve yapılarını H NMR ve IR ile aydınlatmışlardır {[Pt(phen)(Gly)]NO₃·2H₂O (1), [Pt(phen)(His)]NO₃·3H₂O (2), [Pt(phen)(Cys)]NO₃·2H₂O (3), [Pt(phen)(Pro)]Cl·2H₂O (4), [Pt(phen)(Ser)]Cl·1.5H₂O (5), [Pt(phen)(ile)]NO₃·H₂O (6), [Pt(phen)(Asp)]NO₃·H₂O (7), [Pt(phen)(Glu)]NO₃·H₂O (8), [Pt(phen)(Ala)]Cl·2H₂O (9), [Pd(phen)(Asp)]Cl·1.5H₂O (10) ve [Pd(phen)(Glu)]NO₃·2.5H₂O (11)}. Sentezlenen bu komplekslerin Molt-4 (lösemik T hücresi) kanser hücre hattında sitotoksikite ölçümleri yapılmış, [Pt(phen)(Pro)]Cl·2H₂O (4) kompleksinin 9,8 µM ve [Pd(phen)(Asp)]Cl·1.5H₂O (10) kompleksinin 7,31 µM IC₅₀ değerleri ile *cis*-platinden daha etkili sitotoksik aktivite gösterdiklerini bulunmuştur (Jin ve Ranford 2000).

Thomas ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, bir seri mononükleer Cu(II) kompleksleri sentezlemişler {[Cu(phen)(NO₃)₂] (1), [Cu(py-phen)(NO₃)₂] (2), [Cu(py-phen)(NO₃)(H₂O)₂](NO₃) (3), [Cu(py-phen)(NO₃)₂(H₂O)₂]2H₂O (4) ve [Cu(dppz)(NO₃)₂(H₂O)]H₂O (5); pyrazino[2,3-f][1,10]phenanthroline (py-phen), dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazin (dppz), 1,10-fenantrolin (phen)} ve kompleks 2, 3, 4 ve 5'in yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmışlardır. Kompleks 2, 3 ve 5'in kare piramidal geometride olduğu, kompleks 4'ün ise oktahedral geometride olduğunu belirlemişlerdir. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bu komplekslerin DNA'ya bağlanma ve bölme aktivitelerinin dppz>py-phen>phen sırasında değiştiğini bulmuşlardır (Thomas ve ark. 2003).

Dhar ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, pyrazino[2,3-f][1,10]phenanthroline (py-phen) ligandının Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili kompleksini ([Cu(py-phen)₂(H₂O)](ClO₄)₂) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu kompleksin UV ışığı varlığında ve yokluğunda DNA bölme aktivitesini araştırmışlardır. Kompleksin UV ışığı altında singlet oksijen türleri ve hidroksil radikalleri oluşturarak DNA bölme aktivitesi gerçekleştirdiğini önermişlerdir (Dhar ve ark. 2003).

Lin ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandının Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili kompleksini sentezlemişler ve yapısını tek

kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatmışlar. Sentezlenen bu kompleksin $[\text{Cu}(\text{CHO}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2)_2]\text{H}_2\text{O}$ genel formülüne sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Lin ve ark. 2007).

Pazderski ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, Pd(II) ve Pt(II) iyonlarının 2,2'-bipiridin (bpy), 1,10-fenantrolin (phen), 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin (dmbpy), 4,4'-difenil-2,2'-bipiridin (dpbpy), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ve 4,7-difenil-1,10-fenantrolin (dpphen) ligandları ile oluşturduğu $[\text{M}(\text{LL})\text{Cl}_2]$ şeklinde formülüne edilen kompleksleri sentezlemişler ve yapılarını ^1H , ^{13}C ve ^{15}N NMR tekniklerini kullanarak aydınlatmışlardır (Pazderski ve ark. 2007).

Yodoshi ve Okabe'nin 2008 yılında yaptığı çalışmada, 2,2'-bipiridin (bpy), 1,10-fenantrolin (phen) ve 2,2'-bipiridilamin (bpa) ligandlarının glisin ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerini sentezlemişler ve yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır $\{[\text{Pd}(\text{Gly})(\text{bpy})]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Pd}(\text{Gly})(\text{phen})]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**2**) ve $\{[\text{Pd}(\text{Gly})(\text{bpa})]\text{Cl}\}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**3**)}. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bu üç kompleksin kare düzlem geometride kristallendiği belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin DNA etkileşimlerini çeşitli teknikler ile incelemişlerdir (Elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi, CD, agaroz jel elektroforez). Bu komplekslerin DNA bağlanma ve bölme aktivitelerinin **2** > **1** > **3** sırasında değiştiğini bulmuşlardır (Yodoshi ve Okabe 2008).

Ramakrishnan ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, $[\text{Cu}(\text{phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**1**), $[\text{Cu}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**3**), $[\text{Zn}(\text{phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**4**), $[\text{Zn}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**5**) ve $[\text{Zn}(\text{py-phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**6**) {1,10-fenantrolin (phen), 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin (5,6-dmp) ve *pyrazino*[2,3-*f*][1,10]phenanthroline (py-phen)} kompleksleri sentezlenmiş, $[\text{Cu}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**2**) ve $[\text{Zn}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**5**) komplekslerinin yapıları tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Elektronik absorpsiyon, floresans ve CD spektroskopisi tekniklerini kullanarak bu komplekslerin DNA bağlanma aktivitelerini araştırmışlardır. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**3**) kompleksinin DNA'ya kısmi interkalasyon, $[\text{Cu}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**2**) kompleksinin ise hidrofobik etkileşimlerle DNA'ya bağlandığını ve $[\text{Cu}(5,6\text{-dmp})_3](\text{ClO}_4)_2$ (**2**) ve

[Cu(py-phen)₃](ClO₄)₂ (**3**) komplekslerinin [Cu(phen)₃](ClO₄)₂ (**1**) kompleksinden DNA'ya daha iyi bağlandığını bulmuşlardır. Zn(II) komplekslerinde ise tam tersine, [Zn(phen)₃](ClO₄)₂ (**4**) kompleksinin [Zn(5,6-dmp)₃](ClO₄)₂ (**5**) kompleksine göre daha iyi DNA'ya bağlandığını tespit etmişlerdir. [Cu(py-phen)₃](ClO₄)₂ (**3**) kompleksinin literatürde yer alan ve kimyasal nükleaz olarak kullanılan bis(phen)Cu(II) kompleksinden daha iyi nükleaz aktivite gösterdiğini, [Cu(5,6-dmp)₃](ClO₄)₂ (**2**) kompleksinin ise H₂O₂ varlığında çok iyi nükleaz aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Ramakrishnan ve ark. 2008).

Ramakrishnan ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları bir başka çalışmada, [Cu(L-tyr)(B)]ClO₄ şeklinde formülüne edilen kompleksleri (L-tyr:L-tirozin, B: 2,2'-bipiridin (bpy), 1,10-fenantrolin (phen), 5,6-dimetil-1,10-fenantrolin (5,6-dmp), dipirido [3,2:2',3'-f]kinokzalin (dpq)) sentezlenmişler ve bu komplekslerden [Cu(L-tyr)(5,6-dmp)(H₂O)]ClO₄ kompleksinin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma kuvvetlerinin dpq>5,6-dmp>phen>bpy sırasında değiştiği, DNA bölme aktivitelerinin ise 5,6-dmp>phen>dpq>bpy sırasında değiştiğini rapor etmişlerdir. Dpq ve phen ligantlarını içeren komplekslerin cis-platinden daha etkili antikanser aktivite gösterdiği yapılan deneysel çalışmalar sonucunda bulmuşlardır (Ramakrishnan ve ark. 2009).

Wesselinova ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada, 1,10-fenantrolin (phen) ve 5-amino-1,10-fenantrolin (5-NH₂-phen) ligandlarının Pd(II) iyonu ile oluşturduğu ikili kompleksleri ve 1,10-fenantrolin (phen) ligandını protonlanmış dimer formunda sentezlemişler ve yapılarını elementel analiz, IR ve FAB-MS (Hızlı Atom Bombardımanı Kütle Spektrometresi) teknikleri ile aydınlatmışlardır {Pd(phen)₂(H₂O)(NO₃)₂ (**1**), Pd(5-NH₂-phen)₂(NO₃)₂ (**2**) ve (phen)₂(H⁺)(BF₄⁻) (**3**)}. Miyeloid lösemi tümörü ile kanserli sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda komplekslerin güçlü bir etki gösterdiğini bulmuşlardır. Kanserli sıçanlara kompleks **2** ilave edildiğinde sıçanların 71 gün yaşam ömrü olduğu, (phen)₂(H⁺)(BF₄⁻) (**3**) ilave edildiğinde ise 46 dakika yaşam ömrü olduğunu tespit etmişlerdir. Pd(phen)₂(H₂O)(NO₃)₂ (**1**) kompleksinin ise sıçanlar üzerinde herhangi bir etki

göstermediğini rapor etmişlerdir (Wesselinova ve ark. 2009).

Kwang Ha'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada, diklorido(1,10-fenantrolin- κ^2N,N') palladyum(II) kompleksini ([Pd(phen)Cl₂]) sentezlemiş ve yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmıştır. Kompleksin *P*₂₁/*c* uzay grubu ile monoklinik sistemde ve kare düzlem geometride kristallendiğini bulmuştur (Kwang Ha 2010).

Zhang ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada, Cu(II) karışık ligant kompleksi {[Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]NO₃·1.5H₂O, *pyrazino*[2,3-*f*][1,10]phenanthroline (py-phen) ve glisin (gly)} sentezlemişler ve yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Kompleksin *P*-1 uzay grubu ile triklinik sistemde kristallendiğini ve bozulmuş kare piramidal geometride olduğunu belirlemişlerdir (a=6,6979(9) Å, b=7,6351(10) Å, c=18,980(2) Å, $\alpha=85,815(2)^\circ$, $\beta=88,182(2)^\circ$, $\gamma=71.203(2)^\circ$). Elektronik absorpsiyon, floresans ve CD spektroskopisi tekniklerini kullanarak bu kompleksin DNA ile etkileşimi araştırılmış ve kompleksin oluk bağlanma modu ile DNA'ya bağlandığını tespit etmişlerdir. Kompleksin DNA bölme aktivitesi askorbik asit varlığında araştırılmış ve mikromolar derişimlerde etkin DNA bölme aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir (Zhang ve ark. 2011a).

Bravo-Gómez ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada, [Cu(4,7-dimetil-1,10-fenantrolin)(N-O)]NO₃ {N-O:amino asitler (glisin, alanin, valin, norvalin, lösin, isolösin, norlösin, α -aminobütirik asit, fenilalanin, prolin, tirozin, histidin ve triptofan)} şeklinde formülüne edilen komplekslerin HeLa, HCT-15 ve SKL-U kanserli hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivitelerini araştırmışlardır. Sonuçlar, komplekslerde yer alan aminoasit ligandlarının hidrofobikliğinin HeLa kanser hücre hattında etkin olduğu ve kompleks derişiminin artmasının antiproliferatif aktivitede belirgin değişiklik göstermediğini bulmuşlardır. 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ligandının antiproliferatif aktivitenin belirlenmesinde aminoasitlere göre daha etkin rol oynadığını rapor etmişlerdir (Bravo-Gómez ve ark. 2012).

Gutiérrez ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada, Cu(II) iyonunun 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen), 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine (4,4'-dmbpy), glisin

(gly) ve asetilaseton (acac) ligandları ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerini {CasIIgly ([Cu(dmphen)(gly)(H₂O)]NO₃), CasIIIa ([Cu(4,4'-dmbpy)(gly)(H₂O)]NO₃) ve CasIIIEa ([Cu(dmphen)(acac)(H₂O)]NO₃)} sentezlemişler ve bu komplekslerin CHP-212 (östrojen nöroblastoma) insan kanser hücre hattına karşı antiproliferatif aktivitelerini araştırmışlardır. CasIIIEa ([Cu(dmphen)(acac)(H₂O)]NO₃) kompleksinin yapısını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır. Komplekslerin IC₅₀ değerleri, 18-47 µM aralığında olup, cis-platin (IC₅₀=226,7 µM) ile karşılaştırıldığında daha iyi antiproliferatif aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır. Komplekslerin hücre ölümünün apoptoz yoluyla meydana geldiğini ve Kaspaz-8'in ekspresyon eksikliği nedeniyle hücre ölümünün mitokondriyal yoldan gerçekleştiğini bulmuşlardır (Gutiérrez ve ark. 2013).

Balboa ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bu çalışmada, [Pd(bpy)(GLYO)]3H₂O (1), [Pd(bpy)(MANO)]4H₂O (2), [Pd(GLYO)(phen)]5H₂O (3), [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (4) ve [Pd(CH₂COCH₃)(bpy)(Cl)] (5) {2,2'-bipiridin (bpy), 1,10-fenantrolin (phen), glikolat (GLYO), mandelat (MANO)} komplekslerini sentezlemiş ve yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır. Sentezlenen bu komplekslerden [Pd(bpy)(GLYO)]3H₂O (1), [Pd(bpy)(MANO)]4H₂O (2) ve [Pd(GLYO)(phen)]5H₂O (3) komplekslerinin Hela-299 kanser hücre hattında sitotoksikite ölçümleri yapmışlar ve [Pd(GLYO)(phen)]5H₂O (3) kompleksinin 3,2 µM IC₅₀ değerleri ile cis-platine yakın sitotoksik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Balboa ve ark. 2013).

İnci ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları bu çalışmada, Cu(II) iyonunun 4,7,-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ligandı ile oluşturduğu ikili kompleksi ve 4,7,-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ve tirozin (tyr) ligandları ile oluşturduğu karışık ligand kompleksini sentezlemişler ve yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır {[Cu(dmphen)₂(NO₃)]NO₃ (1) ve [Cu(dmphen)(tyr)(H₂O)]NO₃·H₂O (2)}. Aynı zamanda suda çözünmeyen 4,7,-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ligandı, suda çözünür dikuarterner tuzu olarak sentezlemiş ve yapısını aydınlatmışlardır (dq-dmphen). Kompleksler ve dikuarterner tuzunun DNA etkileşimlerini çeşitli teknikler ile araştırmışlardır (Elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi, termal denatürasyon, agaroz jel elektroforez). Kompleksler ve dikuarterner tuzunun DNA

bağlanma ve bölme aktivitelerinin kompleks **1** > kompleks **2** > dq-dmphen sırasında değiştiğini bulmuşlardır. A549, MCF-7 ve Caco-2 kanser hücre hattı ve BEAS-2B sağlıklı hücre hattında komplekslerin sitotoksikite ölçümleri yapılmış ve komplekslerin *cis*-platin ile karşılaştırıldığında daha etkili sitotoksik aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir (İnci ve ark. 2015a).

İnci ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları bir başka çalışmada ise, Cu(II) iyonunun 1,10-fenantolin (phen) ve 5-nitro-1,10-fenantrolin (nphen) ligandları ile oluşturduğu ikili kompleksleri ve bu ligandlar ile birlikte tirozin (tyr) ligandının ile oluşturduğu karışık ligand komplekslerini sentezlemişler ve yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır {[Cu(nphen)₂(H₂O)](NO₃)₂·H₂O (**1**), [Cu(phen)₂(H₂O)](NO₃)₂ (**2**), [Cu(nphen)(L-tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O (**3**) ve [Cu(phen)(tyr)(H₂O)]NO₃·2H₂O (**4**)}. Aynı zamanda suda çözünmeyen 1,10-fenantrolin (phen) ve 5-nitro-1,10-fenantrolin (nphen) ligandları, suda çözünür dikuarterner tuzları olarak sentezlemiş ve yapılarını aydınlatmışlardır. Komplekslerin ve dikuarterner tuzlarının DNA etkileşimlerini çeşitli teknikler ile incelemişlerdir (Elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi, termal denatürasyon, agaroz jel elektroforez). DNA bağlanma ve bölme aktivitelerinin kompleks **2** > kompleks **1** > kompleks **4** > kompleks **3** > dq-phen > dq-nphen sırasında değiştiğini bulmuşlardır. A549, MCF-7 ve Caco-2 kanser hücre hattı ve BEAS-2B sağlıklı hücre hattında komplekslerin sitotoksikite ölçümleri yapılmış ve komplekslerin *cis*-platin ile karşılaştırıldığında daha etkili sitotoksik aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir (İnci ve ark. 2015b).

Zaghal ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada, çıkış maddesi olarak kullanılan *cis*-diklorobis(benzonitril)Palladyum(II) (*cis*-[Pd(PhCN)₂Cl₂]) kompleksine (1-2) mol oranında L-tirozin (tyr), L-fenilalanin (phe), L-glutamik asit (glu), L-glutamin (gln), L-sistein (cys) ve glisin (gly) ilavesi ile oluşturduğu ikili Pd(II) komplekslerini {[Pd(tyr)₂]0.5H₂O, [Pd(phe)₂]H₂O, [Pd(glu)₂], [Pd(gln)₂]H₂O, Na₂[Pd(cys)₂]0.5Me₂CO ve [Pd(gly)₂]0.5H₂O} sentezlemişler ve komplekslerin yapılarını elementel analiz, IR, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, ¹H ve ¹³C NMR teknikleri ile aydınlatmışlardır (Zaghal ve ark. 2015).

Wang ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada; Cu(II), Mn(II), Pb(II) ve Zn(II) iyonlarının 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmp) ligandı ile oluşturduğu kompleksleri sentezlemişler ve yapılarını tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatmışlardır $\{[\text{Cu}(\text{tmp})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2$ (**1**) $[\text{Mn}(\text{tmp})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Pb}(\text{tmp})(\text{CH}_3\text{COO})_2]3\text{H}_2\text{O}$ (**3**) ve $[\text{Zn}(\text{tmp})_2(\text{H}_2\text{O})_2]2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4**)}. Kompleks **1** ve **2**'nin $C2/c$ ve $P2_1/c$, uzay grupları ile monoklinik sistemde, kompleks **3** ve **4**'ün ise $P1$ uzay grubunda triklinik sistemde kristallendiklerini rapor etmişlerdir (Wang ve ark. 2016).

Daha önceki yıllarda grubumuz tarafında yapılan çalışmalarda Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri (1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin ve 5-nitro-1,10-fenantrolin) ve tirozin ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, düşük derişimlerde etkin sitotoksositeye sahip olan bu komplekslerin yüksek apoptotik etki gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bu deneysel çalışmalarda metil grubu içeren fenantrolin türevi komplekslerin antikanser aktivitelerinin diğer fenantrolin türevi içeren kompleksler ve *cis*-Platine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde, metil grubu içeren fenantrolinler ile yapılan çalışmaların oldukça az sayıda ve sistematik olmadığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında, yaptığımız çalışmaları daha da geliştirebilmek amacıyla, doktora tezi kapsamında, literatürde yer almayan, farklı sayıda ve pozisyonda metil grubu içeren fenantrolin türevleri (1,10-fenantrolin, 4-metil-1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin, pyrazino[2,3-*f*][1,10]fenantrolin) ve amino asitleri (glisin ve L-tirozin) içeren Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin araştırılması hedeflendi.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Bu çalışmada, metal iyonu olarak bakır(II) ve palladyum(II) iyonları, fenantrolin türevi olarak 1,10-fenantrolin (phen), 4-metil-1,10-fenantrolin (4-mphen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen) ve pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin (py-phen), amino asit olarak ise glisin (gly) ve L-tirozin (L-tyr) seçildi. Seçilen fenantrolin türevleri ve amino asitler Merck, Sigma ve Aldrich markalarından temin edildi. Metal tuzu olarak CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, K_2PdCl_4 ve $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, çözücü olarak ise metanol, etanol, CH_3CN (asetonitril), DMF (dimetilformamid) ve DMSO (dimetilsülfoksit) yine aynı markalardan sağlanarak kullanıldı.

Potansiyometrik yöntem ile ligandların protonlanma sabitleri ve komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesinde, KOH (potasyum hidroksit, %99,999 saflıkta, Sigma-Aldrich), HCl (%37, d=1,18), HNO_3 (%70, d=1,413), KCl (potasyum klorür, Sigma-Aldrich), KNO_3 (potasyum nitrat, Merck), EDTA (Etilendiamintetraasetik asit, Merck), DTPA (dietilentriaminpentaasetik asit, Merck), müreksit, KHP (potasyum hidrojen ftalat, %99,999 saflıkta, Merck), AgNO_3 (%99,9 saflıkta, Merck) ve azot gazı (%99,99999 saflıkta, Orsez marka) kullanıldı.

DNA/BSA etkileşimlerinin araştırılmasında Sigma ve Aldrich marka CT-DNA (çift sarmal, buzağı timüsü, tür I), EB (etidyum bromür), Hoescht 33258, NaCl, trizma hidroklorür, TBE (tris borat edta tamponu), H_2O_2 , DMSO, pUC19 plazmid DNA (Bioron), DNA yürütücü tampon, BSA (Bovin serum albümin) kullanıldı. Antioksidan aktivite belirlenmesinde, DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl), askorbik asit, BHT (Butillenmişhidroksi toluen), troloks, H_2O_2 ve etanol kullanıldı. Sitotoksosite ölçümlerinde meme kanseri hücre hattı, kolon kanseri hücre hattı, akciğer kanseri hücre hattı, bronş epitel hücre hattı, XTT (2,3-Bis-(2-Metoksi-4-nitro-5-sülfenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksanilid), Penisilin-Streptomisin, Fetal Bovine Serum ve Sodyum piruvat ve L-Glutamin kullanıldı.

3.2. Yöntem

Deneysel çalışmalarda 11 farklı yöntem kullanıldı.

1. Potansiyometrik yöntem ile ligantların protonlanma sabitleri ile Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri Schott-Gerade marka Titroline Alfa Plus model otomatik titratör ve kombine cam elektrot kullanılarak Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde yapıldı.

2. Sentezlenen komplekslerin erime noktası analizi, Büchi Melting Point B-540 erime noktası tayin cihazı ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde yapıldı.

3. Sentezlenen komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi), TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı'nda Costech marka elementel analiz cihazı, ODTÜ Merkez Laboratuvarı'nda LECO CHNS-932 marka elementel analiz cihazı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı ve GFER Teknoloji Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi'nde TruSpec marka elementel analiz cihazı ve kullanılarak yapıldı.

4. Sentezlenen komplekslerin Infrared (IR) spektrumları, ATR FT-IR spektrofotometresiyle 4000-400 cm^{-1} ve 600-200 cm^{-1} aralığında GFER Teknoloji'de alındı.

5. Sentezlenen komplekslerin kütle spektrumları, TÜBİTAK-MAM (TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi)'nde Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı kullanılarak kaydedildi.

6. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları; CBC Cintra 303 marka elektronik absorpsiyon spektrometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü'nde alındı.

7. Sentezlenen komplekslerin floresans spektrumları; Jasco FP-750 marka

spektrofluorometre ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nde alındı.

8. Komplekslerin tek kristal X-ışını analizleri; Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü'nde Bruker APEX II QUAZAR difraktometresi ve Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (SÜBİTAM) Bruker AXS difraktometresi kullanılarak yapıldı.

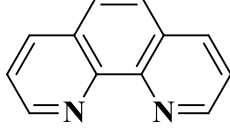
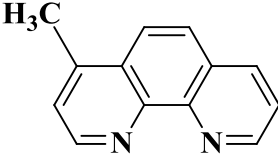
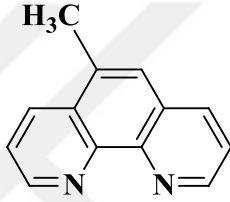
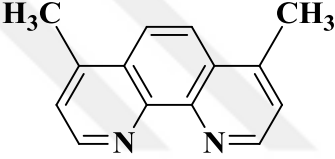
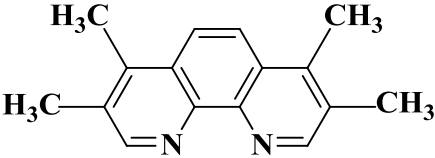
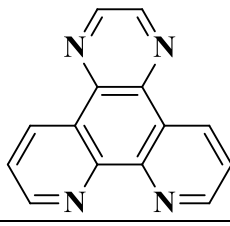
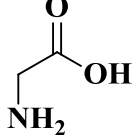
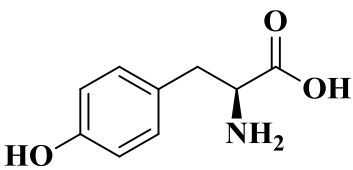
9. Sentezlenen Pd(II) komplekslerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözeltilisinde Bruker Avance Neo NMR Spektrometre ile GFER Teknoloji'de alındı.

10. Sentezlenen komplekslerin pUC19 plazmid DNA ile etkileşimlerinin araştırılması AE6111 Atto Corporation marka jel elektroforez tankı kullanılarak izlendi.

11. Sentezlenen komplekslerin sitotoksosite ölçümleri Bio Tek, ELx800 U.S.A marka mikrolaka okuyucu kullanılarak 450 nm'de absorbans değerleri okunarak Biyoloji Bölümü Genetik Toksikoloji Laboratuvarı'nda belirlendi.

3.3. Tez Kapsamında Kullanılan Ligandlar

Çizelge 3.1. Tez kapsamında kullanılan ligandlar

Ligandlar	Kimyasal formül
1,10-fenantrolin (phen)	
4-metil-1,10-fenantrolin (4-mphen)	
5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen)	
4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen)	
3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen)	
pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin (py-phen)	
Glisin (gly)	
L-tirozin (tyr)	

3.4. Potansiyometrik Yöntem ile Ligantların Protonlanma Sabitleri ile Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

3.4.1. Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Stok çözeltilerin hazırlanması ve seyreltme işlemleri sırasında kaynatılmış deiyonize su kullanıldı. Ultrapure saf su cihazı (Barnstead) ile destilasyon metoduyla elde edilen saf su deiyonize hale getirildi ve çözünmüş gazların uzaklaştırılması için iki saat kaynatıldı.

3.4.1.1. Standart Potasyum Hidroksit Çözeltisi: 0,1 M derişimindeki potasyum hidroksit çözeltisi analitik saflıktaki KOH kullanılarak hazırlandı. KOH çözeltisinin derişimi ise, etüvde 110°C’de bir gece bekletilen KHP’nin potansiyometrik titrasyonu ile hesaplandı (Aydın 1997).

3.4.1.2. Potasyum Klorür Çözeltisi: Fenantrolin türevleri ve aminoasitlerin protonlanma sabitleri ve Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesi için yapılan potansiyometrik titrasyonlarda, iyonik ortamı sabit tutabilmek için 0,1 M KCl çözeltisi kullanıldı.

3.4.1.3. Potasyum Nitrat Çözeltisi: Aminoasitlerin protonlanma sabitleri ve fenantrolin türevli Pd(II) karışık ligant komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesi için yapılan potansiyometrik titrasyonlarda, iyonik ortamı sabit tutabilmek için 0,1 M KNO₃ çözeltisi kullanıldı.

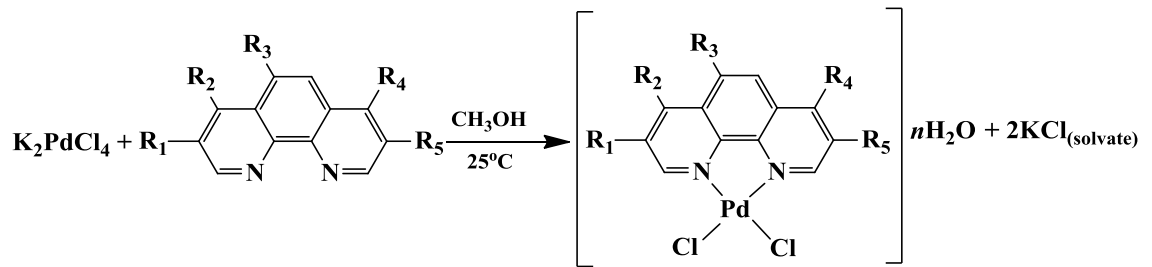
3.4.1.4. Hidroklorik Asit Çözeltisi: %37’lik hidroklorik asit kullanılarak 0,1M HCl çözeltisi hazırlandı ve standart KOH kullanılarak derişimi belirlendi.

3.4.1.5. Nitrik Asit Çözeltisi: %70’lik nitrik asit kullanılarak 0,1M HNO₃ çözelti hazırlandı ve standart KOH kullanılarak derişimi belirlendi.

3.4.1.6. Cu(II) Stok Çözeltisi: Analitik saflıktaki CuCl₂ tuzu kullanılarak 0,01 M Cu(II) stok çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan Cu(II) stok çözeltisine hidrolizini engellemek amacıyla derişik HCl'in (%37 HCl, d=1,18) çok az aşırısı eklendi. Cu(II) stok çözeltisinin derişimi, müreksit indikatörü kullanılarak standart EDTA çözeltisi ile titre edilerek belirlendi (Schwarzanbach ve Flaschka 1969). Cu(II) stok çözeltisine eklenen aşırı asit miktarı ise, (1:1) mol oranındaki Cu(II):DTPA çözeltisinin potansiyometrik titrasyonu ile deneysel olarak bulunan baz derişiminden beklenen dönüm noktasına kadar harcanması gereken teorik baz derişimi çıkarılarak aşırı asit miktarı hesaplanarak bulundu (Aydın 1997, Harris ve Martell 1976).

3.4.1.7. Pd(II) Stok Çözeltisi: Sulu çözeltide Pd(II) akua kompleksi, [Pd(H₂O)₄]²⁺, kolaylıkla hidroliz olur ve hidroliz ürünleri oluşur. Bu nedenle, deneysel çalışmalarda kullanılacak olan Pd(II) stok çözeltisini hazırlamak için önce, K₂PdCl₄ den fenantrolin türevli ve kloro ligandlı paladyum(II) kompleksleri, [Pd(N-N)Cl₂], sentezlendi.

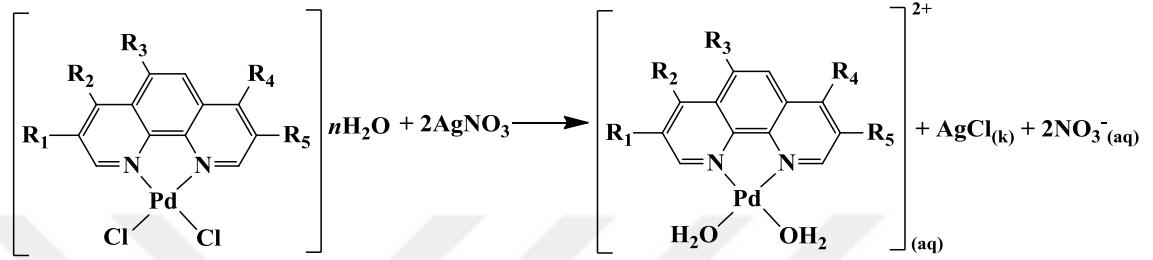
3.4.1.7.1. Fenantrolin Türevli ve Kloro Ligandlı Pd(II) Komplekslerinin Sentezi: Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin sentezinde, 1 mmol K₂PdCl₄ metanol içerisinde çözüldü ve metanolde çözülmüş olan 1 mmol fenantrolin türevi (phen, 4-mphen, 5-mphen, dmphen, tmphen) bu karışıma toplam hacim 50 mL olacak şekilde ilave edildi. Ele geçen çözelti 3 saat geri soğutucuda karıştırıldı ve süzöldü. Elde edilen katı ürün su:metanol:asetonitril (1:1:1) ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı.



Şekil 3.1. Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin sentez şeması (R₁-R₅= H, -CH₃)

3.4.1.7.2. Fenantrolin Türevli [Pd(N-N)(H₂O)₂]²⁺ Akua Kompleksinin Hazırlanması: Pd(II) stok çözeltisi hazırlamak için, katı haldeki fenantrolin türevli ve kloro ligantlı [Pd(N-N)Cl₂] kompleks üzerine derişimi yaklaşık 10⁻² olacak şekilde su

ilave edilerek süspansiyon halinde bir çözelti hazırlandı. Sudaki süspansiyonunun üzerine (1:2) mol oranında AgNO_3 ilave edildi ve klorürlerin $\text{AgCl}_{(k)}$ şeklinde çökmesi sağlandı. Böylece kompleksteki klorürler uzaklaşmış ve çözelti ortamında nitrat iyonlarının paladyum iyonuna koordine olması sağlandı. Sulu çözeltide fenantrolin türevli akua kompleksi, $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, elde edildi ve Pd(II) stok çözeltisi olarak kullanıldı.



Şekil 3.2. Fenantrolin türevli ligandlı $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin sentez şeması ($\text{R}_1\text{-R}_5 = \text{H}, -\text{CH}_3$)

3.4.2. Deneysel Yöntemler Ve Kullanılan Aletler

3.4.2.1. Potansiyometri: Potansiyometri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilen bir akım geçmediğinde yapılan potansiyel ölçümüne dayalı bir metottür. Bu metot, iyonik denge araştırmalarında elverişli olması nedeniyle 20. yüzyıldan bu yana çeşitli titrimetrik analizlerde dönüm noktasını belirlemek için ve farklı pek çok amaç için kullanılmaktadır (Skoog ve ark. 1998). Potansiyometrik analizlerde kullanılan hücre aşağıdaki gibi gösterilmektedir.

Referans elektrot / Tuz köprüsü / Analit çözeltisi / İndikatör elektrot

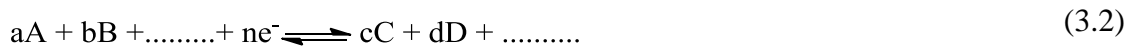
Bu hücrenin potansiyeli ise aşağıda verilen eşitlik ile gösterilebilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{ind}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.1)$$

Referans elektrot (E_{ref}) ile elektrot potansiyeli bilinen bir yarı hücre oluşturulur ve bu yarı hücrenin potansiyeli araştırılan çözeltideki iyonların derişimine bağlı değildir. İndikatör elektrot (E_{ind}), araştırılan çözeltideki iyonların aktivitesine bağlıdır ve potansiyel farkı oluşturan diğer yarı hücrede bulunur. Temas potansiyeli (E_j), iki yarı hücreden oluşmuş potansiyometrik hücrenin üçüncü bileşeni olan tuz köprüsünün her

iki ucundaki sıvıyla temas etmesinden dolayı ortaya çıkan potansiyeldir (Skoog ve ark. 1992).

Bir indikatör elektrodun potansiyeli, bulunduğu yarı hücredeki iyonların başlangıç ile denge derişimlerine bağılı olarak değişim göstermektedir. Çözeltide bulunan iyonların derişimi ile indikatör elektrot potansiyeli arasındaki bağıntı aşağıda verilen tersinir yarı tepkimesi ile belirlenebilir.



Bu tersinir tepkimede yer alan büyük harfler yarı tepkimeye giren türlerin formüllerini, e⁻; alınan elektronu ve küçük harfler ise yarı tepkimedeki her bir türün mol sayısını ifade etmektedir. Bu yarı pil tepkimesinde elektrot potansiyeli Nernst eşitliği ile verilir.

$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.3)$$

E^o_(hücre); net hücre reaksiyonunun standart potansiyeli, R; gaz sabiti (8,3145 J K⁻¹ mol⁻¹), T; sıcaklık, n; yarı pil tepkimesindeki elektronların mol sayısı, a; maddelerin aktifliklerini göstermektedir. 25°C’de bu sabitler yerine yazıldığında aşağıdaki eşitlik elde edilir.

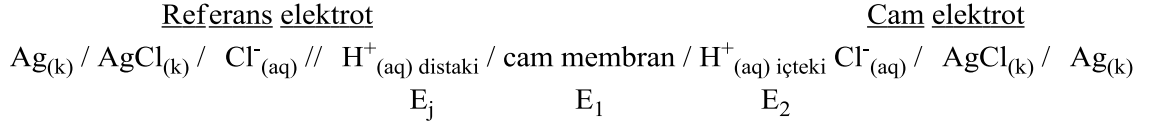
$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{0,0592}{n} \log \frac{a_A^a \cdot a_B^b}{a_C^c \cdot a_D^d} \quad (3.4)$$

Sabit iyonik ortamda aktiflik katsayıları da sabit olduğundan (3.4) eşitliğinde aktiflik yerine derişimler yazılırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E_{(hücre)} = E^{\circ}_{(hücre)} + \frac{0,0592}{n} \log \frac{c_A^a \cdot c_B^b}{c_C^c \cdot c_D^d} \quad (3.5)$$

3.4.2.2. Kombine Cam Elektrot: Bir iyonun derişimi, bu iyonun bulunduğu bir yarı hücrede oluşan elektrokimyasal hücrenin ölçülen potansiyeli ve bu yarı hücrenin bilinen standart potansiyeli ile Nernst eşitliği kullanılarak bulunabilir. Bu yöntemin en iyi bilinen uygulaması çözeltinin hidrojen iyonu derişiminin yani pH değerinin

belirlenmesidir. Bu çalışmada bütün pH ölçümleri Schott marka kombine cam elektrot kullanılarak yapıldı. Kombine cam elektrot, bir indikatör ve bir referans elektrottan oluşur. Böyle bir hücrenin gösterimi aşağıdaki gibidir (Harris 1982).



Bu hücrenin potansiyeli aşağıdaki gibi verilebilir.

$$E = E_{\text{cam}} - E_{\text{ref}} + E_j \quad (3.6)$$

$\text{Ag}_{(k)}/\text{AgCl}_{(k)}$ referans elektrot hem gümüş klorür hem de potasyum klorür doymuş çözeltisine daldırılmış bir gümüş telden oluşmaktadır. Bu yarı hücrede meydana gelen tepkime aşağıdaki gibi verilebilir.



(3.6) eşitliğinde yer alan E_{cam} , cam elektrodun potansiyelini ifade eder. E_{cam} potansiyeli, cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel farkla (E_s), içteki referans elektrot potansiyellerinin ($E_{\text{Ag}/\text{AgCl}}$) toplamından oluşmaktadır (3.8).

$$E_{\text{cam}} = E_s + E_{\text{Ag}/\text{AgCl}} \quad (3.8)$$

Cam membranın iki yüzeyi arasındaki potansiyel fark E_s sınır potansiyelidir (3.8). Bu potansiyel fark, ince aktif cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınmasından dolayı gözlenebilmektedir.

$$E_s = E_1 - E_2 \quad (3.9)$$

Katyonlara karşı indikatör elektrot olarak görev yapabilmesi için cam membranın elektriği iletmesi gerekmektedir. Hidratlaşmış jel tabakasındaki iletkenlik hidrojen iyonlarının hareketi ile ilişkilendirilebilir. Çözelti/jel ara yüzeyinde iletkenlik (3.10) ve (3.11) tepkimeleri ile gerçekleşebilir.



(3.10) ve (3.11) denge tepkimelerinde alt indis (1), cam ile örnek çözeltisi arasındaki ara yüzeyi, alt indis (2) ise iç çözelti ile cam arasındaki ara yüzeyi göstermektedir. Bu iki denge, membranın her iki tarafındaki çözeltilerdeki hidrojen iyonunun aktifliği ile belirlenmektedir (Skoog ve ark. 1992). Kombine cam elektrot potansiyeli; aktifliğin bir fonksiyonu olarak (3.12) eşitliği ile ya da pH'nın bir fonksiyonu olarak (3.13) eşitliği ile ifade edilir.

$$E_{(\text{hücre})} = E^{\circ}_{(\text{hücre})} + \frac{RT}{nF} \log a_{\text{H}^+} \quad (3.12)$$

$$E_{(\text{hücre})} = E^{\circ}_{(\text{hücre})} - \frac{RT}{nF} \text{pH} \quad (3.13)$$

Hidrojen iyonu aktifliği, cam membranın içinde ve dışında aynı olduğu zamanda dahi küçük bir potansiyel oluşabilmektedir. Buna asimetri potansiyeli denir. pH değeri bilinen çözeltilerde elektrodun kalibrasyonunu yaparak düzeltme gerçekleştirilebilmektedir (Skoog ve ark. 1992). Elektrodun pH'a duyarlı kısmı elektrodun dış tarafındaki ince cam membrandır. Kombine cam elektrotta ölçülen potansiyel fark bu cam membrandan hidrojen iyonlarının taşınması yoluyla gözlenmektedir. Bu membranlardaki camın ~ % 22'si Na₂O, ~% '6'sı CaO ve ~% 72'si SiO₂'ten oluşmaktadır (Skoog ve ark. 1996). Bu membranlar pH ~9'a kadar hidrojen iyonlarına karşı seçici olabilmektedirler.

3.4.2.3. Hidrojen İyonu Derişiminin Belirlenmesi: Lewis asidi (elektron çifti alıcısı) olan metal iyonları, Lewis bazı (elektron çifti vericisi) olan ligandların verici atomlarındaki ortaklanmamış elektron çiftlerini ortaklaşa kullanarak koordinasyon iyon ve bileşiklerini oluştururlar. Bir metal iyonu; hidrojen içeren bir Lewis bazının konjuge bazı olan ligand ile birlikte koordinasyon bileşiği oluşturduğu zaman hidrojen iyonu ortama geçer.



M^{m+} metal iyonu, H_nL asidik ligand ve $ML^{(m-n)}$ koordinasyon iyon ya da bileşimini göstermektedir. $ML^{(m-n)}$ iyon ya da bileşiminin oluşumu ile çözeltinin hidrojen iyonu derişimi artar yani pH değerinde azalma gözlenir. pH değerindeki azalmanın büyüklüğü koordinasyon bileşiminin kararlılığının kantitatif bir ölçüsü olarak ifade edilebilir. Diğer bir ifade ile (3.14) denge tepkimesinin denge sabiti ne kadar büyükse, oluşan koordinasyon bileşimi de o oranda kararlıdır denilebilmektedir.

3.4.2.4. Potansiyometrik Sistem: Potansiyometrik titrasyon deneylerinde, Schott-Gerade marka Titroline Alfa Plus model otomatik titratör ve kombine cam elektrot kullanıldı. pH ölçümleri ise bilgisayar ile desteklenen bir sistemde, 100 mL hacimli çift cidarlı titrasyon hücresinde ile 25°C sabit sıcaklıkta gerçekleştirildi. Sıcaklığı sabit tutabilmek için titrasyon hücresinin etrafından bir termostattan (B.Braun, Termomix UB) gelen $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'deki su dolaştırıldı. Titrasyon hücresi, deneyleri azot atmosferinde yapabilmek için azot tüpüne bağlandı. Titrasyon hücresindeki çözeltinin homojenliği manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılarak sağlandı. Bütün titrasyonlar ayarlı 0,1 M KOH çözeltisinin otomatik büretten titrasyon hücresine damlatılması ile gerçekleşti.

3.4.2.5. Titrasyon Hücresinin Kalibrasyonu: Stokiyometrik kararlılık sabiti tayininde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi, hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu derişimini ölçecek şekilde kalibre edildi. Çalışmada kullanılan titrasyon hücresinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan, hücre potansiyeli ($E_{\text{hücre}}$) şu şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E^\circ_{\text{hücre}} + E_j + k \log[H] \quad (3.15)$$

$E^\circ_{\text{hücre}}$ hidrojen iyonu derişimine bağlı olmayan fakat elektrodun dolgu çözeltisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltisindeki hidrojen iyonlarının aktivite katsayısına bağlı bir büyüklüğü gösterir (Bates ve ark. 1973). Titrasyon hücresinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan dolayı hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilmektedir. E_j değeri, titrasyon hücresindeki elektrodun dolgu çözeltisinin temas

ettiği zaman meydana gelen sıvı-temas potansiyelidir. Elektrodun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan k sabiti ise, Nernst faktörüdür. $[H]$, çözeltildeki serbest hidrojen iyonu derişimini ifade etmektedir. Hücre kalibrasyonu, günlük olarak her titrasyondan önce yapıldı. Standart 0,1 M HCl ve 0,1 M HNO₃ çözeltileri, ayarlı 0,1 M KOH çözeltisi ile titre edildikten sonra mV olarak elde edilen titrasyon verileri, (3.15) eşitliğinden yararlanılarak elde edilen denklem yardımı ile pH'a dönüştürüldü ve titrasyon hücresinin kalibrasyonu yapıldı. Aynı zamanda, ayarlı HCl ya da HNO₃ çözeltilerinin ayarlı KOH çözeltisi ile titrasyonundan bazik bölgede hesaplanan H⁺ ve OH⁻ iyonlarının derişimlerinden K_{su} değerleri hesaplandı ($K_{su} = [H] \cdot [OH]$).

3.4.2.6. Titrasyon Hücresinde Gerçekleştirilen Deneyler: Titrasyon hücresine toplam hacim 50 mL olacak şekilde aşağıdaki çözeltiler eklenerek titrasyonlar gerçekleştirildi.

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesinde

- a) 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (hücre kalibrasyonu için)
- b) 0,1 mmol ligand + 10 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl (fenantrolin türevleri ve amino asitlerin protonlanma sabitlerini belirlemek için)
- c) 0,1 mmol ligand + 0,1 mmol Cu(II) + 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl ($[CuA]^{2+}$ ve $[CuB]^+$ ikili komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için)
- d) 0,1 mmol A ligandı + 0,1 mmol B ligandı + 0,1 mmol Cu(II) + 5 mL 0,1 M HCl + 5 mL 1 M KCl ($[CuAB]^+$ karışık ligand komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için)

Fenantrolin türevli $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$ akua komplekslerinin amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesinde

- a) 5 mL 0,1 M HNO₃ + 5 mL 1 M KNO₃ (hücre kalibrasyonu için)
- b) 0,1 mmol ligand + 10 mL 0,1 M HNO₃ + 5 mL 1 M KNO₃ (amino asitlerin protonlanma sabitlerini belirlemek için)
- c) 0,1 mmol $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$ + 5 mL 1 M KNO₃ ($[PdA(H_2O)_2]^{2+}$ akua komplekslerinin asitlik sabitlerini belirlemek için)

d) 0,1 mmol $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ + 0,1 mmol amino asit + 5 mL 0,1 M HNO_3 + 5 mL 1 M KNO_3 ($[\text{PdAB}]^+$ karışık ligand komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için)

3.4.2.7. BEST Bilgisayar Programı: Kararlılık sabitlerinin hesaplanması için geliştirilen bilgisayar programlarından yararlanılmaya başlanması 1960'lı yıllara kadar dayanmaktadır. Kararlılık (oluşum) sabitlerinin belirlenmesinde ilk kullanılan bilgisayar programı Schaap ve McMasters tarafından polarografik verilerin değerlendirilmesinde kullanılan programın temeli en küçük kareler yöntemine dayanmaktadır (Schaap ve McMasters 1958). Daha sonra polarografik verilerin değerlendirilmesinde kullanılan bu metod, Sullivan ve Rydberg tarafından geliştirilerek potansiyometrik titrasyon verilerinden kararlılık sabitlerinin hesaplanması için kullanılmıştır. Günümüzde ise, kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında kullanılan programlar arasında potansiyometrik verilerden kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında en fazla kullanılan bilgisayar programı Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programıdır (Martell ve Motekaitis 1988). Potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanarak denge sabiti değerlerinin bulunmasını sağlayan bu programın algoritması, kütle denkliklerinin hesabına dayanmaktadır ve kütle denkliği (3.16) eşitliği ile gösterilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{kj}} \quad (3.16)$$

e_{ij} stokiyometri katsayısını, β_j toplam denge sabitini ve $[C_k]$ denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin derişimini ifade etmektedir. Bu eşitlik yardımı ile ML_3 türünde kompleksin oluştuğu bir sistemde kütle denklikleri aşağıdaki gibi verilebilir:

$$H_t = [\text{H}] + \beta_1^{\text{H}} [\text{H}][\text{L}] + 2\beta_2^{\text{H}} [\text{H}]^2[\text{L}] \quad (3.17)$$

$$L_t = [\text{L}] + \beta_1^{\text{H}} [\text{H}][\text{L}] + \beta_2^{\text{H}} [\text{H}]^2[\text{L}] + \beta_1 [\text{L}][\text{M}] + 2\beta_2 [\text{L}]^2[\text{M}] + 3\beta_3 [\text{L}]^3[\text{M}] \quad (3.18)$$

$$M_t = [\text{L}] + \beta_1 [\text{L}][\text{M}] + 2\beta_2 [\text{L}]^2[\text{M}] + 3\beta_3 [\text{L}]^3[\text{M}] \quad (3.19)$$

Eşitliklerde yer alan H hidrojen iyonunun, L ligandın, M ise metal iyonunun denge derişimlerini ifade etmektedir. Bu kütle denklikleri kullanılarak denge sabiti değerlerinin BEST bilgisayar programı ile hesaplanması aşağıdaki gibi olmaktadır:

- Bilinen ve tahmin edilen toplam denge sabiti ifadeleri (β_1) ve kütle denklikleri kullanılarak titrasyonun her bir noktası için pH değerleri hesaplanır.
- Hesaplanan pH değerleri ile gözlenen pH değerleri arasındaki sapmaların ağırlıklı karelerinin toplamı hesaplanır.

$$U = \sum w(p[H]_{\text{gözlenen}} - p[H]_{\text{hesaplanan}})^2 \quad (3.20)$$

w; hesaplamada pH değerinin eğim bölgelerindeki daha az doğru olan pH değerlerinin etkisini azaltmak için kullanılan ağırlık faktörüdür ve (3.21) eşitliği ile ifade edilir.

$$w = 1 / (p[H]_{i+1} - p[H]_{j-1})^2 \quad (3.21)$$

Sigma fit minimize edilinceye kadar hesaplamalar tekrarlanır. pH değerlerindeki standart sapmayı ifade eden sigma fit, σ_{fit} , (3.22) eşitliği ile bulunur.

$$\sigma_{\text{fit}} = (U / N)^{1/2} \quad (3.22)$$

(3.22) eşitliğinde yer alan N ağırlık faktörlerinin toplamını göstermektedir.

$$N = \sum w \quad (3.23)$$

Tüm hesaplamalar sonucunda sigma fit değerinin minimum olduğu kararlılık sabiti değerleri sonuç olarak verilebilmektedir.

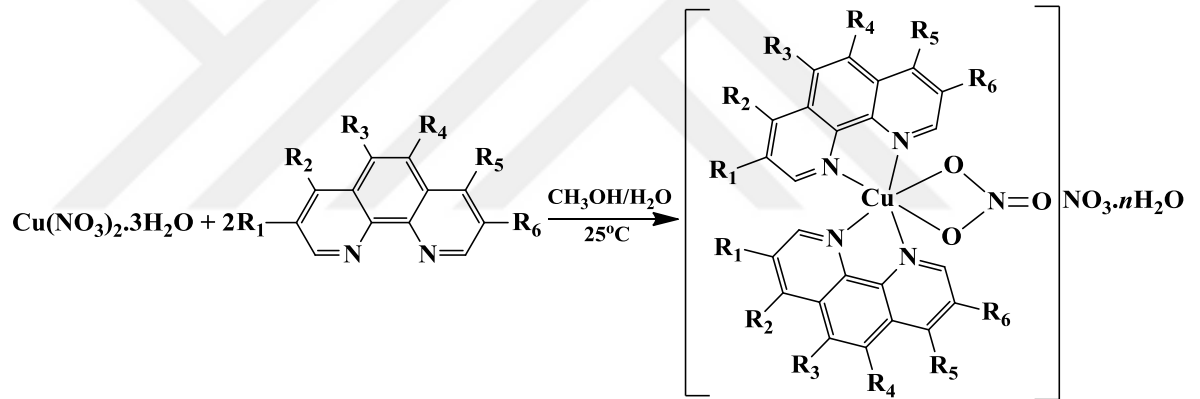
3.4.2.8. SPE Bilgisayar Programı: Martell-Motekaitis tarafından geliştirilen SPE bilgisayar programı ile potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanılarak çözeltilerde oluşabilecek olası türlerin derişimlerinin pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları çizildi. Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu komplekslerinin dağılımını gösteren diyagramlar; fenantrolin türevleri ve amino asitlerin protonlanma sabiti değerleri, bu ligandların Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili ve karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulanarak çizildi. Fenantrolin türevli $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$ akua komplekslerinin dağılım diyagramları; fenantrolin türevli $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$ akua komplekslerinin asitlik sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulanarak çizildi ve çözeltilerde oluşun türlerin dağılımını belirlendi. $[PdAB]^+$ karışık ligand komplekslerinin

dağılım diyagramları ise, amino asitlerin protonlanma sabiti değerleri ve fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin asitlik sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulanarak çizildi ve çözeltilerde oluşan türlerin dağılımı belirlendi.

3.5. Komplekslerin Sentezi

3.5.1. (1:2) mol Oranında Fenantrolin Türevli Cu(II) Komplekslerinin Sentezi

Fenantrolin türevli Cu(II) komplekslerinin sentezinde, 1 mmol $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ su içerisinde çözüldü ve metanolde çözülmüş olan 2 mmol fenantrolin türevi (4-mphen, 5-mphen, dmphen, tmphen, py-phen) bu karışıma ilave edildi. Ele geçen çözelti 40 dak. kadar karıştırıldı ve çözelti kristallenmeye bırakıldı. Yaklaşık bir hafta sonra kristallerin oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu.

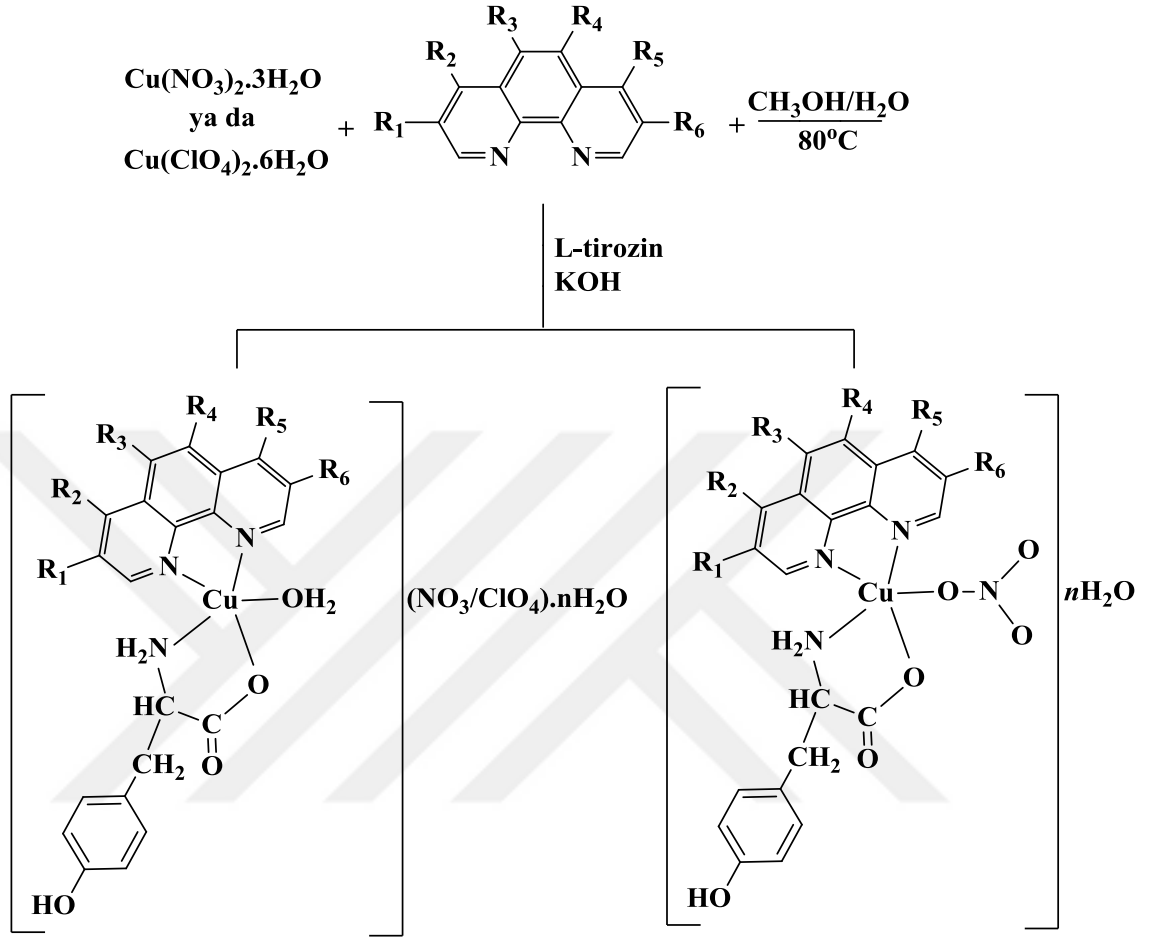


Şekil 3.3. Fenantrolin türevli ikili Cu(II) komplekslerinin sentez şeması ($\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5, \text{R}_6 = \text{CH}_3$; R_3 ve $\text{R}_4 = \text{pirazin}$)

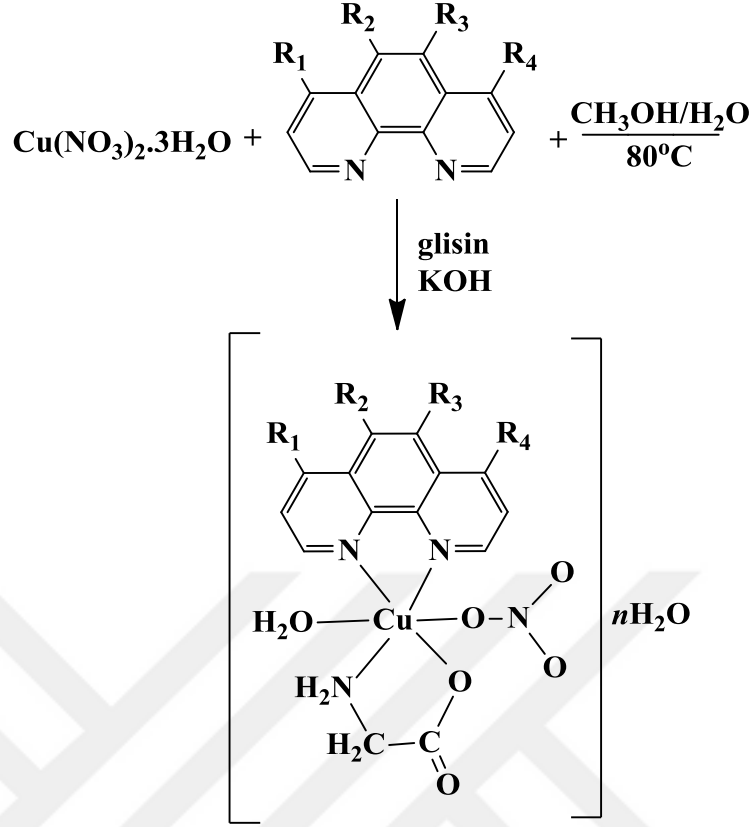
3.5.2. (1:1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitleri İçeren Cu(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi

Fenantrolin türevleri (4-mphen, 5-mphen, dmphen, tmphen, py-phen) ve amino asitlerin (tyr ve gly) Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin sentezinde, 1 mmol $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ su içerisinde çözüldü ve üzerine metanolde çözülmüş fenantrolin türevi ilave edildi (Şekil 3.4 ve Şekil 3.5). Daha sonra 1 mmol KOH ile muamele edilmiş 1mmol amino asit bu çözeltilere damla damla ilave edildi. Ele geçen çözelti $\sim 80^\circ\text{C}$ ' de 1 saat kadar karıştırıldı ve süzüldü. Elde edilen

süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Yaklaşık iki hafta sonra kristallerin oluştuğu gözlemlendi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu.



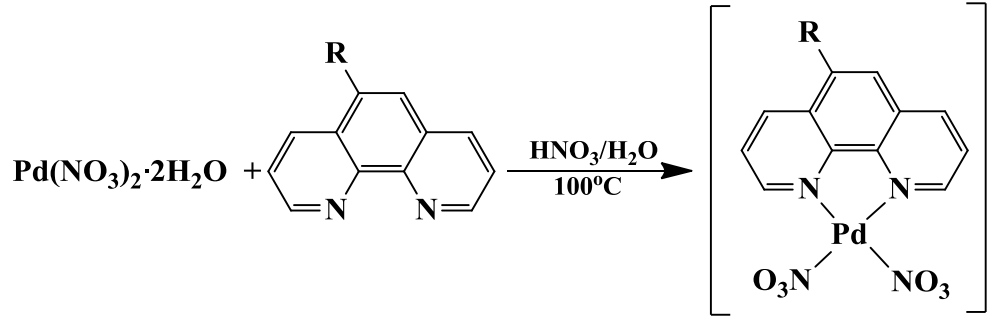
Şekil 3.4. Fenantrolin türevleri ve tirozin ligandlarını içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R₁,R₂, R₃, R₅, R₆=CH₃; R₃ ve R₄=pirazin)



Şekil 3.5. Fenantrolin türevleri ve glisin ligandlarını içeren Cu(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R_1 ve $\text{R}_4 = \text{CH}_3$; R_3 ve $\text{R}_4 = \text{pirazin}$)

3.5.3. (1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevli ve Nitrate Ligandlı Pd(II) Komplekslerinin Sentezi

Fenantrolin türevlerinin Pd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin sentezi Anderegg ve Wanner'in sentez yöntemine göre gerçekleştirildi (Anderegg ve Wanner 1986). Fenantrolin türevlerinin Pd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin sentezinde, 2,63 mmol $\text{Pd(NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tuzu 5 mL %65'lik HNO_3 ve 50 mL su içerisinde çözüldü. 10 mL %65'lik HNO_3 içerisinde çözülmüş olan 2,63 mmol fenantrolin türevi (phen, 4-mphen, 5-mphen ve dmphen) bu çözeltiliye ilave edildi. Elde edilen çözelti belli bir süre 100°C ve geri soğutucuda karıştırıldıktan sonra ortama 120 mL 0,1 N HNO_3 çözeltisi ilave edildi. 0,1 N HNO_3 ilavesinden sonra elde edilen çözelti üç gün boyunca 100°C de geri soğutucuda karıştırıldı. Üç günün sonunda elde edilen kompleksler oda sıcaklığında soğutuldu ve süzüldü. Elde edilen sarı renkli kompleksler su ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

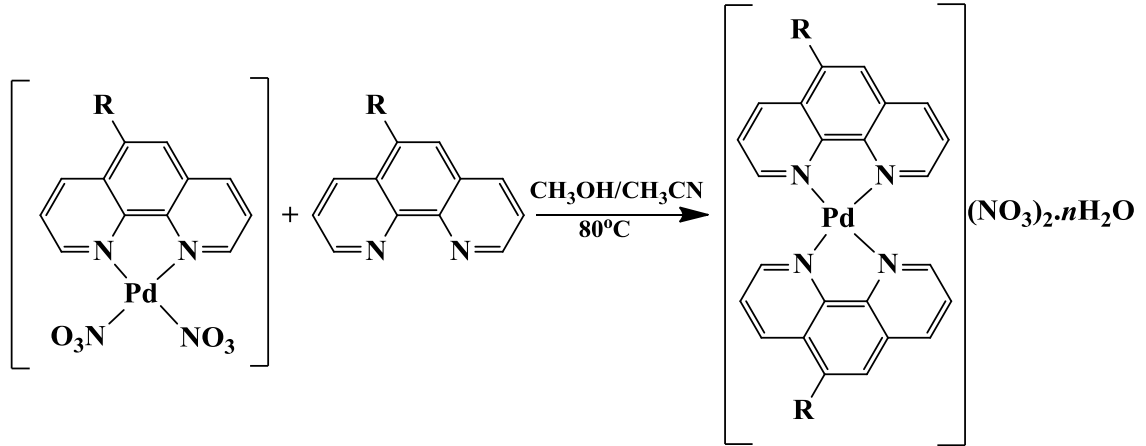


Şekil 3.6. Fenantrolin türevli ve nitrato ligandlı Pd(II) komplekslerinin sentez şeması (R= H, -CH₃)

3.5.4. (1:2) mol Oranında Fenantrolin Türevli Pd(II) Komplekslerinin Sentezi

Pd(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili kompleksler iki farklı yöntem ile sentezlenmiştir. Birinci yöntemde, phen ve 5-mphen ligandları içeren Pd(II) komplekslerinin sentezi, 1 mmol $[\text{Pd}(\text{N-N})(\text{NO}_3)_2]$ kompleksi ve 1 mmol fenantrolin türevlerinin (phen ve 5-mphen) 10 ml su+20 ml metanol/asetonitril karışımını içerisinde 80°C de 3 saat karıştırılması ile gerçekleştirildi (Şekil 3.7). Bu süre sonunda elde edilen çözelti süzüldü ve oda koşullarında kristallenmeye bırakıldı.

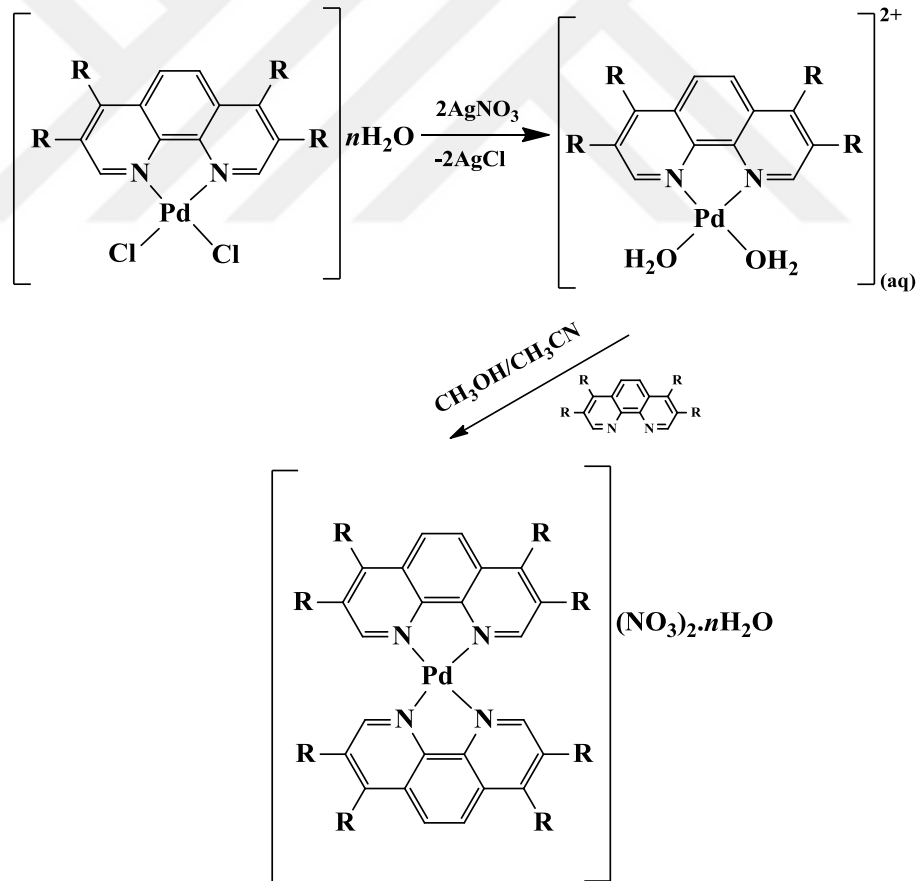
1. Yöntem



Şekil 3.7. (1:2) mol oranında fenantrolin türevli Pd(II) nitrat komplekslerinin sentez şeması (R= H, -CH₃)

İkinci yöntem, birinci yöntem ile elde edilemeyen tmphen ligandının ikili Pd(II) kompleksini elde etmek için uygulandı. Katı haldeki tmphen ligandlı 1 mmol $[\text{Pd}(\text{tmphen})\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin 200 mL sudaki süspansiyonuna (1:2) mol oranında AgNO_3 ilave edildi (Şekil 3.8). Hazırlanan süspansiyon halindeki çözelti geri soğutucu altında 24 saat karıştırıldı ve ortamdaki klorürlerin $\text{AgCl}_{(k)}$ şeklinde çökmesi sağlandı (Bölüm 3.4.1.7.1 ve Bölüm 3.4.1.7.2). Ortamdaki $\text{AgCl}_{(k)}$ 0,1 μM gözenekli süzgeç kâğıdı ile süzüldü. Süzüntüde $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua formunda ele geçen çözeltinin hacmi yaklaşık 15 mL oluncaya kadar evaporatör ile ortamdaki su uzaklaştırıldı. 10 mL metanolde çözülmüş olan 1 mmol tmphen ligandı $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ çözeltisine ilave edilerek oda koşullarında 3 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda elde edilen çözelti oda koşullarında kristallenmeye bırakıldı.

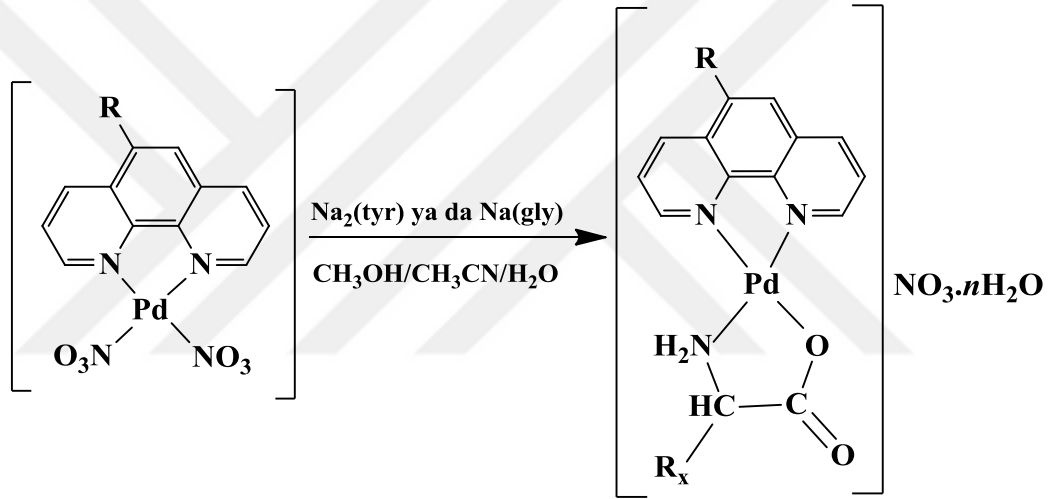
2. Yöntem



Şekil 3.8. (1:2) mol oranında fenantrolin türevli Pd(II) nitrat komplekslerinin sentez şeması ($\text{R} = -\text{CH}_3$)

3.5.5. (1:1:1) mol Oranında Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitleri İçeren Pd(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi

Pd(II) iyonunun, fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant kompleksleri, $[Pd(N-N)(NO_3)_2]$ (N-N: phen ve 5-mphen) kompleksinden sentezlendi (Bölüm 3.5.3). Önce ortama ikincil ligand olarak ilave edilecek amino asitlerin disodyum tuzu sentezlendi. 1 mmol $[Pd(N-N)(NO_3)_2]$ kompleksi ve 1 mmol amino asidinin disodyum tuzu 20 ml su ve 20 ml metanol/asetonitril karışımı içerisinde $80^\circ C$ de 3 saat karıştırıldı (Şekil 3.9). Bu süre sonunda elde edilen çözelti süzüldü ve oda koşullarında kristallenmeye bırakıldı.



Şekil 3.9. (1:1:1) mol oranında fenantrolin türevleri ve amino asitleri içeren Pd(II) karışık ligant komplekslerinin sentez şeması (R= H,-CH₃; R_x= glisin ya da tirozin)

3.6. DNA Etkileşimlerinin Araştırılması

3.6.1. Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılmasında Kullanılan Çözeltilerin

Hazırlanması: Kompleks-DNA etkileşimlerinin araştırılmasında kullanılan çözeltiler günlük olarak Tris-HCl/NaCl tamponu (5mM Tris-HCl ve 50mM NaCl, pH=7,2) kullanılarak hazırlandı. CT-DNA (Buzağı timüsü DNA'sı, çift sarmal, tür I) Tris-HCl/NaCl tamponu içinde oda sıcaklığında çözüldü. 24 saat tamamen çözünmesi için bekletildi ve $4^\circ C$ 'de buzdolabında saklandı. CT-DNA'nın molar derişimi, 260 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değeri ve molar absorpsiyon katsayısı ($\epsilon=6600 M^{-1}$

$^1\text{cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı. 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).

3.6.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi: Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin stok çözeltileri hazırlandı. CT-DNA ile etkileşimlerini elektronik absorpsiyon yöntemi ile belirlemek için kompleks çözeltisine artan derişimlerde CT-DNA çözeltisi eklendi. Kompleks çözeltisine CT-DNA çözeltisinin eklenmesiyle hazırlanan kompleks+CT-DNA çözeltilerinin 200-400 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı. Spektrumlar alınmadan önce örnekler, vorteks'te karıştırıldı. Elde edilen verilerden yararlanılarak komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti; K_b , Bölüm 2.8.3.1'de anlatılan $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ eşitliği kullanılarak hesaplandı.

3.6.3. Floresans Spektroskopisi: Floresans spektroskopisi ile EB ve Hoescht 33258 kullanarak sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin CT-DNA ile interkalasyon ya da minor oluktan bağlanıp bağlanmadığı araştırıldı. EB ya da Hoescht 33258 çözeltisi ile doyurulmuş ve emisyon seviyesi ölçülmüş CT-DNA çözeltisine artan derişimlerde kompleks çözeltilerinin ilave edilmesi ile deneysel işlemler gerçekleştirildi. EB/Hoescht 33258+CT-DNA çözeltisine artan derişimlerde kompleks ilave edildikçe EB/Hoescht 33258+CT-DNA çözeltisinin emisyon şiddetinde azalma gözlemlendi. Komplekslerin ilavesi emisyon şiddetinde meydana gelen derişimlerden komplekslerin K_{sv} (komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini belirten Stern-Volmer sabiti) $I_0/I = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak, K_{app} (komplekslerin EB+DNA çözeltisinin emisyon şiddetini % 50'ye düşürdüğü görünür CT-DNA bağlanma sabiti) sabiti ise $K_{app} \cdot [\text{Kompleks}] = K_{EB} \cdot [\text{EB}]$ eşitliği kullanılarak hesaplandı.

3.6.4. Termal Denatürasyon: Termal denatürasyon deneysel çalışmaları, peltier sistemli elektronik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak, $0,5^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ rampa oranı ile sabit derişimdeki CT-DNA çözeltisine, sabit derişimdeki kompleks çözeltisi ilave edilerek hazırlanan çözeltilerin, artan sıcaklığa karşılık 260 nm dalga boyundaki

absorbans değerlerindeki değişim incelenerek geręekleřtirildi. CT-DNA'nın kompleks varlığında ve yokluğunda, 260 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü ve sıcaklığa karşı grafiğe geçirildi, T_m ve T_m^0 (T_m ; DNA ısıtıldığında sarmal yapının yarısını kaybolduğu sıcaklık, T_m^0 ; DNA'nın erime sıcaklığı) değerleri hesaplandı.

3.6.5. Agaroz Jel Elektroferez: Agaroz jel elektroferez çalışmalarında, sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin hidrolitik bölme aktiviteleinin araştırılmasında; sabit derişimde DNA ve farklı derişimlerde kompleks özelteleri toplam hacim 50 μ L olacak şekilde hazırlandı. İkili ve karışık ligandlı Cu(II) kompleksleri ile hazırlanan örnekler 4 ve 24 saat süre ile karanlıkta oda koşullarında inkübe edilirken, ikili ve karışık ligandlı Pd(II) kompleksleri ile hazırlanan örnekler 4 saat süre ile karanlıkta oda koşullarında inkübe edildi. Agaroz jel, %1 derişimde olacak şekilde TBE (89 mM Tris-Borat ve 2 mM EDTA pH=8,3) tamponu içerisinde mikrodalga fırında çözüldü. Son derişim 0,5 μ g/mL olacak şekilde Etidyum bromür eklenen agaroz çözeltisi, yükleme kuyucuklarını oluşturacak tarak takılmış agaroz jel elektroferez tankı içerisine döküldü. Oda sıcaklığında, agaroz çözeltisinin, donarak jel formuna dönüşmesi sağlandı. Jel oluştuktan sonra tarak çıkarıldı ve agaroz jel elektroferez tankı içerisine TBE (89 mM Tris-Borat ve 2 mM EDTA pH=8,3) tamponu ilave edildi. İnkübasyon süresi sonunda örnekler yükleme tamponu (Brom fenol mavisi (%0,5), Sükroz (%40), EDTA (0,1M, pH=8) ve SDS (%0,5)) ile karıştırılarak (son hacim 50 μ L oldu) jele yüklendi. Yükleme sonrasında güç kaynağı ile jele 2 saat süre ile 120 V akım uygulandı. Böylece plazmid DNA'sının jel içerisinde anoda doğru göç etmesi sağlandı. Süre sonunda jel içerisindeki DNA'lar fotoğraf makinesi eklentili transilüminatör yardımı ile UV ışık altında görüntüledi.

Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) komplekslerinin oksidatif bölme aktivitelerinin araştırılmasında ise; sabit derişimde DNA, farklı derişimlerde kompleks ve 1 μ M H₂O₂ özeltelerini içeren örnekler toplam hacim 50 μ L olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan örnekler sadece 4 saat süre ile karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. İnkübe edilen örnekler ve agaroz jel hidrolitik yöntemde olduğu gibi TBE tamponu içerisinde hazırlandı. İnkübasyon süresi sonunda örnekler yükleme tamponu ile karıştırılarak (son hacim 50 μ L oldu) jele yüklendi. Yükleme sonrasında güç kaynağı

ile jele 2 saat süre ile 60 V akım uygulandı. Böylece plazmid DNA'sının jel içerisinde anoda doğru göç etmesi sağlandı. Süre sonunda jel içerisindeki DNA'lar fotoğraf makinesi eklentili transilüminatör yardımı ile UV ışık altında görüntülendi. Ayrıca sentezlenen komplekslerin DNA bölme etkilerinin olası mekanizmaları; indirgeyici H₂O₂ (1 µM) ve hidroksil radikali tutucu olduğu bilinen DMSO (50, 100, 500 ve 1000 µM) kullanılarak belirlendi.

3.7. BSA Etkileşimlerinin Araştırılması

3.7.1. Kompleks-BSA Etkileşimlerinin Araştırılmasında Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması: Kompleks-BSA etkileşimlerinin araştırılmasında kullanılan BSA (1 µM), Tris-HCl/NaCl tamponu içinde oda sıcaklığında çözüldü ve 4°C'de buzdolabında saklandı. BSA çözeltisinin hazırlanmasında BSA'nın molekül kütlesi 66500 g mol⁻¹ olarak kullanıldı (Seedher ve Bhatia 2006, Li ve ark. 2007).

3.7.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi: Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile araştırıldı. Sabit derişimde (20 µM) kompleks ve BSA içeren çözeltilerin elektronik absorpsiyon spektrumları 200-400 nm dalga boyu aralığında kaydedildi.

3.7.3. Floresans Spektroskopisi: Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri floresans spektroskopisi ile üç farklı sıcaklıkta (20, 30 ve 37°C) araştırıldı. Sabit derişimdeki BSA çözeltisine farklı derişimlerde kompleks çözeltisi ilave ederek hazırlanan kompleks+BSA çözeltileri 280 nm dalga boyunda uyarılarak floresans şiddetindeki değişimler 300-700 nm dalgaboyu aralığında kaydedildi. Elde edilen floresans sönüm verileri $I_0 / I = 1 + K_q \tau_0 \cdot [\text{Kompleks}] = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak analiz edildi. İkili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri sonucu elde edilen veriler Stern-Volmer eşitliğine uygulandı ve I_0/I 'nin $[\text{Kompleks}]$ 'e karşı çizilen doğrusal grafiklerin eğimlerinden K_{sv} ve K_q değerleri hesaplandı.

Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin bağlanma parametreleri hakkında daha fazla bilgi edinmek için kompleks+BSA çözelti sistemlerine ait modifiye Stern-Volmer bağlanma sabitleri $I_0/(I_0-I) = 1/f_a K_A \cdot 1/[Kompleks] + 1/f_a$ eşitliği kullanılarak hesaplandı. K_A değerleri $I_0/(I_0-I)$ 'nin $1/[Kompleks]$ 'e karşı çizilen grafiklerden hesaplandı. Komplekslerin sönmeme mekanizmasının statik olduğu belirlendikten sonra $\log(I_0-I)/I = \log K_A + n \log[Kompleks]$ eşitliği kullanılarak $\log[Kompleks]$ 'e karşılık $\log(I_0-I)/I$ değerleri grafiğe geçirilerek komplekslerin BSA'ya bağlanma sabiti (K_A) ve bağlanma kısım sayısı (n) belirlendi. Bu eşitlikten elde edilen K_A değerleri, $\ln K = -(\Delta H/RT) + \Delta S/R$ (2.7-4), Van't Hoff eşitliğinde kullanılarak BSA ile kompleksler arasındaki etkileşim türü (hidrofobik, van der Waals, hidrojen bağları veya elektrostatik) ve termodinamik parametreler (ΔH ve ΔS) belirlendi. ΔG ise, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ eşitliği kullanılarak hesaplandı.

BSA ve kompleksler arasında gerçekleşen enerji transfer verimliliği, $E = 1 - (I/I_0) = R_0^6 / (R_0^6 + r^6)$ eşitliği ile hesaplandı. $J = \sum F(\lambda) \cdot \epsilon(\lambda) \cdot \lambda^4 \cdot \Delta\lambda / \sum F(\lambda) \cdot \Delta\lambda$ eşitliği ile BSA ve metal kompleksleri arasındaki örtüşen kısmın alan değeri, BSA ve kompleksler arasındaki karakteristik bir uzaklık olan R_0 parametresi ise $R_0 = 0,2108(K^2 \cdot \phi \cdot J \cdot N^{-4})^{1/6}$ eşitliği kullanılarak hesaplandı. Eşitlikte yer alan, kuantum verimi (ϕ) BSA için 0,118, $K^2 = 2/3$, kırılma indisi N ise 1,336 olarak alındı (Lakowicz 1983). BSA ile komplekslerin etkileşimi sonucu BSA yapısında yer alan triptofan ve tirozin amino asit kalıntısı mikroçevreleri hakkında bilgi edinebilmek için senkronize floresans ölçümleri gerçekleştirildi. Senkronize floresans ölçümleri dalga boyu farkı $\Delta\lambda = 15$ nm ve $\Delta\lambda = 60$ nm olacak şekilde yapıldı. BSA ve BSA+kompleks sistemleri için üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) floresans spektrumları, 220-350 nm dalga boyu aralığında 10 nm fark ile uyarılarak floresans şiddetindeki değişimler 200-700 nm dalgaboyu aralığında kaydedildi.

3.8. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

3.8.1. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini: DPPH radikal süpürücü aktivite tayini Brand-Williams'ın uyguladığı yönteme göre yapıldı (Brand-Williams 1995). DPPH'in metanolde hazırlanan çözeltilisine sentezlenen kompleks çözeltileri ilave edildi. DPPH+kompleks içeren çözeltiler yarım saat karanlıkta inkübe edildi. Standart antioksidanlar olarak BHT, troloks ve askorbik asit kullanıldı. Yarım saatin sonunda DPPH+kompleks içeren çözeltilerin 517 nm'deki absorbands değerleri okundu ve yüzde inhibisyon değerleri aşağıdaki eşitlikten yararlanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi} = 1 - (A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}}) \times 100 \quad (3.24)$$

A_{kontrol} , kontrolün absorbandsı, $A_{\text{örnek}}$ ise kompleksin absorbandsını göstermektedir. Her bir kompleks için absorbandsa karşılık gelen derişim grafikleri çizilerek DPPH derişimini yarıya düşüren kompleks miktarı (IC_{50}) μM olarak bulundu.

3.8.2. H_2O_2 Radikali Yakalama Aktivite Tayini: H_2O_2 radikali yakalama aktivite tayini ise Ruch'un uyguladığı yönteme göre yapıldı (Ruch 1989). H_2O_2 çözeltilisi 0,1 M fosfat tamponunda ($\text{pH}=7,4$) hazırlandı. H_2O_2 'nin fosfat tamponunda hazırlanan çözeltilisine sentezlenen kompleks çözeltileri ilave edildi. H_2O_2 +kompleks içeren çözeltilerin 230 nm'deki absorbands değerleri okundu ve yüzde inhibisyon değerleri aşağıdaki eşitlikten yararlanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ H}_2\text{O}_2 \text{ radikali yakalama aktivitesi} = 1 - (A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}}) \times 100 \quad (3.25)$$

A_{kontrol} , kontrolün absorbandsı, $A_{\text{örnek}}$ ise kompleksin absorbandsını göstermektedir. Her bir kompleks için absorbandsa karşılık gelen derişim grafikleri çizilerek H_2O_2 derişimini yarıya düşüren kompleks miktarı (IC_{50}) μM olarak bulundu.

3.9. Sitotoksisite Ölçümlerinin Yapılması

3.9.1. Kullanılan Hücre Hatları: Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin sitotoksisite ölçümlerinde A549 (insan akciğer kanser), MCF-7 (insan

meme kanser), Caco-2 (insan kolon kanser) ve BEAS-2B (insan sağlıklı) hücre hatları kullanıldı. Hücre kültürleri; havalandırılmalı T75 flasklarda, 37°C'de ve %5 CO₂ ortamında inkübatörde gerçekleştirildi. Flasklara konulacak besiyeri; RPMI medium + %10 fetal kalf serum + 2mM L-glutamin, 50 µg/mL penisilin ve 50 µg/mL streptomisinden oluşacak şekilde hazırlandı.

3.9.2. XTT Testi: XTT hücre canlılık testi, renk değişimine bağlı olarak hücresel metabolik aktiviteyi ölçen bir testtir. Bu testte, sarı renkli bir tetrazolyum tuzu olan XTT (2,3-bis[2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil]-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid) kullanılır. XTT metabolik olarak aktif hücrelerin mitokondrilerindeki süksinat tetrazolyum redüktaz enzim sistemi aracılığıyla suda çözünebilen turuncu renkli bir formazan boyaya dönüşür. Hücre canlılığında meydana gelen değişim formazan miktarında da değişime neden olmaktadır. Sentezlenen Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin farklı derişimlerde sitotoksisite ölçümleri "Cell Proliferation Assay with XTT Reagent-Cell Proliferation Kit (Biological Industries)" ile yapıldı. Test, kit protokolüne göre gerçekleştirildi.

Caco-2 ve MCF-7 hücreleri 96 kuyucuklu hücre kültürü kaplarında 8x10³/kuyucuk miktarında, A549 ve BEAS-2B hücreleri ise 5x10³/kuyucuk miktarında ekildi. Hücrelere 200 µL besiyeri de ilave edilip 37 °C ve %5 CO₂ ortamında 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yeni besiyeri ve farklı derişimlerde hazırlanan Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri ile dozlandı. Tekrar 24 saat inkübasyon uygulanarak kuyucuklar PBS ile yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 µL yeni besiyeri ve aktive edilmiş XTT çözeltisi eklenerek 3 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 450 nm'de absorbans değerleri ölçüldü. Spektrofotometrik olarak elde absorbans değerlerinden Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin sitoksisiteleri (IC₅₀) µM olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin ve Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu İkili ve Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

4.1.1. Ligantların Protonlanma Sabitlerinin Belirlenmesi

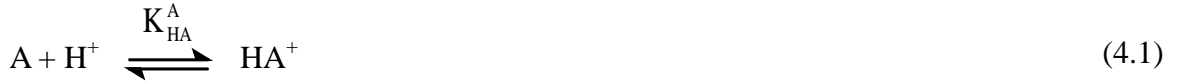
Ligandların stokiometrik protonlanma sabitleri, 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C’de ve azot atmosferinde yapılan potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen verilerin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Motekaitis ve Martell 1988). Bulunan sonuçlar Çizelge 4.1 ve Çizelge 4. 2’de verildi.

a) Fenantrolin Türevlerinin Protonlanma Sabitleri

Çalışmada kullanılan 4-metil-1,10-fenantrolin (4-mphen), 5-metil-1,10-fenantrolin (5-mphen), 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin (dmphen) ve 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (tmphen) ligandları; nötral, aromatik yapıda, suda çözünmeyen, iki verici azot atomu bulunan ve ayrışabilen protonu bulunmayan ligandlardır. Titrasyon hücresine ligant ve ligandın mmolünün en az beş katı kadar 0,1 M HCl eklenerek ligandların protonlanması ve çözünmesi sağlandı. Ligand çözeltilerinin 0,1 M KOH çözeltisi ile 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C’de ve azot atmosferinde potansiyometrik titrasyonları yapıldı ve her titrant ilavesinden sonra hücre potansiyelleri (mV) ölçüldü. Ölçülen potansiyel değerlerinden bölüm 3.4.2.5’te anlatıldığı gibi hücre kalibrasyonundan elde edilen eşitliğin yardımıyla pH değerleri hesaplandı. Farklı ligand derişimleri için, titrasyonlar en az üç kez tekrarlandı. Milimol ligand başına milimol bazı tanımlayan m (mmol baz/mmol ligand) değerlerine karşı pH değerleri grafiğe geçirildi ve potansiyometrik titrasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.1-Şekil 4.2).

Protonlanmış 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen (H_2A^{2+}) ligandlarının potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1-Şekil 4.2), $m=1,0$ ve $m=2,0$ ’de iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde $pH \sim 2,0$ ’de ligandın yapısındaki azot atomlarından birine bağlı olan proton ayrışır. Ligandın yapısında yer

alan ikinci azot atomuna bağlı proton ise daha yüksek pH'da (pH ~4,0-6,0) ayrışır. Fenantrolin türevlerinin basamaklı protonlanma denge tepkimeleri (4.1 ve 4.3) ve bu denge tepkimelerine ait denge sabiti eşitlikleri ise (4.2 ve 4.4) ile gösterildi.



$$K_1 = \frac{[HA^+]}{[A].[H^+]} \quad (4.2)$$



$$K_2 = \frac{[H_2A^{2+}]}{[HA^+].[H^+]} \quad (4.4)$$

Ligandların protonlanma sabitleri, potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı. Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-2).

Çizelge 4.1. 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen ligandlarının 0,1 M KCl ve 25°C'deki protonlanma sabitleri

Ligand	log K_1	log K_2
4-mphen	5.52 ± 0.02	< 1
5-mphen	5.18 ± 0.01	1.64 ± 0.10
dmphen	5.89 *	< 1
tmphen	6.33 ± 0.01	1.71 ± 0.19

*: İnci ve Aydın 2014

b) Anyonik Ligantların Protonlanma Sabitleri

Tez kapsamında anyonik ligant olarak temel amino asitlerden glisin (gly) ve L-tirozin (tyr) seçildi. Gly, yan zincirinde bir hidrojen atomu bulunduran en basit amino asittir, tyr ise aromatik yapıdadır. Gly ve tyr ligandları suda çözünmezler. Bu yüzden, titrasyon

hücresine belirli miktarda ligant ve üzerine ligant miktarının en az beş katı kadar 0,1 M HCl eklenerek ligandların protonlanması ve çözünmesi sağlandı. 0,1 M KCl ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamlarında ve 25°C sıcaklıkta 0,1 M KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Potansiyometrik titrasyon verilerinden yararlanarak titrasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.1-Şekil 4.2). Protonlanmış gly'nin (H₂B⁺) KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonundan elde edilen titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.1), $m=1,0$ 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(-NH₃⁺) protonudur. Protonlanmış tyr'nin (H₂BH⁺) KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonundan elde edilen titrasyon eğrisi incelendiğinde (Şekil 4.1), $m=1,0$, $m=2,0$ ve $m=3,0$ 'te üç dönüm noktası gözlemlendi. $m=0-1,0$ tampon bölgesinde ayrılan proton α -COOH protonu ve $m=1,0-2,0$ tampon bölgesinde ayrılan proton ise amin (-NH₃⁺) protonudur. $m=2,0-3,0$ tampon bölgesinde pH~10 civarında ayrılan proton ise benzen halkasındaki protonudur. Gly'nin kademeli protonlanma denge tepkimeleri (4.5, 4.7 ve 4.9) ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri (4.6, 4.8 ve 4.10) eşitlikleri ile gösterildi (protonlarını kaybetmiş tyr ligandı için $n=-2$, gly ligandı için ise $n=-1$ 'dir).



$$K_1 = \frac{[HB^{n+1}]}{[B^n].[H^+]} \quad (4.6)$$



$$K_2 = \frac{[H_2B^{n+2}]}{[HB^{n+1}].[H^+]} \quad (4.8)$$



$$K_3 = \frac{[H_3B^{n+3}]}{[H_2B^{n+2}].[H^+]} \quad (4.10)$$

Ligandların protonlanma sabitleri, potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı. Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-1).

Çizelge 4.2. Gly ve tyr ligandlarının 0,1 M KCl ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamlarında, 25°C'deki protonlanma sabitleri

Ligant	log K		
	-OH	-NH ₃ ⁺	-COOH
gly	-	9.45 ± 0.01 ^a	2.33 ± 0.02 ^a
	-	9.43 ± 0.02 ^b	2.38 ± 0.04 ^b
tyr	10.22 ^{a*}	9.05 ^{a*}	2.20 ^{a*}
	10.16 ± 0.03 ^b	9.02 ± 0.03 ^b	2.43 ± 0.07 ^b

^a: 0,1 M KCl iyonik ortamda, ^b: 0,1 M KNO₃ iyonik ortamda, *: İnci ve Aydın 2014

4.1.2. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri (4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen) ile oluşturduğu ikili komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için potansiyometrik yöntem kullanıldı. (1:1) metal:ligant oranında Cu(II) iyonu ve ligantları içeren çözeltilerinin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta, ayarlı 0,1 N KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Cu(II) iyonu içeren çözeltiliye fenantrolin türevleri katı olarak ilave edildi. Ligandları protonlamak için ise, aynı çözeltiliye fenantrolin türevlerinin miktarının en az beş katı kadar 0,1 M HCl çözeltisi ilave edildi. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları, her KOH ilavesinden sonra 90 saniye ara ile mV olarak otomatik olarak yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak, *m*'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi. Elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.1-Şekil 4.2'de gösterildi.

(1:1) mol oranında Cu(II) iyonu ve fenantrolin türevlerini (H₂A²⁺) içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonlarında *m*=2,0'de ve *m*=3,0'te iki dönüm noktası gözlemlendi (Şekil 4.1-Şekil 4.2). *m*=0,0-2,0 tampon bölgesinde (4.11) denge tepkimesine göre

CuA²⁺ kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. $m=2,0$ 'den itibaren, CuA(OH)⁺ hidrokso kompleksinin oluştuğu düşünülebilir. Oluşan CuA²⁺ ve CuA(OH)⁺ komplekslerinin denge tepkimeleri (4.11) ve (4.13) ile bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri eşitlikleri ise (4.12) ve (4.14) ile gösterildi. (4.15) denge tepkimesine göre oluşan CuA²⁺ koordinasyon bileşiğinin kararlılık sabiti, K_{MA}^M ve (4.16) hidroliz sabiti, K_{MAH-1} potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Çizelge 4.3). Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-3).



$$K_1 = \frac{[\text{CuA}^{2+}][\text{H}^+]^2}{[\text{H}_2\text{A}^{2+}][\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.12)$$



$$K_{MAH-1} = \frac{[\text{CuA(OH)}^+][\text{H}^+]}{[\text{H}_2\text{O}][\text{CuA}^{2+}]} \quad (4.14)$$



$$K_{MA}^M = \frac{[\text{CuA}^{2+}]}{[\text{A}][\text{Cu}^{2+}]} \quad (4.16)$$

4.1.3. Cu(II) İyonunun Anyonik Ligandlar ile Oluşturduğu İkili Komplekslerin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri

Cu(II) iyonu ve anyonik ligandaları (amino asitlerden tyr ve gly) içeren çözüyilerin potansiyometrik titrasyonları fenantrolin türevlerinin ikili komplekslerine uygulanan yöntem ile yapıldı. (1:1) mol oranında Cu(II):amino asit içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonunda, $m=2,0$ 'de ve $m=3,0$ 'te iki dönüm noktası gözlemlendi (Şekil 4.1-Şekil 4.2). $m=0,0-2,0$ tampon bölgesinde (4.17) denge tepkimesine göre, CuB⁺ kompleksinin oluştuğu ve $m=2,0$ 'den itibaren daha yüksek pH bölgesinde, CuB(OH) hidrokso kompleksinin oluştuğu düşünüldü. Oluşan CuB⁺ ve CuB(OH) komplekslerinin

denge tepkimeleri (4.17) ve (4.19) eşitlikleri ile ve bu denge tepkimelerine ait denge sabitleri ise, (4.18) ve (4.20) eşitlikleri ile gösterildi. Tyr ligandında aromatik halkadaki –OH grubu kompleksleşmeye katılmadığı için kimyasal eşitliklerde gly gibi H_2B^+ şeklinde gösterildi. (4.21) denge tepkimesine göre oluşan CuB^+ koordinasyon bileşiğinin kararlılık sabiti, K_{MB}^M ve hidroliz sabiti, K_{MBH-1} potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı (Çizelge 4.3). Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-4).



$$K_{MB}^M = \frac{[CuB^+].[H^+]^2}{[H_2B^+].[Cu^{2+}]} \quad (4.18)$$



$$K_{MBH-1} = \frac{[CuB(OH)].[H^+]}{[H_2O].[CuB^+]} \quad (4.20)$$



$$K_{MB}^M = \frac{[CuB^+]}{[B^-].[Cu^{2+}]} \quad (4.22)$$

Çizelge 4.3. Fenantrolin türevleri ve amino asitlerin Cu(II) iyonu ile oluşturdukları ikili komplekslerin 0,1 M KCl ve 25°C’deki kararlılık sabitleri

Ligand	log K_{ML}	log K_{MLH-1}
4-mphen	6.96 ± 0.04	0.49 ± 0.05
5-mphen	6.66 ± 0.02	-0.74 ± 0.03
dmphen	7.57 *	1.32 *
tmphen	8.49 ± 0.03	2.01 ± 0.03
gly	8.20 ± 0.03	1.42 ± 0.03
tyr	7.80 *	0.96 *

*: İnci ve Aydın 2014.

4.1.4. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Anyonik Ligandlar ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitleri

Cu(II) iyonu, fenantrolin türevleri ve anyonik ligandları içeren çözeltilerinin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta potansiyometrik titrasyonları yapıldı. (1:1:1) mol oranında, Cu(II) çözeltisine fenantrolin türevleri ve anyonik ligandlar katı olarak eklendi ve ikili komplekslere uygulanan potansiyometrik yöntem ile titrasyonlar yapıldı. Ligandların protonlanması için ortama 0,1 N HCl ilave edildi. Cu(II) iyonu ile protonlanmış ligandları içeren çözeltilerin 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta ayarlı 0,1 N KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları, her KOH ilavesinden sonra 90 saniye ara ile mV olarak otomatik olarak yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak, m 'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi ve titrasyon eğrileri çizildi. Elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.1-Şekil 4.2'de gösterildi.

(1:1:1) mol oranındaki Cu(II): fenantrolin türevi:anyonik ligant çözeltilerinin potansiyometrik titrasyon eğrilerinde $m=4,0$ 'te bir dönüm noktası gözlemlendi (Şekil 4.1-Şekil 4.2). Oluşan CuAB^+ koordinasyon bileşiğinin oluşumuna ait denge tepkimesi (4.23) ve denge sabiti eşitliği (4.24) ile gösterildi. Tyr ligandında aromatik halkadaki –OH grubu kompleksleşmeye katılmadığı için kimyasal eşitliklerde gly gibi H_2B^+ şeklinde gösterildi. CuAB^+ türünde oluşan karışık ligant kompleksinin kararlılık(oluşum) sabitleri, potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile hesaplandı. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri Çizelge 4.4'te verildi.



$$K = \frac{[\text{CuAB}^+].[\text{H}^+]^4}{[\text{Cu}^{2+}].[\text{H}_2\text{A}^{2+}].[\text{H}_2\text{B}^+]} \quad (4.24)$$



$$K_{\text{MAB}}^{\text{M}} = \frac{[\text{CuAB}^+]}{[\text{Cu}^{2+}].[\text{A}].[\text{B}^-]} \quad (4.26)$$

Karışık ligant kompleks oluşumuna katılan ligandların, birincil ya da ikincil ligand olduğuna karar vermek amacıyla $\log K_{MAB}^{MA}$ ve $\log K_{MAB}^{MB}$ kararlılık sabitlerinin birbiri ile kıyaslanmasının gerekli olacağı düşünüldü. Bu nedenle, (4.27) ve (4.28) eşitlikleri kullanıldı.

$$\log K_{MAB}^M = \log K_{MA}^M + \log K_{MAB}^{MA}, \quad \log K_{MAB}^{MA} = \log K_{MAB}^M - \log K_{MA}^M \quad (4.27)$$

$$\log K_{MAB}^M = \log K_{MB}^M + \log K_{MAB}^{MB}, \quad \log K_{MAB}^{MB} = \log K_{MAB}^M - \log K_{MB}^M \quad (4.28)$$

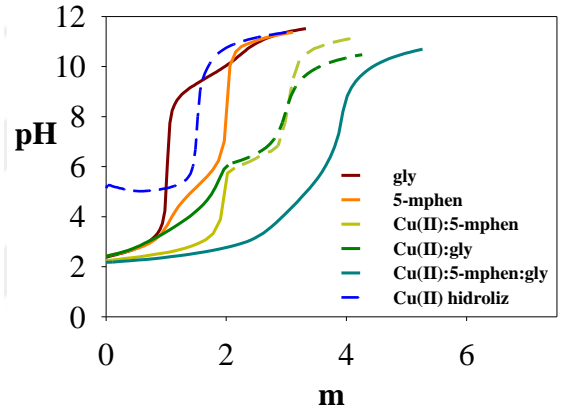
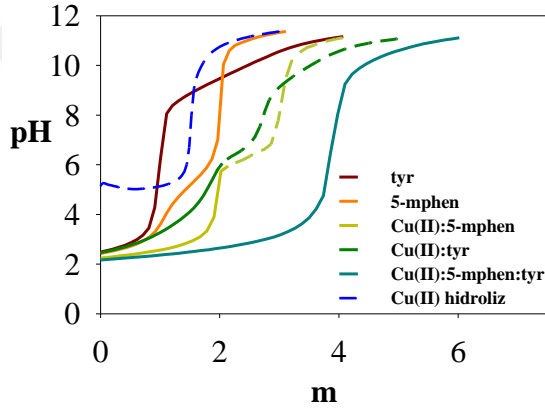
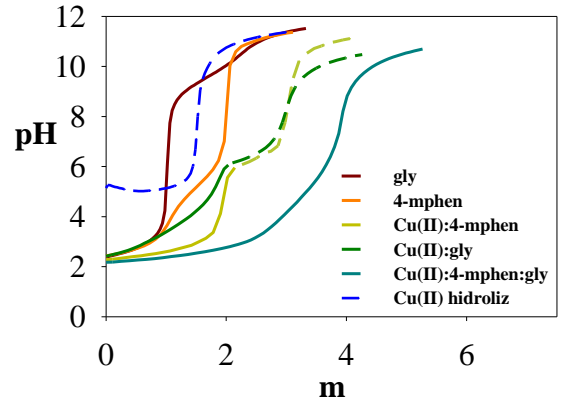
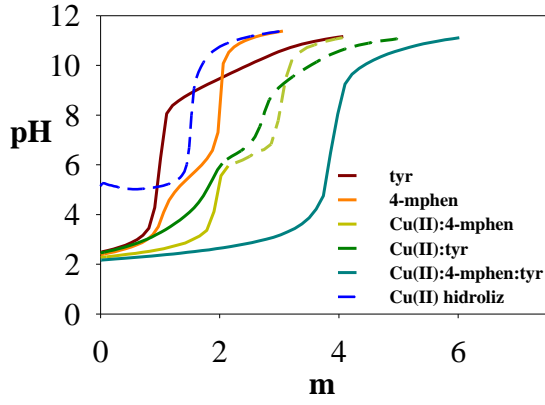
Fenantrolin türevi ve anyonik ligant içeren karışık ligant komplekslerinde, fenantrolin türevleri birincil ligant olduğu yapılan hesaplamalardan bulundu. Karışık ligant komplekslerin kararlılıklarına sadece kararlılık sabitlerinin esas alınmasıyla karar vermek oldukça güç olmasından dolayı karışık ligant kompleks kararlılıklarının ikili komplekslerin kararlılıkları ile birlikte değerlendirildi. Bu amaçla MAB ve MA veya MB komplekslerin kararlılıkları arasındaki farkları karşılaştırmanın uygun olacağı düşünüldü. $\Delta \log K$; M(II) ile ilişkili olarak MA veya MB komplekslerine ikinci bir ligandın koordinasyon eğilimini karakterize eden bir büyüklüktür. $\Delta \log K$ değerleri ise (4.29) eşitliği ile hesaplandı ve Çizelge 4.4'te verildi. Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-5).

$$\Delta \log K = \log K_{MAB}^{MA} - \log K_{MB}^M = \log K_{MAB}^{MB} - \log K_{MA}^M \quad (4.29)$$

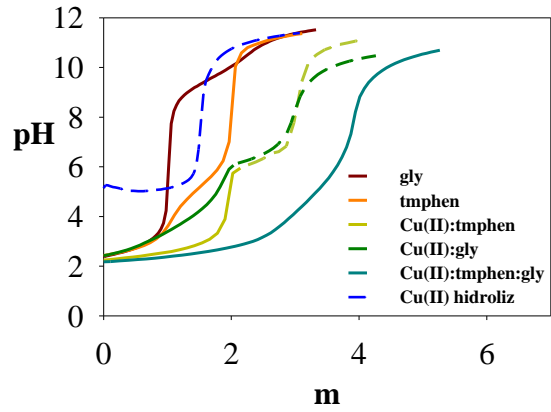
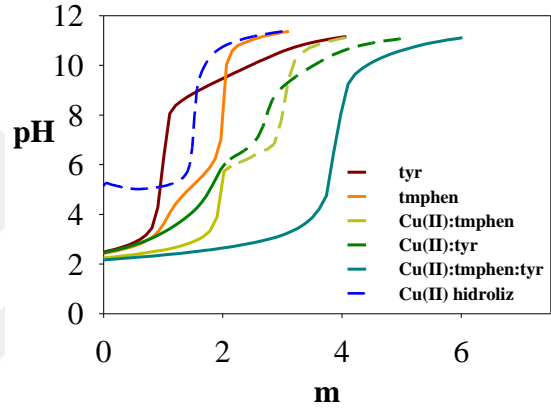
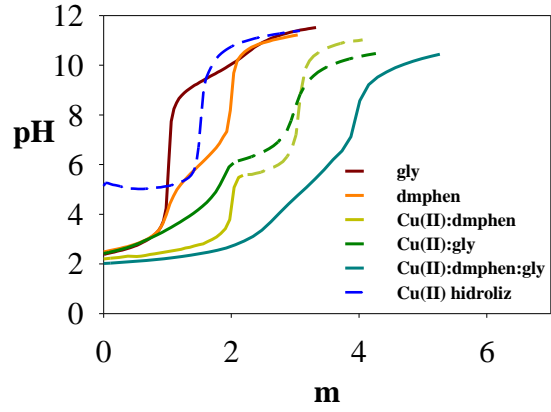
Çizelge 4.4. Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin 0,1 M KCl ve 25°C'deki kararlılık sabitleri

Ligand A	Ligand B	$\log K_{MAB}$	$\log K_{MAB}^{MA}$	$\log K_{MAB}^{MB}$	$\Delta \log K$
4-mphen	gly	16.83 ± 0.02	9.87	8.63	+ 1.67
	tyr	16.31 ± 0.03	9.35	8.51	+ 1.55
5-mphen	gly	16.36 ± 0.04	9.70	8.16	+ 1.50
	tyr	15.68 ± 0.02	9.02	7.88	+ 1.22
dmphen	gly	17.81 ± 0.03	10.24	9.61	+ 2.04
	tyr	16.99 ^a	9.42 ^a	9.19 ^a	+ 1.62 ^a
tmphen	gly	19.14 ± 0.03	10.65	10.94	+ 2.45
	tyr	18.54 ± 0.01	10.05	10.74	+ 2.25

^a: İnci ve Aydın 2014.



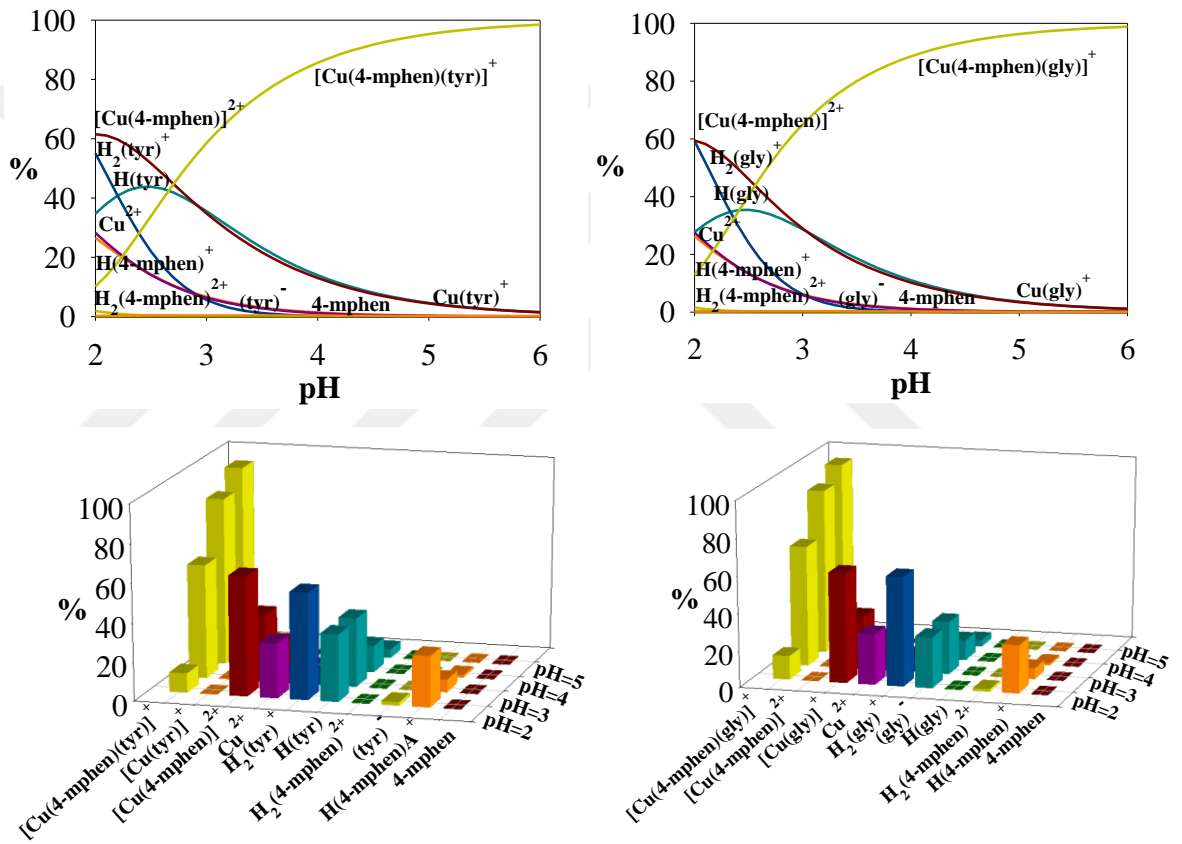
Şekil 4.1. Cu(II):(4-mphen):(tyr), Cu(II):(5-mphen):(tyr), Cu(II):(4-mphen):(gly) ve Cu(II):(5-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait titrasyon eğrileri



Şekil 4.2. Cu(II):(dmphen):(gly), Cu(II):(tmphen):(tyr) ve Cu(II):(tmphen):(gly) çözelti sistemlerine ait titrasyon eğrileri

4.1.5. Cu(II) ve Karışık Ligant İçeren Çözeltilerde Türlerin Dağılımı

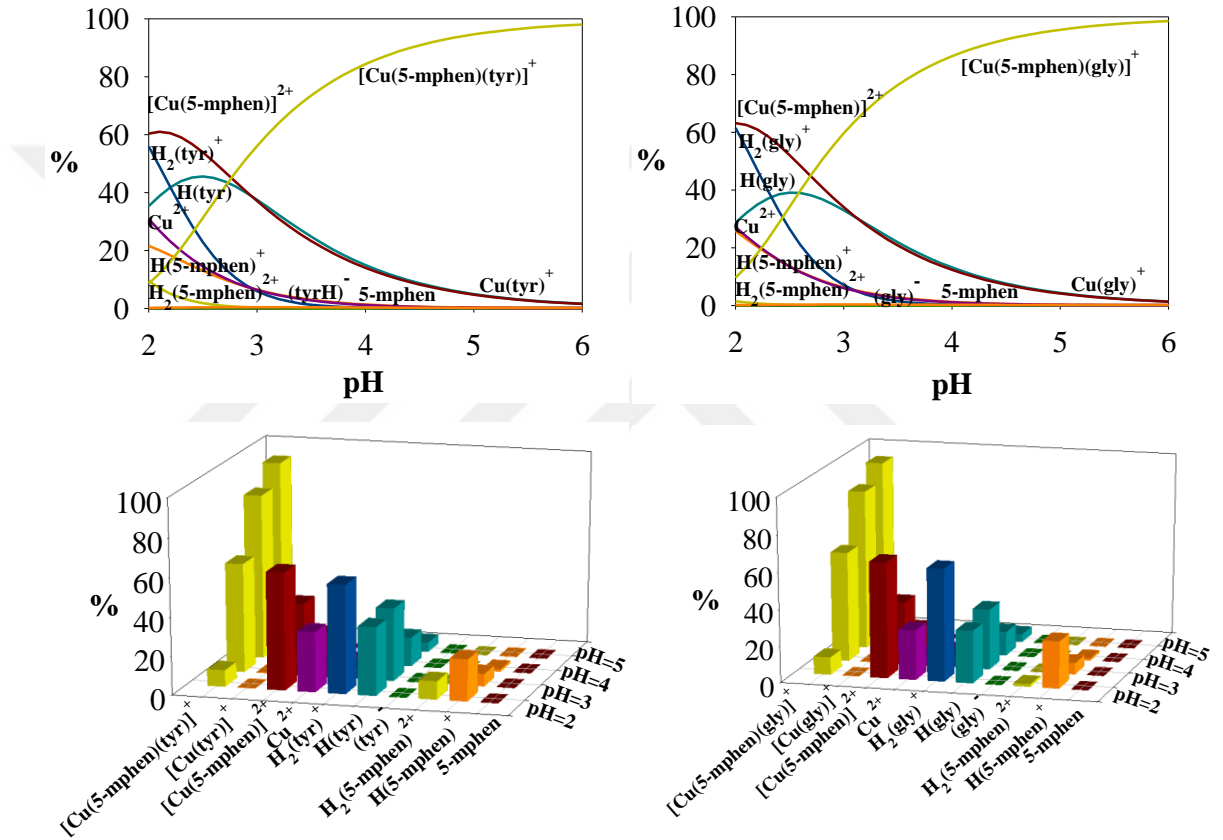
Potansiyometrik titrasyon verilerinden hesaplanan ligandların protonlanma sabitleri, ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabitleri, SPE bilgisayar programına uygulandı. Cu(II):fenantrolin türevi:anyonik ligant sistemlerinde oluşan türlerin dağılımını göstermek amacıyla, pH'a karşı türlerin %'si grafiğe geçirilerek dağılım diyagramları çizildi ve Şekil 4.3- Şekil 4.6'da gösterildi.



Şekil 4.3. pH'ın fonksiyonu olarak Cu(II):(4-mphen):(tyr) ve Cu(II):(4-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.3'te Cu(II):(4-mphen):(tyr) sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=2,0'de ortamda [Cu(4-mphen)]²⁺ kompleksinin %62 oranında ve [Cu(4-mphen)(tyr)]⁺ kompleksinin ise %10 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamdaki [Cu(4-mphen)]²⁺ kompleksinin yüzdesi azalırken, [Cu(4-mphen)(tyr)]⁺ kompleksinin yüzdesi artmaktadır. pH=4,0 civarında, ortamda [Cu(4-

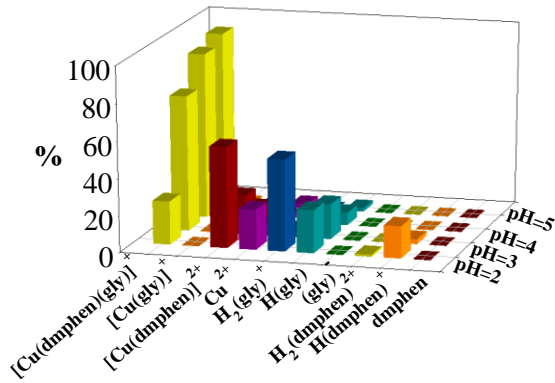
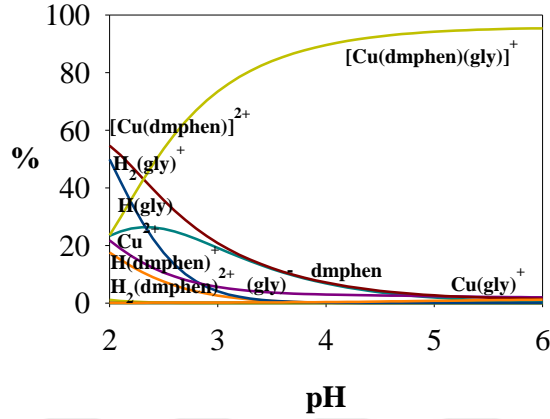
mphen)(tyr)]⁺ oranı %86'lara, pH=5,0-6,0 civarında ise %99'lara ulaşmaktadır. Şekil 4.3'te verilen Cu(II):(4-mphen):(gly) sistemi için çizilen dağılım diyagramında ise, pH=2,0'de ortamda [Cu(4-mphen)]²⁺ kompleksinin %59 oranında ve [Cu(4-mphen)(gly)]⁺ kompleksinin ise %12 oranında olduğu görülmektedir. pH'ın artmasıyla ortamda [Cu(4-mphen)(gly)]⁺ kompleksinin oranı artarak pH=4,0 civarında %90'lara ulaşmaktadır.



Şekil 4.4. pH'ın fonksiyonu olarak Cu(II):(5-mphen):(tyr) ve Cu(II):(5-mphen):(gly) sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

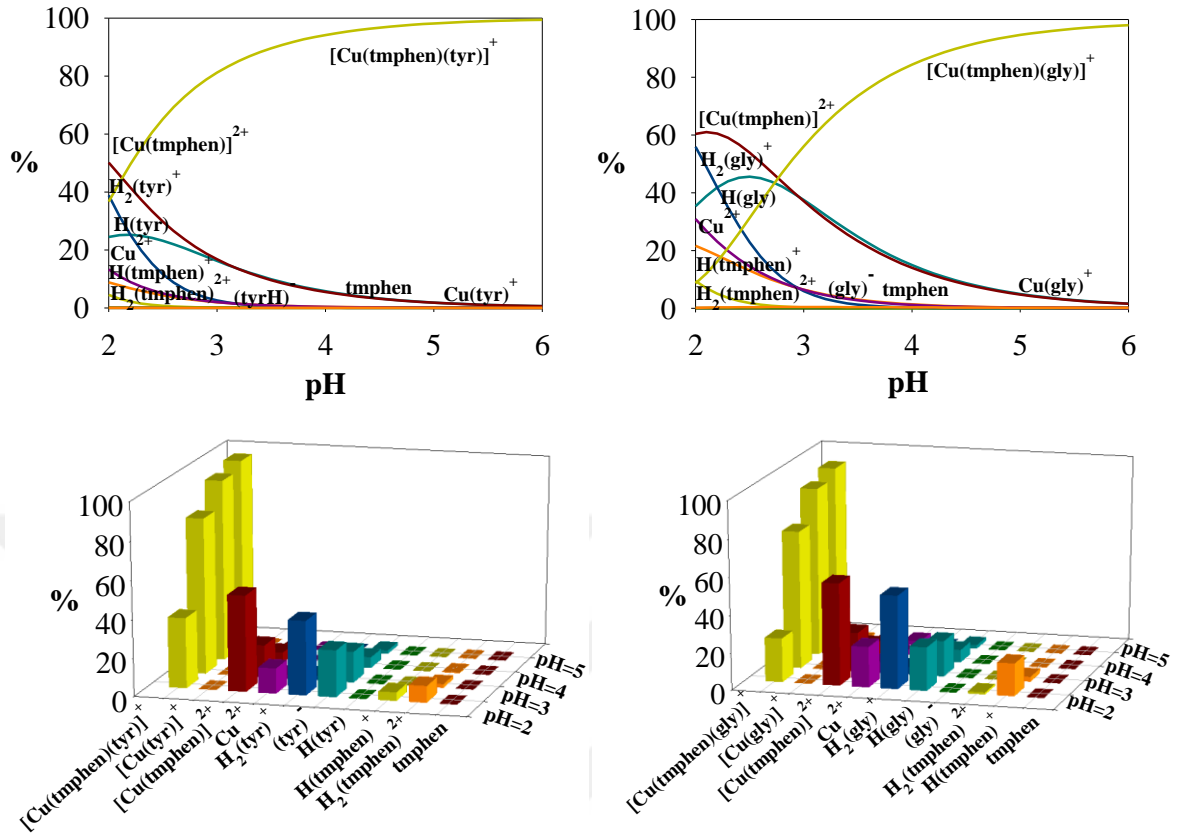
Şekil 4.4'te, Cu(II):(5-mphen):(tyr) sistemi için çizilen dağılım diyagramında; pH=2,0'de ortamda yaklaşık %60 oranında [Cu(5-mphen)]²⁺ kompleksinin, %9 oranında ise [Cu(5-mphen)(tyr)]⁺ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4,0 civarında ortamda [Cu(5-mphen)(tyr)]⁺ kompleksinin oranı %84'lere ve pH=5,0'ten sonra ise %95'lere ulaşmaktadır. Cu(II):(5-mphen):(gly) sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında ise; pH=2,0 civarında ortamda [Cu(5-mphen)]²⁺ kompleksi yaklaşık %63 oranında mevcut iken, [Cu(5-mphen)(gly)]⁺ kompleksinin %10 oranında

olduğu görülmektedir (Şekil 4.4). $[\text{Cu}(\text{5-mphen})(\text{gly})]^+$ kompleksinin oranı pH'ın artmasıyla artmakta ve pH=5,0'ten itibaren %95'lere ulaşmaktadır.



Şekil 4.5. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(dmphen):(gly) sistemine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.5'te Cu(II):(dmphen):(gly) sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında; pH=2,0'de ortamda yaklaşık olarak %54 oranında $[\text{Cu}(\text{dmphen})]^{2+}$ kompleksinin, %24 oranında ise $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4,0 civarında ortamda $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ kompleksinin oranı %90'lere ve pH=5,0'ten sonra ise %95'lere ulaşmaktadır.



Şekil 4.6. pH'nin fonksiyonu olarak Cu(II):(tmphen):(tyr) ve Cu(II):(tmphen):(gly) sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.6'da, Cu(II):(tmphen):(tyr) sistemi için çizilen dağılım diyagramında; pH=2,0'de ortamda yaklaşık %50 oranında [Cu(tmphen)]²⁺ kompleksinin, %36 oranında ise [Cu(tmphen)(Htyr)]⁺ kompleksinin olduğu görülmektedir. pH=4,0 civarında ortamda [Cu(tmphen)(Htyr)]⁺ kompleksinin oranı %94'lere ulaşmaktadır. Cu(II):(tmphen):(gly) sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında ise; pH=2,0 civarında ortamda [Cu(tmphen)]²⁺ kompleksi yaklaşık %54 oranında mevcut iken, [Cu(tmphen)(gly)]⁺ kompleksinin %23 oranında olduğu görülmektedir (Şekil 4.6). [Cu(tmphen)(gly)]⁺ kompleksinin oranı pH'nin artmasıyla artmakta ve %94'lere ulaşmaktadır.

4.2. Pd(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Basamak Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi

4.2.1. Fenantrolin Türevli ve Kloro Ligandlı Pd(II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması

4.2.1.1. Fiziksel Özellikler

Sentezlenen komplekslerin molekül kütlesi, elementel analiz ve % verim değerleri Çizelge 4.5'te verildi.

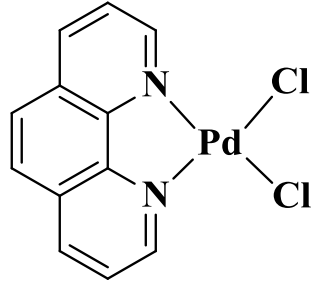
Çizelge 4.5. Komplekslerin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri

Kompleks	M_k (g mol⁻¹)	%C	%N	%H	% Verim
[Pd(phen)Cl ₂] C ₁₂ H ₈ PdN ₂ Cl ₂	357,6	39,6 (40,3)	7,9 (7,8)	2,4 (2,3)	94
[Pd(4-mphen)Cl ₂] C ₁₃ H ₁₀ PdN ₂ Cl ₂	371,6	41,6 (42,0)	7,8 (7,5)	2,8 (2,7)	98
[Pd(5-mphen)Cl ₂] C ₁₃ H ₁₀ PdN ₂ Cl ₂	371,6	41,6 (41,7)	7,9 (7,8)	2,8 (2,9)	92
[Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O C ₁₄ H ₁₆ PdN ₂ O ₂ Cl ₂	421,7	40,2 (39,9)	6,8 (6,7)	3,6 (3,4)	82
[Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O C ₁₆ H ₁₈ PdN ₂ OCl ₂	431,7	40,8 (40,4)	6,6 (6,5)	3,9 (3,9)	88

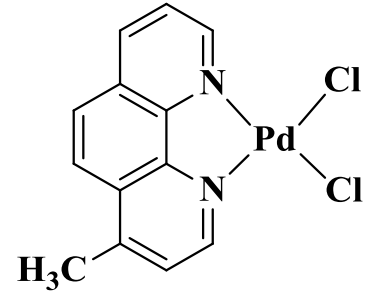
* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

Sentezlenen fenantrolin türevli ve kloro ligandı Pd(II) kompleksleri Çizelge 4.5'te verildiği gibi yüksek verimle elde edildi. Toplam beş adet fenantrolin türevli ve kloro ligandı Pd(II) kompleksi sentezlendi. [Pd(phen)Cl₂], [Pd(4-mphen)Cl₂], [Pd(5-mphen)Cl₂], [Pd(dmphen)Cl₂]2H₂O ve [Pd(tmphen)Cl₂]H₂O komplekslerinin olası yapıları elementel analiz, IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR yöntemleri kullanılarak önerildi. Komplekslerin olası molekül yapıları Şekil 4.7'de verildi.

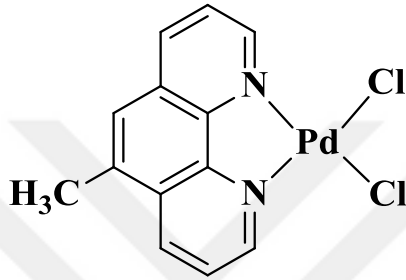
a)



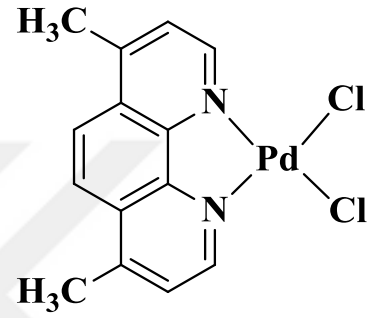
b)



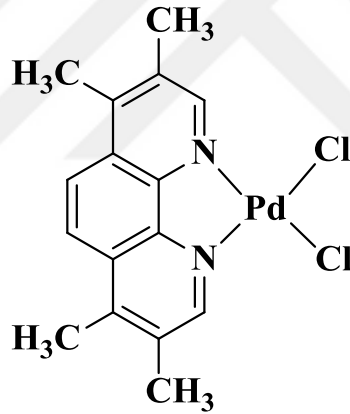
c)



d)



e)



Şekil 4.7. a) $[Pd(phen)Cl_2]$, b) $[Pd(4-mphen)Cl_2]$, c) $[Pd(5-mphen)Cl_2]$, d) $[Pd(dmphen)Cl_2] \cdot 2H_2O$ ve e) $[Pd(tmphen)Cl_2] \cdot H_2O$ komplekslerinin olası molekül yapıları

4.2.1.2. IR Çalışmaları

Fenantrolin türevli (phen, 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen) ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin orta ve uzak IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar belirlendi ve komplekslerin yapılarıyla IR spektrumları arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Komplekslerin orta ve uzak IR spektrumları (Şekil 4.8-Şekil 4.12) ve spektrumlardan elde edilen önemli gerilme ve eğilme titreşimlerine ait frekans değerleri ise (Çizelge 4.6)'de verildi.

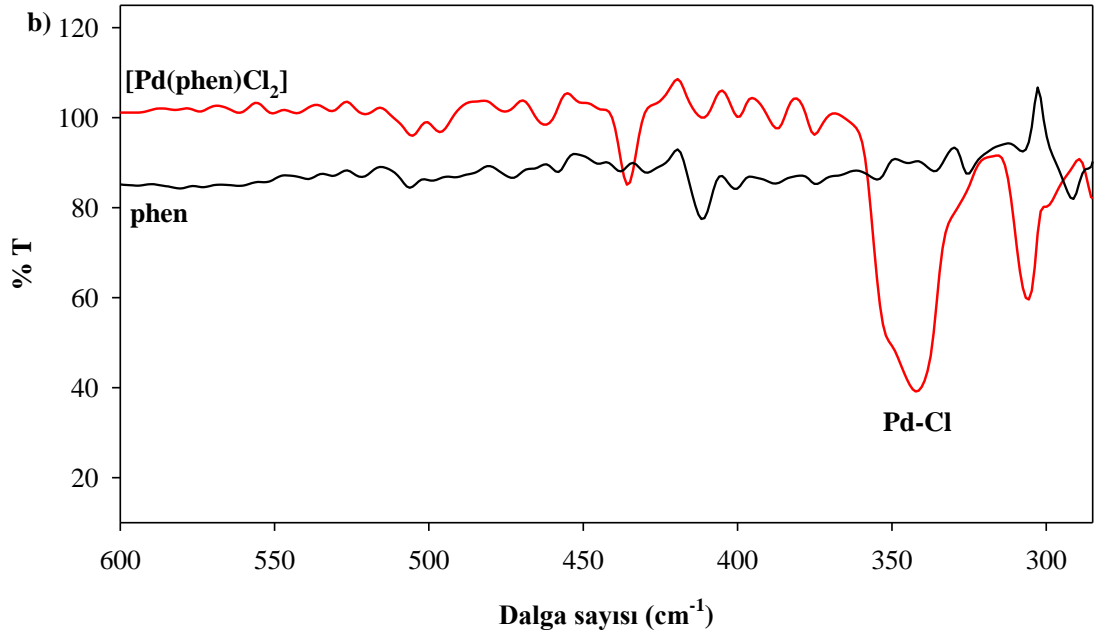
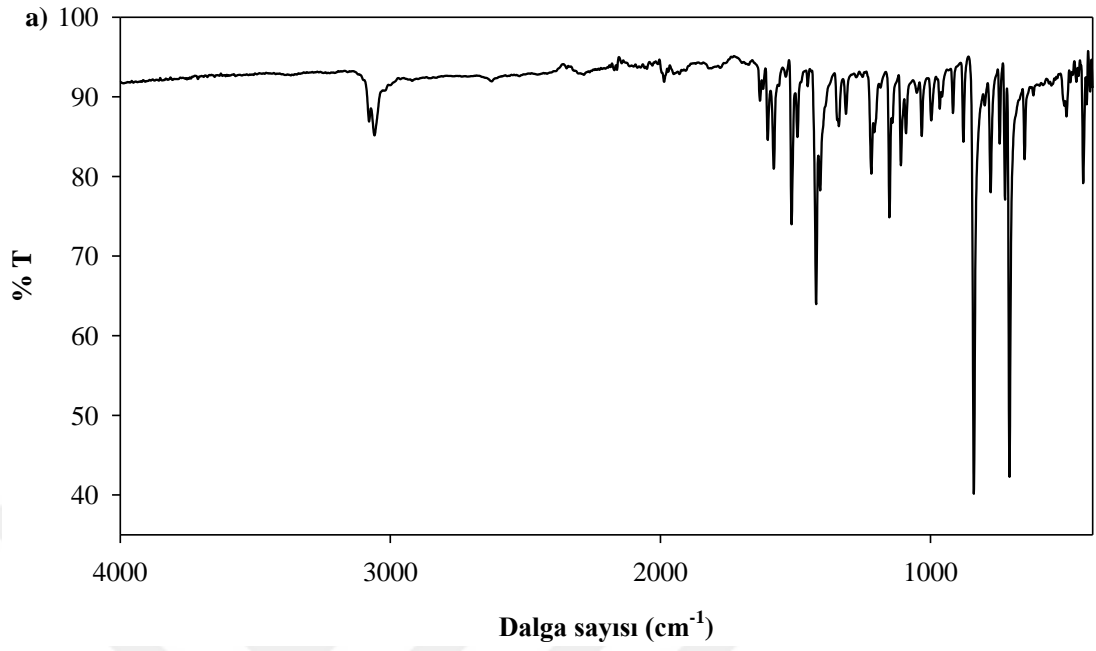
Çizelge 4.6. Sentezlenen fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli)

Kompleks	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{CH})$	$\nu(\text{Pd}-\text{N})$	$\nu(\text{Pd}-\text{Cl})$
[Pd(phen)Cl ₂]	-	1619k	1423k	839k 707k	434k	342y
[Pd(4-mphen)Cl ₂]	-	1602k	1428k	833k 710k	472k	334y
[Pd(5-mphen)Cl ₂]	-	1627k	1419k	821k 716k	436k	351y 343y
[Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O	3600- 3450y	1622k	1419k	843k 711k	479k	335y
[Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O	3600- 3400y	1620k	1426k	815k 714k	475k	340y

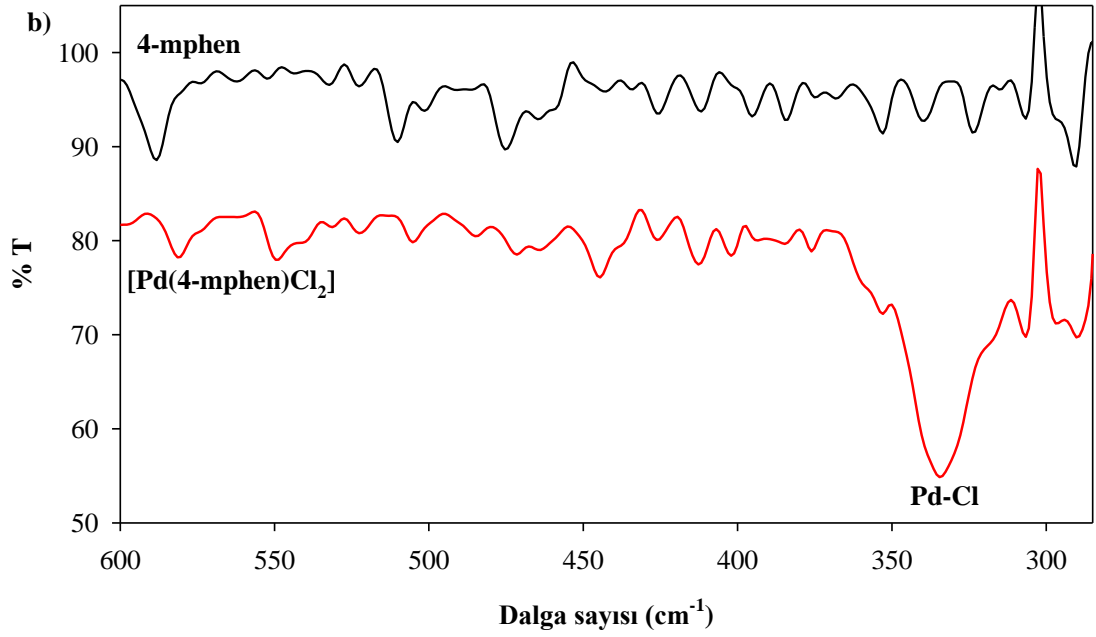
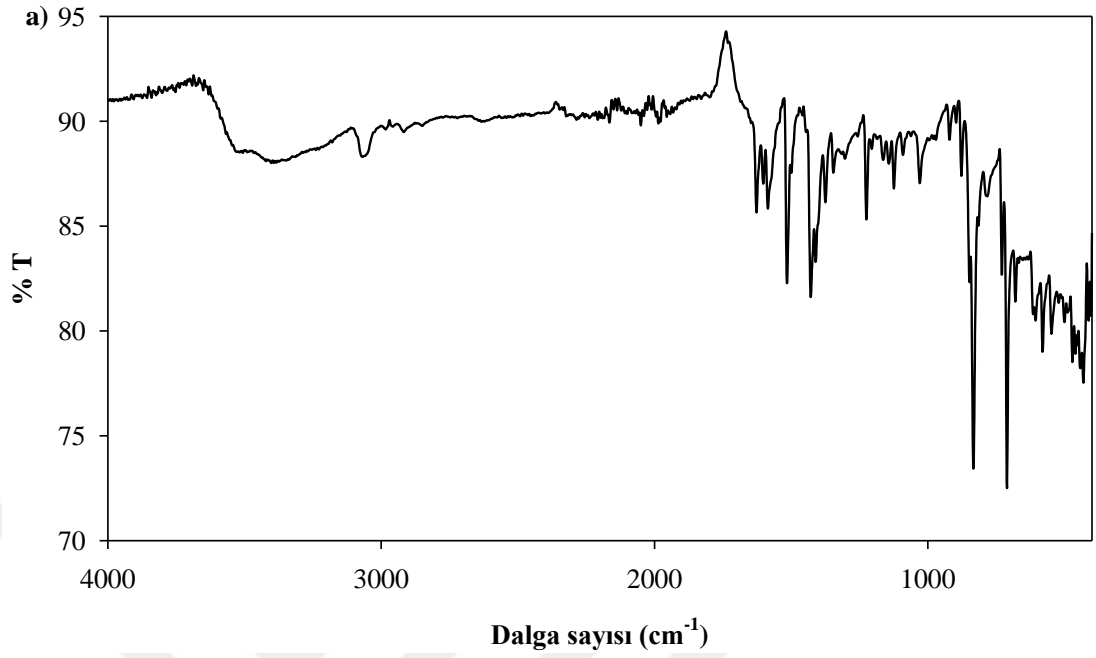
Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin orta IR spektrumları incelendiğinde, [Pd(dmphen)Cl₂]2H₂O ve [Pd(tmphen)Cl₂]H₂O komplekslerinde 3600-3400 cm⁻¹ aralığında gözlenen yayvan pik, komplekslerin yapılarında yer alan suyun O-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Sentezlenen komplekslerde ~3100-2900 cm⁻¹'de gözlenen piklerin fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik C-H gerilme titreşimlerine ait olduğu görüldü. Komplekslerde 1620 ve 1410 cm⁻¹ aralığında gözlenen piklerin fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerine ait olduğu değerlendirildi. Ayrıca, ~850 cm⁻¹ ve 705 cm⁻¹ de gözlenen piklerin ise fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik C-H düzlem içi eğilme titreşimi ve aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimlerini gösterdiği bulundu. Sentezlenen Pd(II) komplekslerinde 430-480 cm⁻¹ aralığında gözlenen pikler Pd-N gerilme titreşimlerini göstermekte olup komplekslerin yapılarında Pd-N bağlarının olduğunu doğrulamaktadır.

Şekil 4.8-Şekil 4.12’de verilen tek başına fenantrolin türevlerinin (phen, 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen) uzak IR spektrumları ve bu ligandların Pd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerinin uzak IR spektrumları ile karşılaştırıldığında, tek başına ligandan farklı pikler gözlenmiştir. [Pd(phen)Cl₂] kompleksinin uzak IR spektrumundaki 342 cm⁻¹’deki pik, [Pd(4-mphen)Cl₂] kompleksinin uzak IR spektrumundaki 334 cm⁻¹’deki pik, [Pd(5-mphen)Cl₂] kompleksinin uzak IR spektrumundaki 351 ve 343 cm⁻¹’deki pikler, [Pd(dmphen)Cl₂]2H₂O kompleksinin uzak IR spektrumundaki 335 cm⁻¹’deki pik ve [Pd(tmphen)Cl₂]H₂O kompleksinin uzak IR spektrumundaki 340 cm⁻¹’deki pik tek başına ligandların uzak IR spektrumlarında gözlenmemiştir. Komplekslerde gözlenen bu pikler Pd-Cl bağ gerilme titreşimlerini göstermektedir. Literatür kapsamlı bir şekilde incelendiğinde, Pd-Cl bağ gerilme titreşimlerinin 342-306 cm⁻¹’de olduğu görülmüştür (Nakamoto 1997). Sentezlenen komplekslerin uzak IR spektrumlarından elde edilen veriler komplekslerin yapılarında Pd-Cl bağlarının olduğu doğrulamaktadır.

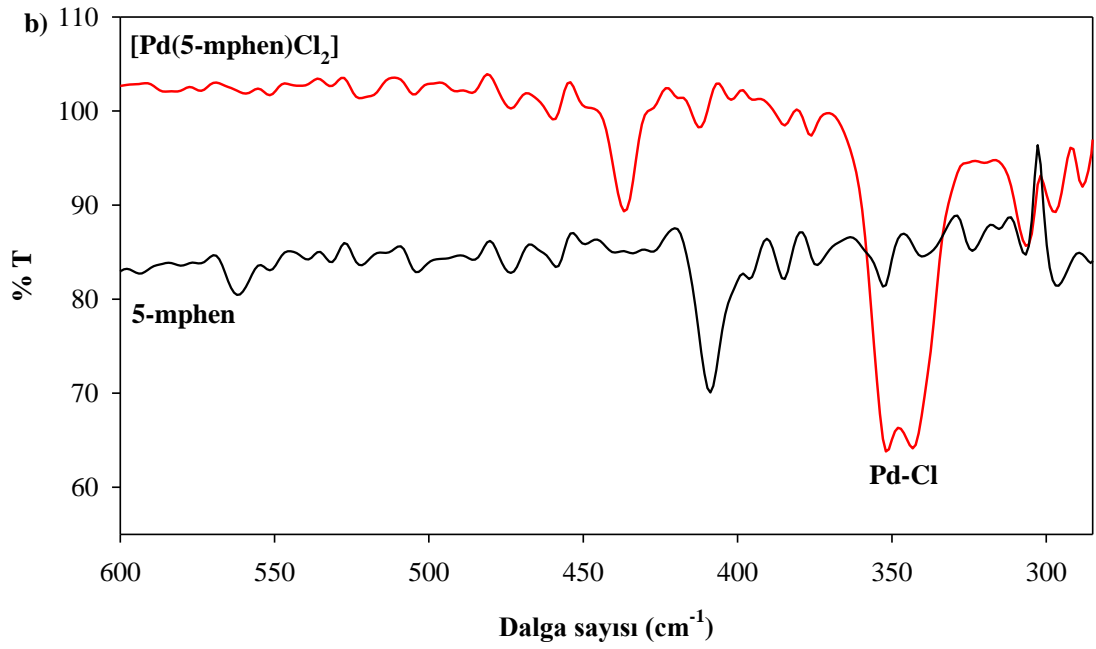
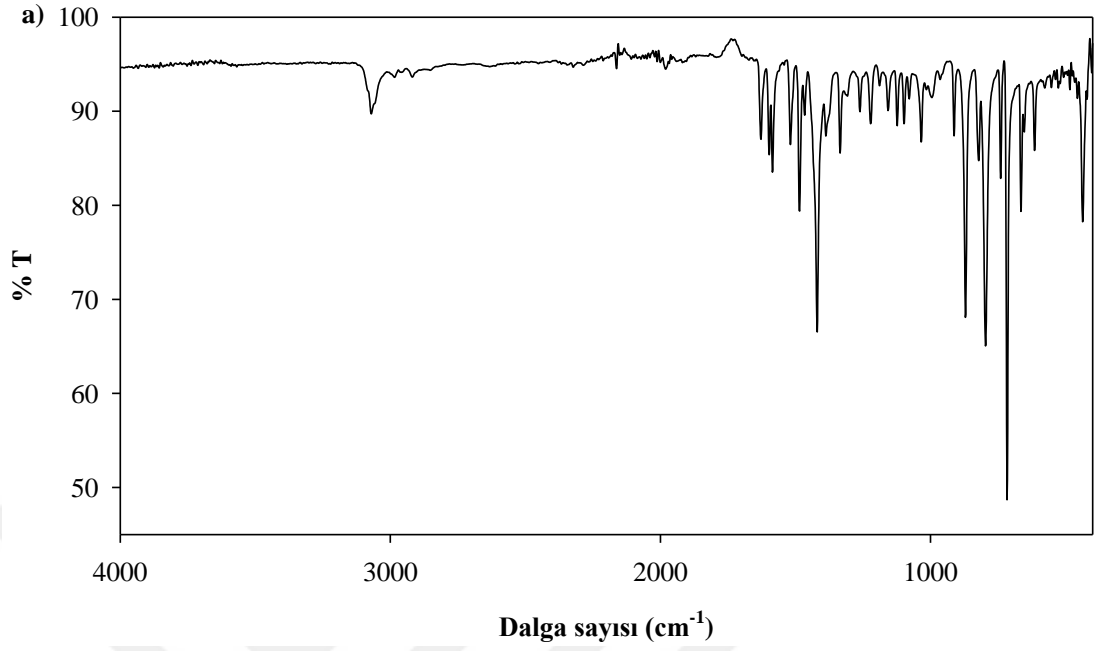
Şekil 4.8-Şekil 4.12’de verilen tek başına fenantrolin türevlerinin uzak IR spektrumları ve bu ligandların Pd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin uzak IR spektrumları detaylı bir şekilde değerlendirildiğinde, bant şiddetlerinde önemli değişimler ve frekanslarda kaymalar gözlenmiştir. Tek başına fenantrolin türevinin Pd(II) metal iyonuna bağlanması sonucu, meydana gelen kovalent bağ uzunlukları ve buna bağlı olarak titreşim hareketlerinin değişmesi frekansta kaymalara neden olmuştur.



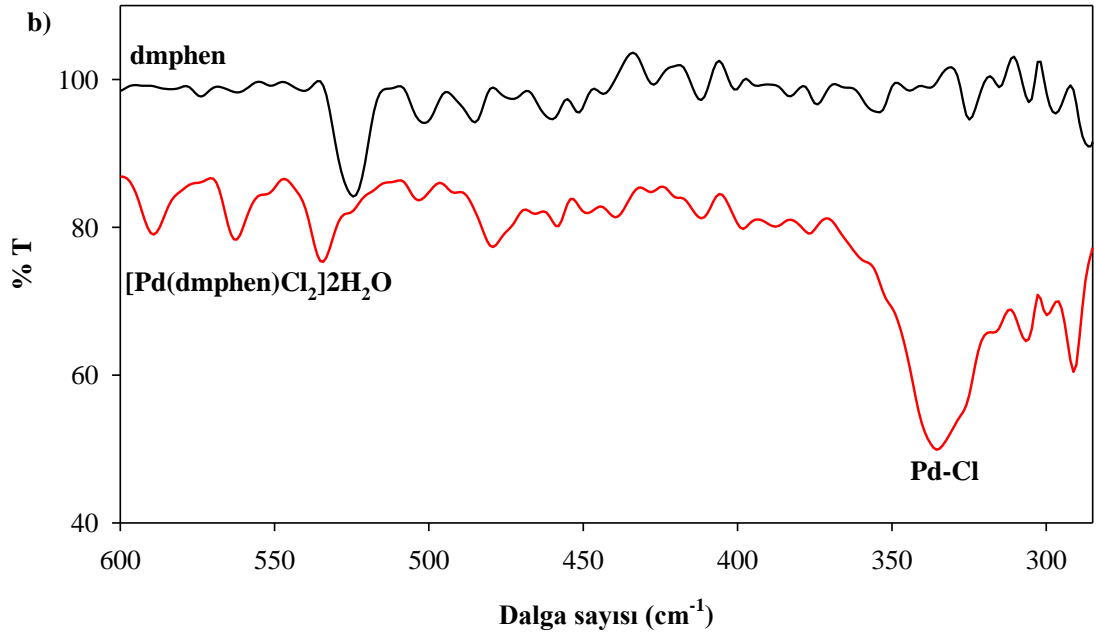
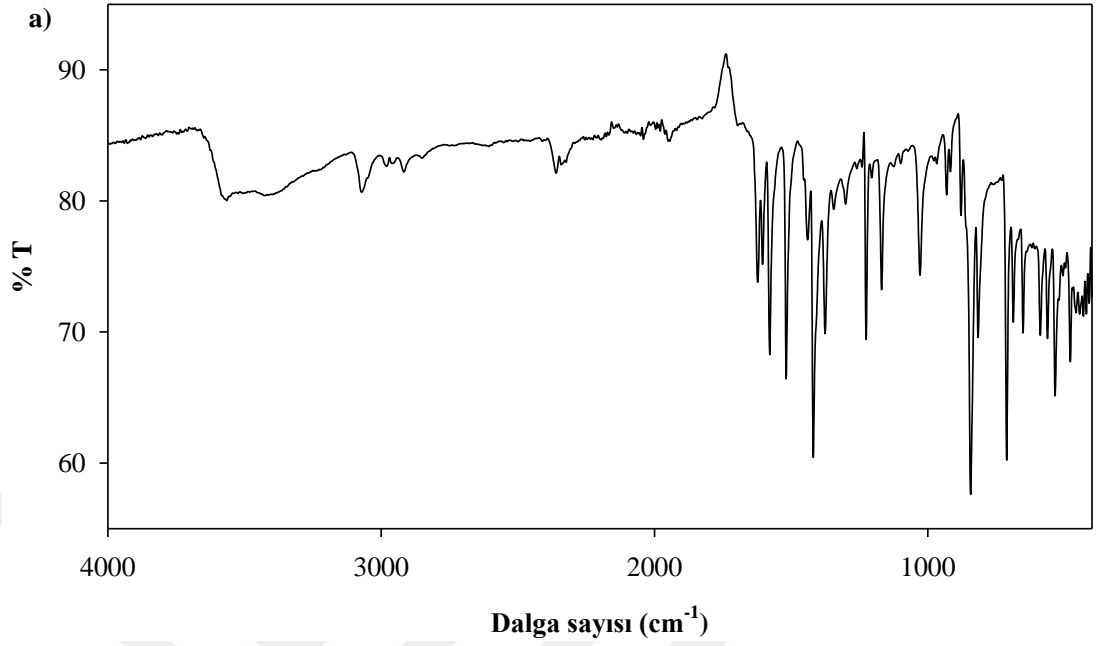
Şekil 4.8. [Pd(phen)Cl₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR 4000-400 cm⁻¹ b) Uzak IR 600-200 cm⁻¹}



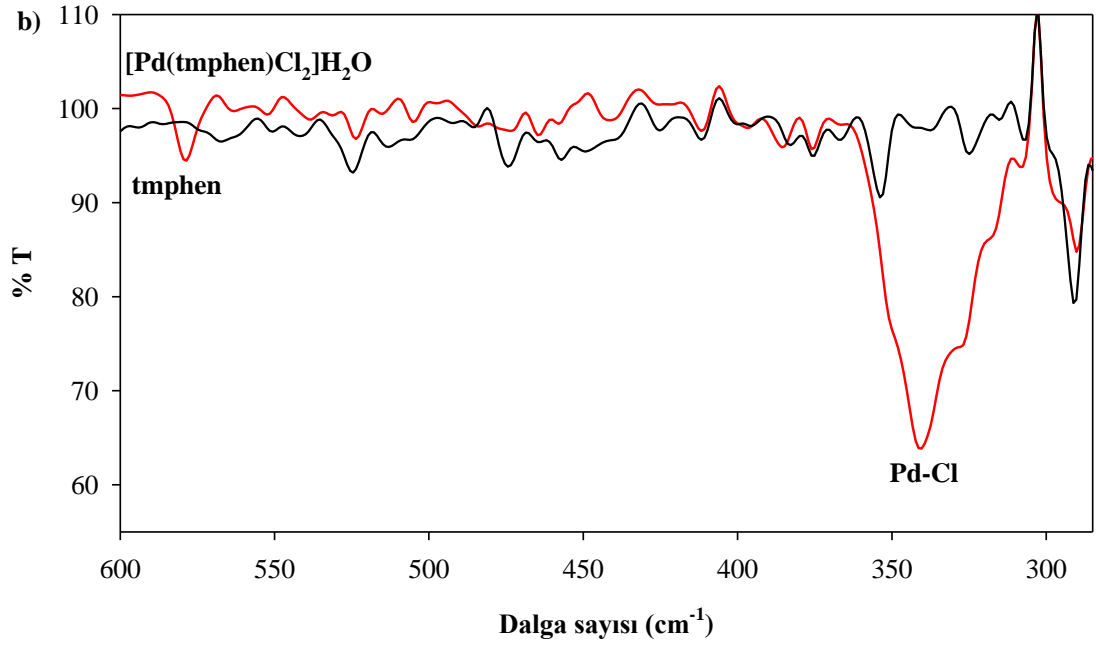
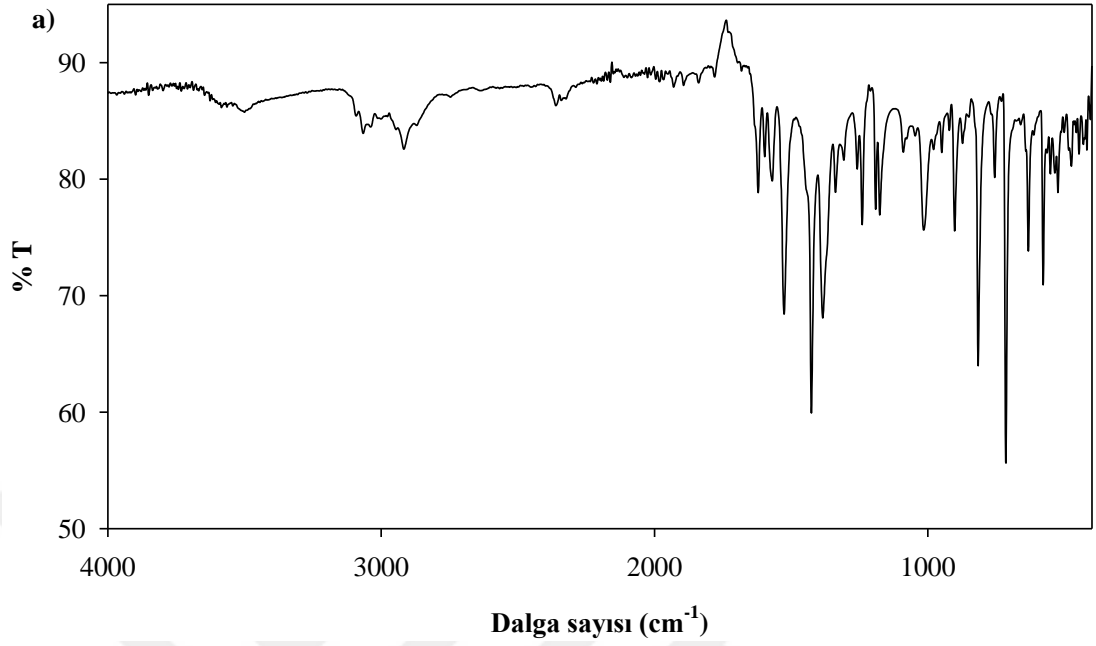
Şekil 4.9. [Pd(4-mphen)Cl₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm⁻¹)}



Şekil 4.10. [Pd(5-mphen)Cl₂] kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm⁻¹)
b) Uzak IR (600-200 cm⁻¹)}



Şekil 4.11. [Pd(dmphen)Cl₂]·2H₂O kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm⁻¹)}



Şekil 4.12. [Pd(tmphen)Cl₂]H₂O kompleksinin IR spektrumu {a) orta IR (4000-400 cm⁻¹) b) Uzak IR (600-200 cm⁻¹)}

4.2.1.3. ¹H NMR Çalışmaları

Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumları Şekil 4.13-Şekil 4.17’de ve spektrumlardan elde edilen veriler Çizelge 4.7’de verildi. Fenantrolin türevlerinin açık yapıları ve fenantrolin halkasında yer alan karbon atomuna bağlı olan protonların numaralandırılması ¹H NMR spektrumları ile birlikte gösterildi.

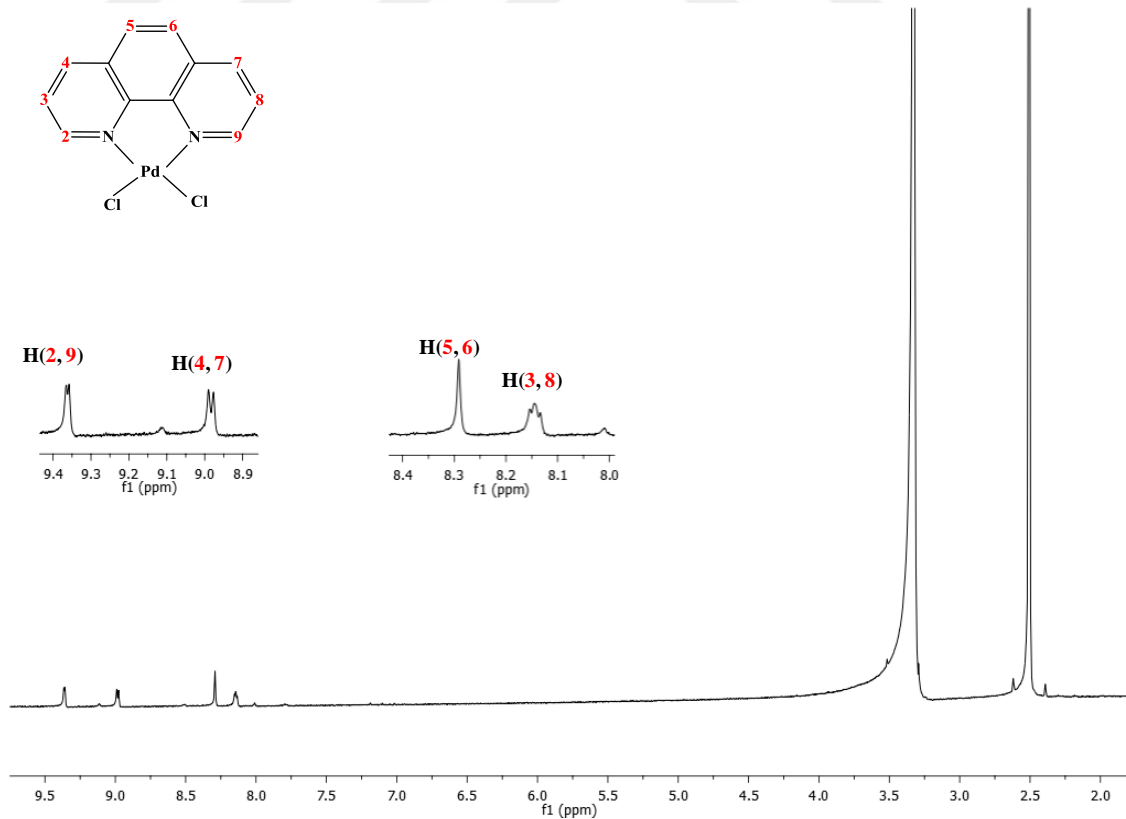
[Pd(phen)Cl₂] kompleksinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, tek başına phen ligandının ¹H NMR spektrumunda gözlenen dört farklı adet sinyalin {H(2,9), H(3,8), H(4,7) ve H(5,6)} daha yüksek frekansa kaydığı gözlemlendi. Şekil 4.13 ve Çizelge 4.7’de verildiği gibi phen ligandının 7,76-9,10 ppm aralığında gözlenen aromatik C-H protonlarının kompleksleşme sonucu 8,15-9,36 ppm aralığında daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi.

[Pd(4-mphen)Cl₂] ve [Pd(5-mphen)Cl₂] komplekslerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, tek başına 4-mphen ve 5-mphen ligandlarının ¹H NMR spektrumlarında gözlenen yedi farklı adet sinyalin {4-mphen için H(2), H(3), H(5), H(6), H(7), H(8) ve H(9); 5-mphen için H(2), H(3), H(4), H(6), H(7), H(8) ve H(9)} daha yüksek frekansa kaydığı gözlemlendi. Şekil 4.14- Şekil 4.15 ve Çizelge 4.7’de verildiği gibi 4-mphen ve 5-mphen ligandlarının aromatik C-H protonlarının Pd(II) iyonu ile kompleks oluşturması sonucu daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi (Çizelge 4.7). Tek başına 4-mphen ve 5-mphen ligandlarının ¹H NMR spektrumunda sırasıyla 2,79 ve 2,72 ppm de gözlenen singlet pik, metil grubuna ait protonları temsil etmektedir. [Pd(4-mphen)Cl₂] ve [Pd(5-mphen)Cl₂] komplekslerinin ¹H NMR spektrumunda metil grubuna ait bu pikin sırasıyla 2,92 ve 2,85 ppm değeri ile daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi (singlet 3H, -CH₃).

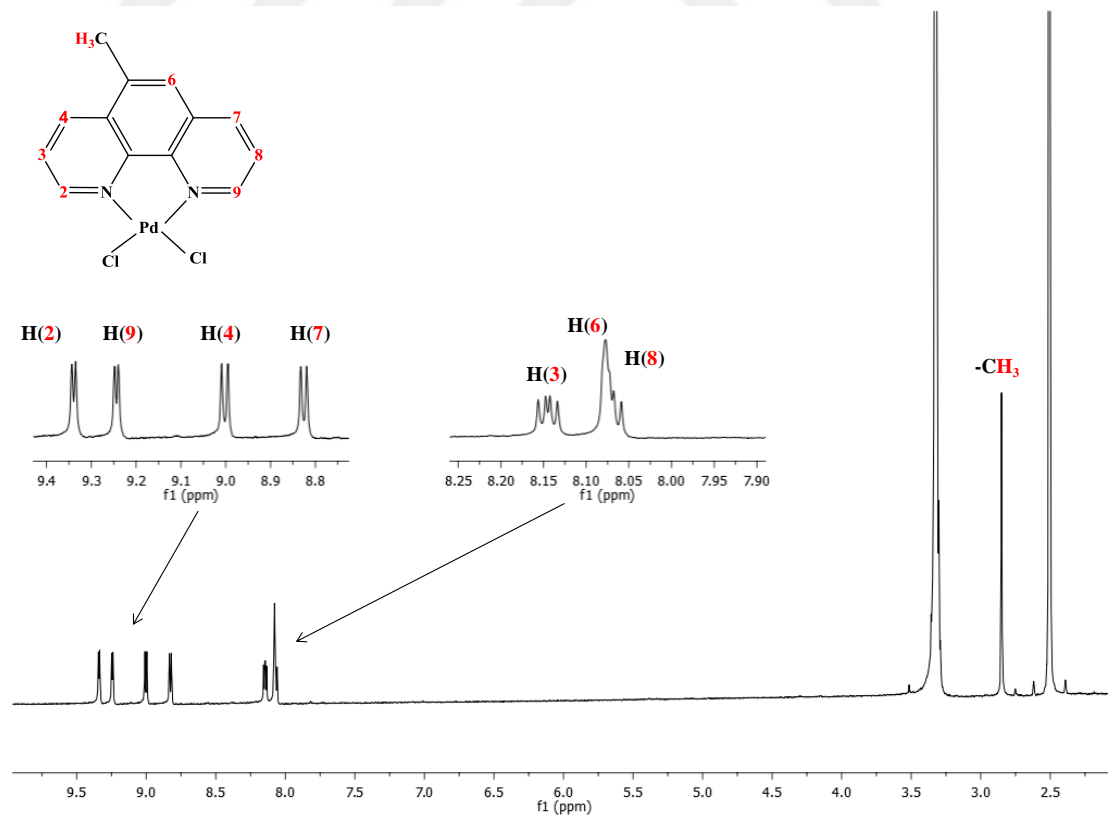
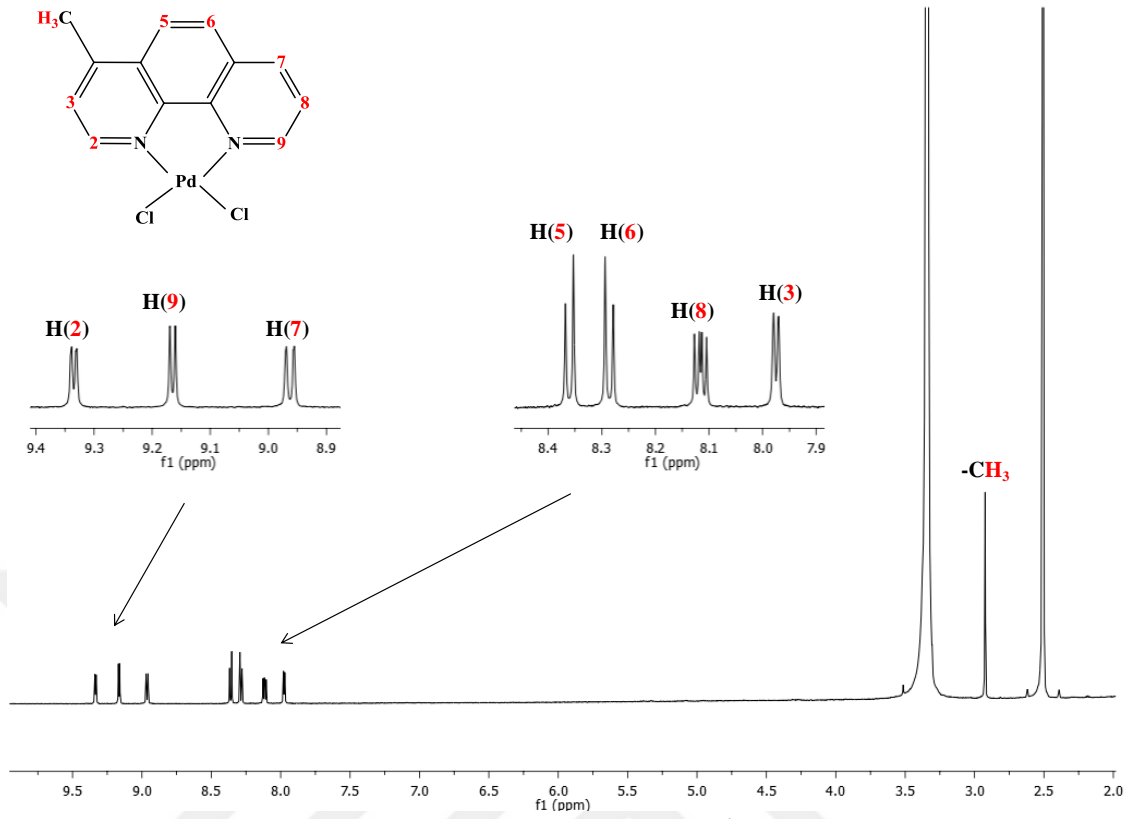
[Pd(dmphen)Cl₂]2H₂O kompleksinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, üç farklı sinyal {H(2,9), H(3,8), H(5,6)} gözlemlendi (Şekil 4.16). Çizelge 4.7’de verildiği gibi dmphen ligandının 7,60-8,94 ppm aralığında gözlenen aromatik C-H protonlarının Pd(II) iyonu ile kompleks oluşturması sonucu 7,98-9,20 ppm aralığında daha yüksek

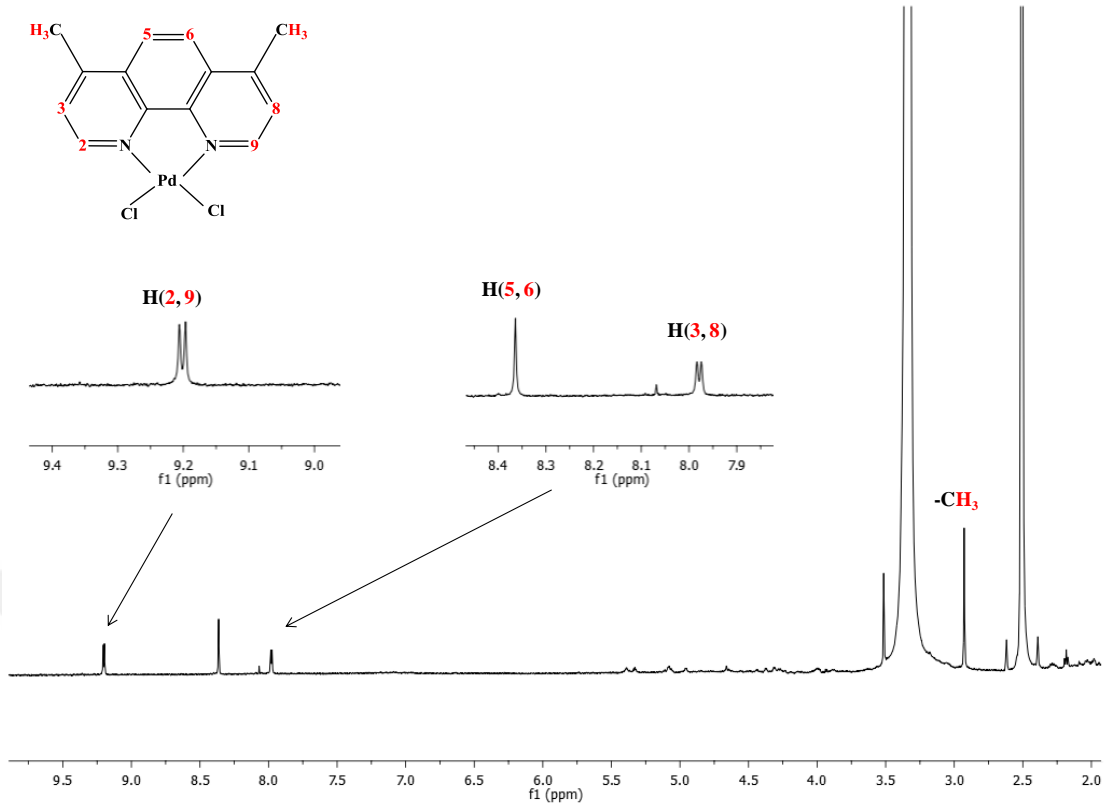
alana kaydığı belirlendi. Tek başına dmphen ligandının ^1H NMR spektrumunda 2,78 ppm de gözlenen singlet pik, metil grubuna ait protonları temsil etmektedir. $[\text{Pd}(\text{dmphen})\text{Cl}_2]2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ^1H NMR spektrumunda metil grubuna ait bu pikin 2,93 ppm değeri ile daha yüksek alana kaydığı gözlendi (singlet 6H, $-\text{CH}_3$).

$[\text{Pd}(\text{tmphen})\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, tek başına dmphen ligandının ^1H NMR spektrumlarında gözlenen iki adet sinyalin $\{\text{H}(2,9)$ ve $\text{H}(5,6)\}$ daha yüksek frekansa kaydığı gözlendi (Şekil 4.17). Çizelge 4.7’de verildiği gibi tmphen ligandının 8,19-8,85 ppm aralığında gözlenen aromatik C-H protonlarının Pd(II) iyonu ile kompleks oluşturması sonucu 8,32-9,03 ppm aralığında daha yüksek alana kaydığı belirlendi. Tek başına tmphen ligandının ^1H NMR spektrumunda 2,68 ppm de gözlenen singlet pik, metil grubuna ait protonları temsil etmektedir. $[\text{Pd}(\text{tmphen})\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ^1H NMR spektrumunda metil grubuna ait bu pikin iki adet singlet 2,81 ve 2,61 ppm değerleri ile daha yüksek alana kaydığı gözlendi (singlet 12H, $-\text{CH}_3$).

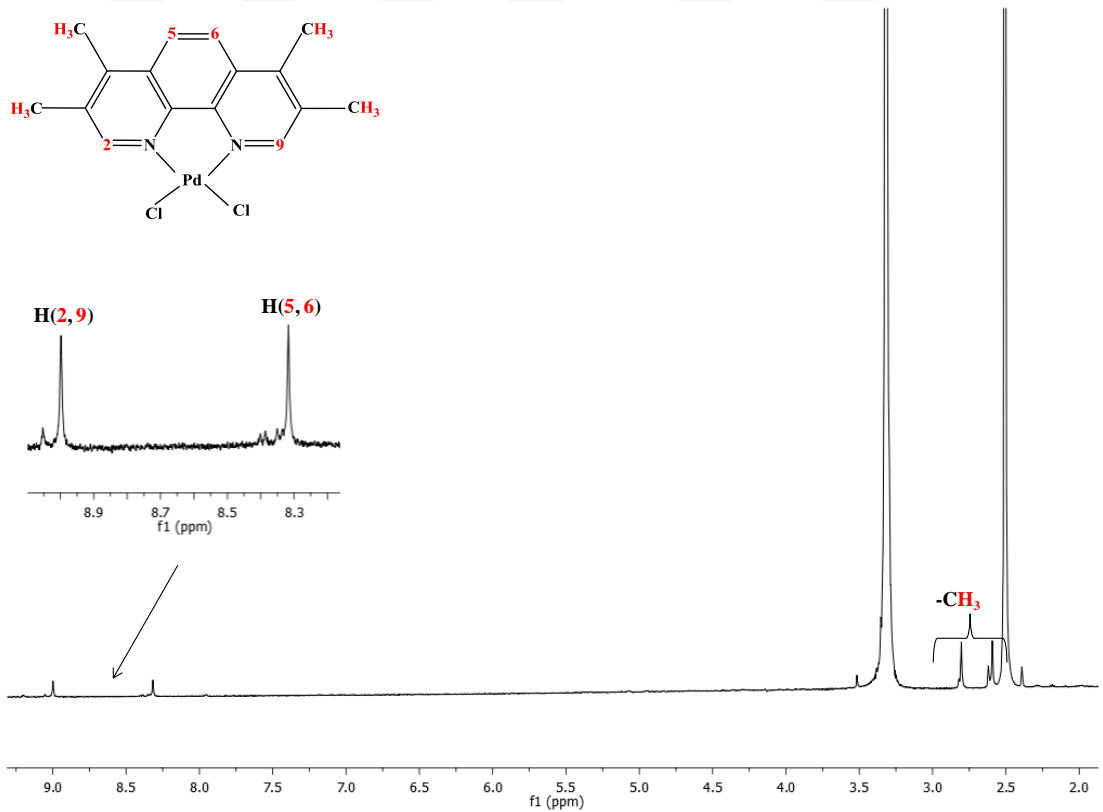


Şekil 4.13. $[\text{Pd}(\text{phen})\text{Cl}_2]$ kompleksinin ^1H NMR spektrumu





Şekil 4.16. $[Pd(dmphen)Cl_2] \cdot 2H_2O$ kompleksinin 1H NMR spektrumu



Şekil 4.17. $[Pd(tmphen)Cl_2] \cdot H_2O$ kompleksinin 1H NMR spektrumu

Çizelge 4.7. Fenantrolin türevleri ve bu ligandların Pd(II) komplekslerinin DMSO-*d*₆ içerisinde ¹H NMR kimyasal kayma değerleri (Δδ)

Ligant ve Kompleks	H(2)	H(9)	H(4)	H(7)	H(5)	H(6)	H(3)	H(8)	-CH ₃
phen	9,10		8,48		7,98		7,76		-
[Pd(phen)Cl ₂]	9,36 (+0,26)		8,98 (+0,50)		8,29 (+0,31)		8,15 (+0,17)		-
4-mphen	9,10	8,95	-	8,49	8,15	8,05	7,62	7,76	2,79
[Pd(4-mphen)Cl ₂]	9,33 (+0,23)	9,16 (+0,21)	-	8,96 (+0,47)	8,36 (+0,21)	8,29 (+0,24)	7,98 (+0,36)	8,12 (+0,36)	2,92 (+0,13)
5-mphen	9,11	9,03	8,53	8,36	-	7,78	7,79	7,72	2,72
[Pd(5-mphen)Cl ₂]	9,34 (+0,23)	9,24 (+0,21)	9,00 (+0,47)	8,83 (+0,47)	-	8,08 (+0,30)	8,14 (+0,35)	8,08 (+0,36)	2,85 (+0,13)
dmphen	8,94		-		8,15		7,60		2,78
[Pd(dmphen)Cl ₂]2H ₂ O	9,20 (+0,26)		-		8,36 (+0,21)		7,98 (+0,38)		2,93 (+0,15)
tmphen	8,85		-		8,19		-		2,68
[Pd(tmphen)Cl ₂]H ₂ O	9,03 (+0,18)		-		8,32 (+0,13)		-		2,81; 2,61 (+0,13; +0,07)

4.2.1.4. ¹³C NMR Çalışmaları

Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumları Şekil 4.18-Şekil 4.22’de verildi. Fenantrolin türevlerinin açık yapıları ve fenantrolin halkasında yer alan karbon atomlarının numaralandırılması ¹H NMR spektrumları ile birlikte gösterildi.

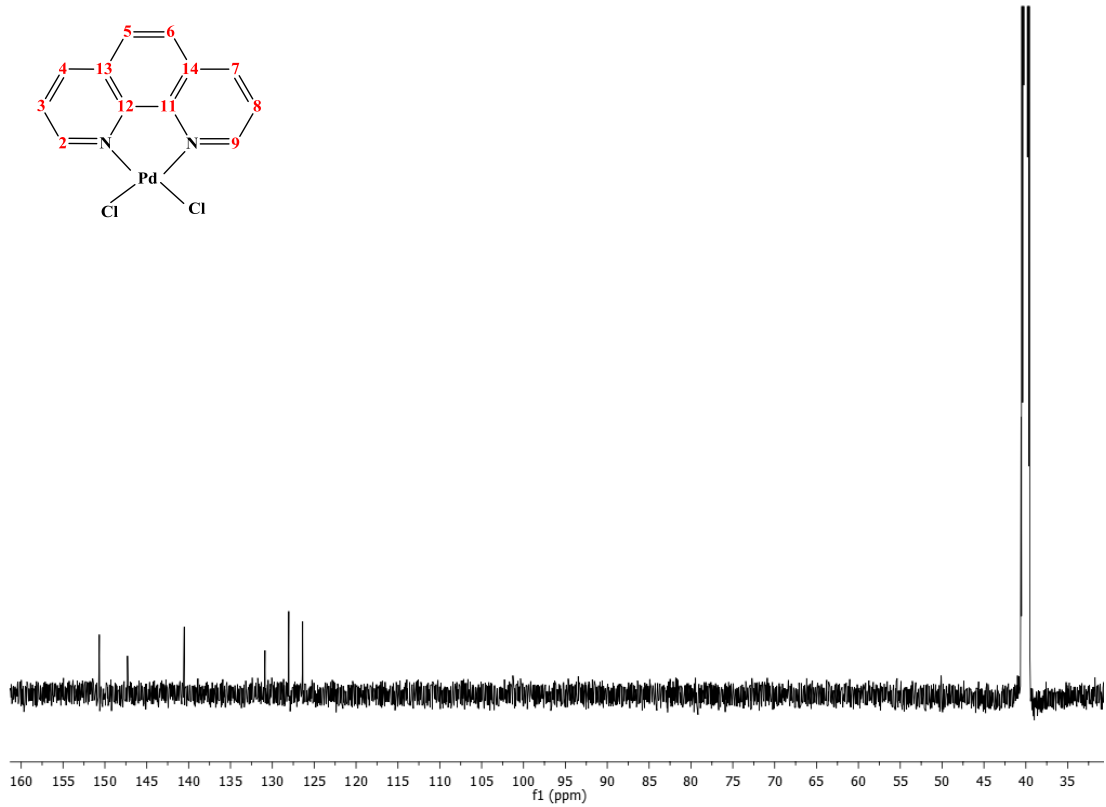
Phen ligandında aromatik halkada yer alan (C2)-C(9), (C3)-C(8), (C4)-C(7), (C5)-C(6), (C11)-C(12) ve (C13)-C(14) karbon atomları birbiri ile eşdeğerdir. Phen ligandının ¹³C NMR spektrumlarında 150,4-123,8 ppm frekans aralığında toplam 6 farklı karbon sinyali gözlemlendi. [Pd(phen)Cl₂] kompleksinde ise, aromatik halkada yer alan eş değer karbonları 150,7-126,4 ppm kimyasal kayma aralığında gözlemlendi. ¹³C NMR spektrumundaki kimyasal kaymalar [Pd(phen)Cl₂] kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.7a).

4-mphen ve 5-mphen ligandlarının ¹³C NMR spektrumlarında sırası ile 150,4-123,3 ppm ve 149,9-123,6 ppm aralığında 12 farklı karbon, sırası ile 19,1 ve 19,2 ppm’de 1’er tane de metil karbonu olmak üzere toplam 13 adet karbon sinyali gözlemlendi. [Pd(4-mphen)Cl₂] ve [Pd(5-mphen)Cl₂] komplekslerinde ise, aromatik halkada yer alan karbonlar sırası ile 150,3-126,6 ve 150,7-125,1 ppm kimyasal kayma aralığında gözlemlendi. 4-mphen ve 5-mphen ligandlarında metil gruplarına ait sinyaller sırası ile 19,2 ve 18,7 ppm değerindedir. ¹³C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar [Pd(4-mphen)Cl₂] ve [Pd(5-mphen)Cl₂] komplekslerin yapılarının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.7b ve Şekil 4.7c).

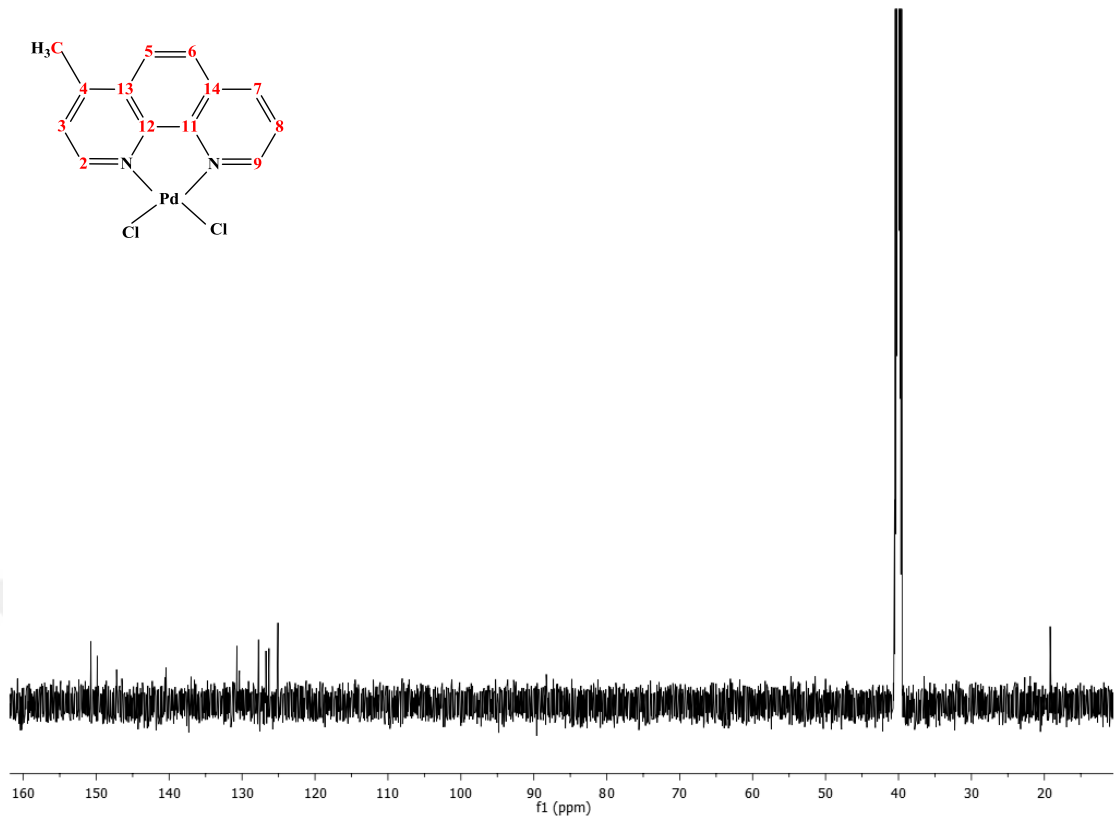
Dmphen ligandında aromatik halkada yer alan (C2)-C(9), (C3)-C(8), (C4)-C(7), (C5)-C(6), (C11)-C(12) ve (C13)-C(14) karbon atomları birbiri ile eşdeğerdir. Dmphen ligandının ¹³C NMR spektrumlarında 149,9-122,9 ppm kimyasal kayma aralığında 6 farklı karbon sinyali ve 18,9 ppm’de metil karbonu sinyali gözlemlendi. [Pd(dmphen)Cl₂].2H₂O kompleksinde ise, aromatik halkada yer alan eş değer karbonlar 152,9-121,8 ppm kimyasal kayma aralığında gözlemlendi. Metil karbonu sinyalleri ise 19,3 ve 29,3 ppm’de ortaya çıkmıştır. ¹³C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar

[Pd(dmpen)Cl₂]2H₂O kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.7d).

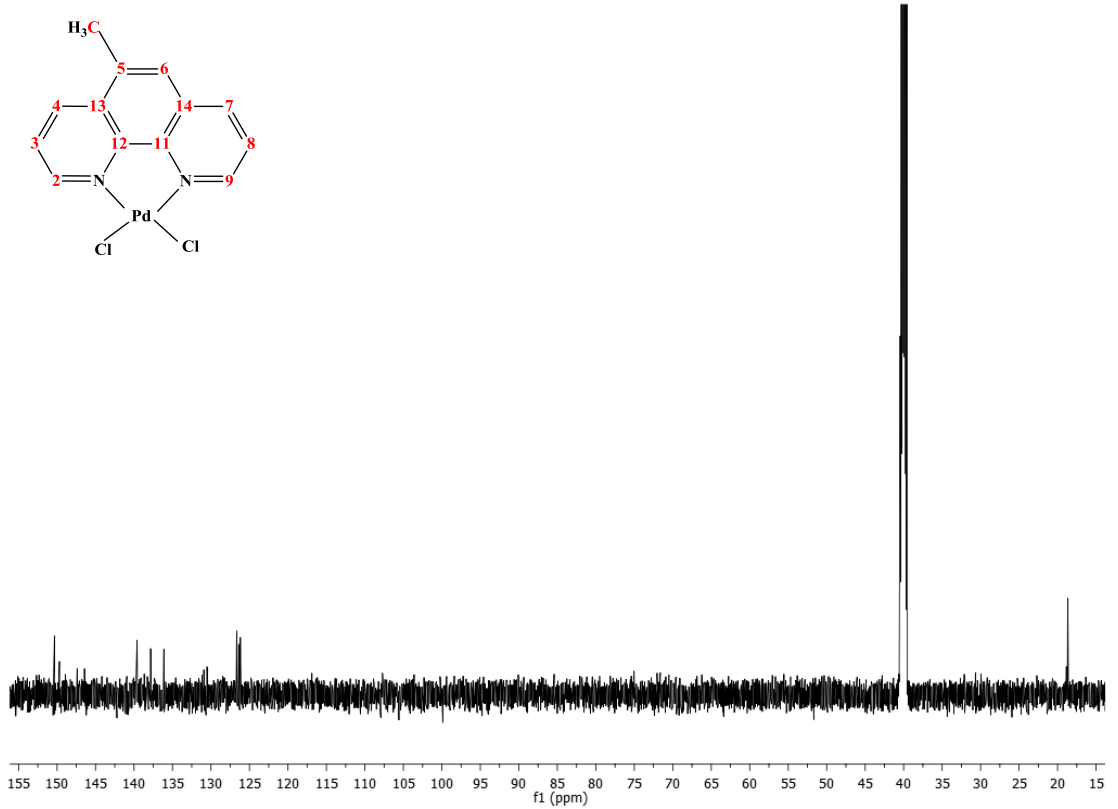
Tmphen ligandında aromatik halkada yer alan (C2)-C(9), (C3)-C(8), (C4)-C(7), (C5)-C(6), (C11)-C(12) ve (C13)-C(14) karbon atomları birbiri ile eşdeğerdir. Tmphen ligandının ¹³C NMR spektrumlarında 151,4-122,8 ppm kimyasal kayma aralığında toplam 6 farklı karbon sinyali ve 17,4 ve 14,7 ppm'de 2 tane metil karbonu sinyali gözlemlendi. [Pd(tmphen)Cl₂]H₂O kompleksinde aromatik halkada yer alan eş değer karbonları 154,8-124,1 ppm kimyasal kayma aralığında, metil karbonu sinyalleri ise 29,3 ve 14,3 ppm'de gözlemlendi. ¹³C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar [Pd(tmphen)Cl₂]2H₂O kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.7e).



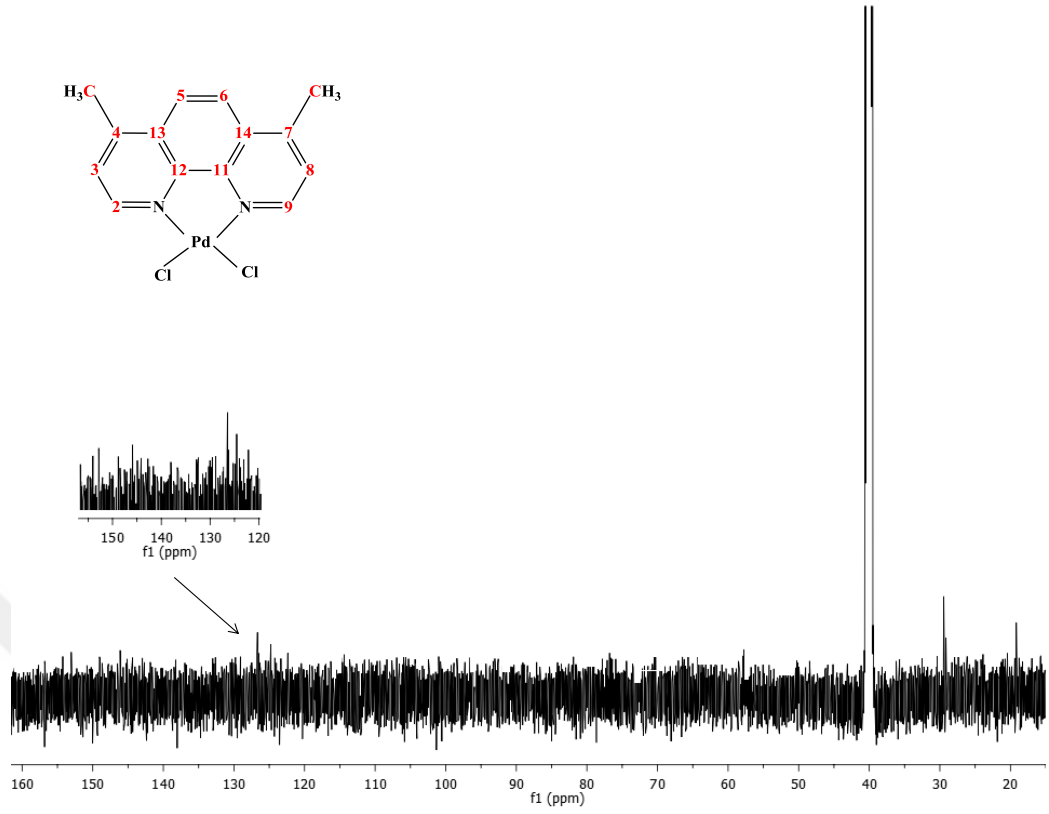
Şekil 4.18. [Pd(phen)Cl₂] kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



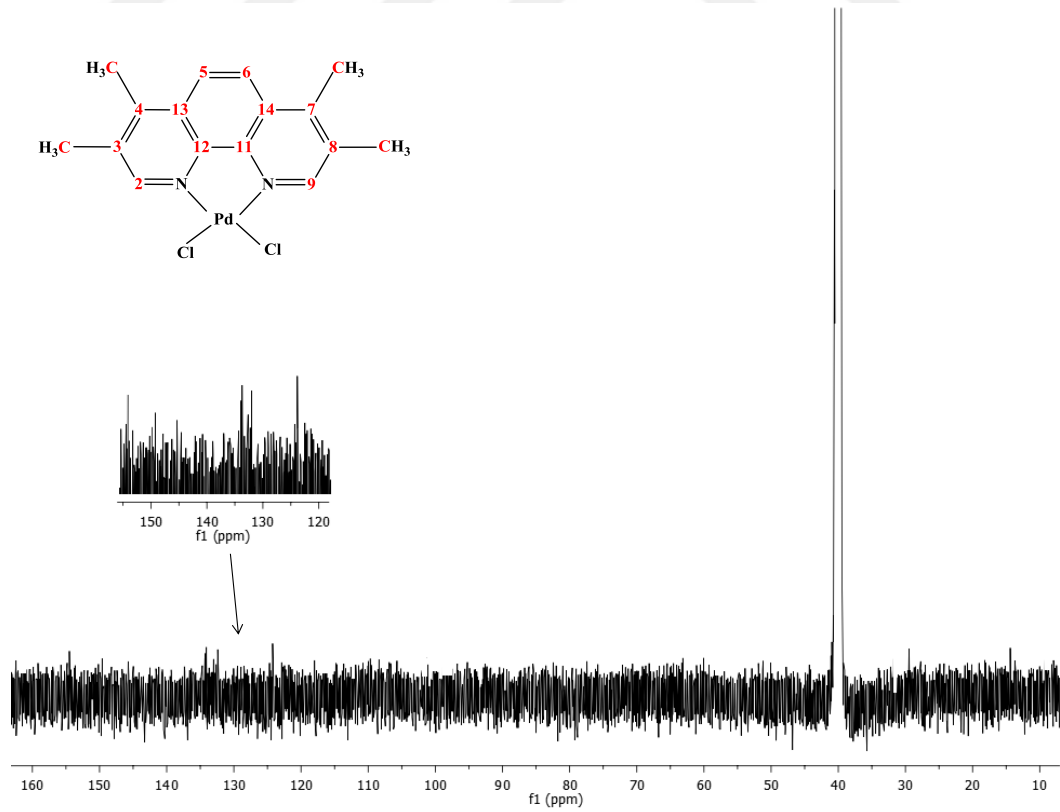
Şekil 4.19. [Pd(4-mphen)Cl₂] kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4.20. [Pd(5-mphen)Cl₂] kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



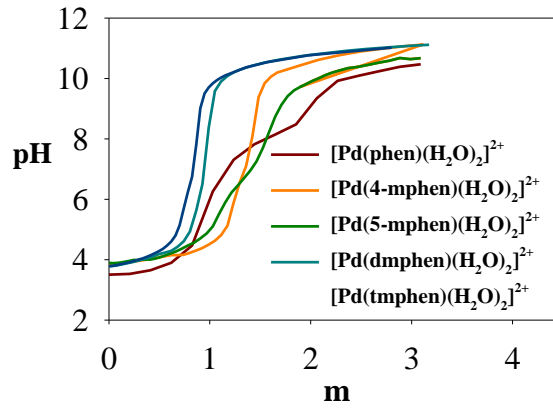
Şekil 4.21. [Pd(dmphen)Cl₂]·2H₂O kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4.22. [Pd(tmphen)Cl₂]·H₂O kompleksinin ¹³C NMR spektrumu

4.2.2. Fenantrolin Türevli Pd(II) Komplekslerin Hidroliz (Asitlik) Sabitlerinin Belirlenmesi

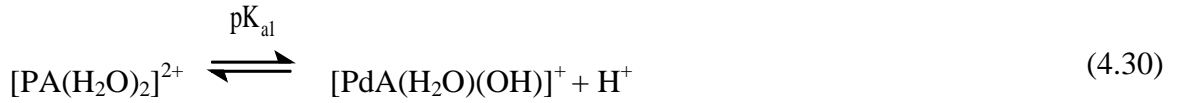
Fenantrolin türevlerini (phen, 4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen; A) ve ikincil ligant (tyr ve gly, H_2B^+) içeren Pd(II) karışık ligant komplekslerinin oluşum tepkimelerini araştırmak ve basamak kararlılık sabitlerini hesaplayabilmek için, öncelikle fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) kompleksleri, $[PdACl_2]$, sentezlendi. Fenantrolin türevli komplekslerden sulu çözeltide akua kompleksleri, $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$, elde edildi ve elde edilen bu çözelti Pd(II) stok çözeltisi olarak kullanıldı. Fenantrolin türevli akua kompleksinin, $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$, hidrolizi ile ilgili deneysel çalışmalar 0,1 M KNO_3 iyonik ortamında, $25^\circ C$ 'de ve azot atmosferinde ayarlı 0,1 M KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Her titrant ilavesinden sonra hücre potansiyelleri (mV) ölçüldü. Ölçülen potansiyel değerlerinden, hücre kalibrasyonundan elde edilen eşitliğin de yardımıyla pH değerleri hesaplandı. Milimol ligand başına milimol bazı tanımlayan m değerlerine karşı pH değerleri grafiğe geçirildi ve potansiyometrik titrasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Fenantrolin türevli akua komplekslerine ait potansiyometrik titrasyon eğrileri

Fenantrolin türevli akua komplekslerinin, $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$, potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.23), $m=1,0$ ve $m=2,0$ 'de iki dönüm noktası gözlemlendi. $m=0,0-1,0$ tampon bölgesinde $pH \sim 4,0$ 'te kompleksin yapısındaki akua ligandına bağlı

olan bir proton ayrıştığı ve $m=1,0-2,0$ tampon bölgesinde ikinci akua ligandına bağlı protonun ise daha yüksek pH'da (pH~8,0-9,0) ayrıştığı gözlemlendi. Titrasyon hücresinde oluşabilecek ana türler $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ ve $[\text{PdA}(\text{OH})_2]$ 'dir. Bu iki tür, fenantrolin türevli akua komplekslerinin, $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, yapısında yer alan iki koordine su molekülünün hidroliz olmasından kaynaklanmaktadır. Fenantrolin türevli akua komplekslerinin hidroliz denge tepkimeleri (4.30) ve (4.32), denge tepkimelerine ait denge sabiti eşitlikleri (4.31 ve 4.33) ile gösterildi.



$$K_{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+}^{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}} = \frac{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+ [\text{H}^+]}{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}} \quad (4.31)$$



$$K_{[\text{PdA}(\text{OH})_2]}^{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+} = \frac{[\text{PdA}(\text{OH})_2] [\text{H}^+]}{[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+} \quad (4.33)$$

Potansiyometrik titrasyon verilerinin BEST bilgisayar programına uygulanması ile fenantrolin türevli akua kompleksinin hidroliz (asitlik) sabitleri hesaplandı (Motekaitis ve Martell 1988). Bulunan sonuçlar Çizelge 4.8'de verildi. Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-6).

Çizelge 4.8. Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki asitlik sabitleri

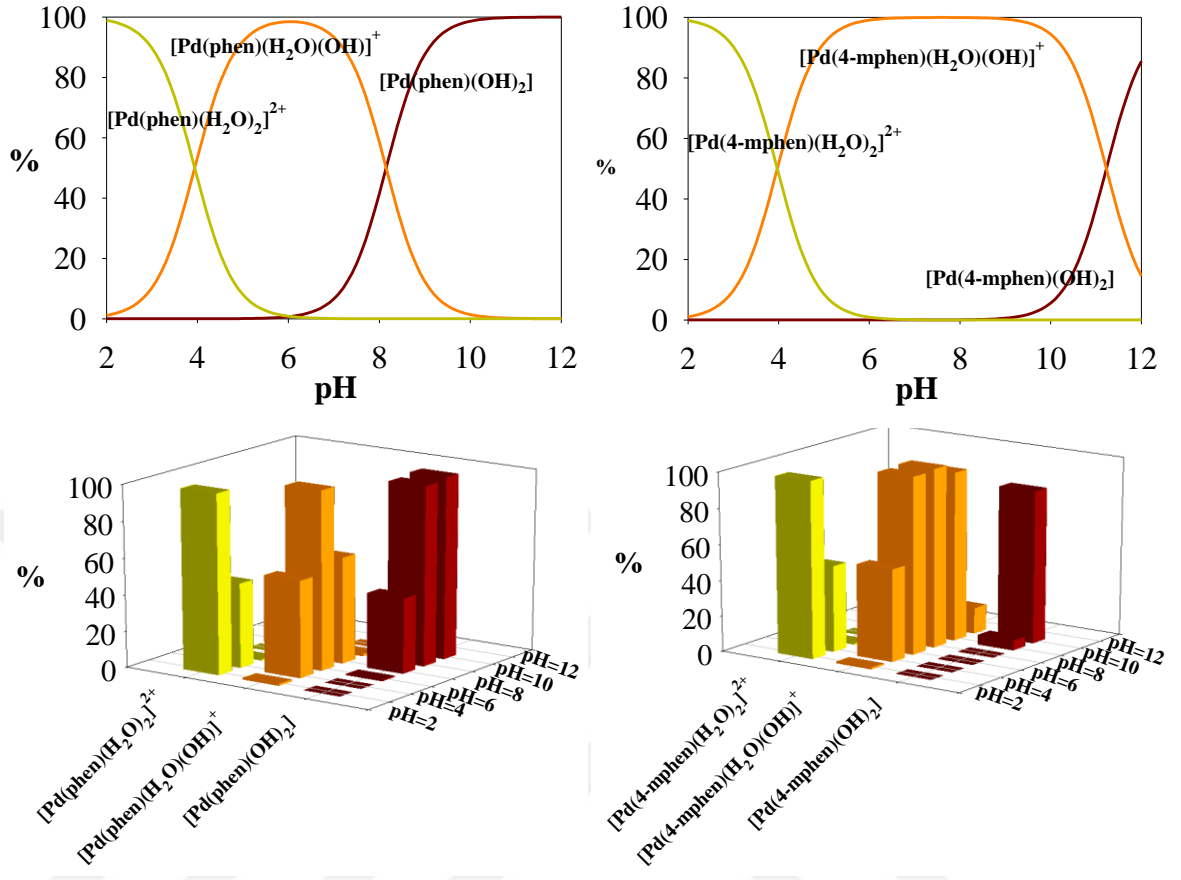
Kompleks	$\text{p}K_{a1}$	$\text{p}K_{a2}$
$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	$3,94 \pm 0,01$	$8,15 \pm 0,02$
$[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	$3,97 \pm 0,02$	$11,23 \pm 0,10$
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	$3,62 \pm 0,02$	$8,23 \pm 0,01$
$[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	$4,05 \pm 0,05$	$11,87 \pm 0,01$
$[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	$4,12 \pm 0,03$	$11,12 \pm 0,02$

4.2.3. Fenantrolin Türevli Akua Komplekslerinin Hidrolizi ile Oluşan Türlerin Dağılım Diyagramları

Fenantrolin türevli akua komplekslerinin, $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, potansiyometrik verilerden hesaplanan hidroliz sabitleri (pK_{a1} ve pK_{a2}) SPE bilgisayar programına uygulanarak pH'a karşı oluşan türlerin %'si grafiğe geçirilip dağılım diyagramları çizildi ve Şekil 4.24- Şekil 4.26'da gösterildi.

Şekil 4.24'te fenantrolin türevli akua kompleksi, $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, kompleks çözeltisi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=4,0'te ortamda $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin yüzdesi azalırken monohidroksö tür olan $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ kompleksinin yüzdesinin arttığı görüldü. pH=5,0-7,0 aralığında, yani fizyolojik koşullar altında ortamdaki baskın tür monohidroksö kompleksidir (%99). pH=9,0'da ortamdaki monohidroksö kompleksin yüzdesi azalırken baskın tür dihidroksö kompleksinin, $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{OH})_2]$, oluştuğu gözlemlendi (%99). 0,2 mM'dan daha yüksek derişimlerde dihidroksö köprülenmiş dimerik türlerin ortamda bulunduğu literatürde belirtilmektedir (Martin ve ark. 1983).

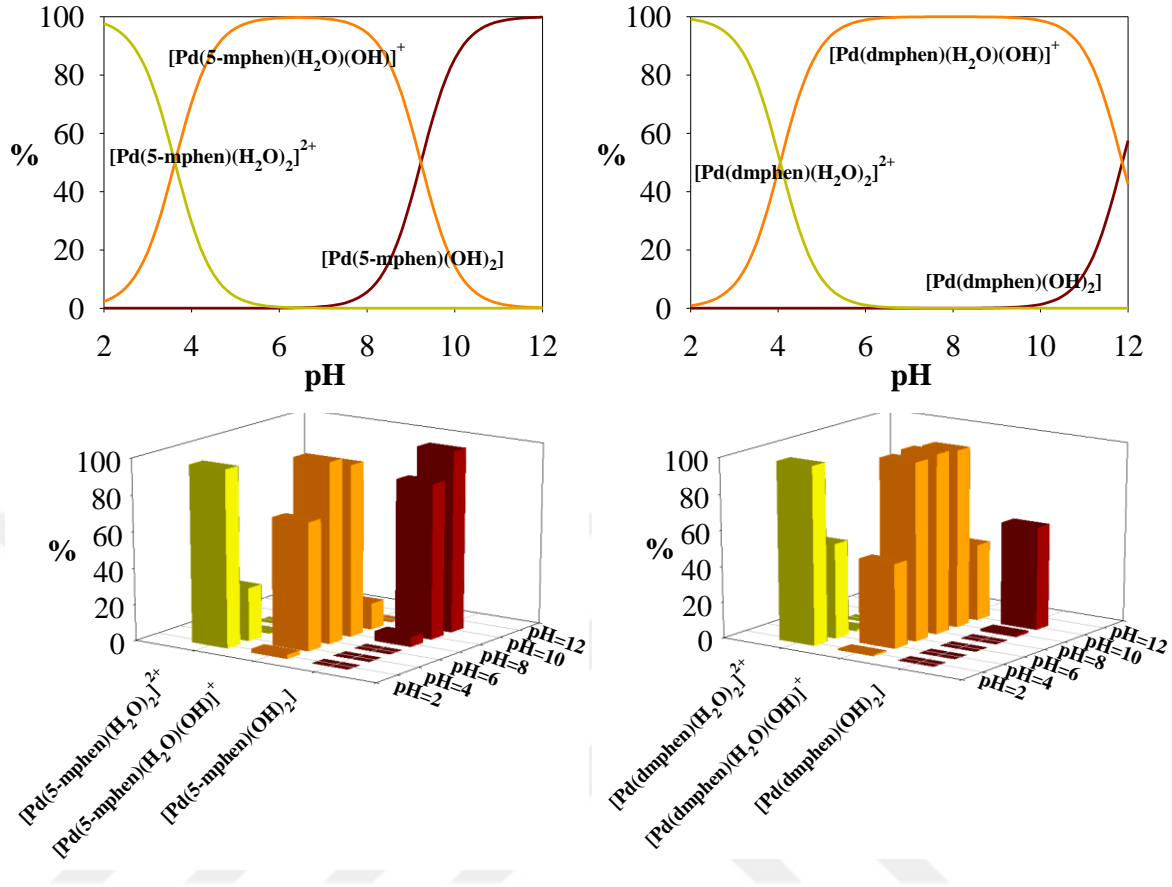
Şekil 4.24'de fenantrolin türevli akua kompleksi, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, kompleks çözeltisi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=4,0'te ortamda $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin yüzdesi azalırken monohidroksö tür olan $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ kompleksinin yüzdesinin arttığı görüldü. pH=6,0-10,0 aralığında ise ortamdaki baskın tür monohidroksö kompleksidir (%99). pH=10,0'dan sonra ise ortamdaki monohidroksö kompleksinin yüzdesi azalırken baskın türün dihidroksö kompleksinin, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, oluştuğu gözlemlendi. (%86).



Şekil 4.24. pH'in fonksiyonu olarak fenantrolin türevli [Pd(phen)(H₂O)₂]²⁺ ve [Pd(4-mphen)(H₂O)₂]²⁺ kompleks çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

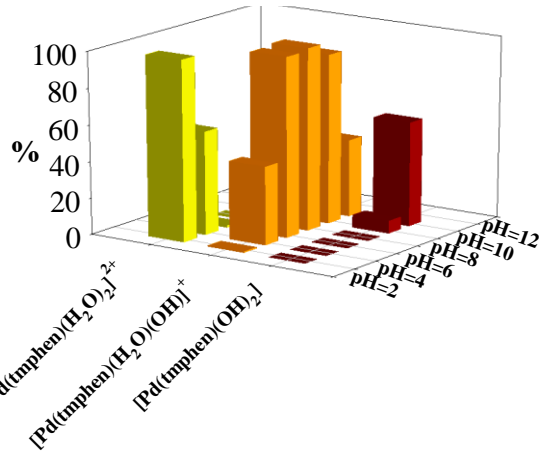
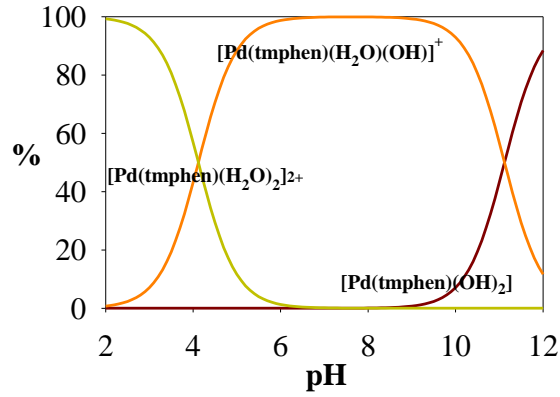
Şekil 4.25'te fenantrolin türevli akua kompleksi, [Pd(5-mphen)(H₂O)₂]²⁺, kompleks çözeltisi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=6,0'ya kadar ortamdaki baskın tür [Pd(5-mphen)(H₂O)₂]²⁺ kompleksi iken, pH=8,0'de monohidroks [Pd(5-mphen)(H₂O)(OH)]⁺ kompleksidir (%50). pH=9,0'dan sonra ise ortamdaki baskın türün dihidrokso kompleksi, [Pd(5-mphen)(OH)₂], olduğu görüldü (%100).

Şekil 4.25'te verilen fenantrolin türevli akua kompleksi, [Pd(dmphen)(H₂O)₂]²⁺, kompleks çözeltisi için çizilen dağılım diyagramında ise, pH=2,0-3,0 aralığında ortamda [Pd(dmphen)(H₂O)₂]²⁺ kompleksi baskın türdür. pH=6,0-11,0 aralığında ise ortamdaki baskın tür monohidroks kompleksidir (%100). pH=11,0'den sonra ortamdaki monohidroks akua kompleksinin yüzdesi azalırken baskın türün dihidrokso kompleksi, [Pd(dmphen)(OH)₂], olduğu görüldü (%99).



Şekil 4.25. pH'ın fonksiyonu olarak fenantrolin türevli $[Pd(5\text{-mphen})(H_2O)_2]^{2+}$ ve $[Pd(dmphen)(H_2O)_2]^{2+}$ kompleks çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.26'da verilen fenantrolin türevli akua kompleksi, $[Pd(tmphen)(H_2O)_2]^{2+}$, kompleks çözeltisi için çizilen dağılım diyagramında ise, pH=2,0-3,0 aralığında ortamda $[Pd(tmphen)(H_2O)_2]^{2+}$ kompleksi baskın türdür. pH=6,0-11,0 aralığında ortamdaki baskın tür monohidroks kompleks ($[Pd(tmphen)(H_2O)(OH)]^+$), pH=11,0'dan sonra ise ortamdaki baskın tür dihidroks kompleksidir ($[Pd(dmphen)(OH)_2]$, %99).

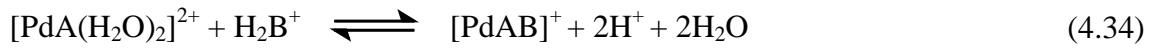


Şekil 4.26. pH'ın fonksiyonu olarak fenantrolin türevli $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleks çözeltisine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

4.2.4. Pd(II) Karışık Ligant Komplekslerinin Basamak Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Belirlenmesi

Fenantrolin türevli akua kompleksinin, $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, amino asitler (gly ve tyr, H_2B^+) ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için potansiyometrik yöntem kullanıldı. (1:1) mol oranında fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksi ve amino asitleri içeren çözeltilerinin 0,1 M KNO_3 iyonik ortamında, 25°C sıcaklıkta potansiyometrik titrasyonları yapıldı. Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerini içeren çözeltilere amino asitler katı olarak ilave edildi. Amino asitleri protonlamak için çözeltilere ligandların miktarının en az beş katı kadar 0,1 M HNO_3 çözeltisi ilave edildi. Titrasyon sırasında potansiyel okumaları, her KOH ilavesinden sonra 90 saniye ara ile mV olarak otomatik yapıldı.

Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak, m 'e karşı pH değerleri grafiğe geçirildi. Elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri, Şekil 4.27-Şekil 4.28'de gösterildi. (1:1) mol oranında fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerini ve amino asitleri içeren çözeltilerin potansiyometrik titrasyonunda, $m=2,0$ 'de tek dönüm noktası gözlemlendi (Şekil 4.27-Şekil 4.28). $m=0,0-2,0$ tampon bölgesinde pH'daki azalma, $[\text{PdAB}]^+$ karışık ligant kompleksinin oluştuğu gösterdi. $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ formülündeki fenantrolin türevli akua kompleksine amino asit ilave edildiğinde; akua ligandı ile amino asit yer değiştirebilir ve yer değiştirme tepkimesi aşağıdaki gibi gösterilebilir:



$[\text{PdAB}]^+$ karışık ligant kompleksinin oluşum tepkimesi (4.35) ve basamak kararlılık (oluşum) sabiti eşitliği (4.36) aşağıdaki gibi verildi:

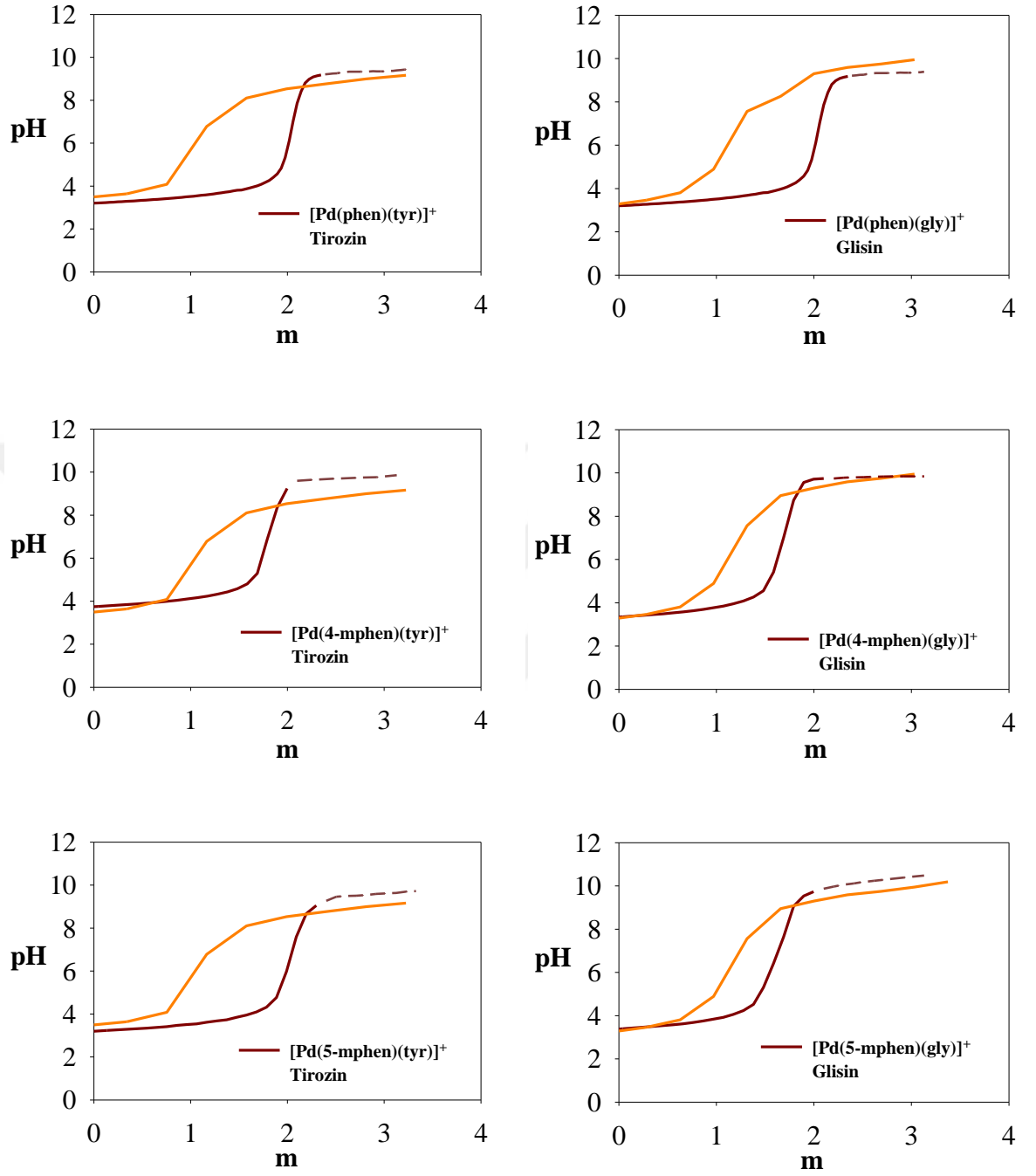


$$K_{\text{PdAB}}^{[\text{PdA}]^{2+}} = \frac{[\text{PdAB}^+]}{[\text{PdA}^{2+}][\text{B}^-]} \quad (4.36)$$

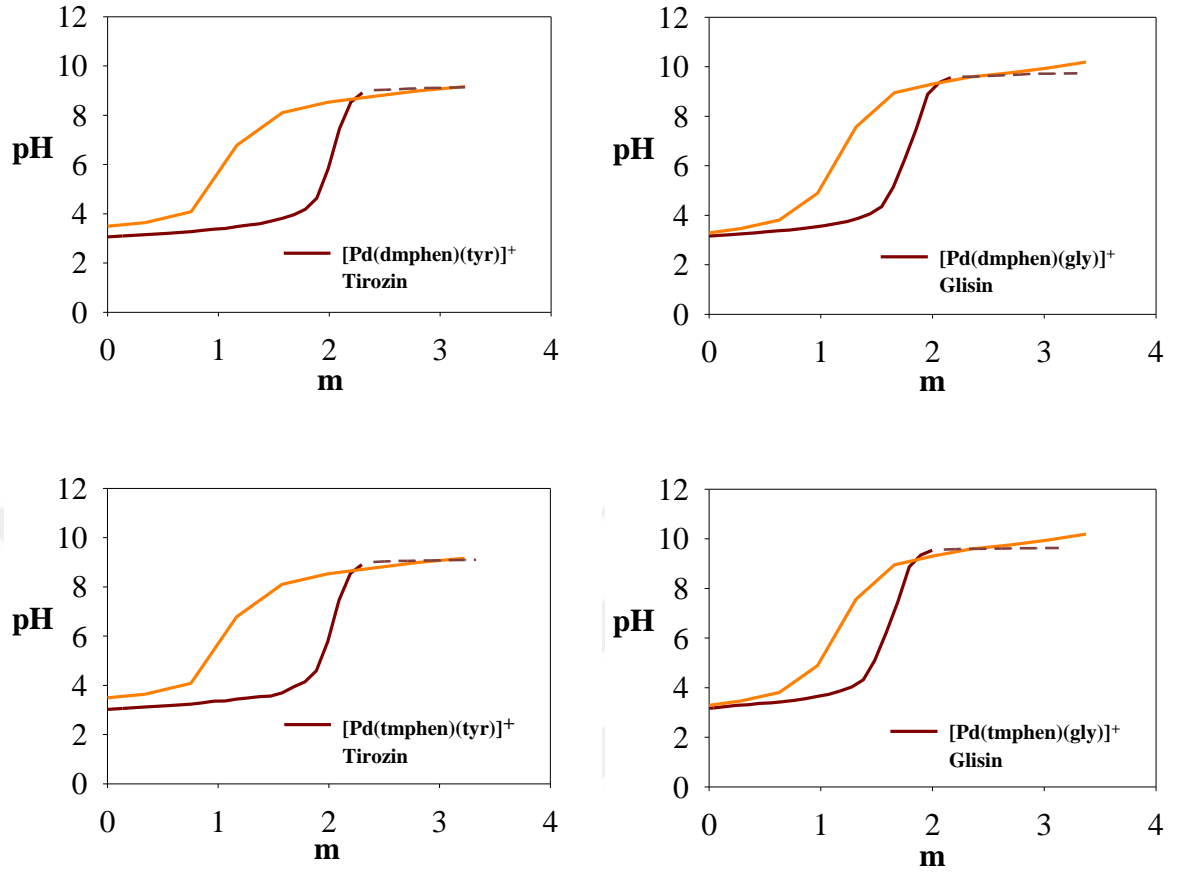
$[\text{PdAB}]^+$ karışık ligant kompleksinin basamak kararlılık (oluşum) sabiti değerleri BEST bilgisayar programı ile hesaplandı (Motekaitis ve Martell 1988). Bulunan sonuçlar Çizelge 4.9'da verildi. Elde edilen sonuçların literatür değerleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü (EK-7).

Çizelge 4.9. Pd(II) karışık ligant komplekslerinin 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki basamak kararlılık (oluşum) sabitleri

Kompleks	$\log K_{\text{MAB}}$	Kompleks	$\log K_{\text{MAB}}$
$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]^+$	$9,56 \pm 0,05$	$[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$	$11,31 \pm 0,03$
$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]^+$	$9,41 \pm 0,05$	$[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{tyr})]^+$	$10,25 \pm 0,09$
$[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{gly})]^+$	$10,02 \pm 0,03$	$[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{gly})]^+$	$12,18 \pm 0,04$
$[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$	$9,78 \pm 0,01$	$[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{tyr})]^+$	$11,69 \pm 0,07$
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{gly})]^+$	$9,74 \pm 0,02$		
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$	$9,32 \pm 0,02$		



Şekil 4.27. [Pd(phen)]²⁺+tyr, [Pd(4-mphen)]²⁺+tyr, [Pd(5-mphen)]²⁺+tyr, ve [Pd(phen)]²⁺+gly, [Pd(4-mphen)]²⁺+gly ve [Pd(5-mphen)]²⁺+gly çözeltilerine ait titrasyon eğrileri



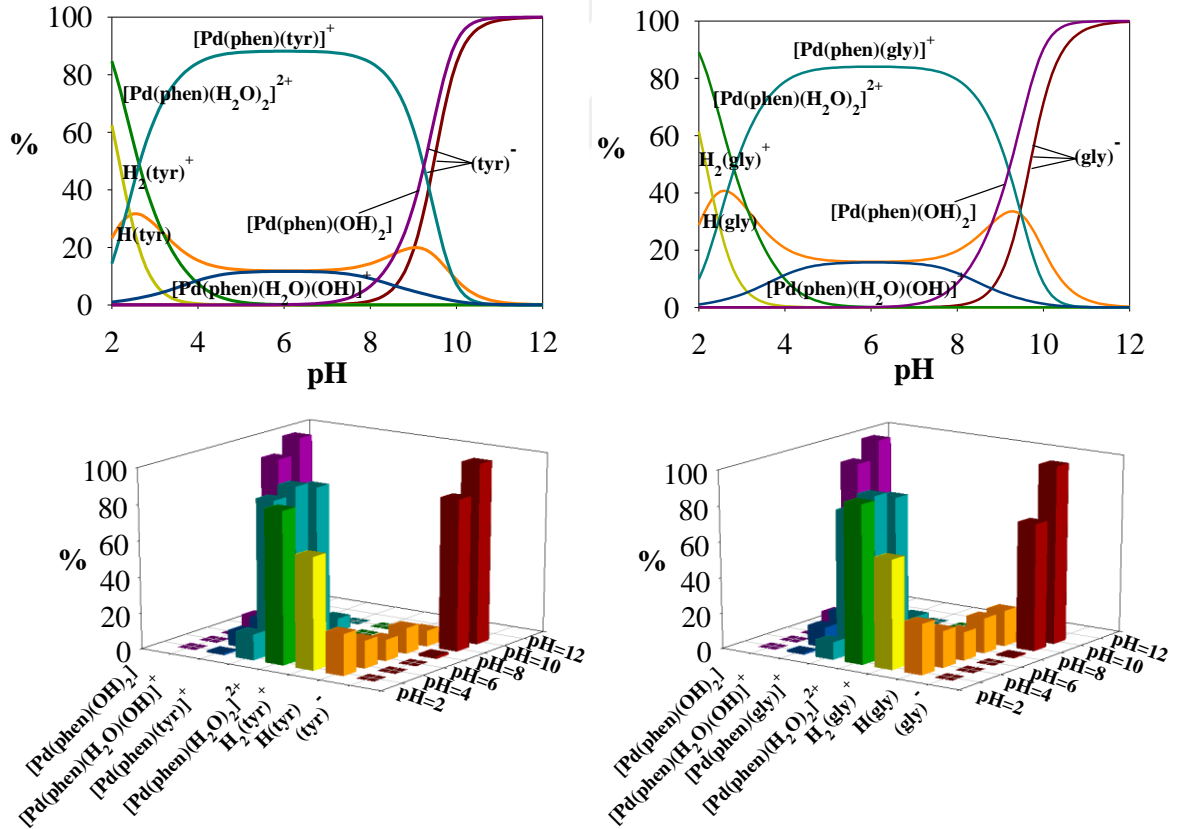
Şekil 4.28. $[\text{Pd}(\text{dmphen})]^{2+}+\text{tyr}$, $[\text{Pd}(\text{tmphen})]^{2+}+\text{tyr}$ ve $[\text{Pd}(\text{dmphen})]^{2+}+\text{gly}$ ve $[\text{Pd}(\text{tmphen})]^{2+}+\text{gly}$ çözeltilerine ait titrasyon eğrileri

4.2.5. Pd(II) Karışık Ligand Komplekslerine Ait Türlerin Dağılımı

Potansiyometrik verilerden hesaplanan ligantların protonasyon sabitleri, $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin hidroliz (asitlik) sabitleri, $[\text{PdAB}]^+$ karışık ligand kompleksinin basamak kararlılık (oluşum) sabiti değerleri SPE bilgisayar programına uygulanarak pH'a karşı ortamda oluşan türlerin %'si grafiğe geçirilerek dağılım diyagramları çizildi ve Şekil 4.29- Şekil 4.33'te gösterildi.

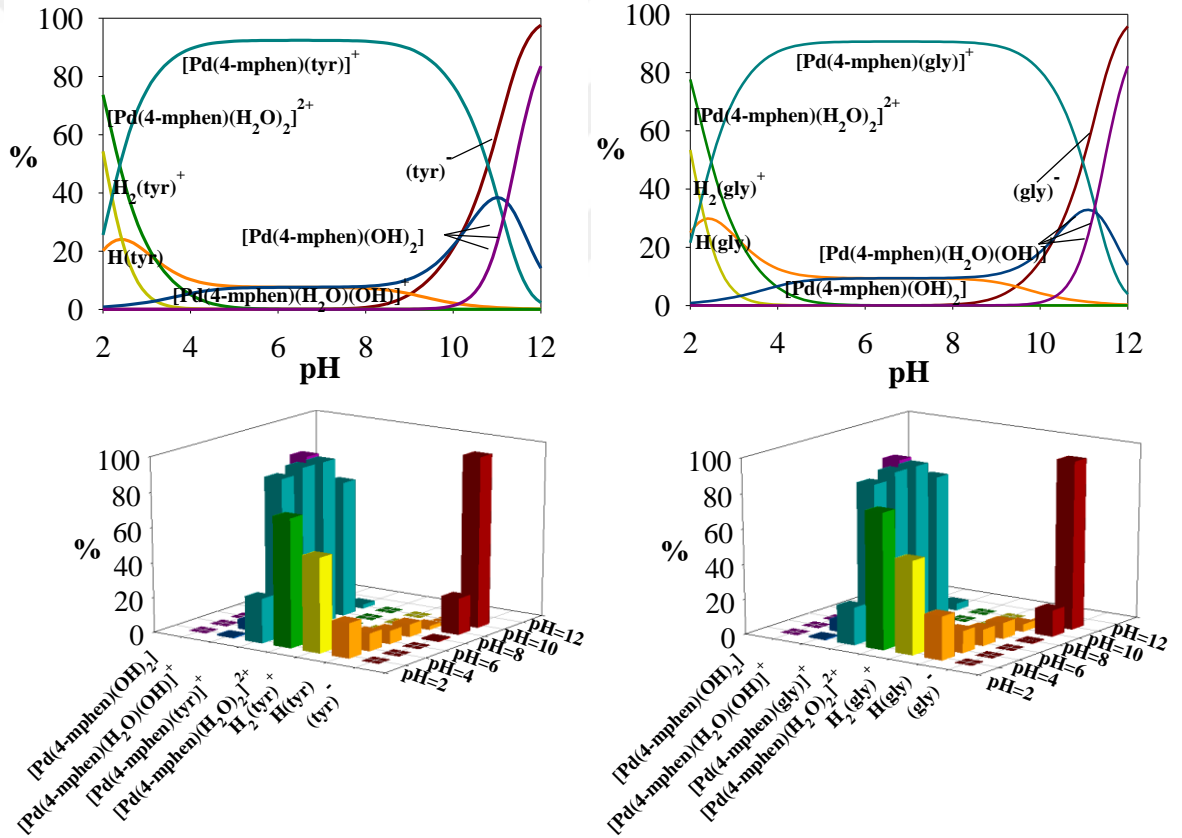
Şekil 4.29'da Pd(II):phen:tyr sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=2,0'de ortamda $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin %84 oranında ve $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]^+$ karışık ligand kompleksinin ise %14 oranında olduğu gözlemlendi. pH=4,0-8,0 aralığında

$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]^+$ karışık ligant kompleksi (%88) baskın tür iken aynı zamanda ortamda monohidroksu $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ kompleksi de ~%7 oranında mevcuttur. pH=9'dan sonra ise ortamdaki baskın olan türlerin %100 oran ile serbest tirozin ve dihidrokso kompleksi, $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{OH})_2]$, olduğu görüldü. Şekil 4.29'da Pd(II):phen:gly sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında ise, pH=2,0'de ortamda $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin %89 oranında ve $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]^+$ karışık ligant kompleksinin ise %9 oranında olduğu görüldü. pH=4,0-8,0 aralığında $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]^+$ karışık ligant kompleksi (%84) baskın tür iken aynı zamanda ortamda monohidroksu $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ kompleksi de ~%15 oranında mevcuttur. pH=9,0'dan sonra ortamdaki baskın olan türlerin glisin ve dihidrokso kompleksi, $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{OH})_2]$, olduğu gözlemlendi.



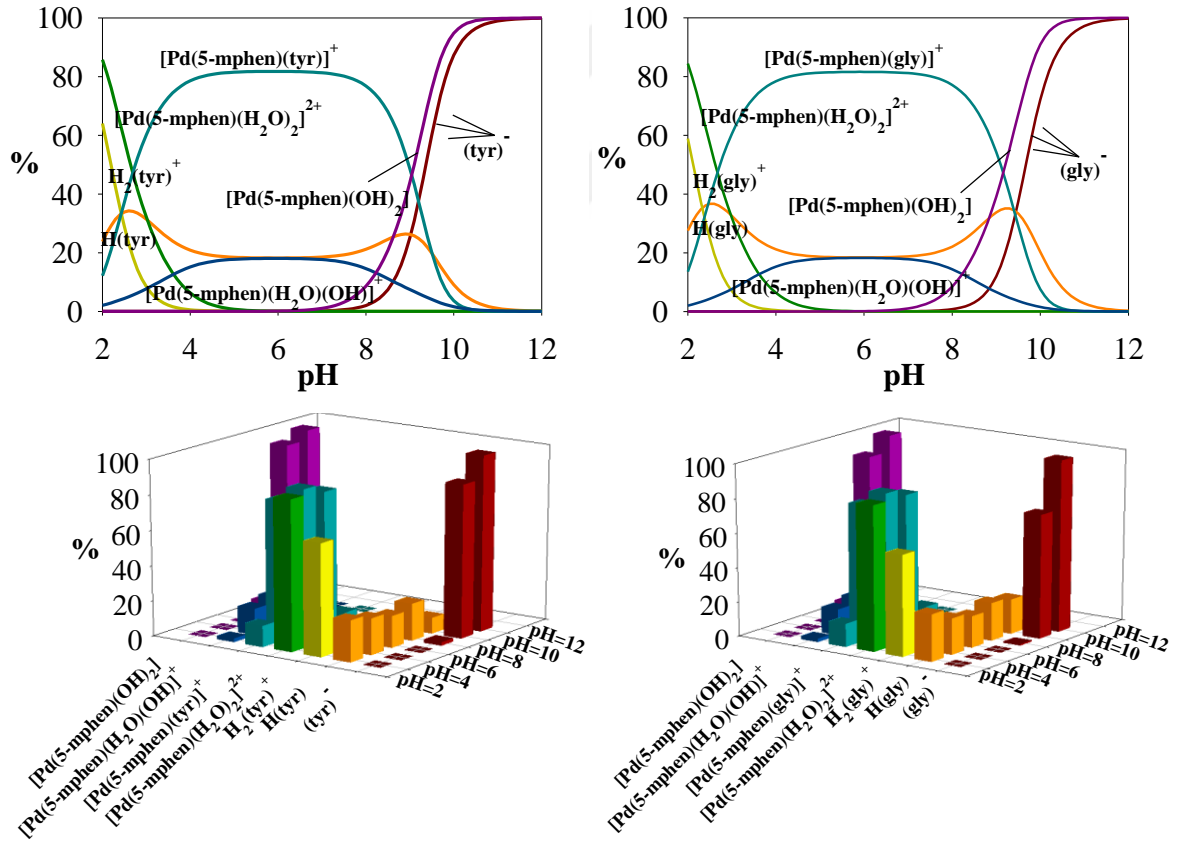
Şekil 4.29. pH'nin fonksiyonu olarak Pd(II):(phen):(tyr) ve Pd(II):(phen):(gly) çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Pd(II):4-mphen:tyr sisteminin dağılım diyagramlarında, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{Htyr})]^+$ kompleksinin pH=2,0'de %26 ve pH=4,0'te %88 oranında olduğu görüldü. pH'ın artmasıyla ortamdaki $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$ kompleksinin oranı azalırken, dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, oranının arttığı görüldü (Şekil 4.30). Pd(II):4-mphen:gly sistemi için çizilen dağılım diyagramına bakıldığında, pH=2,0'de $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksi %78 oranında, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{gly})]^+$ karışık ligant kompleksi %22 oranındadır. pH=4,0-10,0 aralığında $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{gly})]^+$ karışık ligant kompleksi baskın türdür (%91). pH=10,0'dan sonra çözelti ortamında serbest glisin ve dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, olduğu görüldü (Şekil 4.30).



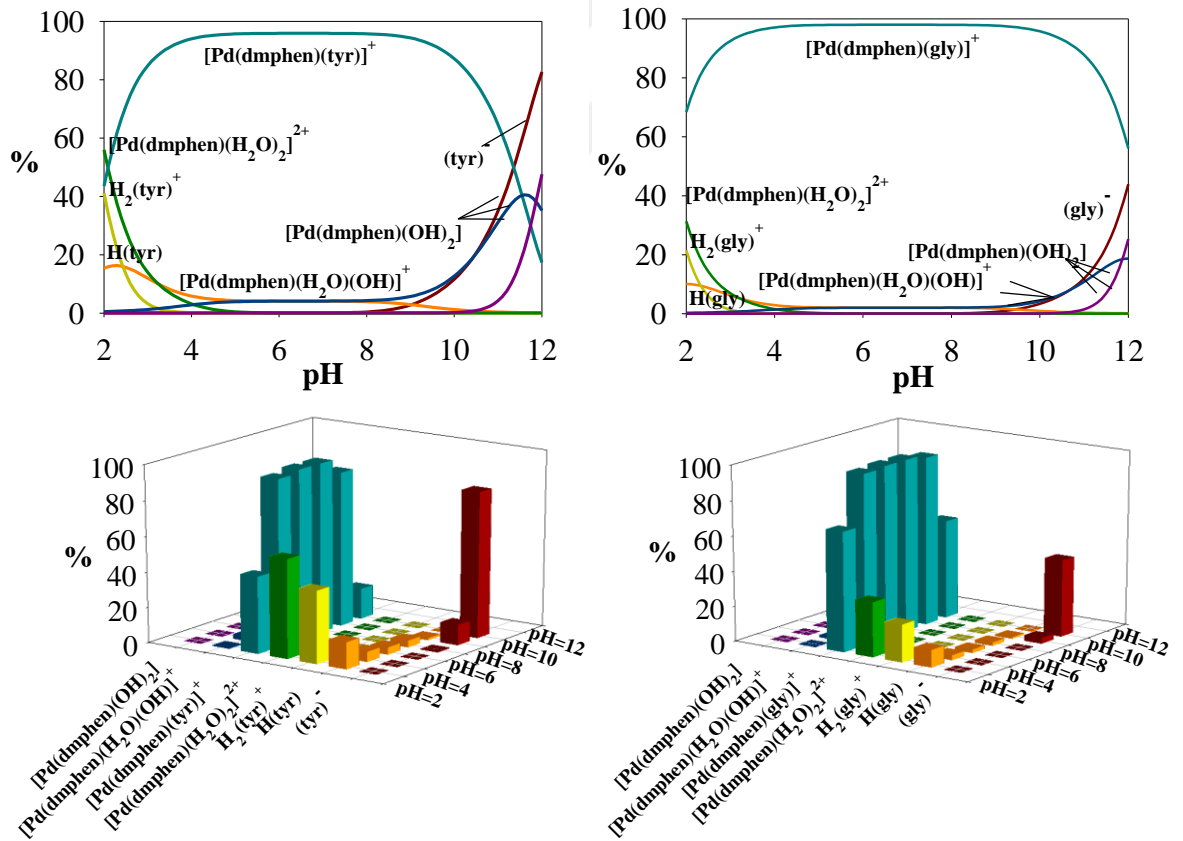
Şekil 4.30. pH'ın fonksiyonu olarak Pd(II):(4-mphen):(tyr) ve Pd(II):(4-mphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.31'deki Pd(II):5-mphen:tyr sistemi için çizilen dağılım diyagramlarında, pH=2,0'de ortamda $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin %85 ve $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{Htyr})]^+$ kompleksinin ise %12 oranında olduğu görüldü. $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{Htyr})]^+$ kompleksinin pH=6,0'da %83 civarında olduğu gözlemlendi. pH'ın artmasıyla ortamda dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, oranı artarak pH=10,0 civarında %96'lara ulaştı. Pd(II):5-mphen:gly sistemi için çizilen dağılım diyagramı incelendiğinde, pH=2,0'de ortamda $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{gly})]^+$ karışık ligant kompleksi %14 oranında iken pH=4,0-8,0 aralığında %82'lere ulaştığı görüldü. pH=8,0'den sonra serbest glisin ve dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, %100 oranında ortamda mevcut olduğu gözlemlendi (Şekil 4.31).



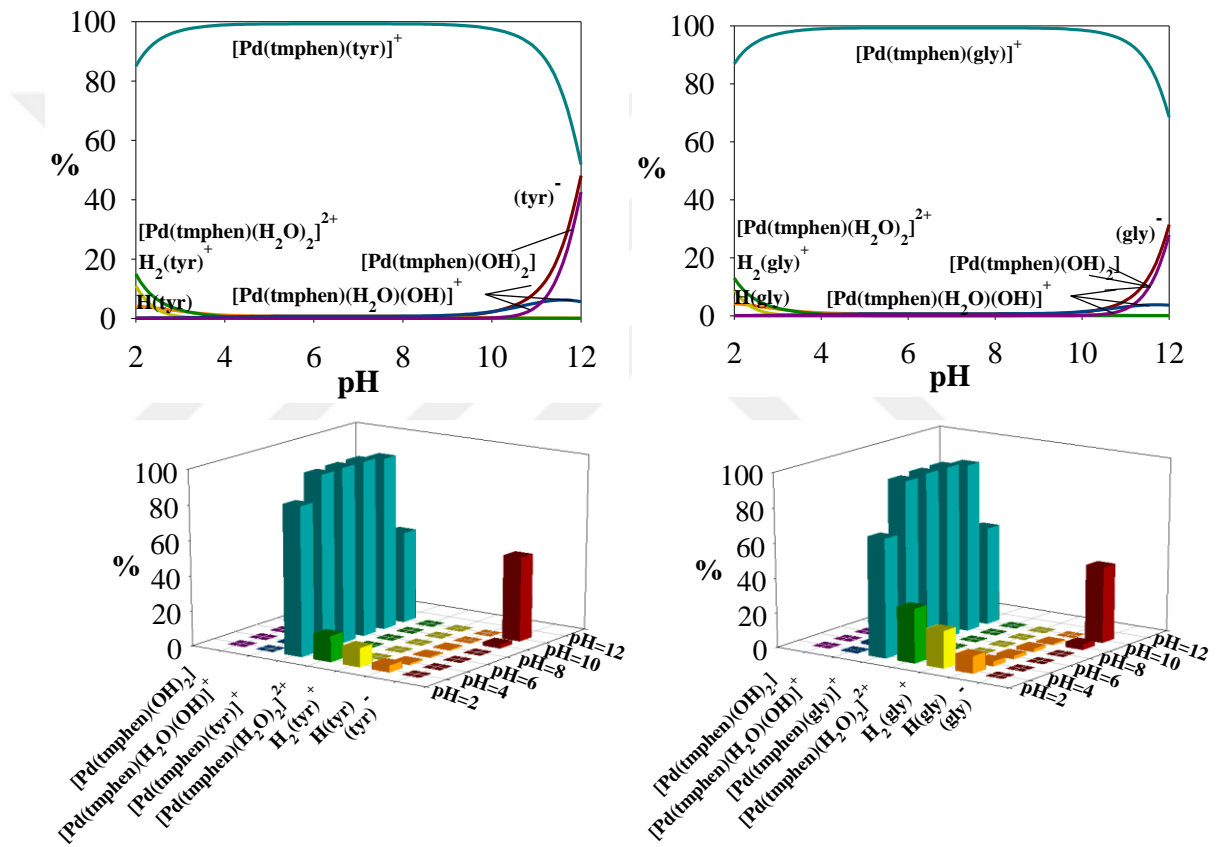
Şekil 4.31. pH'ın fonksiyonu olarak Pd(II):(5-mphen):(tyr) ve Pd(II):(5-mphen):(gly) çözeltili sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Pd(II):dmphen:tyr sisteminin dağılım diyagramında, $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{tyr})]^+$ kompleksinin pH=2,0'de %56, pH=4,0'ten sonra ise %95 oranında olduğu görüldü. pH=4,0-10,0 aralığında ortamda monohidroks $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ kompleksi de mevcuttur. pH'ın artmasıyla ortamdaki $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{tyr})]^+$ ve $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ türlerinin oranı azalırken, serbest tirozin ve dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{OH})_2]$, oranı artmaktadır (Şekil 4.32). Pd(II):dmphen:gly sistemi için çizilen dağılım diyagramında, pH=2,0'de ortamda $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua kompleksi %31, $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ kompleksinin %68 oranında olduğu görüldü. pH=4,0-11,0 aralığında %98 oranında $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ kompleksi mevcuttur. pH=11,0'de %44 oranında serbest glisin ve %25 oranında dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{OH})_2]$, olduğu gözlemlendi (Şekil 4.32).



Şekil 4.32. pH'ın fonksiyonu olarak Pd(II):(dmphen):(tyr) ve Pd(II):(dmphen):(gly) çözelti sistemlerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

Şekil 4.33'te Pd(II):tmphen:tyr ve Pd(II):tmphen:gly sistemleri için çizilen dağılım diyagramlarına bakıldığında, her iki sistem için de pH=2'de ortamda yaklaşık olarak %15 oranında $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ kompleksinin, yaklaşık %85 oranında ise $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{tyr})]^+$ veya $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{gly})]^+$ komplekslerinin olduğu görüldü. pH=4-11 aralığında her iki sistem için de karışık ligant kompleksleri (%99) baskın türdür. pH=11'dan sonra ortamda serbest amino asit ve dihidrokso kompleksinin, $[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{OH})_2]$, olduğu görüldü (Şekil 4.33).



Şekil 4.33. pH'nın fonksiyonu olarak Pd(II):(tmphen):(tyr) ve Pd(II):(tmphen):(gly) çözeltilerine ait dağılım diyagramı ve türlerin yüzdesini gösteren bar grafikleri

4.3 Sentezlenen Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması

4.3.1. Fiziksel Özellikler

Sentezlenen Cu(II) ve Pd(II) komplekslerin molekül kütlesi, elementel analiz değerleri, % verim ve erime (bozunma) sıcaklığı değerleri Çizelge 4.10 ve Çizelge 4.11’de verildi.

Çizelge 4.10. Cu(II) komplekslerinin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri

Kompleks	M _k (gmol ⁻¹)	%C	%N	%H	% Verim	EN (°C)
Kompleks 1 C ₂₆ H ₂₂ CuN ₆ O ₇	592,0	52,7 (52,8)	14,1 (14,2)	3,8 (3,7)	82	264-268 (bozunma)
Kompleks 2 C ₂₆ H ₂₂ CuN ₆ O ₇	592,0	52,8 (52,8)	14,1 (14,2)	3,8 (3,7)	80	266-265 (bozunma)
Kompleks 3 C ₃₂ H ₃₄ CuN ₆ O ₇	678,2	47,5 (47,2)	7,4 (7,3)	3,9 (3,8)	78	254-256 (bozunma)
Kompleks 4 C ₂₈ H ₁₆ CuN ₁₀ O ₆	652,1	51,6 (51,4)	21,5 (21,4)	2,5 (2,3)	72	275-278 (bozunma)
Kompleks 5 C ₂₂ H ₂₂ ClCuN ₃ O ₈	555,4	47,5 (47,4)	7,6 (7,4)	4,0 (3,9)	84	208-210 (bozunma)
Kompleks 6 C ₄₄ H ₅₀ Cl ₂ Cu ₂ N ₆ O ₁₉	1164,9	45,4 (45,3)	7,2 (7,1)	4,3 (4,2)	82	221-224 (bozunma)
Kompleks 7 C ₅₀ H ₅₄ Cu ₂ N ₈ O ₁₃	1138,1	55,6 (54,5)	10,0 (10,2)	4,8 (4,9)	85	288-290 (bozunma)
Kompleks 8 C ₄₆ H ₄₆ Cu ₂ N ₁₂ O ₁₇	1166,0	47,4 (47,1)	14,4 (14,3)	3,9 (3,7)	79	286-291 (bozunma)
Kompleks 9 C ₃₂ H ₃₄ Cu ₂ N ₁₂ O ₁₅	953,8	40,3 (40,3)	17,6 (17,5)	3,6 (3,4)	86	286-288 (bozunma)
Kompleks 10 C ₁₆ H ₂₀ CuN ₄ O ₇	443,9	43,3 (43,3)	12,6 (12,7)	4,5 (4,6)	84	224-230 (bozunma)

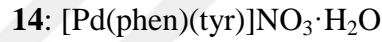
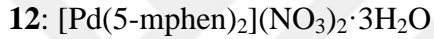
* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

- 1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]0.5H₂O
3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O
4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ 9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

Çizelge 4.11. Pd(II) komplekslerinin erime-bozunma sıcaklığı, molekül kütlesi, % verim ve elementel analiz değerleri

Kompleks	M _k (gmol ⁻¹)	%C	%N	%H	% Verim	EN (°C)
Kompleks 11 C ₂₄ H ₁₆ N ₆ O ₆ Pd	590,8	48,8 (48,8)	14,3 (14,2)	2,8 (2,7)	89	289-290 (bozunma)
Kompleks 12 C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₉ Pd	672,9	45,4 (46,4)	12,5 (12,5)	2,9 (3,0)	91	275-280 (bozunma)
Kompleks 13 C ₃₂ H ₃₂ N ₆ O ₆ Pd	703,1	54,7 (54,7)	12,2 (12,0)	4,6 (4,6)	68	324-328 (bozunma)
Kompleks 14 C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₇ Pd	546,8	46,6 (46,1)	10,3 (10,3)	3,6 (3,7)	83	284-291 (bozunma)
Kompleks 15 C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₆ Pd	542,8	49,2 (48,7)	10,3 (10,3)	3,8 (3,7)	79	255-260 (bozunma)
Kompleks 16 C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₈ Pd	476,7	35,3 (35,3)	12,2 (12,0)	4,6 (4,6)	89	302-310 (bozunma)

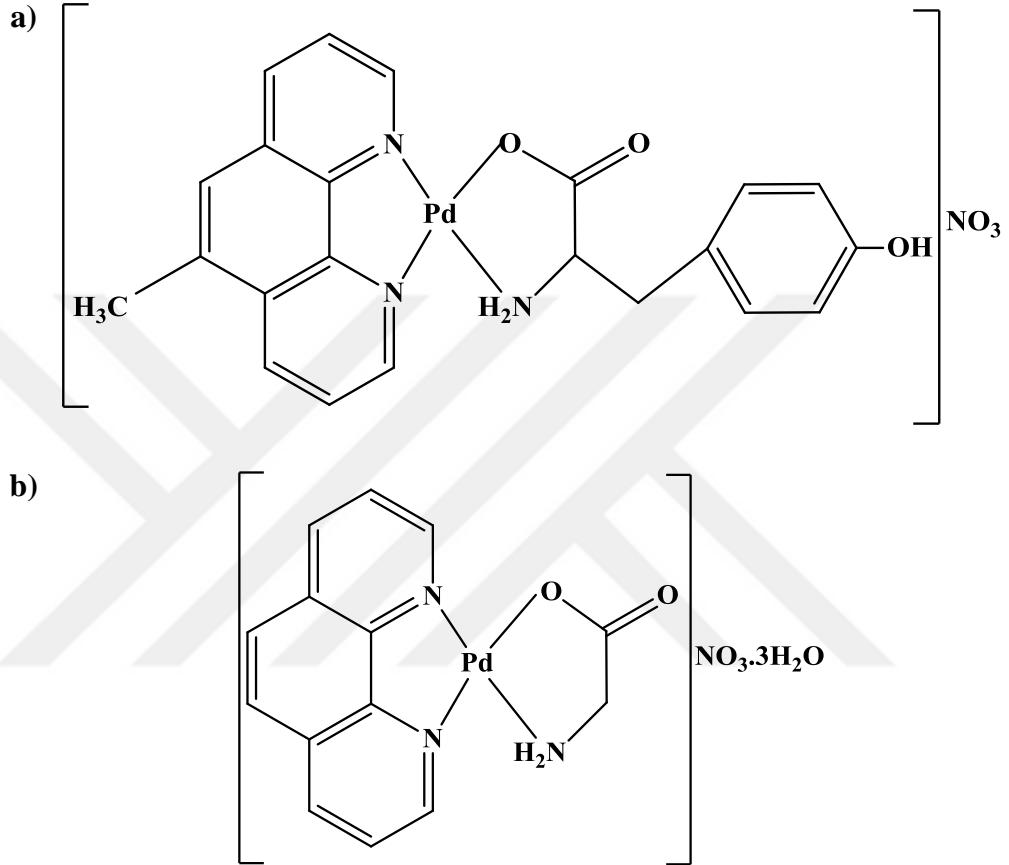
* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.



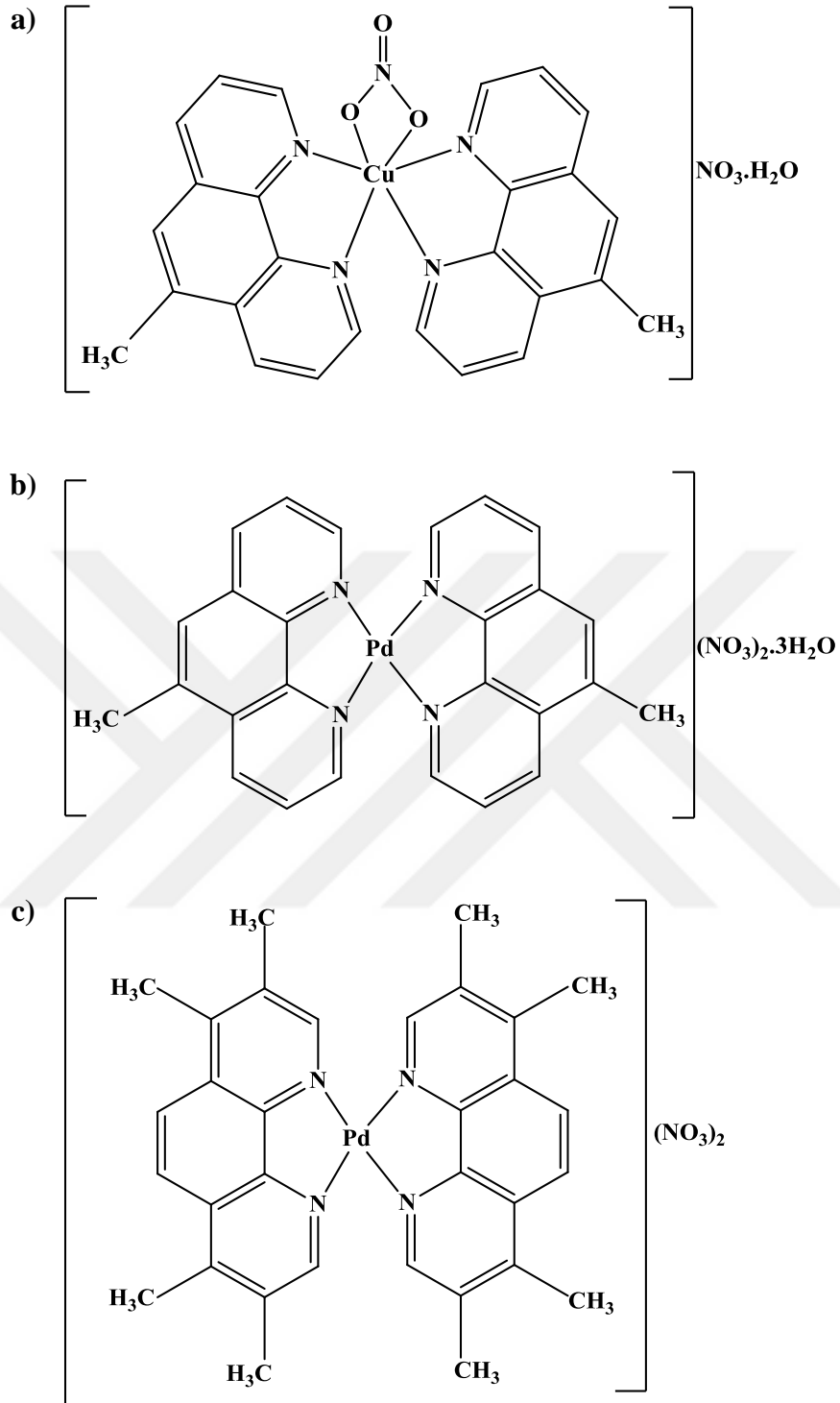
Çizelge 4.10 ve Çizelge 4.11’de verilen fenantrolin türevli ikili Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri ile fenantrolin türevi ve amino asit içeren Cu(II) ve Pd(II) karışık ligant kompleksleri yüksek verimle elde edildi. On adet Cu(II) ve altı adet Pd(II) olmak üzere toplam on altı (16) adet kompleks sentezlendi. On bir (11) adet kompleksin molekül yapıları, tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatıldı. Bu kompleksler: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**1**), [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**3**), [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ (**4**), [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**), [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**), [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**), [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O (**8**), [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O (**9**) ve [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**), [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**). Bu komplekslerin molekül yapıları ayrıntılı bir şekilde Bölüm 4.3.1 ve Bölüm 4.3.7’de verildi.

Cu(II) komplekslerinden [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**2**), Pd(II) komplekslerinden [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**), [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**), [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) kompleksleri kristal halde elde edilmesine rağmen uygun tek kristalleri seçilemedi. [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**2**) kompleksinin olası yapısı elementel analiz, IR ve ESI-MS yöntemleri, [Pd(5-

mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**), [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**), [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve [Pd(phen)(gly)] NO₃·3H₂O (**16**) komplekslerinin olası yapıları ise elementel analiz, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemleri kullanılarak önerildi. Komplekslerin olası molekül yapıları Şekil 4.34 ve Şekil 4.35'te verildi.



Şekil 4.34. a) [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve b) [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) komplekslerinin olası molekül yapıları

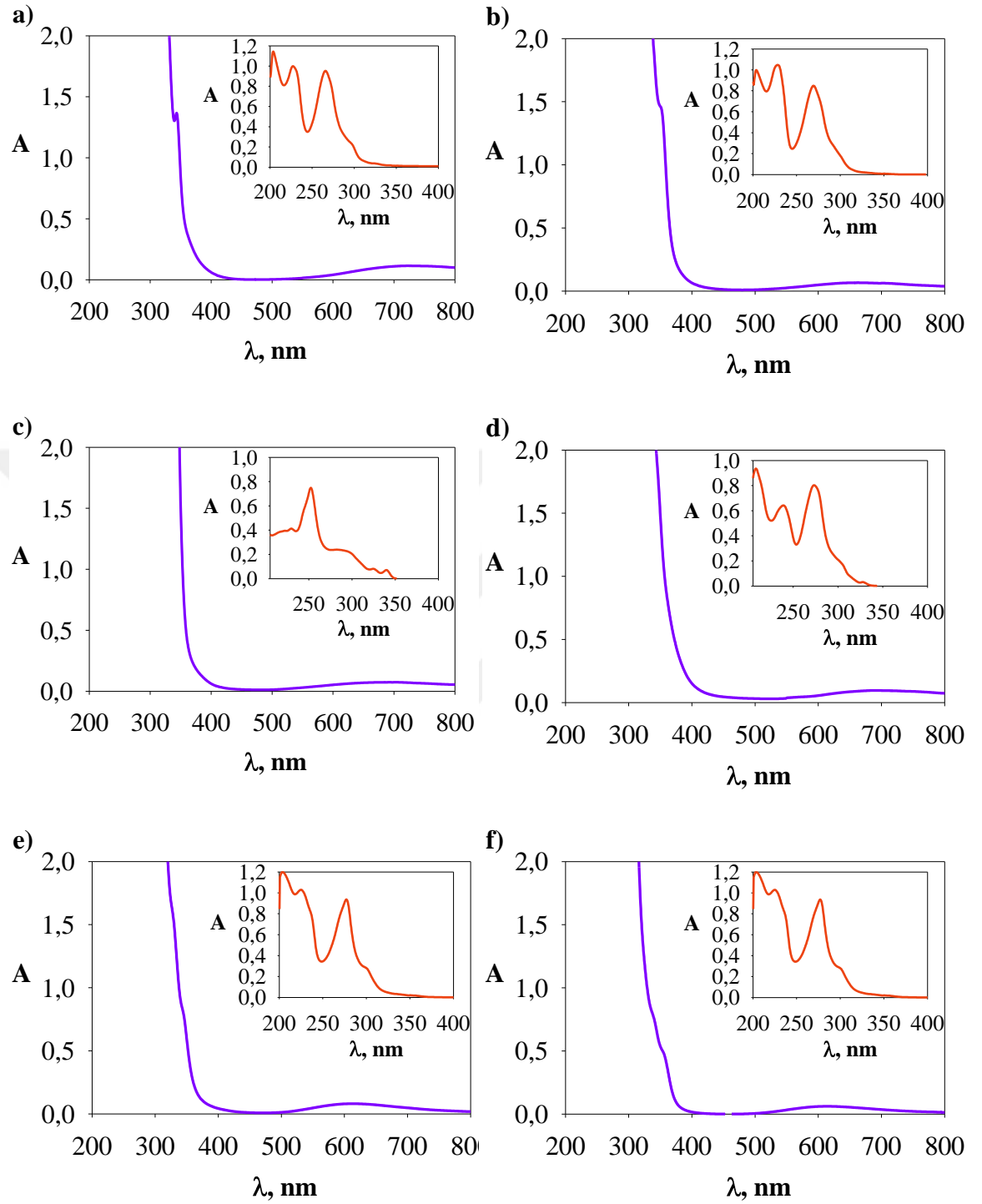


Şekil 4.35. a) $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**2**), b) $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**12**) ve c) $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**13**) komplekslerinin olası molekül yapıları

4.3.2. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi

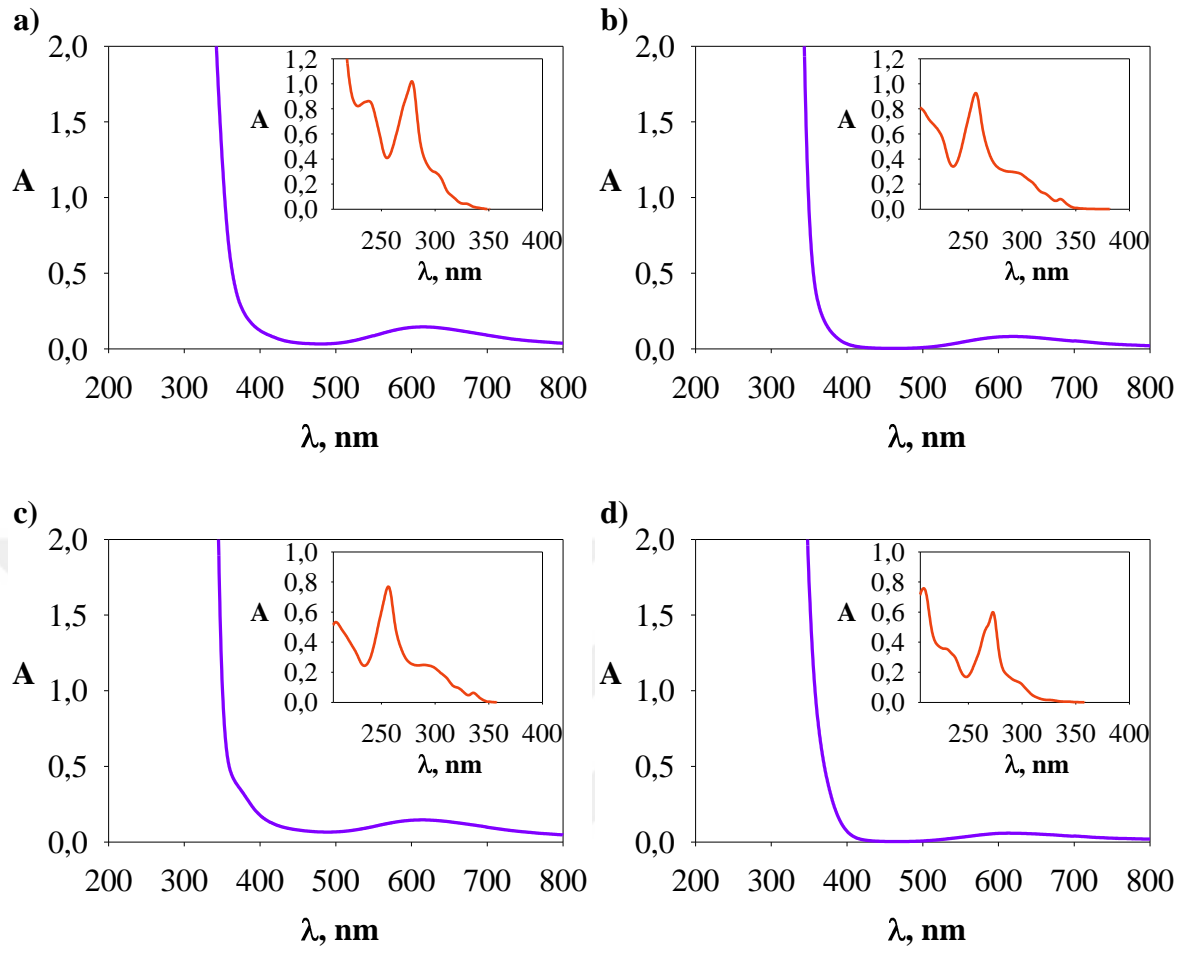
Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin (**1-10**) Tris-HCl/NaCl tamponu içerisinde seyreltik (20 μ M) ve derişik (1000 μ M) çözeltileri, Pd(II) komplekslerinin (**11-16**) ise Tris-HCl/NaCl tamponu içerisinde, pH=7,2’de hidroliz olasılığının olması nedeniyle su içerisinde seyreltik (20 μ M) ve derişik (1000 μ M) çözeltileri hazırlandı ve hazırlanan kompleks çözeltilerinin elektronik absorpsiyon spektrometresi ile UV ve görünür bölgede spektrumları alındı (Şekil 4.36-Şekil 4.37). Elektronik absorpsiyon spektrumlarından elde edilen veriler Çizelge 4.12’de verildi. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrum verileri incelendiğinde, 200-350 nm dalga boyu aralığında komplekslerin yapısında yer alan fenantrolin türevleri (4-mphen, 5-mphen, dmphen, tmphen ve py-phen) ve amino asitlere (tyr ve gly) ait şiddetli $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerini gösteren yüksek absorbans değerleri görüldü.

Cu(II) komplekslerinde 600-750 nm dalga boyu aralığında gözlenen düşük absorbans değerleri d^9 elektronik yapısına sahip Cu(II) iyonunun görünür bölgedeki d-d geçişlerine ait olduğu belirlendi (Şekil 4.38). Fenantrolin türevleri ve aminoasitlerin maksimum soğurma yaptıkları dalga boyları ile Pd(II) komplekslerinin benzer bölgede çıkmasından dolayı, Pd(II) komplekslerindeki geçişlerin ligandlardan kaynaklandığı düşünöldü.



Şekil 4.36. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları

- a) Kompleks 1:** $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
b) Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$
e) Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$
f) Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$



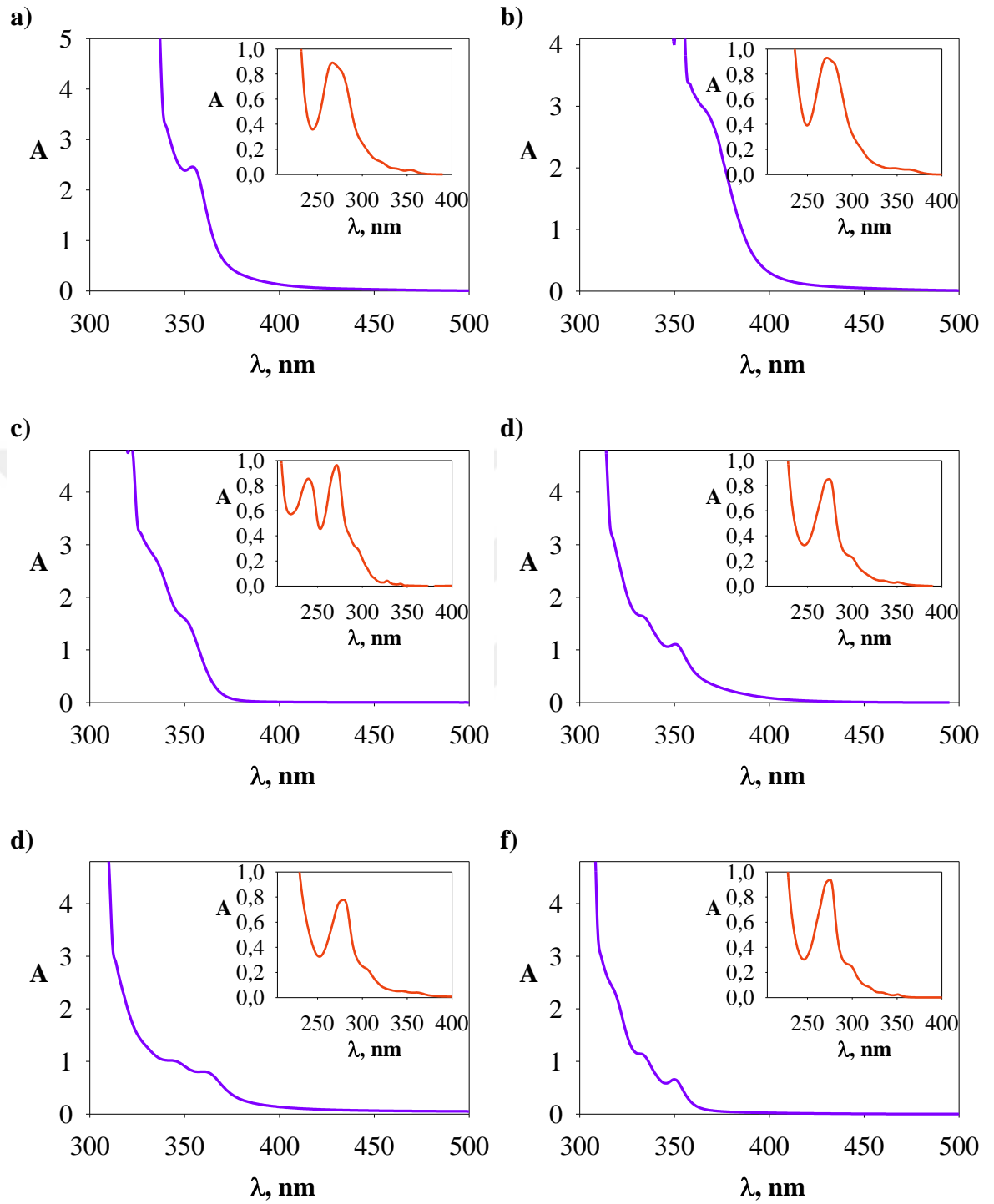
Şekil 4.37. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları

a) Kompleks 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]0.5H₂O

b) Kompleks 8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O

c) Kompleks 9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O

d) Kompleks 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]



Şekil 4.38. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları

- a)** Kompleks **11**: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$
b) Kompleks **12**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks **13**: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$
d) Kompleks **14**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
e) Kompleks **15**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$
f) Kompleks **16**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Çizelge 4.12. Sentezlenen komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrum verileri

Kompleks	Çözücü	λ (nm)	ϵ ($M^{-1} cm^{-1}$)
Kompleks 1	Tris-HCl/NaCl	266,3 / 721,1	47637,9 / 114,5
Kompleks 2	Tris-HCl/NaCl	269,4 / 663,1	42412,6 / 66,2
Kompleks 3	Tris-HCl/NaCl	252,4 / 701,1	72951,4 / 74,3
Kompleks 4	Tris-HCl/NaCl	273,3 / 690,8	40156,9 / 96,2
Kompleks 5	Tris-HCl/NaCl	272,9 / 614,4	42568,3 / 80,7
Kompleks 6	Tris-HCl/NaCl	277,1 / 613,1	46839,7 / 61,4
Kompleks 7	Tris-HCl/NaCl+Metanol	274,4 / 613,5	42412,6 / 145,1
Kompleks 8	Tris-HCl/NaCl	256,6 / 617,8	46315,6 / 81,8
Kompleks 9	Tris-HCl/NaCl	256,2 / 610,6	38451,8 / 145,9
Kompleks 10	Tris-HCl/NaCl+Metanol	273,0 / 617,4	29371,4 / 58,4
Kompleks 11	Su	266,9 / 356,3	44513,3 / 2384,3
Kompleks 12	Su	271,6 / 369,9	46488,2 / 2736,4
Kompleks 13	Su	271,1 / 353,1	48176,9 / 1421,3
Kompleks 14	Su	274,1 / 352,9	42559,4 / 1043,3
Kompleks 15	Su	278,8 / 365,7	38900,9 / 852,3
Kompleks 16	Su	274,9 / 352,4	46944,9 / 86,6

1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O

2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O

3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O

4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃

5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄

6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O

7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O

8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O

9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O

10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂

12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O

13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂

14: [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O

15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃

16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

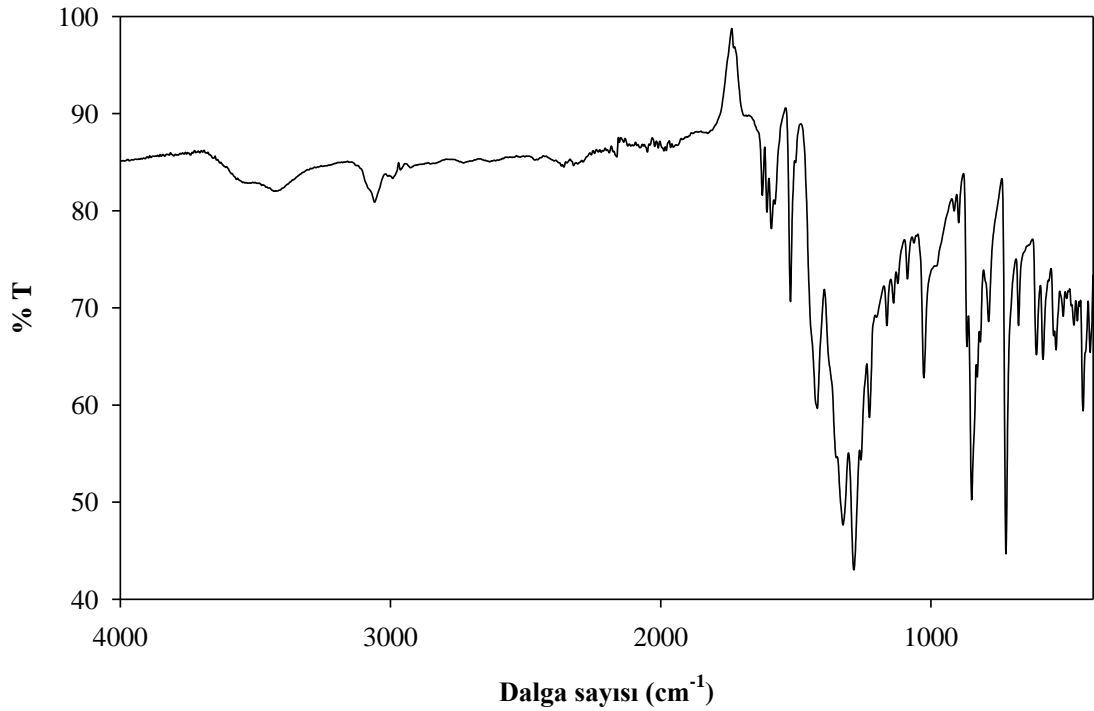
4.3.3. IR Çalışmaları

Fenantrolin türevlerinin Cu(II) ve Pd(II) iyonları ile oluşturduğu ikili kompleksleri ve fenantrolin türevleri ile tirozin ve glisin ligandlarının aynı metal iyonları ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin IR spektrumları Şekil 4.39-Şekil 4.54'te gösterildi. IR spektrumlarından karakteristik bantlar belirlenerek komplekslerin yapılarıyla IR spektrumları arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin IR spektrumlarından elde edilen önemli titreşimlere ait frekans değerleri Çizelge 4.13 ve Çizelge 4.14'te verildi.

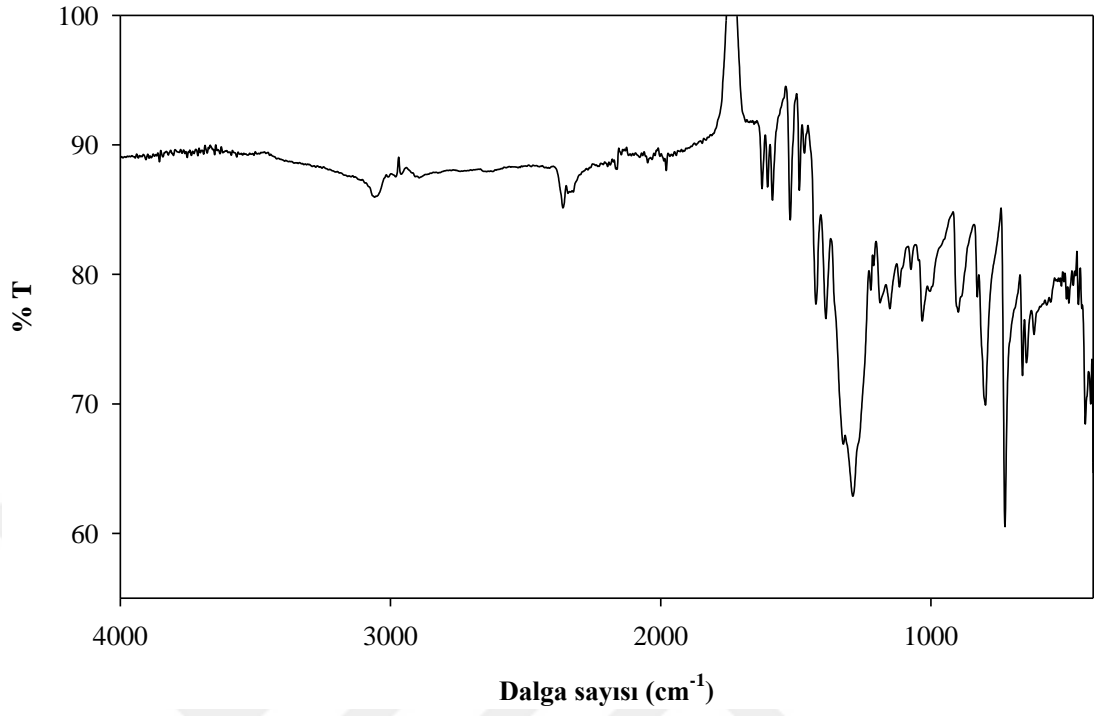
3600-3400 cm^{-1} aralığında gözlenen yayvan pikin komplekslerin yapılarında yer alan suyun O-H gerilme titreşimlerinden kaynaklandığı belirlendi. Yaklaşık 3200-3000 cm^{-1} de gözlenen pikler amino asit yapısında yer alan N-H grubunun titreşiminden kaynaklandığı bilinmektedir. Tirozin ve glisin amino asitlerinin yapısında yer alan NH_2 grubu ve karboksilat oksijeni ile metal iyonuna bağlanarak şelat oluşturmasının, N-H düzlem içi eğilme titreşimi üzerine etkisi bilinmektedir. Sentezlenen komplekslerin spektrumlarında 1220-1270 cm^{-1} aralığında gözlenen pikler, NH_2 grubunun N-H düzlem içi eğilme titreşimlerine ait olduğunu ve NH_2 grubunun kompleks oluşumuna katılımını gösterdi (Mohamed 2006). Ayrıca, 450-550 cm^{-1} bölgesinde $\nu(\text{M-N})$ titreşime atfedilen piklerin ortaya çıkışı ile 1,10-fenantrolin ve türevlerinin metal iyonuna azot atomlarından bağlandığını gösterdi (Mohamed ve ark. 2012).

Amino asitler $\nu_{\text{asimetrik}}(\text{COO}^-)$ ve $\nu_{\text{simetrik}}(\text{COO}^-)$ gerilme titreşimleri vermektedirler. Amino asitler metal iyonu ile kompleks oluşturduğunda bu piklerin düşük ve yüksek dalga frekansına kayması, amino asidin karboksilat oksijeninden kompleks oluşumuna katıldığını gösterir. 1650-1360 cm^{-1} bölgesindeki simetrik ve asimetrik gerilme bandları, tirozin ve glisin ligandlarının karboksilat oksijeninden Cu(II) ve Pd(II) iyonuna koordine olduğunu göstermektedir (Herlinger ve ark. 1970). Ayrıca, 400-430 cm^{-1} bölgesinde $\nu(\text{M-O})$ bandının ortaya çıkışı tirozin ve glisin amino asitlerinin karboksilat oksijeninden metal iyonuna bağlandığını destekledi (Kuncheria ve ark. 1993).

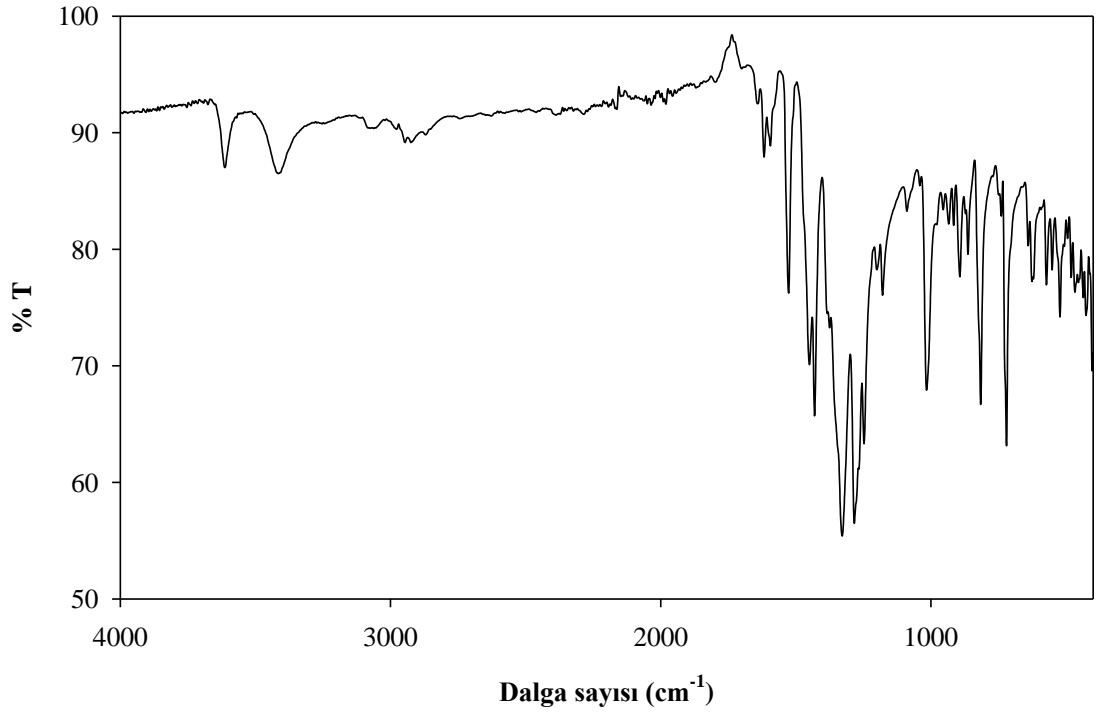
Sentezlenen komplekslerde 1620-1420 cm^{-1} aralığında gözlenen piklerin 1,10-fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerine ait olduğu tespit edildi. $\sim 840 \text{ cm}^{-1}$ ve 620 cm^{-1} de gözlenen piklerin ise 1,10-fenantrolin türevlerinin yapısında yer alan aromatik C-H düzlem içi eğilme titreşimi ve aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimlerine ait olduğu bulundu. Bu sonuç, 1,10-fenantrolin türevlerinin metal iyonuna azot uçlarından koordine kovalent bağla bağlandığını doğruladı. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ ve $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinde sırasıyla 1078 ve 1066 cm^{-1} 'de gözlenen yayvan pikler, komplekslerin tamamlayıcı iyonu olan karakteristik perklorat (ClO_4^-) iyonuna ait piklerdir. Diğer tüm sentezlenen Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin tamamlayıcı iyonu olan karakteristik nitrat (NO_3^-) iyonuna ait pikler ise 1305-1385 cm^{-1} aralığında gözlemlendi.



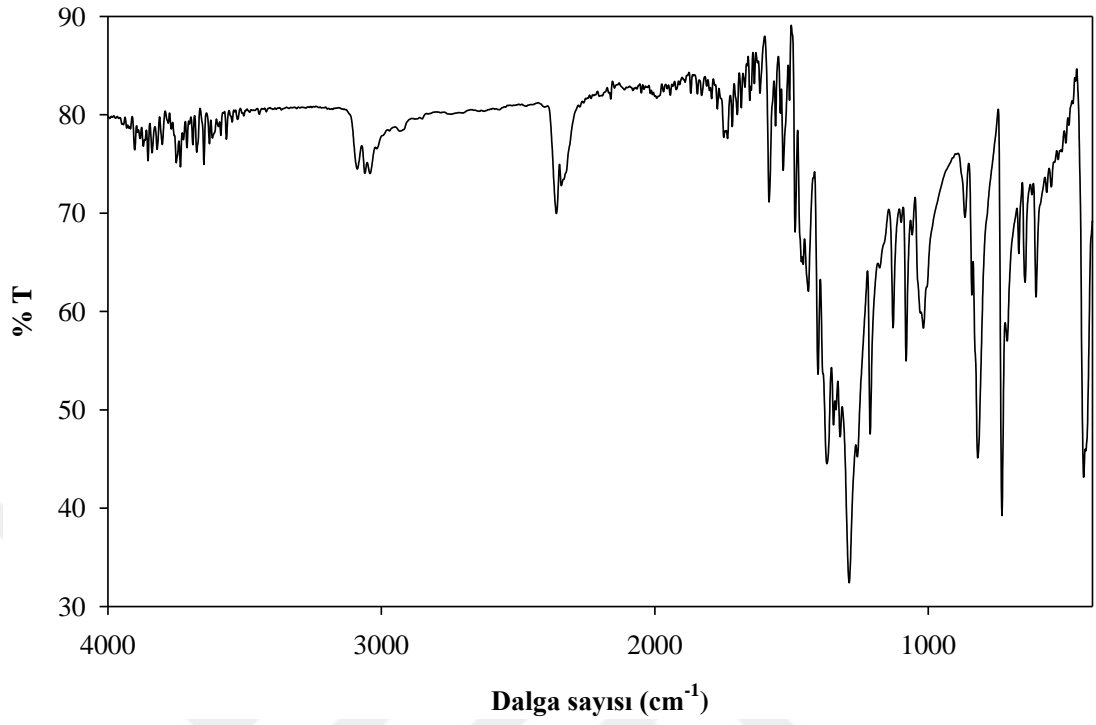
Şekil 4.39. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1) kompleksinin IR spektrumu



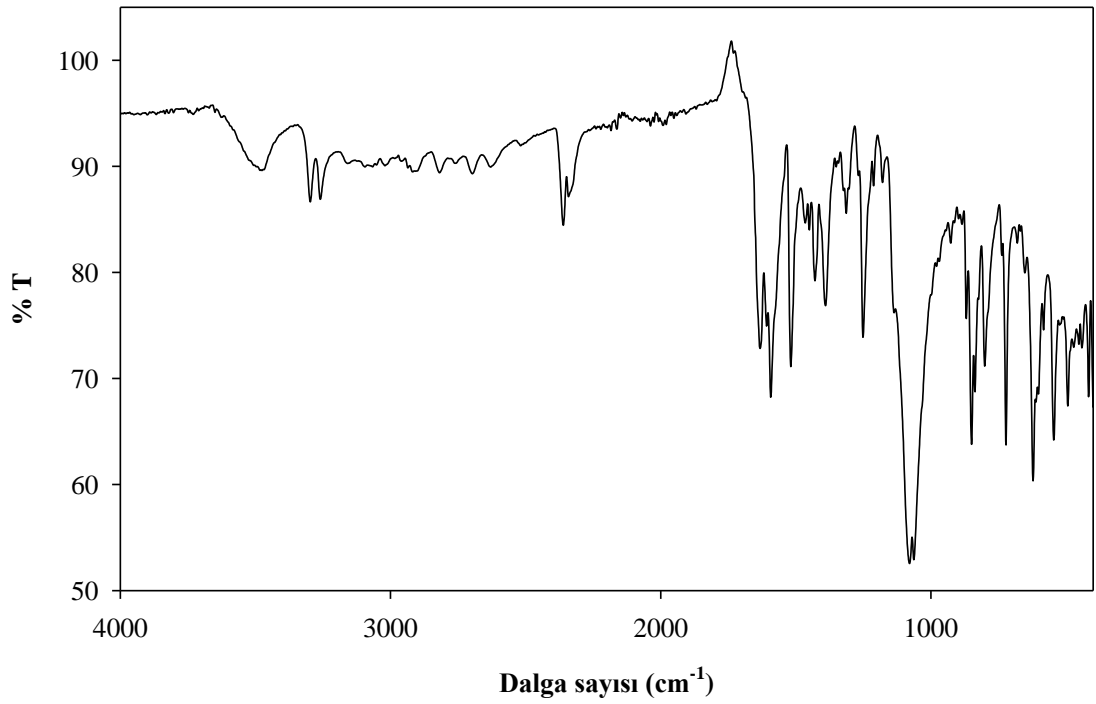
Şekil 4.40. $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2) kompleksinin IR spektrumu



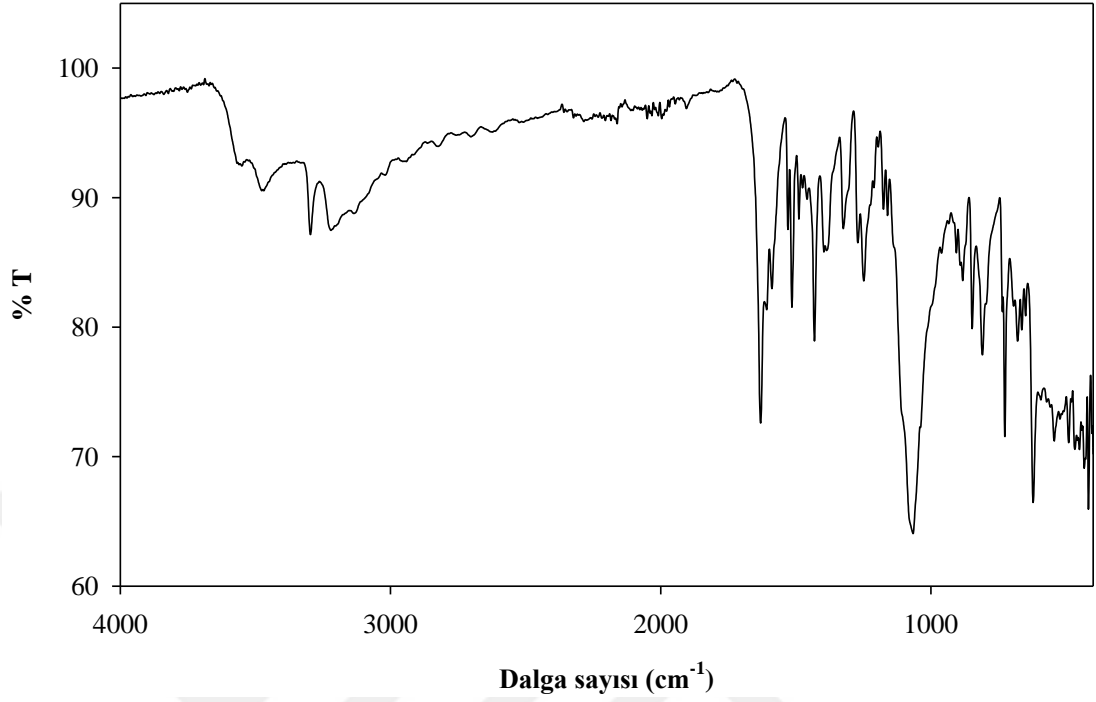
Şekil 4.41. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3) kompleksinin IR spektrumu



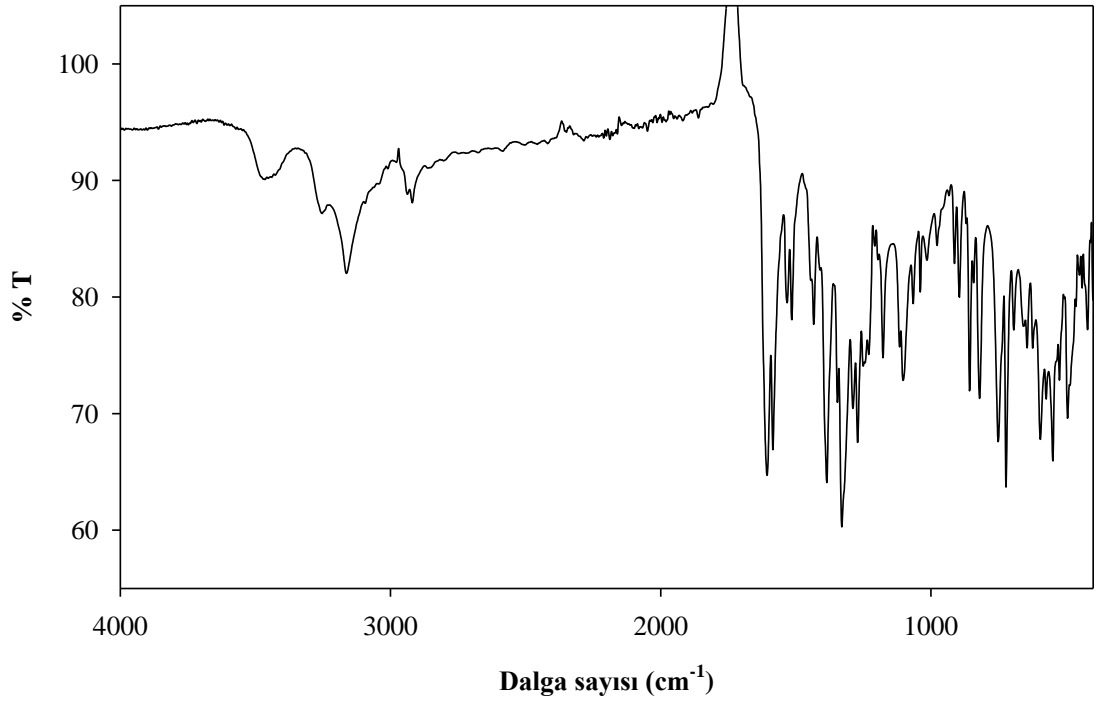
Şekil 4.42. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (4) kompleksinin IR spektrumu



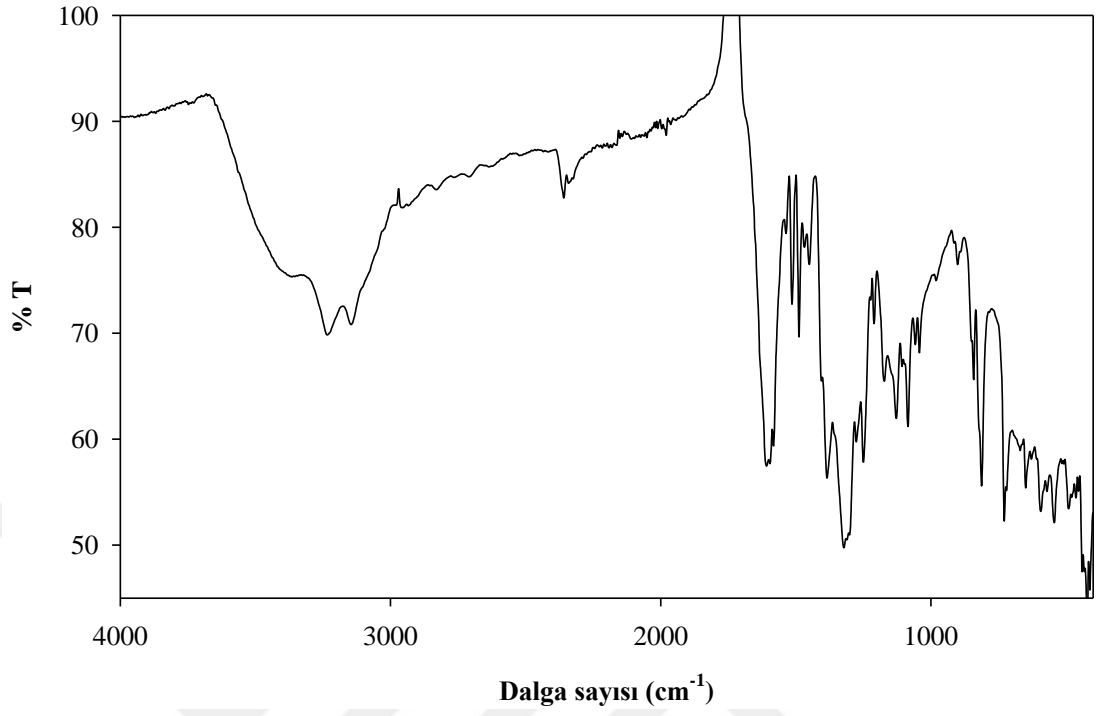
Şekil 4.43. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ (5) kompleksinin IR spektrumu



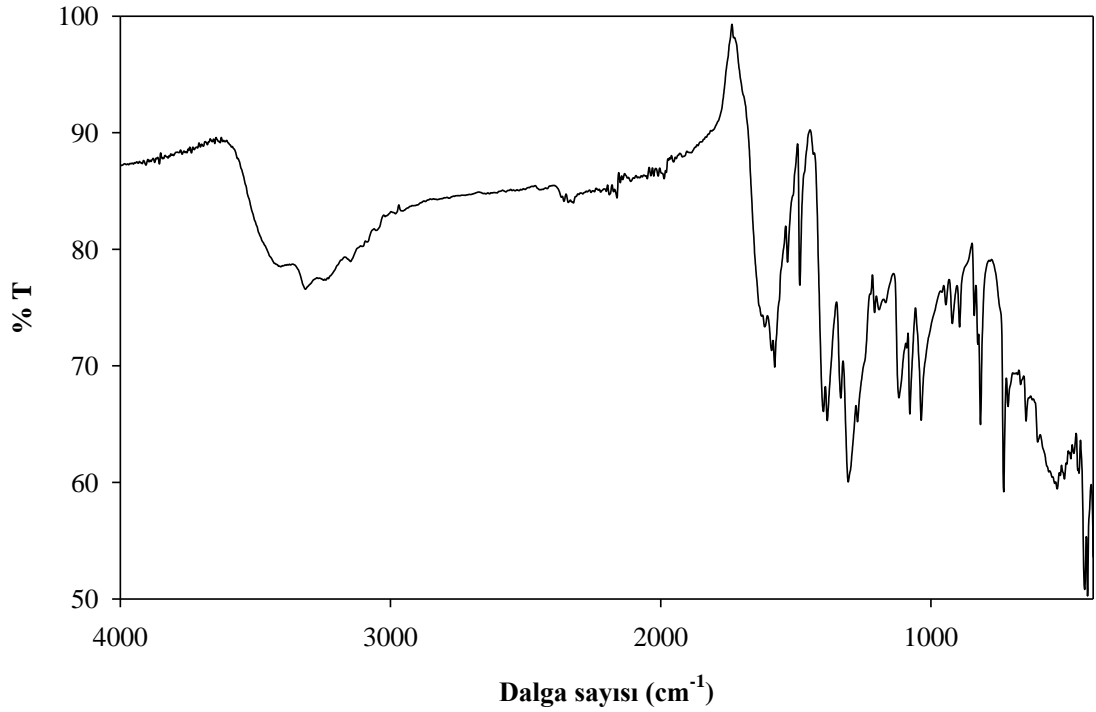
Şekil 4.44. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (6) kompleksinin IR spektrumu



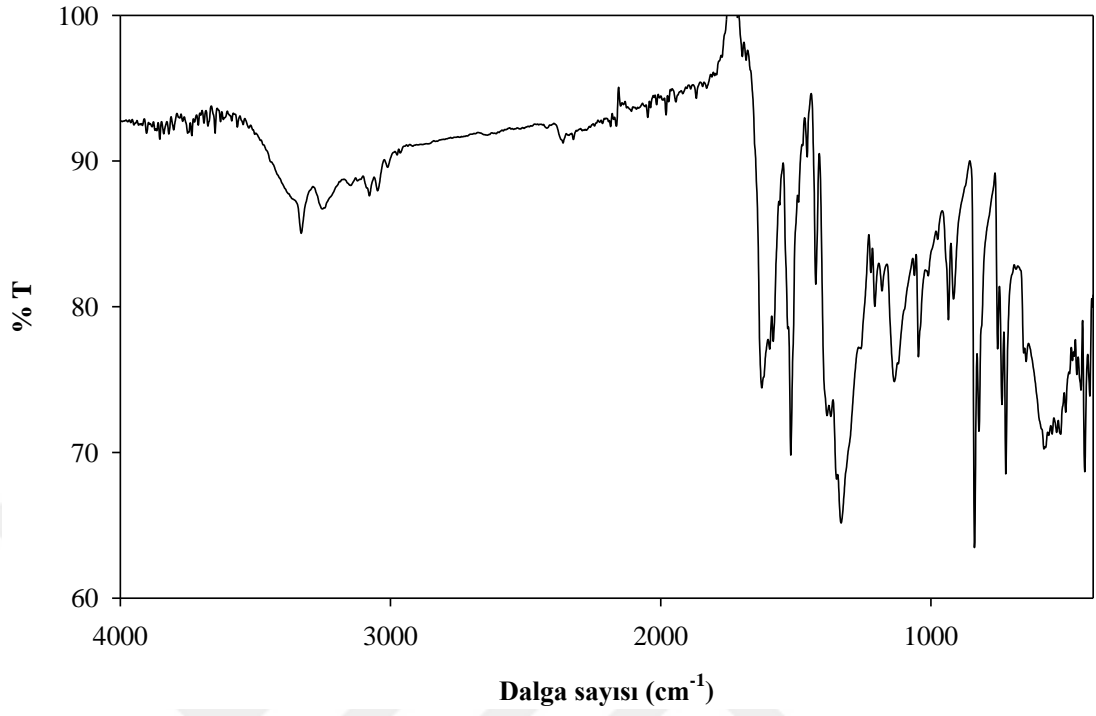
Şekil 4.45. [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (7) kompleksinin IR spektrumu



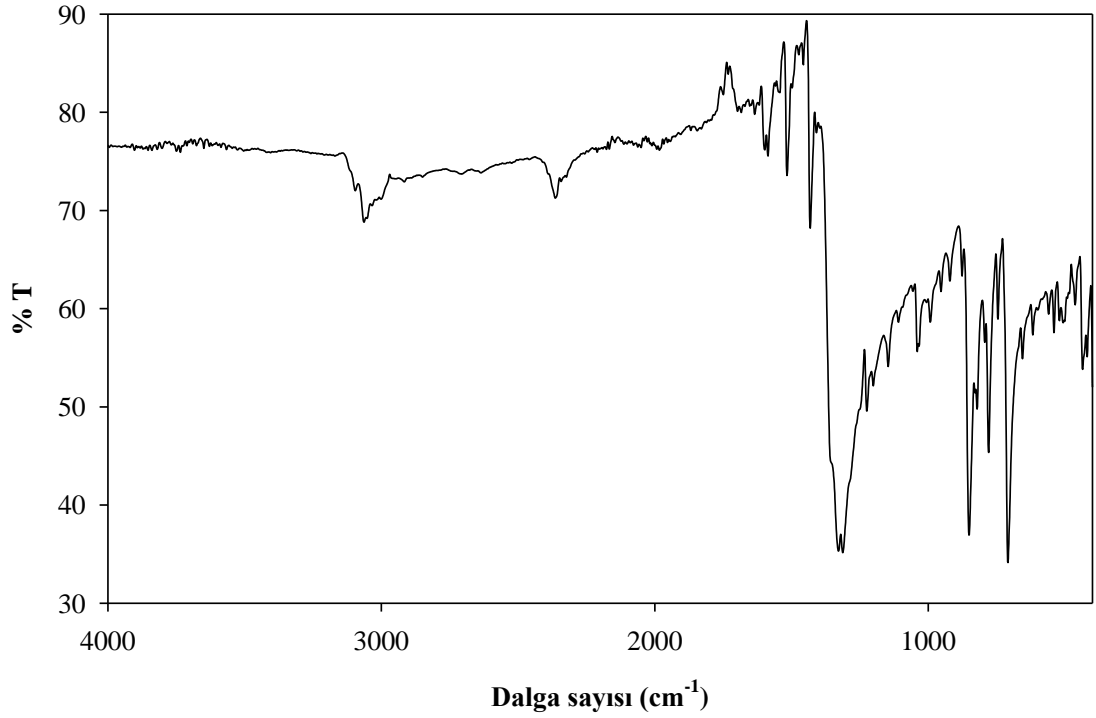
Şekil 4.46. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinin IR spektrumu



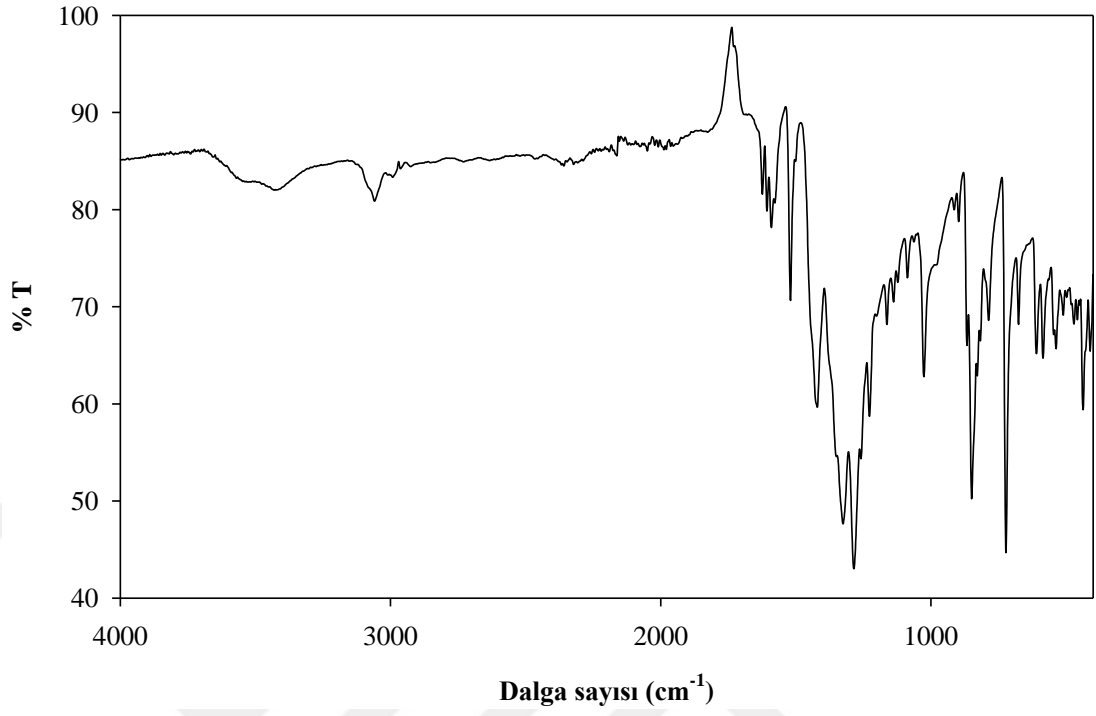
Şekil 4.47. $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) kompleksinin IR spektrumu



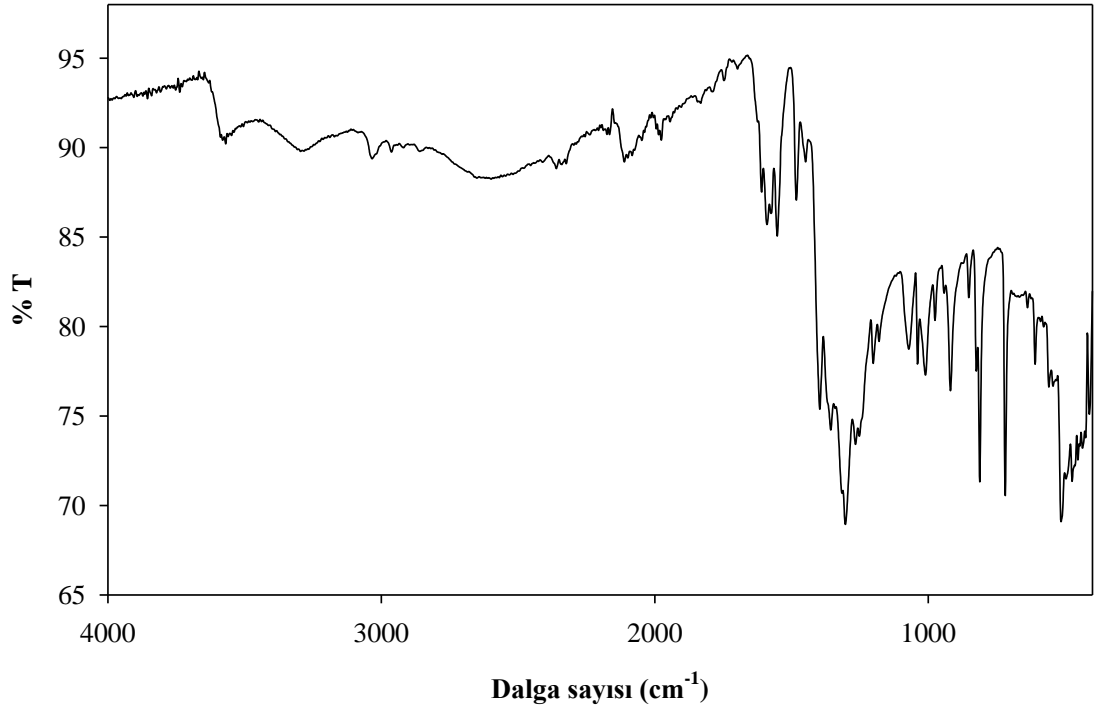
Şekil 4.48. [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) kompleksinin IR spektrumu



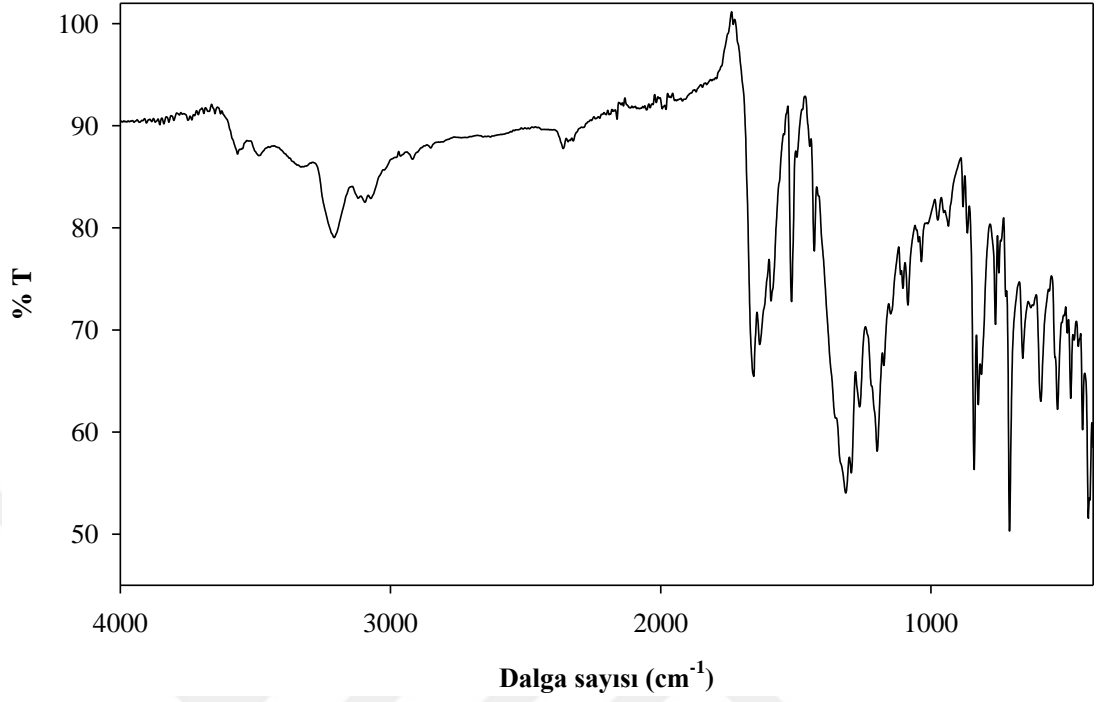
Şekil 4.49. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) kompleksinin IR spektrumu



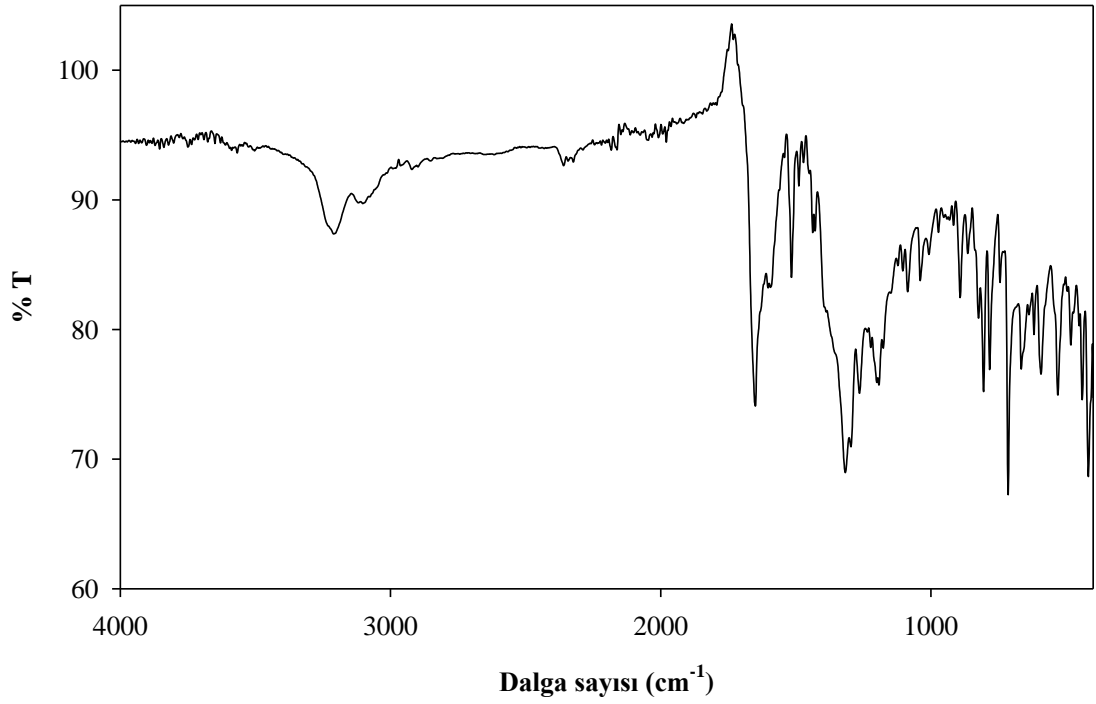
Şekil 4.50. [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**) kompleksinin IR spektrumu



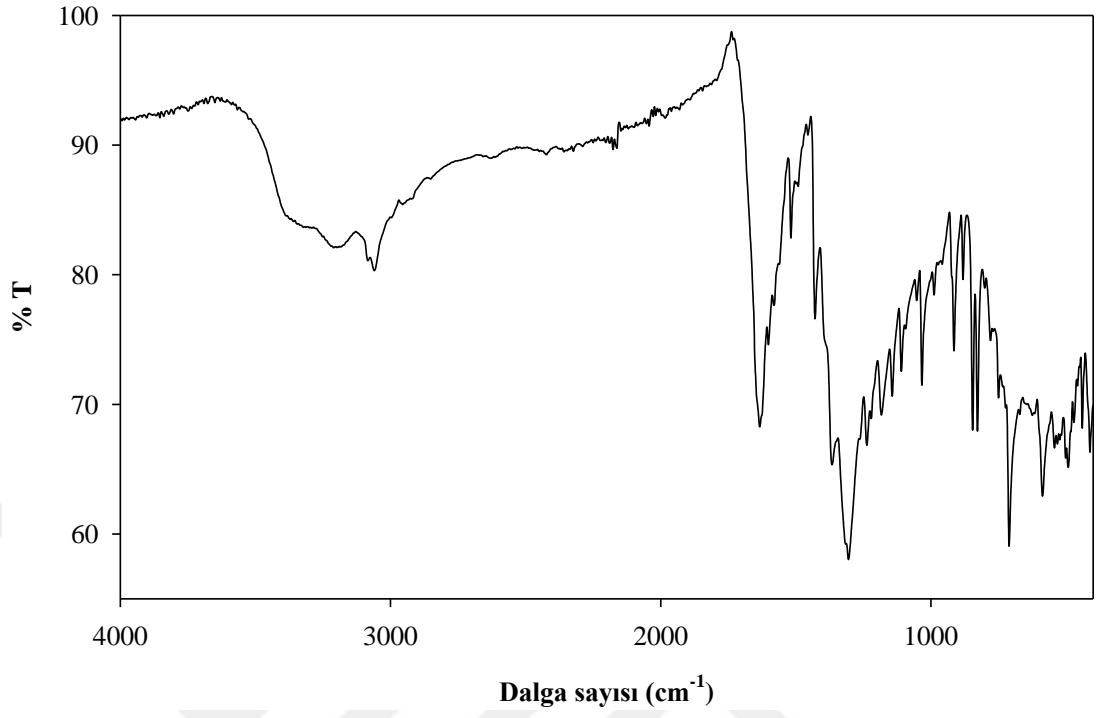
Şekil 4.51. [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.52. [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.53. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.54. [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) kompleksinin IR spektrumu

Çizelge 4.13. Cu(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli)

Kompleks	v(OH)	v _{asim} (COO ⁻)	v _{sim} (COO ⁻)	v(N-H)	δ(N-H)	v(C=C)	v(C=N)	δ(C-H)	v(NO ₃)	v(ClO ₄)	v(Cu-N)	v(Cu-O)
Kompleks 1	3429y	-	-	-	-	1606k	1420k	816k 722k	1325y	-	537k	-
Kompleks 2	3412y	-	-	-	-	1604k	1426k	798k 726k	1350y	-	519k	-
Kompleks 3	-	-	-	-	-	1593k	1430k	815k 720k	1328k	-	522k	-
Kompleks 4	3800- 3600	-	-	-	-	1615k	1438k	819k 730k	1347y	-	550k	-
Kompleks 5	3475y	1592k	1390k	3260k	1251k	1608k	1428k	722k 621k	-	1078k	545k	416k
Kompleks 6	3460y 3578y	1630k	1396k	3220k	1248k	1588k	1430k	726k 622k	-	1066y	543k	417k
Kompleks 7	3464y 3589y	1606k	1385k	3162k	1251k	1585k	1433k	751k 644k	1385k	-	548k	420k
Kompleks 8	3500- 3280	1608k	1384k	3145k	1249k	1582k	1450k	812k 728k	1321y	-	543k	421k
Kompleks 9	3500- 3300	1610k	1383k	3215k	1268k	1578k	1448k	816k 730k	1306y	-	533k	431k
Kompleks 10	3600	1625k	1370k	3251k	1222k	1583k	1457k	838k 723k	1332y	-	519k	431k

1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
 2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
 3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
 4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃

5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄
 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O
 8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O

9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

Çizelge 4.14. Pd(II) komplekslerinin seçilmiş IR spektrum verileri (y: yayvan, k: kuvvetli)

Kompleks	$\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{N-H})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=N})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{Pd-N})$	$\nu(\text{Pd-O})$
Kompleks 11	-	-	-	-	-	1597k	1431k	793k 708k	1328y	467k	-
Kompleks 12	3421- 3300y	-	-	-	-	1589k	1428k	802k 717k	1341y	459k	-
Kompleks 13	-	-	-	-	-	1609k	1448k	811k 718k	1303y	514k	-
Kompleks 14	3568y 3300	1633k	1371k	3208y	1264k	1591k	1432k	839k 708k	1315y	483k	417k
Kompleks 15	-	1649k	1378k	3209y	1264k	1602k	1429k	805k 714k	1317y	482k	417k
Kompleks 16	3600- 3300y	1633k	1366k	3209y	1237k	1601k	1429k	827k 710k	1305y	492k	411k

11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂

12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O

13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂

14: [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O

15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃

16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

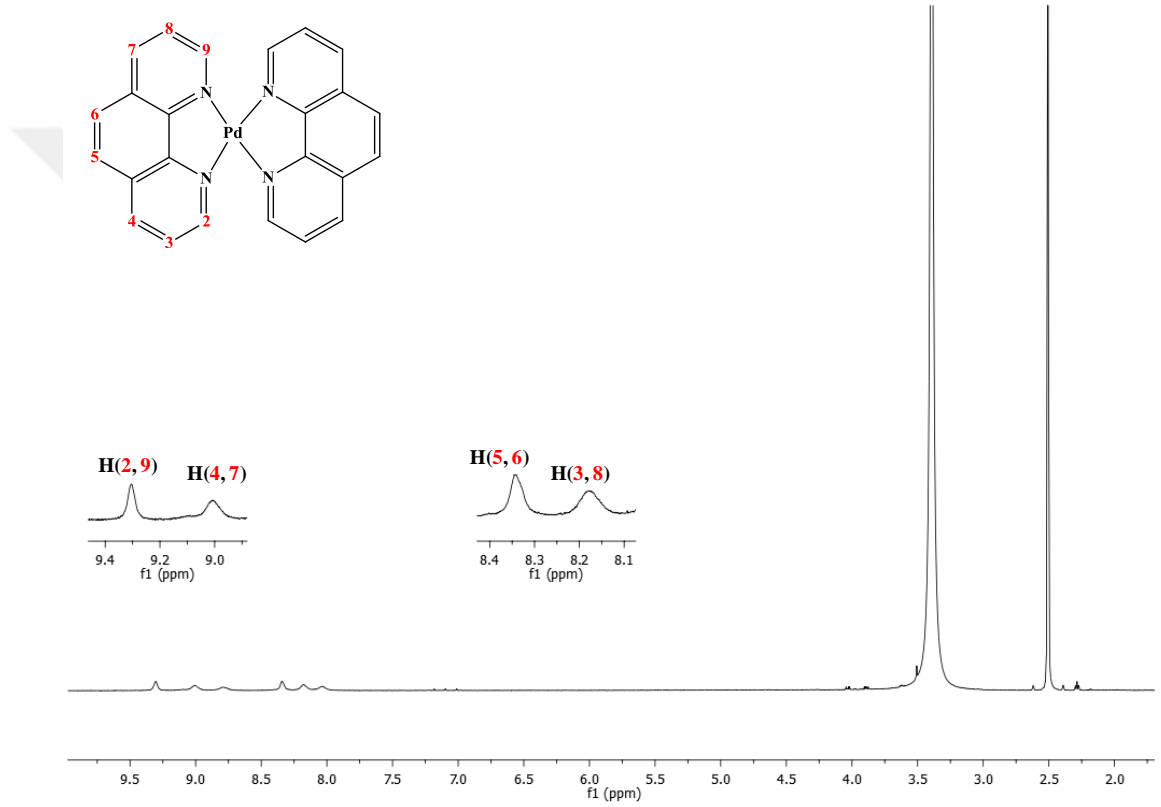
4.3.4. ¹H NMR Çalışmaları

Sentezlenen [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**), [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**), [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**), [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**), [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) komplekslerinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumları Şekil 4.55-Şekil 4.60'ta ve spektrumlardan elde edilen veriler Çizelge 4.15'te verildi. Phen, 5-mphen ve tmphen ligandlarını içeren ikili Pd(II) komplekslerinde yer alan aromatik C-H protonlarının numaralandırılması ve bu ligandların tirozin ve glisin amino asitlerini içeren Pd(II) karışık ligant komplekslerinde yer alan aromatik ve alifatik C-H protonları ile N-H protonlarının numaralandırılması ¹H NMR spektrumları ile birlikte verildi.

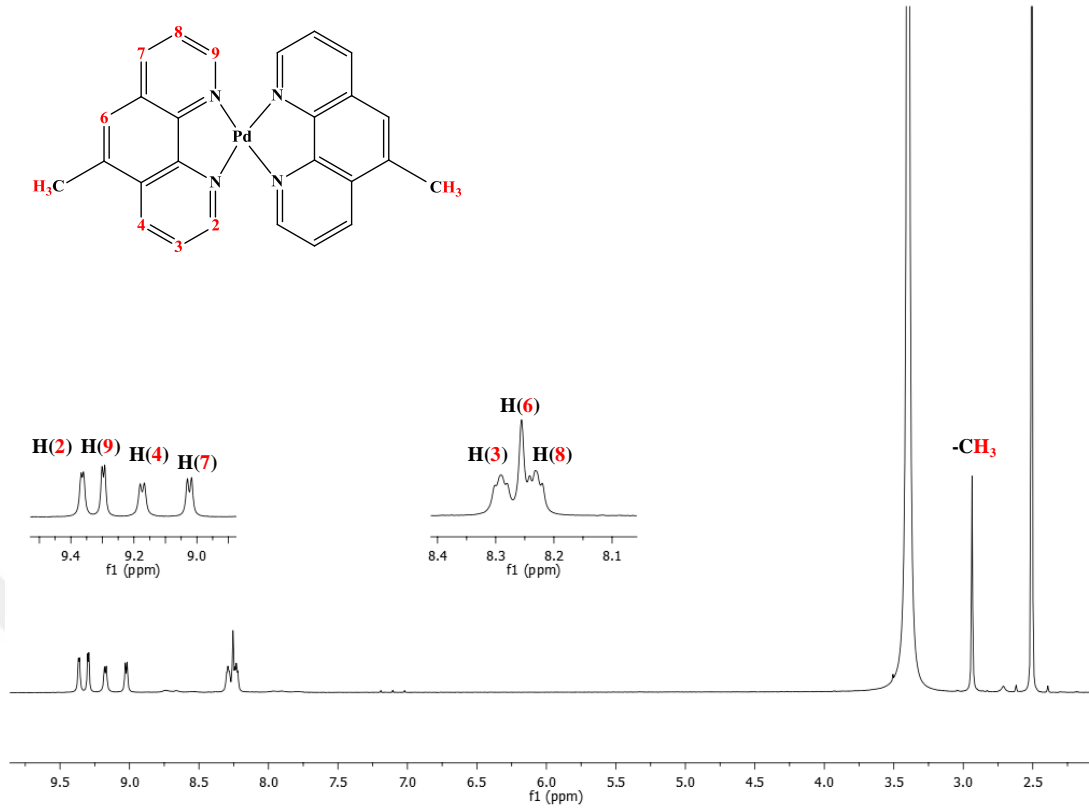
[Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**), [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**) ve [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**) komplekslerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, tek başına phen, 5-mphen ve tmphen ligandlarının ¹H NMR spektrumlarında gözlenen aromatik C-H proton sinyallerinin kompleks oluşumu ile daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi (Şekil 4.55-Şekil 4.57). [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**) kompleksinin ¹H NMR spektrumunda da metil grubuna ait pikin 2,94 ppm değeri ile daha yüksek alana kaydığı görüldü (singlet, 3H) (Şekil 4.56). [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**) kompleksinin ¹H NMR spektrumunda metil gruplarına ait piklerin iki adet singlet 2,85 ve 2,63 ppm değerleri ile daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi (singlet, 12H) (Şekil 4.57).

[Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) ve [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) komplekslerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, tek başına phen ve 5-mphen ligandlarının ¹H NMR spektrumlarında gözlenen aromatik C-H proton sinyallerinin ve tek başına tyr ligandının ¹H NMR spektrumlarında gözlenen aromatik ve alifatik C-H protonları, aromatik halkadaki -OH protonu ve N-H protonlarının kompleks oluşumu ile daha yüksek alana kaydığı görüldü (Şekil 4.58-Şekil 4.59). [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) kompleksinin ¹H NMR spektrumunda metil grubuna ait pikin 2,55 ppm değeri ile daha düşük alana kaydığı gözlemlendi (singlet, 3H) (Şekil 4.59).

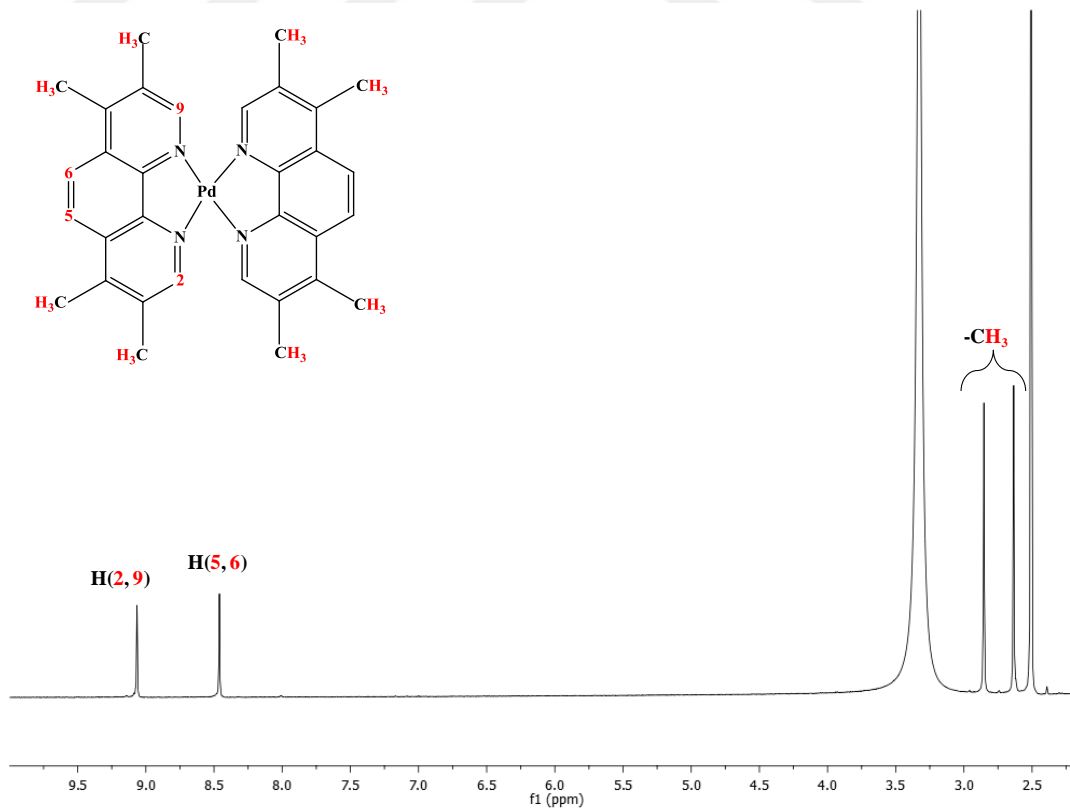
[Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) kompleksinin ¹H NMR spektrumu değerlendirildiğinde, tek başına phen ligandının ¹H NMR spektrumunda gözlenen aromatik C-H proton sinyallerinin ve tek başına gly ligandının ¹H NMR spektrumunda gözlenen alifatik C-H protonları ve N-H protonları sinyallerinin kompleks oluşumu ile daha yüksek alana kaydığı gözlemlendi (Şekil 4.60).



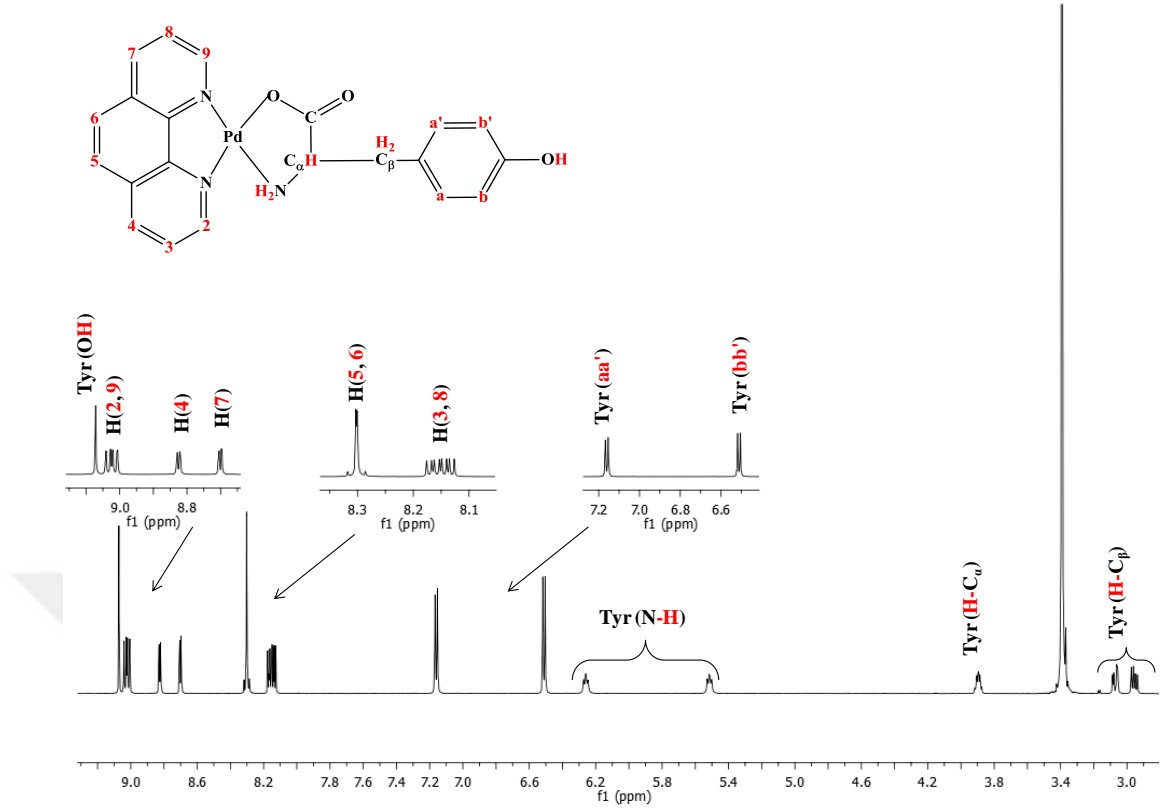
Şekil 4.55. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) kompleksinin ¹H NMR spektrumu



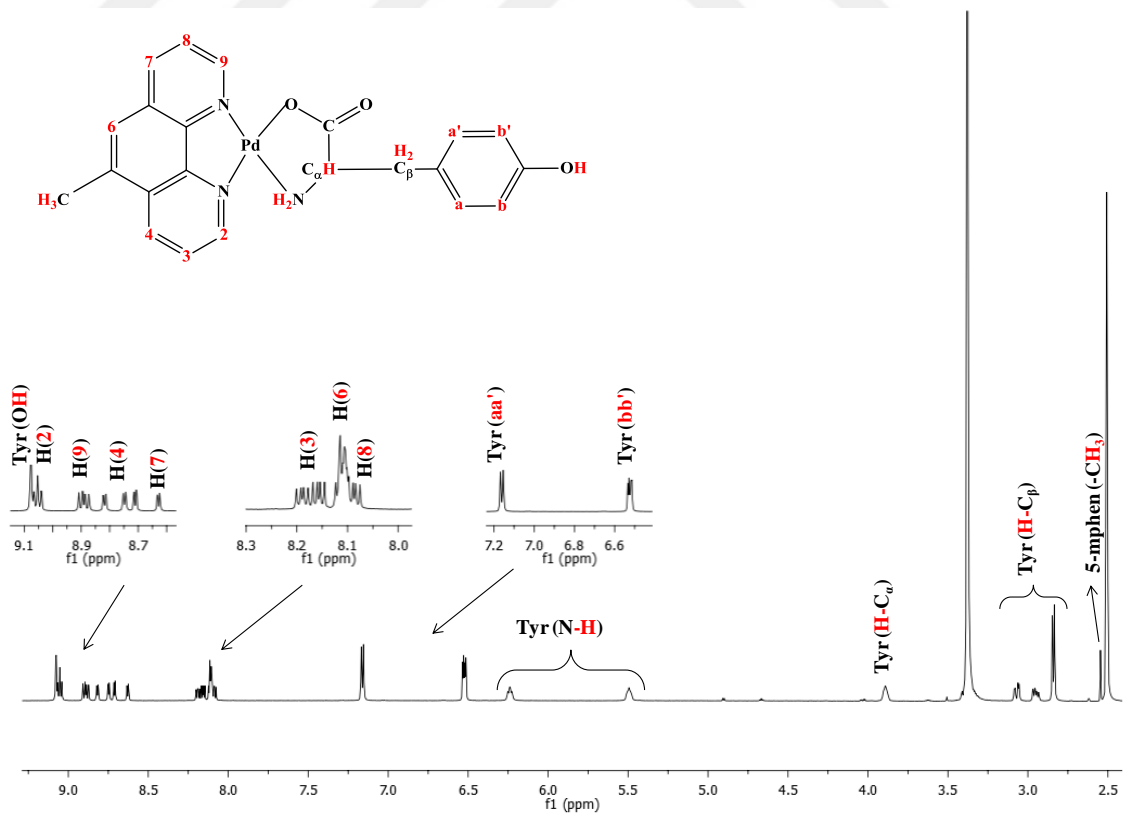
Şekil 4.56. $[\text{Pd}(\text{5-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (12) kompleksinin ^1H NMR spektrumu



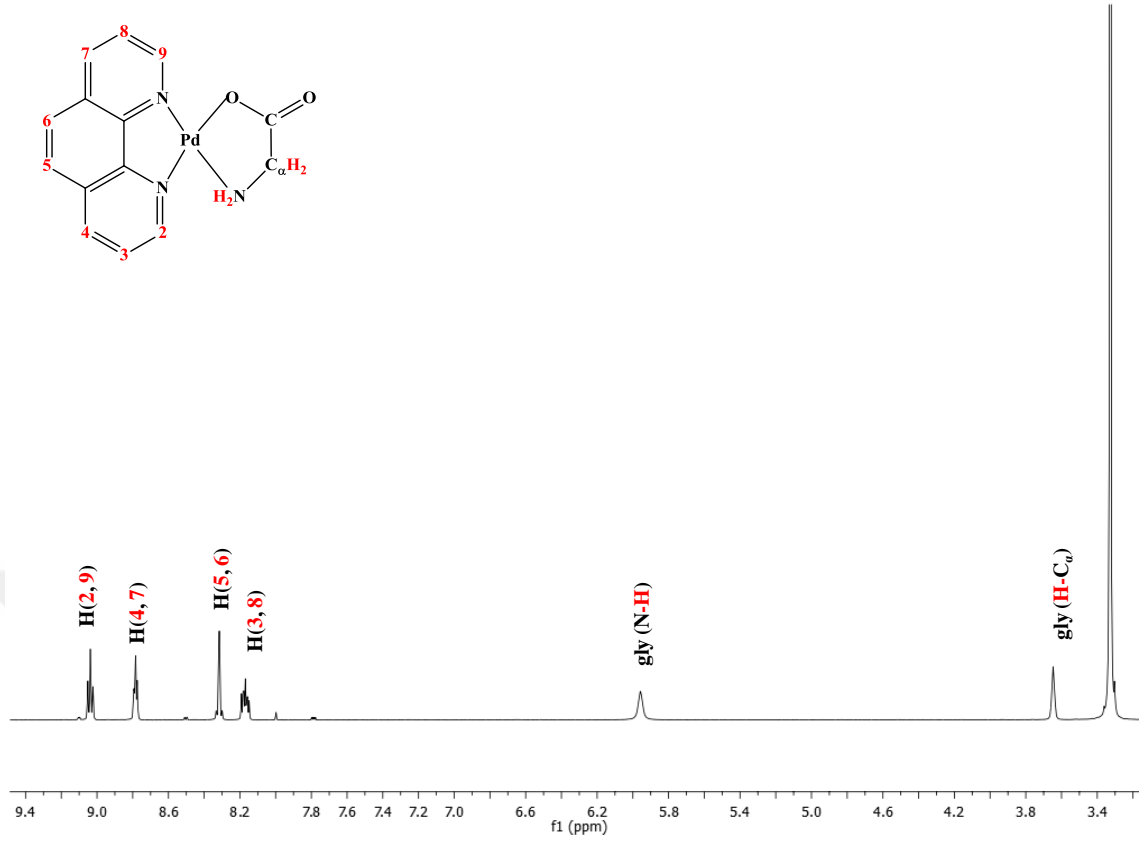
Şekil 4.57. $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$ (13) kompleksinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.58. [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin ¹H NMR spektrumu



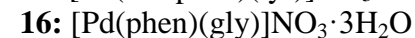
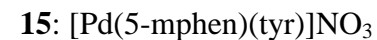
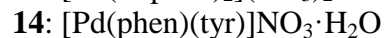
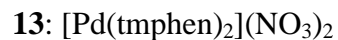
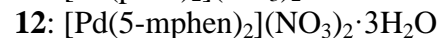
Şekil 4.59. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (15) kompleksinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.60. [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (16) kompleksinin ¹H NMR spektrumu

Çizelge 4.15. phen, 5-mphen, tyr ve gly ligandları ile kompleks **11-16**'in DMSO-*d*₆ içerisinde ¹H NMR kimyasal kayma değerleri (Δδ)

	phen	5-mphen	tmphen	tyr	gly	11	12	13	14	15	16
H(2) H(9)	9,10	9,11 9,03	8,85	- -	- -	9,33 (+0,23)	9,36 (+0,25) 9,30 (+0,27)	9,07 (+0,22)	9,05 (-0,05)	9,05 (-0,06) 8,89 (-0,14)	9,04 (-0,06)
H(4) H(7)	8,48	8,53 8,36	-	- -	- -	9,06 (+0,58)	9,17 (+0,64) 9,02 (+0,66)	-	8,83/8,70 (+0,35/+0,22)	8,78 (+0,25) 8,68 (+0,32)	8,78 (+0,30)
H(5) H(6)	7,98	- 7,78	8,19	- -	- -	8,38 (+0,40)	- 8,26 (+0,48)	8,46 (+0,27)	8,30 (+0,32)	- 8,11 (+0,33)	8,32 (+0,34)
H(3) H(8)	7,76	7,79 7,72	-	- -	- -	8,22 (+0,46)	8,29 (+0,50) 8,23 (+0,51)	-	8,15 (+0,39)	8,17 (+0,38) 8,09 (+0,37)	8,17 (+0,41)
-CH ₃	-	2,72	2,68	-	-	-	2,94 (+0,22)	2,85/2,63	-	2,55 (-0,17)	-
-N-H	-	-	-	4,84/4,60	5,38	-	-	-	6,26/5,52 (+1,42/+0,92)	6,24/5,49 (+1,40/+0,89)	5,96 (+0,58)
-OH	-	-	-	9,17	-	-	-	-	9,07 (-0,11)	9,08 (-0,09)	-
C _α -H	-	-	-	4,04-3,90 3,63	2,95	-	-	-	3,88/3,92 (+0,84/+0,90)	3,89 (+0,85)	3,65 (+0,70)
C _β -H	-	-	-	3,03/2,72	-	-	-	-	3,10/2,95 (+0,36/+0,33)	3,07-2,95 2,84	-
C-H _{aromatik-aa'}	-	-	-	7,04	-	-	-	-	7,16 (+0,12)	7,16 (+0,12)	-
C-H _{aromatik-bb'}	-	-	-	6,67	-	-	-	-	6,51 (-0,16)	6,52 (-0,15)	-



4.3.5. ¹³C NMR Çalışmaları

Sentezlenen [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**), [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**), [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**), [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**), [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) komplekslerinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumları Şekil 4.61-Şekil 4.66'da gösterildi. Phen, 5-mphen ve tmphen ligandlarını içeren ikili Pd(II) komplekslerinde yer alan karbon atomlarının numaralandırılması ve bu ligandların tirozin ve glisin amino asitlerini içeren Pd(II) karışık ligant komplekslerinde yer alan karbon atomlarının numaralandırılması ¹³C NMR spektrumları ile birlikte verildi.

Phen ligandında aromatik halkada yer alan (C2)-C(9), (C3)-C(8), (C4)-C(7), (C5)-C(6), (C11)-C(12) ve (C13)-C(14) karbon atomları birbiri ile eşdeğerdir. Phen ligandının ¹³C NMR spektrumlarında 150,4-123,8 ppm aralığında toplam 6 farklı karbon sinyali gözlemlendi. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) kompleksinde aromatik halkada yer alan eş değer karbonlar ait sinyaller 150,6-125,7 ppm kimyasal kayma aralığında görüldü (Şekil 4.66).

5-mphen ligandının ¹³C NMR spektrumunda 149,9-123,6 ppm aralığında 12 farklı aromatik halkada yer alan karbon ve 19,2 ppm'de metil karbonu olmak üzere toplam 13 adet karbon sinyali gözlemlendi. [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**) kompleksinde aromatik halkada yer alan karbonlara ait sinyaller 152,4-127,2 ppm kimyasal kayma aralığında gözlemlendi. Metil grubuna ait sinyal ise 29,5 ve 18,8 ppm değerlerinde ortaya çıktı. ¹³C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**) kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir.

Tmphen ligandında aromatik halkada yer alan (C2)-C(9), (C3)-C(8), (C4)-C(7), (C5)-C(6), (C11)-C(12) ve (C13)-C(14) karbon atomları birbiri ile eşdeğerdir. Tmphen ligandının ¹³C NMR spektrumlarında 151,4-122,8 ppm frekans aralığında toplam 6 farklı karbon sinyali ve 17,4 ve 14,7 ppm'de 2 tane metil karbonu sinyali gözlemlendi. [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**) kompleksinde aromatik halkada yer alan eş değer karbonları 147,7-124,1 ppm kimyasal kayma aralığında, metil karbonu sinyalleri ise 17,6 ve 15,6

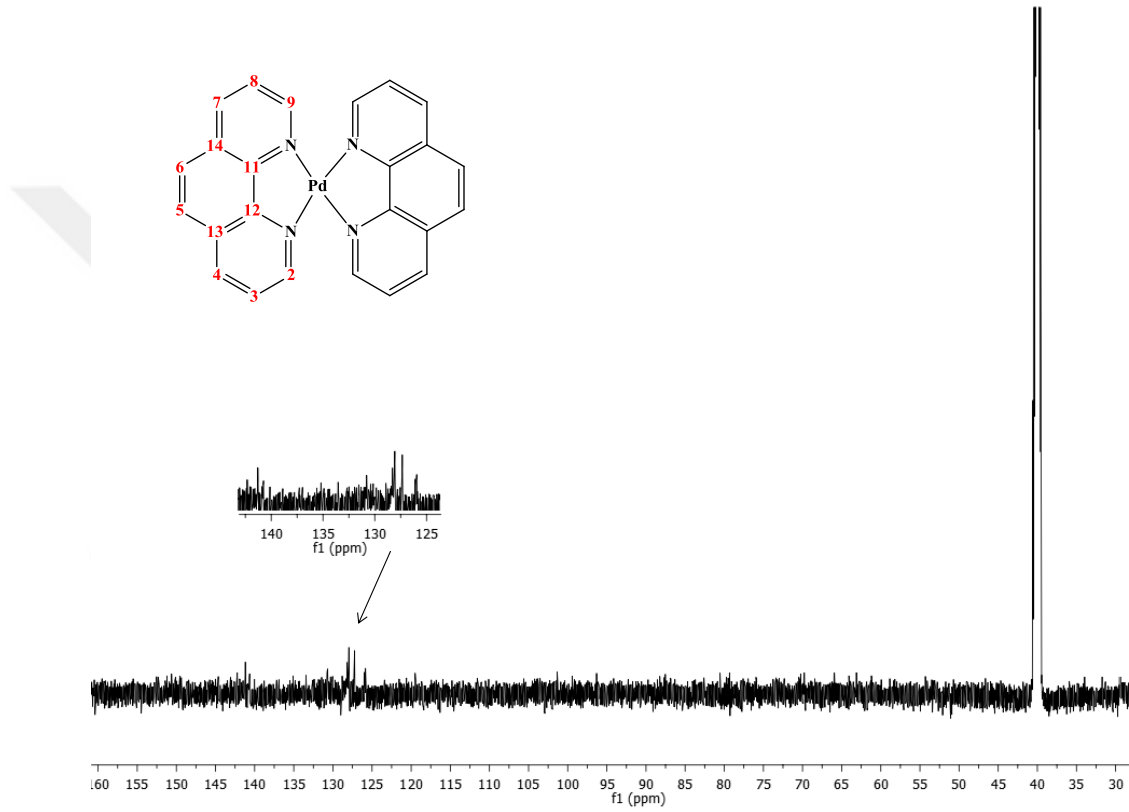
ppm'de gözlemlendi. ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**13**) kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir.

$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) kompleksinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 150,1-125,6 ppm aralığında gözlenen sinyaller kompleksin yapısında yer alan phen ligandının aromatik halkadaki karbon atomlarına aittir. 181,2 ppm de gözlenen sinyal kompleksin yapısında yer alan tyr ligandının karbonil karbonunun varlığını göstermektedir. Tek başına tyr ligandının ^{13}C NMR spektrumunda 130,5 ppm ve 115,6 ppm'de gözlenen aromatik halkadaki eş değer C_a ve C_b sinyalleri, $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) kompleksinde 131,1 ppm ve 115,4 ppm'de gözlemlendi. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen 156,7 ve 126,4 ppm'deki sinyaller sırasıyla C_c ve C_γ atomlarına, 60,6 ppm ve 38,6 ppm de gözlenen sinyaller ise C_α ve C_β karbon atomlarına aittir.

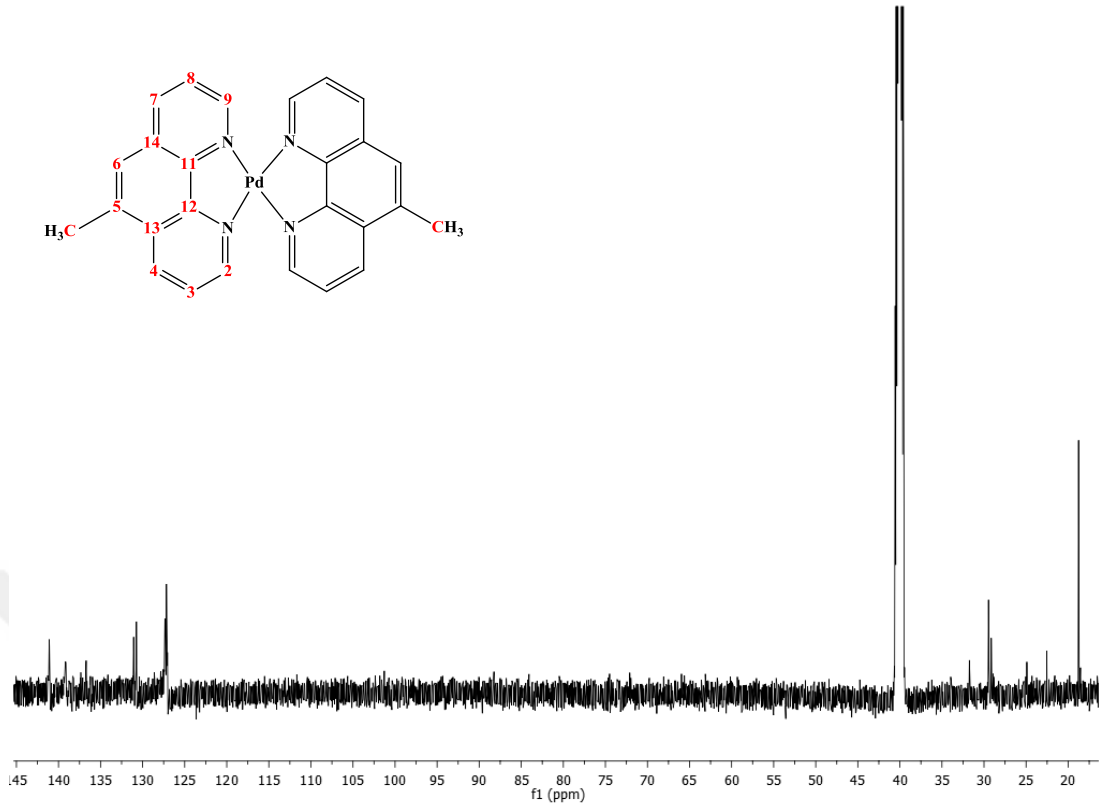
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$ (**15**) kompleksinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 152,4-126,1 ppm aralığında gözlenen sinyaller kompleksin yapısında yer alan 5-mphen ligandının aromatik halka karbon atomlarına aittir. 181,0 ppm de gözlenen sinyal kompleksin yapısında yer alan tyr ligandının karbonil karbonunun kaynaklanmaktadır. Tek başına tyr ligandının ^{13}C NMR spektrumunda 130,5 ppm ve 115,6 ppm'de gözlenen aromatik halkadaki eş değer C_a ve C_b sinyalleri, $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$ (**15**) kompleksinde 131,2 ppm ve 115,4 ppm'de gözlemlendi. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen 156,7 ve 126,7 ppm'deki sinyaller sırasıyla C_c ve C_γ atomlarına, 60,2 ppm ve 38,2 ppm de gözlenen sinyaller ise, C_α ve C_β atomlarına aittir. 5-mphen ligandının yapısında yer alan metil grubuna ait sinyal ise 18,5 ppm'de ortaya çıkmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$ (**15**) kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir.

Şekil 4.66'da verilen $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**16**) kompleksinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 152,1-126,5 ppm aralığında gözlenen sinyaller kompleksin yapısında yer alan phen ligandının aromatik halka karbon atomlarına aittir. 181,3 ppm de gözlenen sinyal kompleksin yapısında yer alan gly ligandının karbonil karbonundan

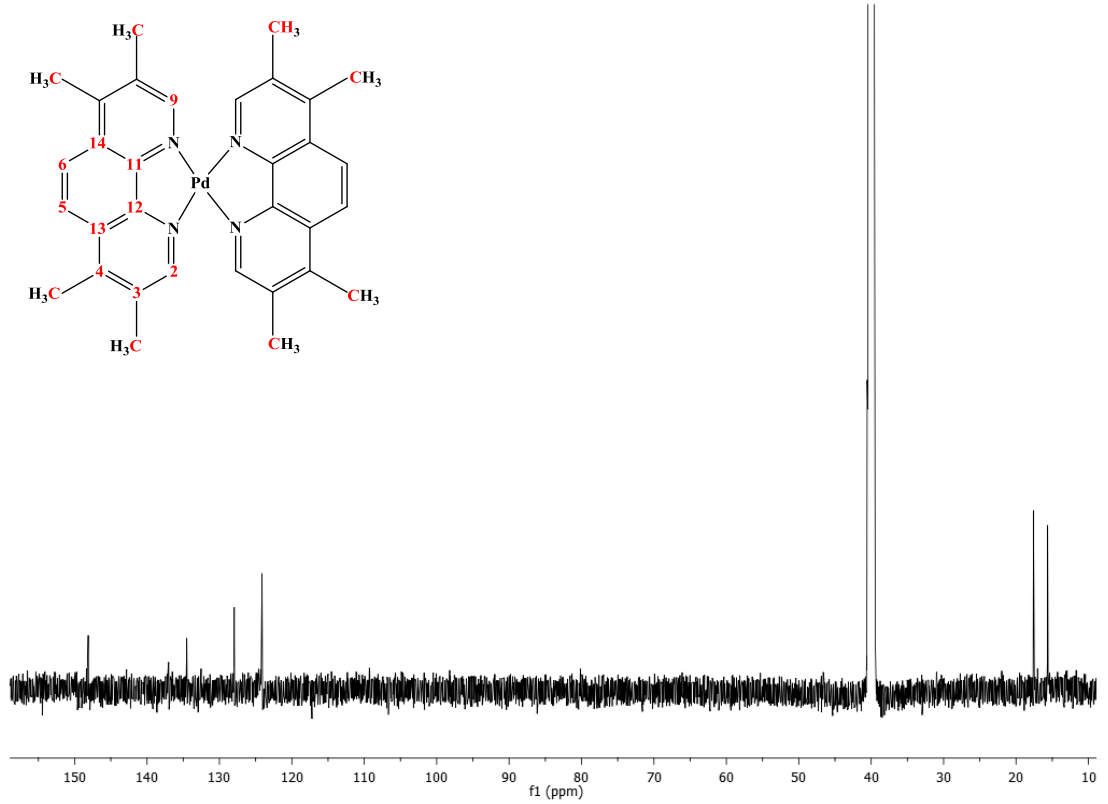
kaynaklanmaktadır. Kompleksin ^{13}C NMR spektrumunda 47,7 ppm’de gözlenen sinyal ise C_α atomuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kaymalar $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**16**) kompleks yapısının önerildiği gibi olduğunu desteklemektedir.



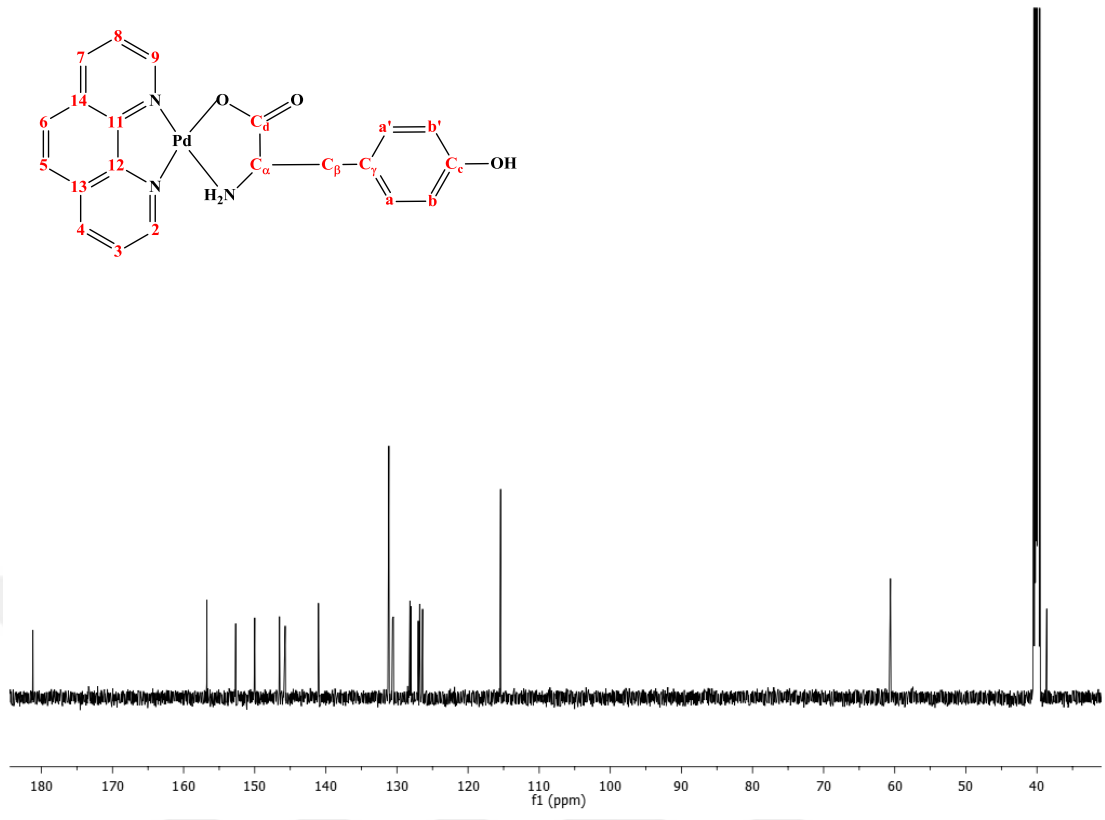
Şekil 4.61. $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ kompleksinin ^{13}C NMR spektrumu



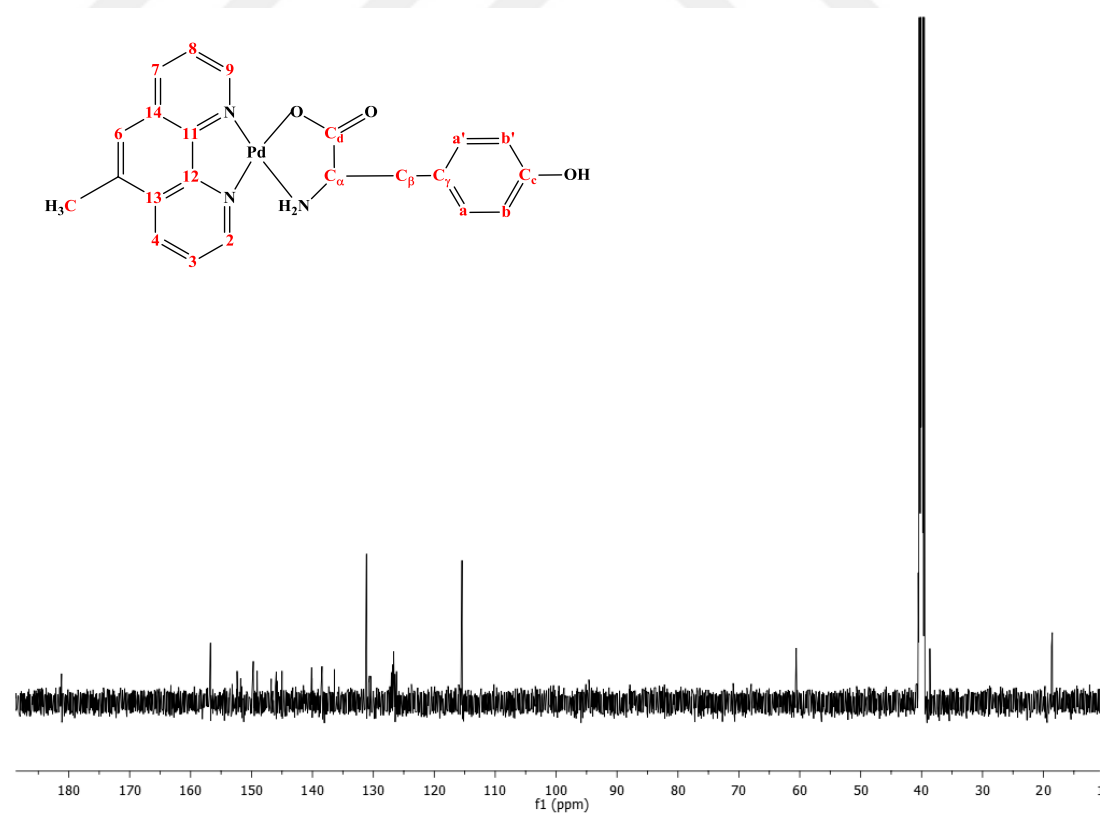
Şekil 4.62. [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



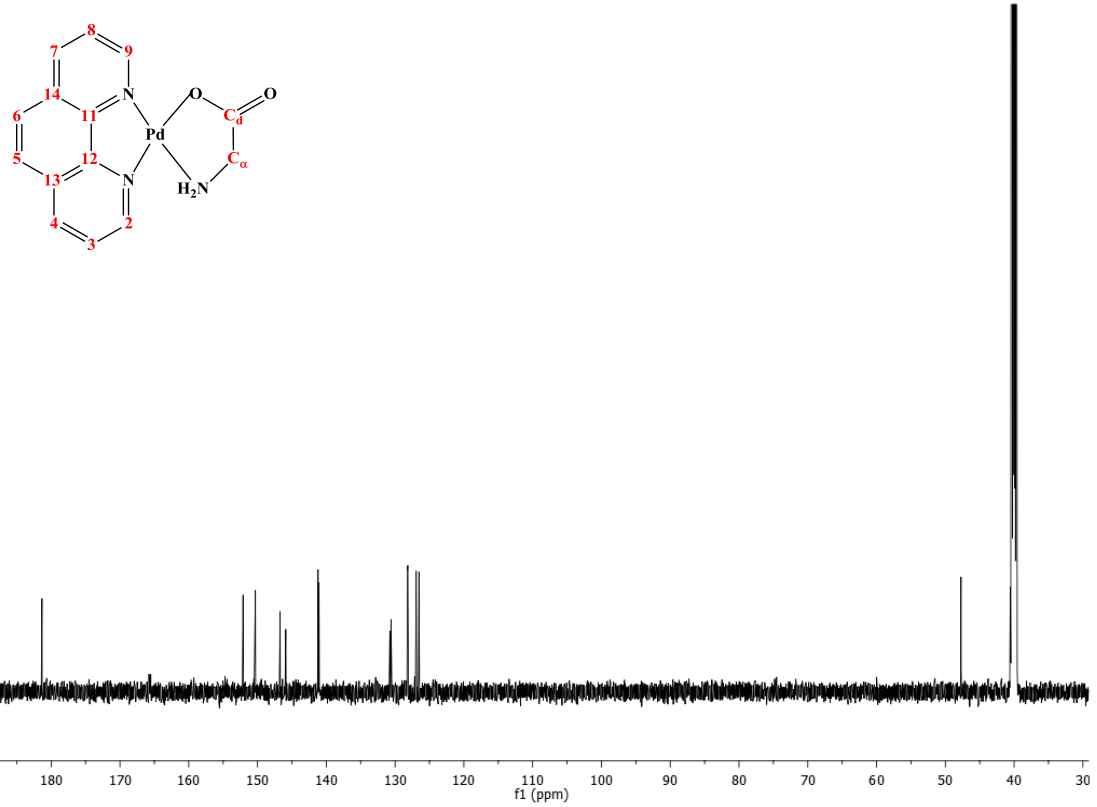
Şekil 4.63. [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4.64. [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4.65. [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (15) kompleksinin ¹³C NMR spektrumu



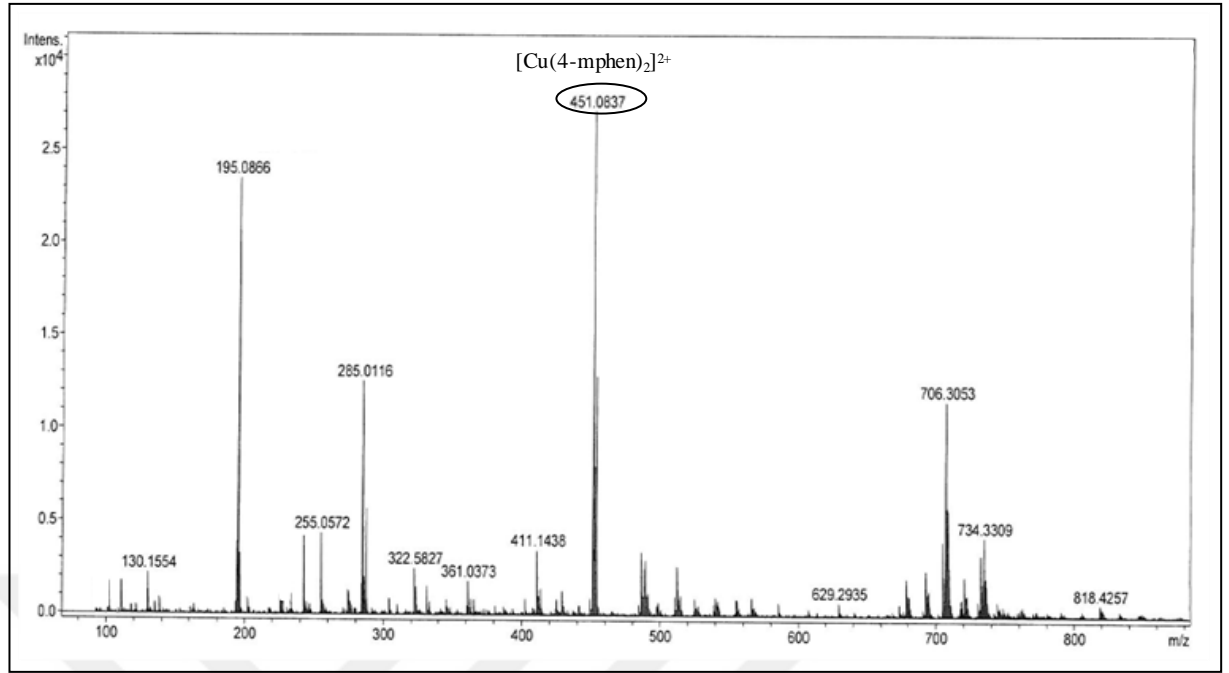
Şekil 4.66. [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (16) kompleksinin ¹³C NMR spektrumu

4.3.6. Elektrosprey İyonlaştırma Kütle Spektrometre (ESI-MS) Çalışmaları

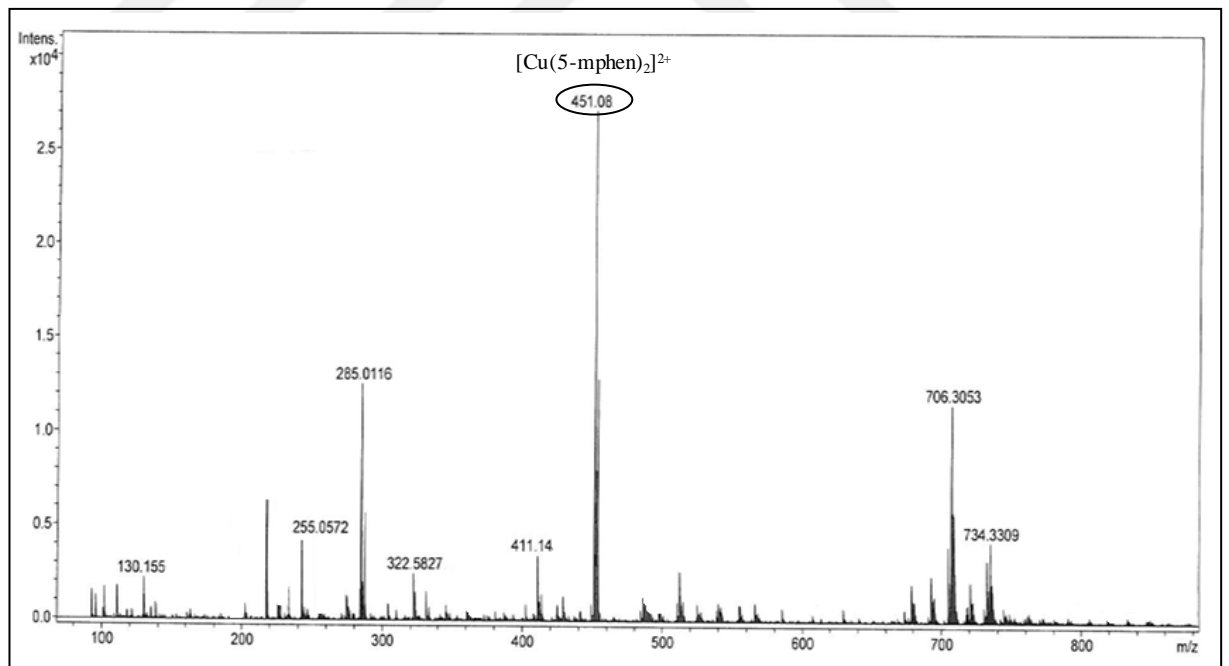
Geçiş metal komplekslerinin su veya başka bir çözücü içerisinde hangi iyonik türleri oluşturduğu, geçiş metal komplekslerinin biyolojik özelliklerin araştırılmasında etkin rol oynamaktadır. Kütle spektrometresi, vakum altında buharlaşan moleküllerin yüksek enerjili elektronlarca bombardımana tutulması prensibine dayanır. Moleküle çarpan yüksek enerjili elektronlar, molekülü zayıf bağlardan başlamak üzere parçalamaya başlar ve iyonlaşma ile birlikte pozitif, negatif ve radikalik parçacıklar meydana getirir. m/z (kütle/yük) oranına göre ortamda oluşabilecek olası pozitif parçalanma ürünleri belirlenir. ESI-MS spektrumları incelendiğinde, en büyük pik şiddetine sahip olan temel pik iyonizasyon koşullarındaki en kararlı iyonu en küçük pik şiddeti ise kararsız iyonu gösterir. Temel pikin dışında gözlenen küçük şiddetli pikler genellikle bir parçalanma ürününden çok parçalanmış gruplardaki elementin izotoplarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili komplekslerin ESI-MS spektrumları değerlendirildiğinde, şiddeti en yüksek temel pikin $[\text{Cu}(\text{N-N})_2]^{2+}$ komplekslerine ((N-N): fenantrolin türevleri; 4-mphen, 5-mphen, tmphen ve py-phen) ait olduğu görüldü (Şekil 4.67-Şekil 4.76). m/z değerleri 451,1; 451,1; 535,2 ve 527,1'de görülen temel iyon pikleri sırası ile $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2]^{2+}$ (1), $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2]^{2+}$ (2), $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2]^{2+}$ (3) ve $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2]^{2+}$ (4) kompleksleri ile uyum içerisinde olması, istenilen komplekslerin elde edildiğini doğruladı. Katyonik komplekslerde yer alan koordine nitrat ve koordine olmayan nitrat ile kristal örgü sularının ESI-MS iyonizasyon koşullarında uzaklaşmış olduğu gözlemlendi.

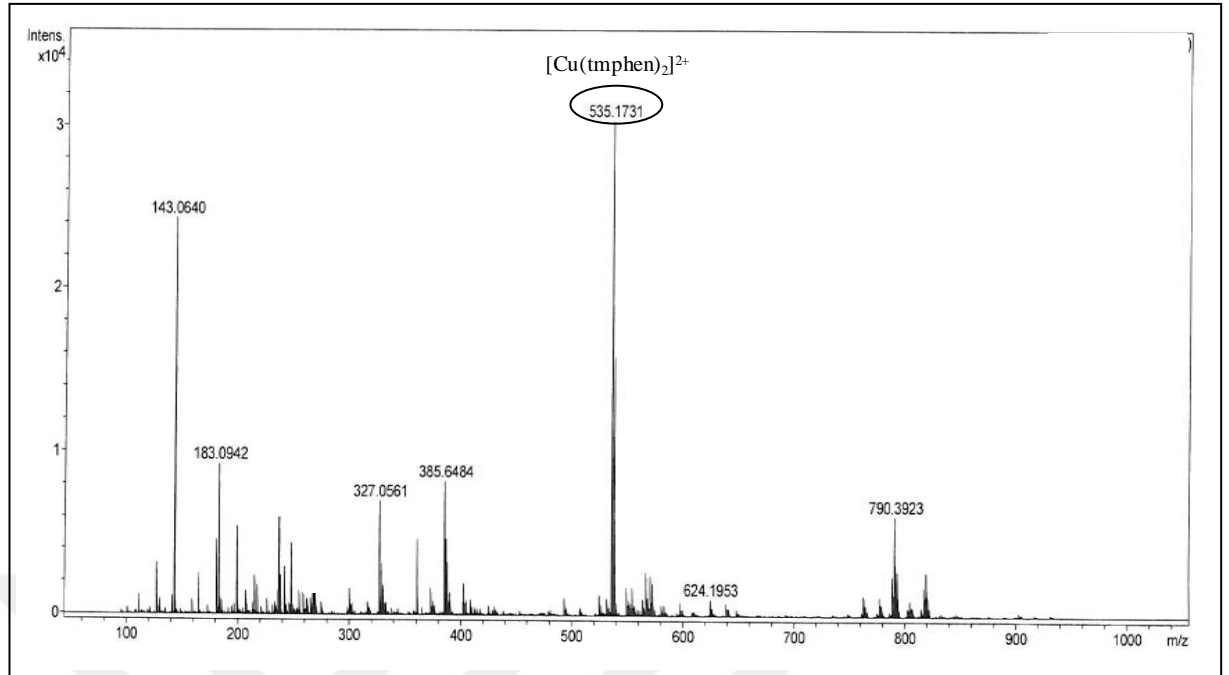
Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler (tyr ve gly) ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin ESI-MS spektrumları incelendiğinde, şiddeti en yüksek temel pikin $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{amino asit})]^+$ komplekslerine ((N-N): fenantrolin türevleri; 4-mphen, 5-mphen, tmphen ve py-phen, amino asit: tyr ve gly) ait olduğu görüldü (Şekil 4.71-Şekil 4.76). m/z değerleri 437,1; 437,1; 479,1; 475,1; 369,0 ve 345,0'te gözlenen temel iyon pikleri sırası ile $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$ (5), $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$ (6), $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})]^+$ (7), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{tyr})]^+$ (8), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})]^+$ (9) ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ (10) kompleksleri ile uyum içerisinde olması, istenilen komplekslerin elde edildiğini doğruladı. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$ (5) ve $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]^+$ (6) komplekslerinde koordinasyon küresinde yer alan akua ligandı ile koordinasyon küresinin dışında yer alan perklorat iyonunun ve kristal örgü sularının ESI-MS iyonizasyon koşullarında uzaklaşmış olduğu gözlemlendi. $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})]^+$ (7), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{tyr})]^+$ (8), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})]^+$ (9) ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})]^+$ (10) komplekslerinde de koordinasyon küresinin içinde ya da dışında yer alan nitrat ve akua ligandları ile koordinasyon küresinin dışında yer alan kristal sularının ESI-MS iyonizasyon koşullarında uzaklaşmış olduğu görüldü. Bu durum, literatürde yer alan Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinde de gözlenmiştir (Ng ve ark. 2013, Seng ve ark. 2012). Çizelge 4.16'da komplekslerin deneysel ve hesaplanan temel iyon pikleri (m/z) ile ESI-MS iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar verildi.



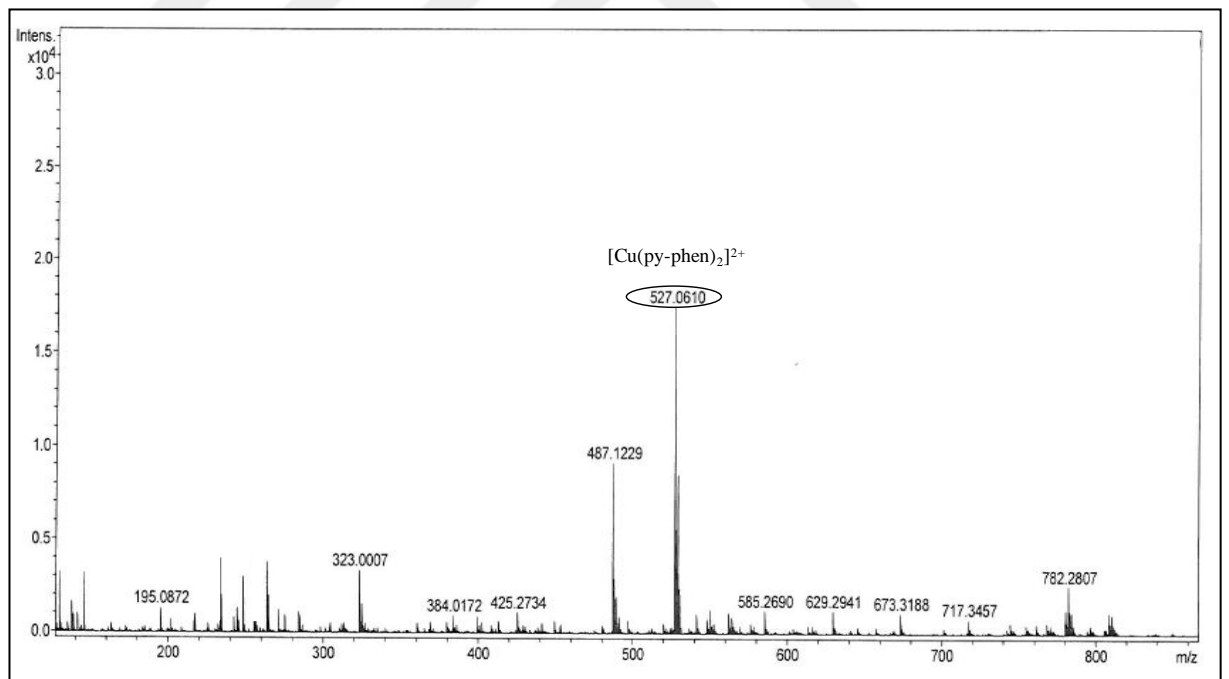
Şekil 4.67. [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (1) kompleksinin ESI-MS spektrumu



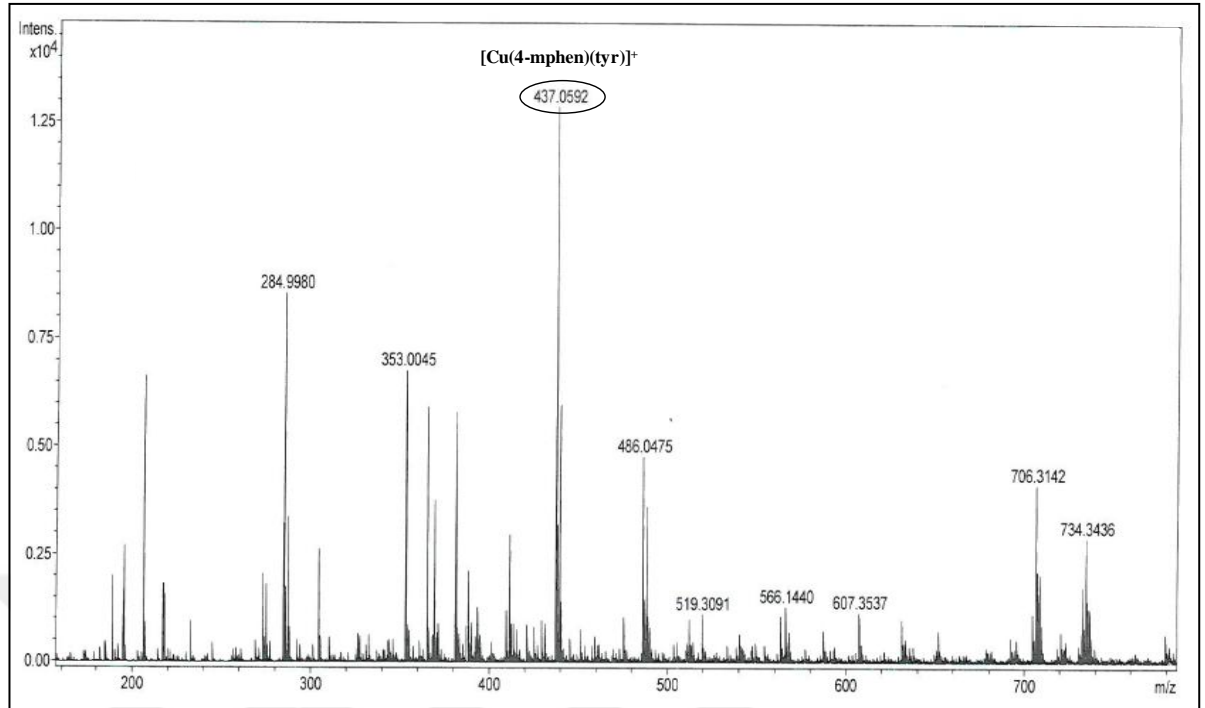
Şekil 4.68. [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (2) kompleksinin ESI-MS spektrumu



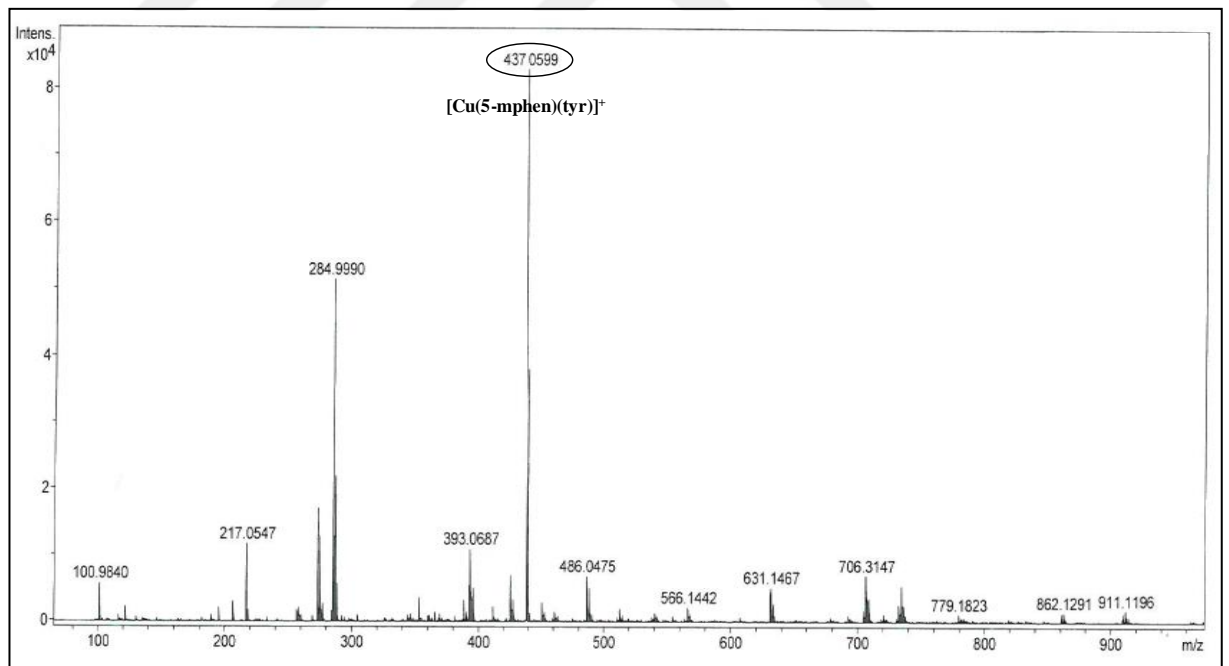
Şekil 4.69. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3) kompleksinin ESI-MS spektrumu



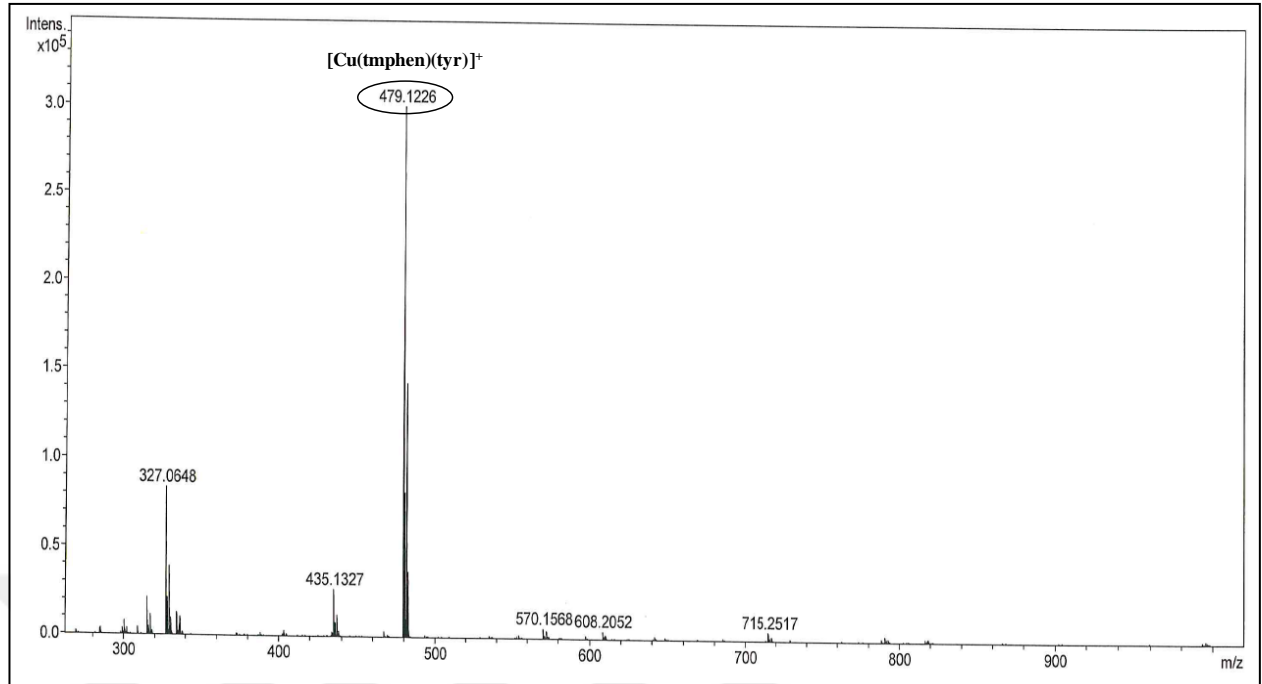
Şekil 4.70. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (4) kompleksinin ESI-MS spektrumu



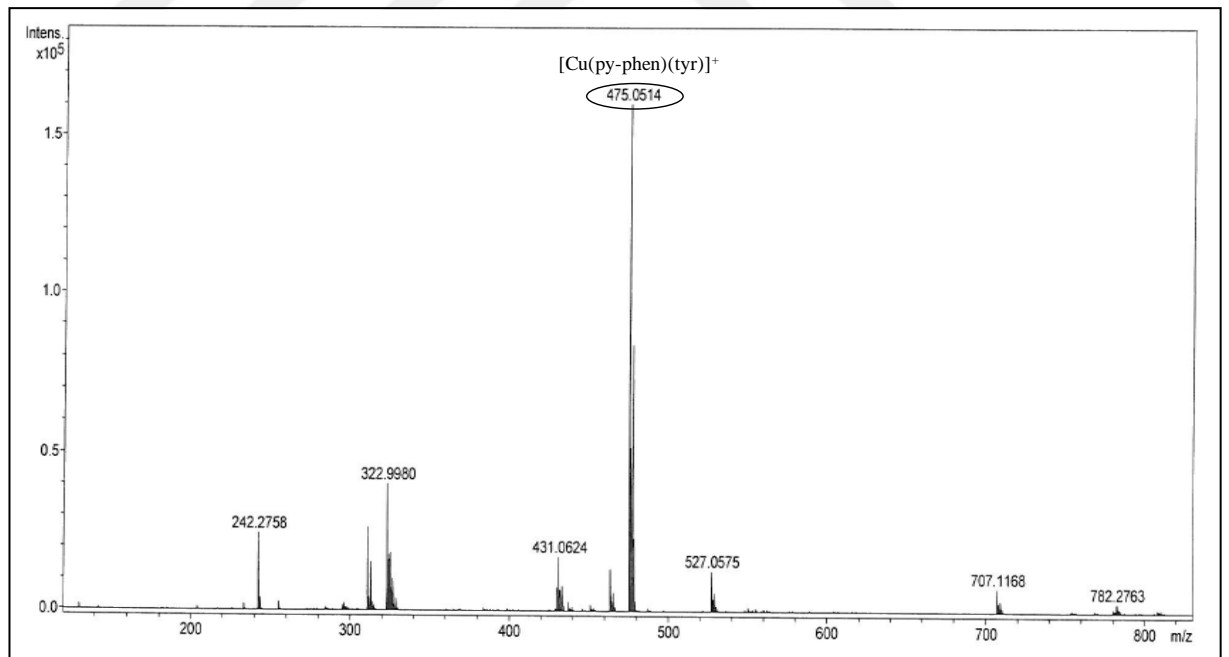
Şekil 4.71. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ (5) kompleksinin ESI-MS spektrumu



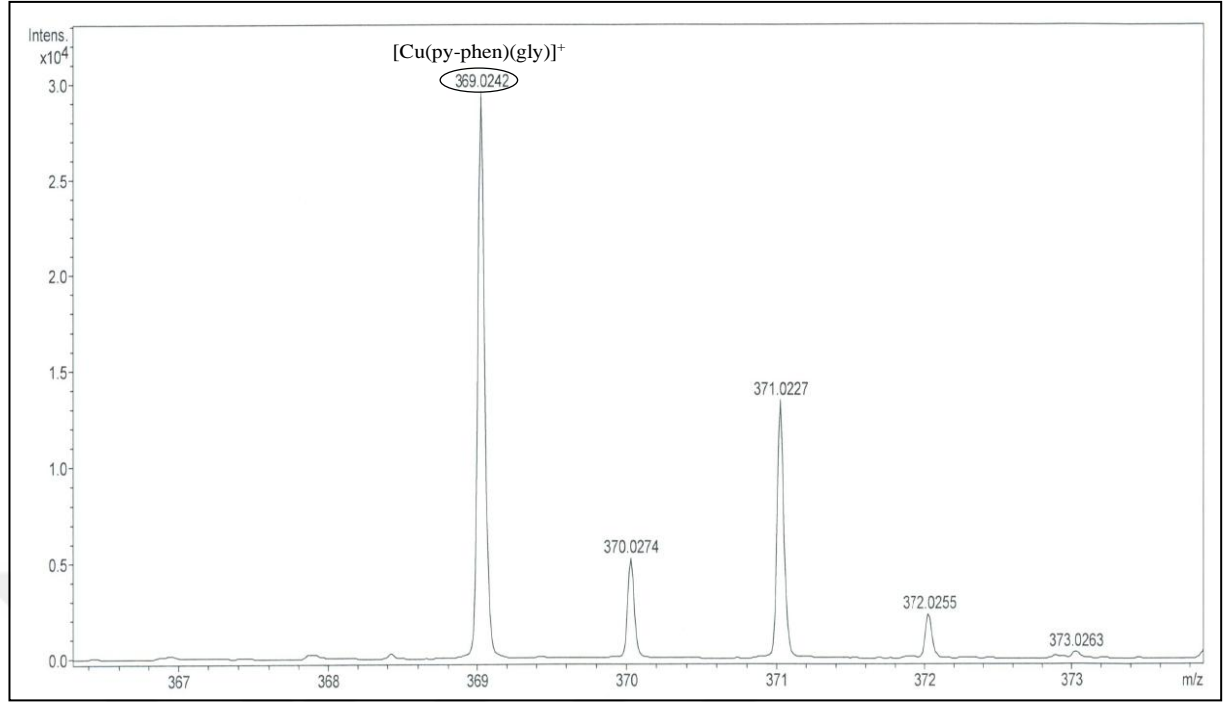
Şekil 4.72. $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (6) kompleksinin ESI-MS spektrumu



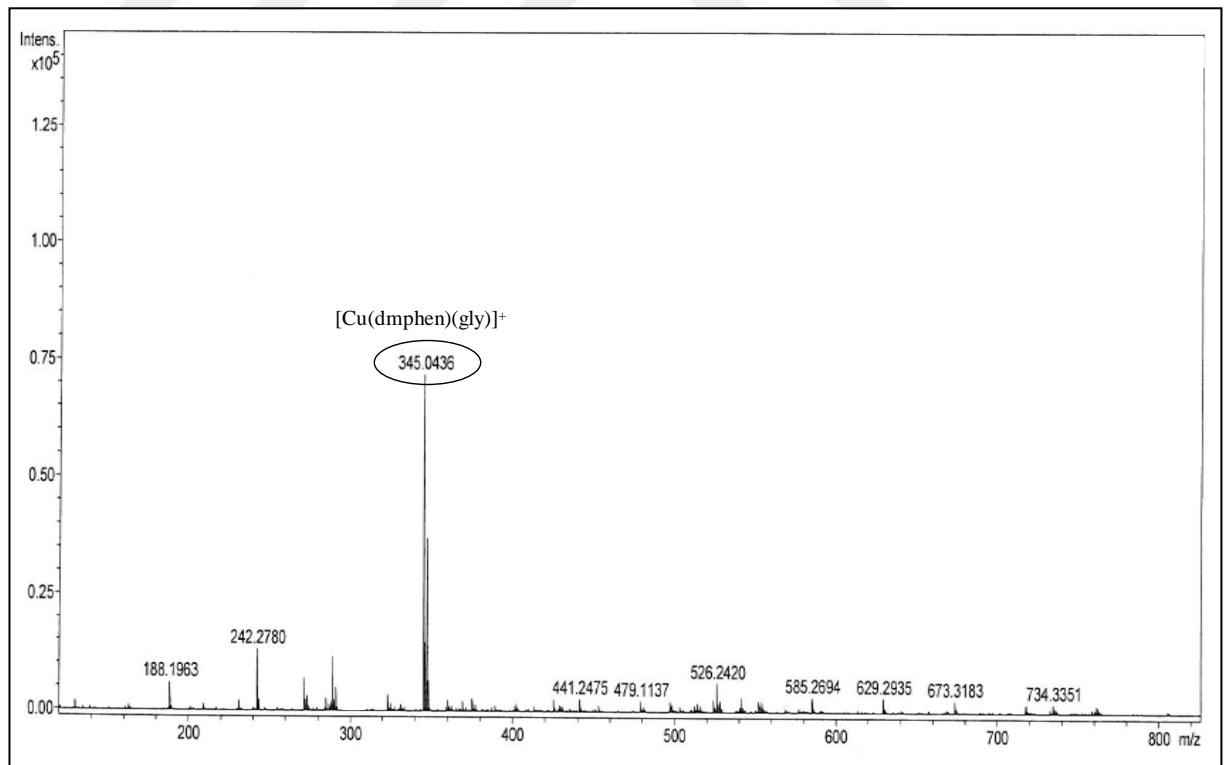
Şekil 4.73. $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**7**) kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.74. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.75. $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.76. $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**) kompleksinin ESI-MS spektrumu

Çizelge 4.16. Komplekslere ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri ve iyonizasyon koşullarında ayrılan gruplar

Kompleks	Temel iyon piki (<i>m/z</i>)	Ayrılan grup
Kompleks 1	[Cu(4-mphen) ₂] ²⁺ ; 451,1 (450,0)	-(2NO ₃ +H ₂ O)
Kompleks 2	[Cu(5-mphen) ₂] ²⁺ ; 451,1 (450,0)	-(2NO ₃ +H ₂ O)
Kompleks 3	[Cu(tmphen) ₂] ²⁺ ; 535,2 (536,2)	-(2NO ₃ +H ₂ O)
Kompleks 4	[Cu(py-phen) ₂] ²⁺ ; 527,1 (528,1)	-(2NO ₃)
Kompleks 5	[Cu(4-mphen)(tyr)] ⁺ ; 437,1 (437,9)	-(ClO ₄ +H ₂ O)
Kompleks 6	[Cu(5-mphen)(tyr)] ⁺ ; 437,1 (437,9)	-(ClO ₄ +2,5H ₂ O)
Kompleks 7	[Cu(tmphen)(tyr)] ⁺ ; 479,1 (480,0)	-(NO ₃ +1,5H ₂ O)
Kompleks 8	[Cu(py-phen)(tyr)] ⁺ ; 475,1 (475,9)	-(NO ₃ +2,5H ₂ O)
Kompleks 9	[Cu(py-phen)(gly)] ⁺ ; 369,0 (369,9)	-(NO ₃ +2,5H ₂ O)
Kompleks 10	[Cu(dmphen)(gly)] ⁺ ; 345,0 (346,8)	-(NO ₃ +H ₂ O)

* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

- | | |
|---|---|
| 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O |
| 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O |
| 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O |
| 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ | 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O |
| 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ | 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] |

4.3.7. Tek Kristal X-ışını Kırınım Yöntemi Çalışmaları

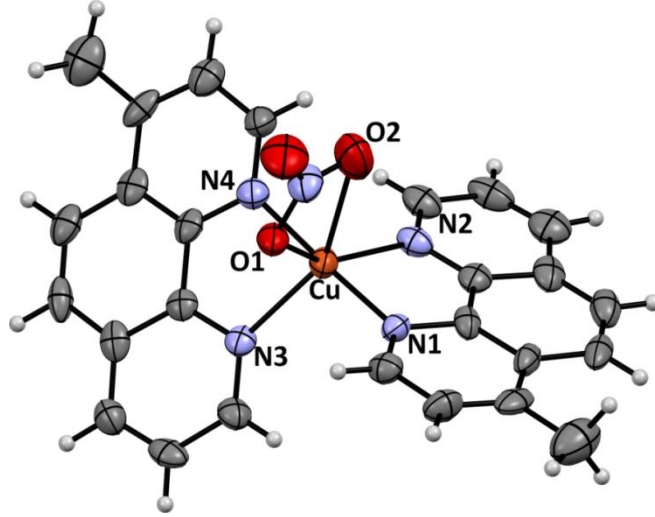
Tek kristali elde edilen $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**), $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ (**5**), $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (**6**), $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**7**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**), $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) ve $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) komplekslerinin molekül yapıları, tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle elde edilen veriler ile aydınlatıldı.

4.3.7.1. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Kompleksler

4.3.7.1.1. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) Kompleksi

$[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.77’de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri ise Çizelge 4.17’de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.18’de verildi.

Kristalografik veriler $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) kompleksinin *P*-1 uzay grubu ile triklinik kristal sisteminde kristallendiğini gösterdi. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) kompleksinde asimetrik birim hücrede, 1 tane Cu(II) iyonu, 2 tane 4-mphen ligandı, 1 tane nitrat ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat iyonu ve 1 tane kristal örgü su molekülünün olduğu bulundu. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]^+$ kompleksinde, iki tane 4-mphen ligandının 4 tane azot atomu ve nitrat iyonunun iki tane oksijen atomu ile Cu(II) iyonuna koordine olduğu ve koordinasyon sayısının altı olduğu gözlemlendi. CuN_4O_2 koordinasyon küresinde, Cu-N bağ uzunluklarının $1,979(9)\text{Å}$ ile $2,096(10)\text{Å}$ arasında, N-Cu-N bağ açılarının ise $81,60(4)^\circ$ ile $177,20(4)^\circ$ arasında değiştiği bulundu.

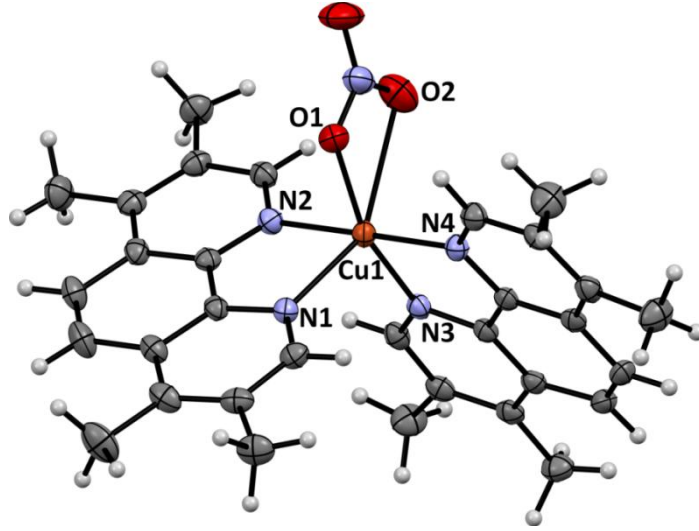


Şekil 4.77. $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) kompleksinin molekül yapısı. Koordine olmayan nitrat iyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

4.3.7.1.2. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) Kompleksi

$[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.78’de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri ise Çizelge 4.17’de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.18’de verildi.

Kristalografik veriler, $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) kompleksinin $P2_1/c$ uzay grubu ile monoklinik merkez simetrik kristal sisteminde kristallendiği gösterdi. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 2 tane tmphen ligandı, 1 tane nitrat ligandı, 1 tane koordine olmayan nitrat iyonu ve 1 tane kristal örgü su molekülünden oluştuğu bulundu. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]^+$ kompleksinde, iki tane tmphen ligandının 4 tane azot atomu ve nitrat iyonunun iki tane oksijen atomu ile Cu(II) iyonuna koordine olduğu gözlemlendi. CuN_4O_2 koordinasyon küresinde, Cu-N bağ uzunluklarının $1,979(2)\text{Å}$ ile $2,193(2)\text{Å}$ arasında, N-Cu-N bağ açılarının ise $79,34(9)^\circ$ ile $179,40(9)^\circ$ arasında değiştiği bulundu.

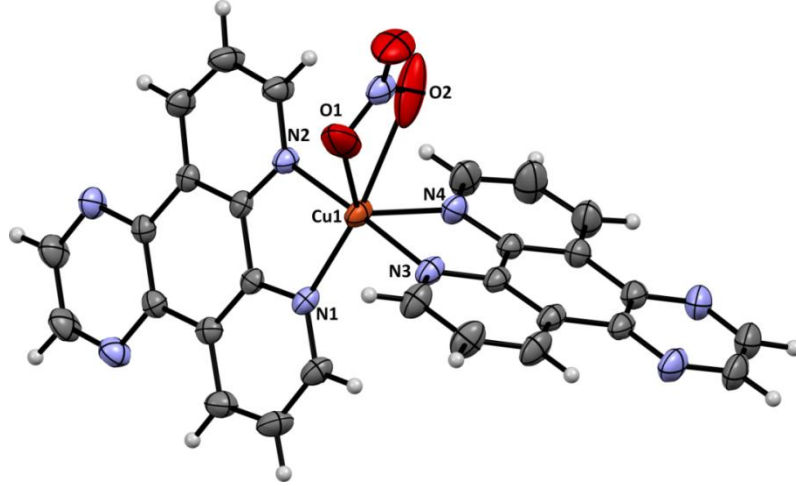


Şekil 4.78. $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu, kristal örgü su molekülleri ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

4.3.7.1.3. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) Kompleksi

$[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.79'da gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri ise Çizelge 4.17'de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.18'de verildi.

$[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) kompleksinin $P2_1/n$ uzay grubu ile monoklinik kristal sisteminde kristallendiği bulundu. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 2 tane py-phen ligandı, 1 tane nitrat ligandı ve 1 tane koordine olmayan nitrat iyonundan oluştuğu bulundu. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]^+$ kompleksinde, iki tane py-phen ligandının 4 tane azot atomu ve nitrat iyonunun iki tane oksijen atomu ile Cu(II) iyonuna koordine olduğu gözlemlendi. CuN_4O_2 koordinasyon küresinde, Cu-N bağ uzunluklarının $2,000(2)\text{Å}$ ile $2,188(3)\text{Å}$, N-Cu-N bağ açılarının $78,75(11)^\circ$ ile $177,56(10)^\circ$ ve N-Cu-O bağ açılarının ise $88,04(10)^\circ$ ile $134,86(11)^\circ$ arasında değiştiği bulundu.



Şekil 4.79. $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu ve H atomları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

$[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) ve $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) komplekslerinde merkez Cu(II) iyonun geometrisinin cis-bozulmuş oktahedral koordinasyon geometrisi olarak tanımlandı. Komplekslerin geometrilerinin, daha önce literatürdeki benzer yapılarda gözlenen geometrilerle de uyumlu olduğu bulundu (İnci ve ark. 2015a, Choudhury ve ark. 2009, Fitzgerald ve ark. 1985).

Çizelge 4.17. [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**1**), [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**3**) ve [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ (**4**) komplekslerine ait kristalografik veriler

	Kompleks 1	Kompleks 3	Kompleks 4
Ampirik formül	C ₂₆ H ₂₂ CuN ₆ O ₇	C ₃₂ H ₃₄ CuN ₆ O ₇	C ₂₈ H ₁₆ CuN ₁₀ O ₆
Formül kütlesi	594,03	678,19	652,05
Sıcaklık (K)	298(2)	173(2)	188(2)
Dalga boyu (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Kristal sistemi	Triklinik	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	7,6588(9)	7,7642(8)	8,3841(5)
<i>b</i> (Å)	11,2379(17)	23,155(2)	13,8136(8)
<i>c</i> (Å)	16,097(2)	16,9298(19)	22,5050(13)
<i>α</i> (°)	74,373(11)	90	90
<i>β</i> (°)	80,880(9)	95,491(6)	92,833(3)
<i>γ</i> (°)	74,560(10)	90	90
Kristal boyutu (mm)	0,12 x 0,19 x 0,24	0,10 x 0,16 x 0,19	0,24 x 0,32 x 0,37
<i>V</i> (Å³)	1280,5(3)	3029,7(6)	2603,2(3)
<i>Z</i>	2	4	4
<i>P</i>_{hesap} (g·cm⁻³)	1,541	1,487	1,664
<i>μ</i> (mm⁻¹)	0,912	0,781	0,907
<i>F</i>(000)	610	1412	1324
<i>θ</i> aralığı (°)	1,32 - 25,00	2,93 - 26,37	2,95 - 25,00
<i>h</i>/<i>k</i>/<i>l</i> sınırları	-9/9, -13/13, -19/19	-9/9, -28/28, -21/21	-9<= <i>h</i> <=9, -16<= <i>k</i> <=16, -26<= <i>l</i> <=26
Toplam yansımalar	13958	38570	30507
Bağımsız yansımalar	4500 [<i>R</i> (int) = 0,2454]	6191 [<i>R</i> (int) = 0,0670]	4563 [<i>R</i> (int) = 0,0325]
Veri/sınır/parametre	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
<i>F</i>²,ye uygunluk (<i>S</i>)	4500 / 60 / 370	6191 / 3 / 429	4563 / 0 / 406
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,85	1,03	1,090
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> = 0,0938, <i>wR</i> = 0,2673	<i>R</i> _{<i>J</i>} = 0,0410, <i>wR</i> ₂ = 0,0995	<i>R</i> _{<i>J</i>} = 0,0571 <i>wR</i> ₂ = 0,1246
Δ<i>p</i>_{max} ve Δ<i>p</i>_{min} (e Å⁻³)	0,445 ve -0,345	0,345 ve -0,416	0,847 and -0,576

Çizelge 4.18. [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**1**), [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**3**) ve [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ (**4**) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Kompleks 1					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-N1	1,979(9)	Cu1-N2	2,062(11)	Cu1-O1	2,196(8)
Cu1-N3	2,096(10)	Cu1-N4	1,979(10)	Cu1-O2	2,588(14)
Bağ açıları (°)					
O1-Cu1-O2	51,2(4)	O1-Cu1-N1	88,0(4)	O1-Cu1-N2	143,9(4)
O1-Cu1-N3	91,7(3)	O1-Cu1-N4	90,5(4)	O1-Cu1-N5	25,5(4)
O2-Cu1-N1	89,2(4)	O2-Cu1-N2	94,0(4)	O2-Cu1-N3	141,5(4)
O2-Cu1-N4	88,0(4)	O2-Cu1-N5	25,7(4)	N1-Cu1-N2	81,6(4)
N1-Cu1-N3	100,6(4)	N1-Cu1-N4	177,2(4)	N1-Cu1-N5	88,7(4)
N2-Cu1-N3	124,2(4)	N2-Cu1-N4	98,4(5)	N2-Cu1-N5	119,3(4)
N3-Cu1-N4	81,8(4)	N3-Cu1-N5	116,6(4)	N4-Cu1-N5	88,9(4)
Kompleks 3					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-N1	2,193(2)	Cu1-N2	1,999(2)	Cu1-O1	2,0363(18)
Cu1-N3	2,018(2)	Cu1-N4	1,979(2)	Cu1-O2	2,624(2)
Bağ açıları (°)					
O1-Cu1-O2	53,81(7)	O1-Cu1-N1	95,92(8)	O1-Cu1-N2	88,27(8)
O1-Cu1-N3	162,11(8)	O1-Cu1-N4	92,31(8)	O1-Cu1-N5	26,97(8)
O2-Cu1-N1	147,28(8)	O2-Cu1-N2	86,86(8)	O2-Cu1-N3	109,33(8)
O2-Cu1-N4	93,63(8)	O2-Cu1-N5	26,89(8)	N1-Cu1-N2	79,34(9)
N1-Cu1-N3	101,81(8)	N1-Cu1-N4	100,43(9)	N1-Cu1-N5	121,70(8)
N2-Cu1-N3	97,34(9)	N2-Cu1-N4	179,40(9)	N2-Cu1-N5	86,14(8)
N3-Cu1-N4	82,16(9)	N3-Cu1-N5	136,12(9)	N4-Cu1-N5	94,46(9)
Kompleks 4					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-O1	2,294(5)	Cu1-N1	2,044(2)	Cu1-N2	2,000(2)
Cu1-N3	2,008(3)	Cu1-N4	2,188(3)	Cu1-O5	2,530(5)
Bağ açıları (°)					
N2-Cu1-N3	177,56(10)	N3-Cu1-N1	96,36(10)	N3-Cu1-N4	78,75(11)
N2-Cu1-O1	93,76(10)	N1-Cu1-O1	134,86(11)	N2-Cu1-N1	81,20(9)
N2-Cu1-N4	101,55(10)	N1-Cu1-N4	100,68(10)	N3-Cu1-O1	88,04(10)
N4-Cu1-O1	124,12(11)				

4.3.7.2. Cu(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitler ile Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksleri

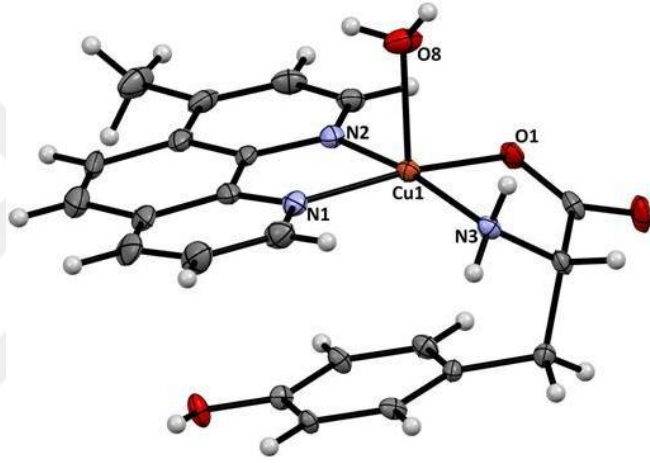
4.3.7.2.1. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) Kompleksi

[Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.80'de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.22'de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.23'de verildi.

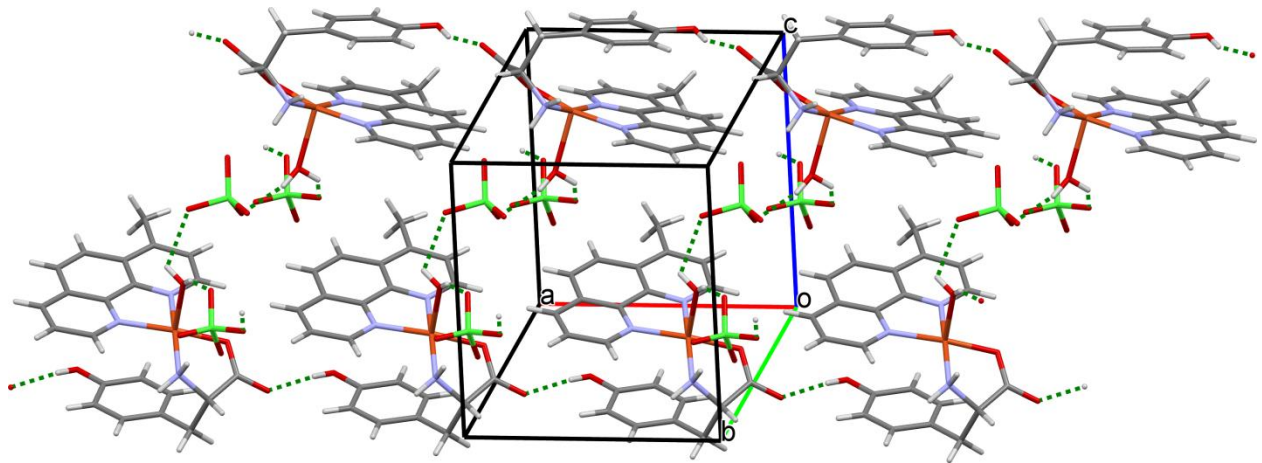
Tek kristal X-ışını kırınım analizi ile [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) kompleksinin yapısında amino asit (tyr) olduğu için, 0,063(10) mutlak yapısal parametresi (flack parametresi) ile monoklinik kiral uzay grubunda (*P*2₁) kristallendiği bulundu. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane 4-mphen ligandı, 1 tane tyr ligandı, 1 tane akua ligandı ve 1 tane koordine olmayan perklorat iyonundan oluştuğu bulundu. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]⁺ kristal biriminde, Cu(II) iyonu koordinasyon sayısı beş olan bozulmuş kare piramidal geometridir (CuN₃O₂). Ligandların koordinasyonunun, tyr ligandının amino grubundaki azot (N3) atomu ve karboksil grubundaki oksijen (O1) atomu, 4-mphen ligandının 2 tane N-verici atomları (N1 ve N2) ve aksiyal pozisyonundaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen (O8) atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği görüldü. Komplekslerin koordinasyon geometrilerini belirlemek için, Addison tau-descriptor (τ_5) parametre değeri kullanıldı ($\tau_5 = \beta - \alpha / 60$; ideal kare piramit geometri için $\tau_5 = 0$, ideal üçgen çift piramit geometri için $\tau_5 = 1$) (Addison ve ark. 1984). [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (5) kompleksi için τ_5 değeri 0,02 olup, bu değer kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olmadığını gösterdi.

CuN₃O₂ koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunlukları Cu1-N1=2,016(6) Å, Cu1-N2=1,983(6) Å, Cu1-N3=1,998(6) Å, Cu1-O1=1,943(5) Å'dur. Zayıf bağlanmış aksiyal bağ uzunluğu Cu1-O8=2,268(6) Å değeri ile normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015a, İnci ve ark. 2015b, Nakamura ve ark. 1992) Cu(II) komplekslerinde bulunan değerler ile uyum içerisindedir. N-Cu-N bağ açılarının ise 81,9(2)^o ile 168,12(2)^o arasında değiştiği bulundu.

[Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) kompleksinde, koordinasyon küresinde yer alan tyr ligandının yan zincir aromatik halkası ile 4-mphen ligandının aromatik halkası arasında molekül içi aromatik halka etkileşimi olduğu belirlendi. Tyr ligandının yan zincir aromatik halka pozisyonları, 16,89° açı ile CuN₃O atomları tarafından oluşturulan koordinasyon düzlemine neredeyse düzlemsel olduğu gözlemlendi. Kristal yapının ise çoğunlukla klasik (N-H···N, N-H···O ve O-H···O) ve klasik olmayan (C-H···O) hidrojen bağı etkileşimleri, [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) yapısının kararlı ve düzenli bir kristal yapı paketlenmesine ulaşmasına katkı sağlamıştır (Şekil 4.81 ve Çizelge 4.19)



Şekil 4.80. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan perklorat iyonu yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.



Şekil 4.81. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) kompleksinde yer alan (O-H···O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi

Çizelge 4.19. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °)

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
C2-H2···O2 ⁱ	0,95	2,51	3,175 (7)	127
C11-H11···O5 ⁱⁱ	0,95	2,6	3,310 (11)	132
C11-H11···O6 ⁱⁱ	0,95	2,64	3,502 (12)	152
C18-H18···O4 ⁱⁱⁱ	0,95	2,42	3,335 (12)	162
C19-H19···O1	0,95	2,62	3,087 (9)	111
O8-H1O···C11 ^{iv}	0,85 (3)	2,97 (7)	3,653 (7)	138 (9)
O8-H1O···O3 ^{iv}	0,85 (3)	2,04 (4)	2,858 (10)	162 (10)
O8-H2O···O6	0,84 (3)	2,34 (11)	2,829 (9)	118 (10)
O7-H3O···O2 ⁱ	0,85 (3)	1,79 (5)	2,601 (7)	159 (12)
N3-H1N···O7 ^v	0,88 (3)	2,24 (5)	3,090 (7)	161 (10)
N3-H2N···O5 ^{iv}	0,88 (3)	2,08 (5)	2,930 (8)	160 (10)

Simetri kodları: (i) x+1, y, z; (ii) -x+1, y+1/2, -z+1; (iii) -x, y-1/2, -z+1; (iv) -x, y+1/2, -z+1; (v) -x+1, y+1/2, -z

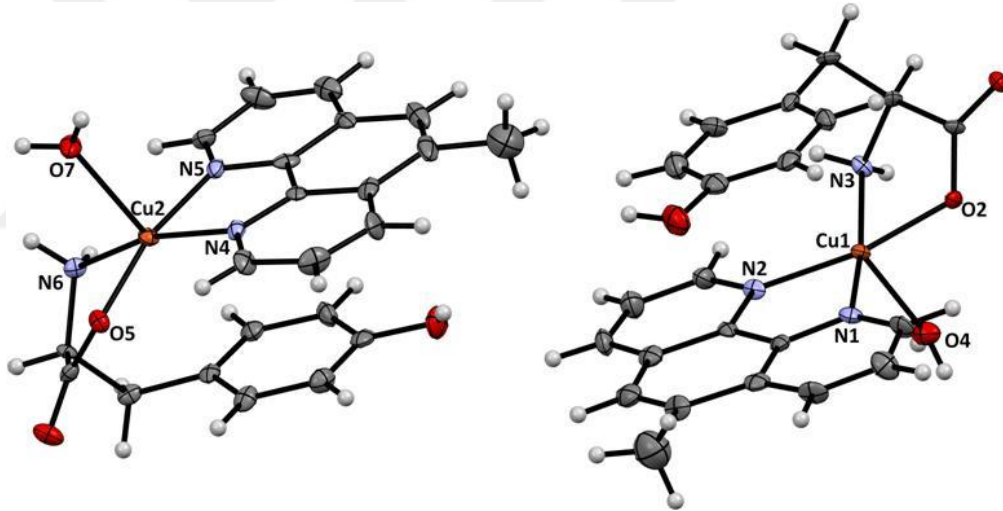
4.3.7.2.2. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) Kompleksi

[Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.82’de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.22’de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.23’de verildi.

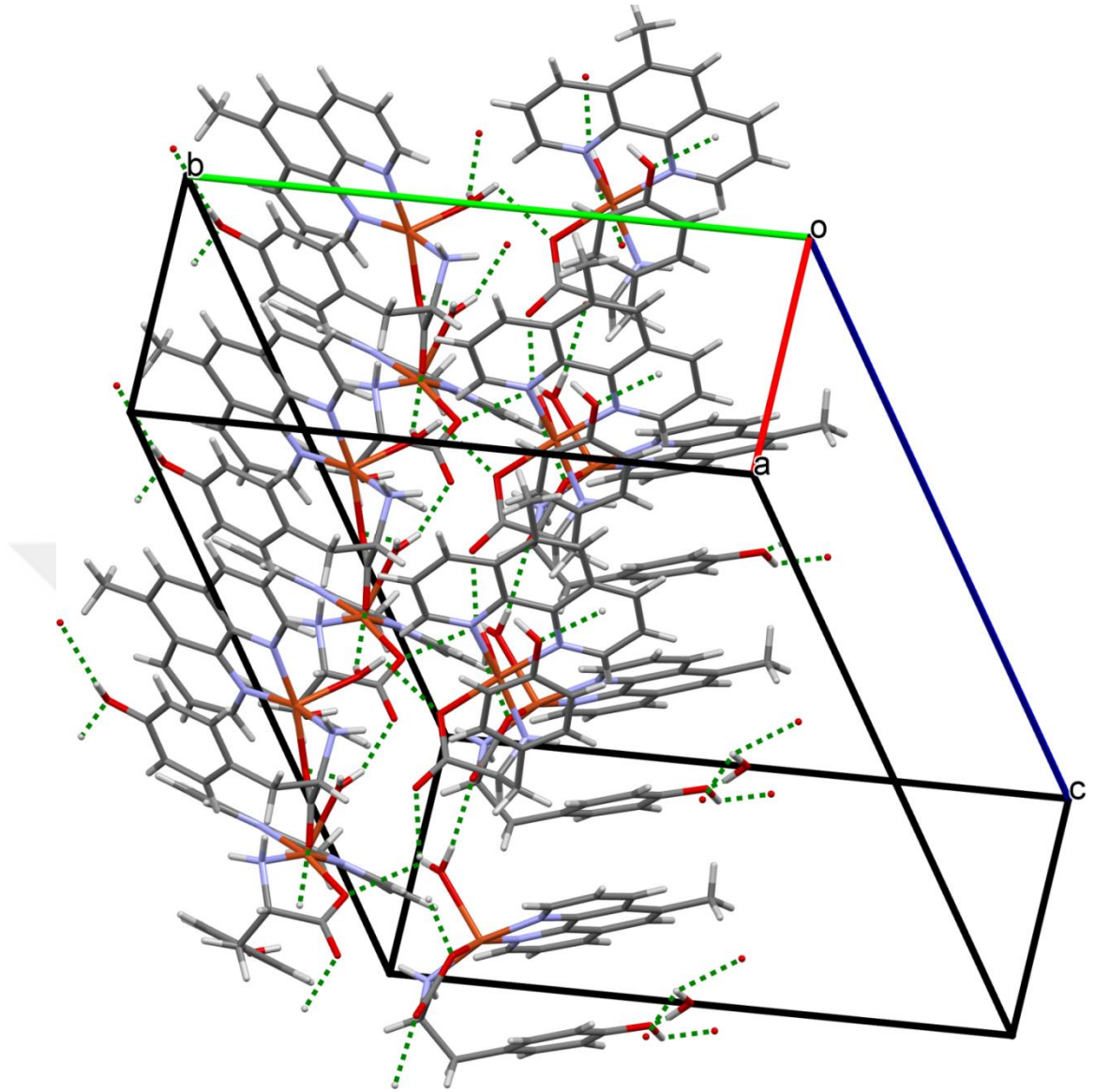
[Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinin 0,081(6) mutlak yapısal parametresi (flack parametresi) ile ortorombik kiral uzay grubunda (*P*₂₁₂₁) kristallendiği bulundu. Cu1 ve Cu2 merkez atomları, koordinasyon sayısı beş olan bozulmuş kare piramidal geometridir (CuN₃O₂). Ligandların koordinasyonu, tyr ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomu, 5-mphen ligandının 2 tane N-verici atomları ve aksiyal pozisyonundaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen atomundan Cu1 ve Cu2 merkez atomlarına bağlanması ile gerçekleşmiştir. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinde yer alan Cu1 ve Cu2 atomları için tau parametreleri sırası ile 0,04 ve 0,03 bulundu. Bu değerler kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olmadığını gösterdi. CuN₃O₂ koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunluğu değerleri Cu1 atomu için Cu1-N1=1,992(12) Å, Cu1-N2=2,006(11) Å, Cu1-N3=1,982(11) Å ve Cu1-O2=1,975(8) Å, Cu2 atomu için ise Cu2-N4=2,002(11) Å, Cu2-N5=2,017(12) Å, Cu2-N6=2,001(11) Å ve Cu2-O5=1,962(9) Å olduğu bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ

uzunluğu değerleri (Cu1-O4=2,266(10) Å ve Cu2-O7=2,274(10) Å) normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015a, İnci ve ark. 2015b, Nakamura ve ark. 1992) Cu(II) kompleksleri ile uyum içerisindedir.

[Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinde, koordinasyon küresinde yer alan tyr ligandının yan zincir aromatik halkası ile 5-mphen ligandının aromatik halkası arasında molekül içi aromatik halka etkileşimi olduğu belirlendi. Tyr ligandının yan zincir aromatik halka pozisyonları, 16,89° açı ile CuN₃O atomları tarafından oluşturulan koordinasyon düzlemine neredeyse düzlemsel olduğu gözlemlendi. Kristal yapının ise çoğunlukla klasik (N-H···N, N-H···O ve O-H···O) ve klasik olmayan (C-H···O) hidrojen bağı etkileşimleri ile dengelendiği bulundu (Şekil 4.83 ve Çizelge 4.20).



Şekil 4.82. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan perklorat iyonu ve kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.



Şekil 4.83. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksinde yer alan (O-H···O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi

Çizelge 4.20. [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °)

<i>D-H···A</i>	<i>D-H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D-H···A</i>
O1-H1···O17 ⁱ	0,84	2,11	2,84(2)	145
N3-H1N···O10 ⁱⁱ	0,85(4)	2,33(8)	2,989(19)	135(10)
O4-H1O···O5 ⁱ	0,86(18)	2,43(17)	2,817(13)	108(18)
N3-H2N···O5 ⁱ	0,84(6)	2,58(11)	3,349(15)	152(11)
N3-H2N···O6 ⁱ	0,84(6)	2,41(10)	2,990(15)	127(10)
O4-H2O···O3 ⁱⁱⁱ	0,81(15)	2,13(16)	2,791(14)	138(15)
N6-H3N···O15 ^{iv}	0,90(3)	2,18(4)	3,025(17)	158(6)
O7-H3O···O2 ^v	0,84(7)	2,11(7)	2,861(13)	149(15)
N6-H4N···O2 ^v	0,90(4)	2,56(6)	3,410(13)	157(7)
N6-H4N···O3 ^v	0,90(4)	2,37(7)	2,975(15)	125(7)
O7-H4O···O6 ⁱⁱⁱ	0,84(11)	2,05(11)	2,843(14)	159(12)
O16-H5O···O1 ⁱ	0,80(2)	1,97(18)	2,663(19)	140(-1)
O16-H6O···O13 ^{vi}	0,84(12)	2,4(3)	2,91(2)	123(-1)
O17-H7O···O18 ⁱ	0,84(14)	2,5(2)	2,74(2)	101(16)
O17-H8O···O9 ^{vii}	0,84(18)	2,36(19)	3,08(3)	145(16)
O17-H8O···O9 ^{vi}	0,84(18)	2,36(19)	3,08(3)	145(16)
O18-H9O···O8 ^{vii}	0,83(16)	2,04(16)	2,663(16)	131(17)
O18-H10O···O17 ⁱ	0,8(2)	2,05(19)	2,74(2)	142(17)
C19-H19···O13 ^v	0,95	2,50	3,45(2)	176
C20-H20···O15 ^{iv}	0,95	2,49	3,33(2)	148
C23···H23···O11 ⁱⁱ	0,95	2,51	3,16(2)	126
C43-H43···O6 ⁱ	1,00	2,56	2,964(17)	104
C45-H45···O12 ⁱ	0,95	2,49	3,35(2)	151
C46-H46···O14 ^{vii}	0,95	2,55	2,97(2)	107

Simetri kodları: (i) x, y, z; (ii) -x+1, y+1/2, -z+3/2; (iii) x-1, y, z; (iv) x, y+1, z; (v) x-1/2, -y+3/2, -z+1; (vi) x+1/2, -y+1/2, -z+1; (vii) x-1/2, -y+1/2, -z+1

4.3.7.2.3. [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) Kompleksi

[Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.84'te gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri, Çizelge 4.22'de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.23'de verildi.

[Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) kompleksinin ortorombik kiral uzay grubunda (*P*₂₁₂₁₂) kristallendiği kristalografik analizler sonucunda bulundu. Cu(II) merkez iyonu koordinasyon sayısı beş olan bozulmuş kare piramidal geometridir (CuN₃O₂). Ligandların koordinasyonun, tyr ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomu, tmphen ligandının 2 tane N-verici atomları (N1 ve N2) ve

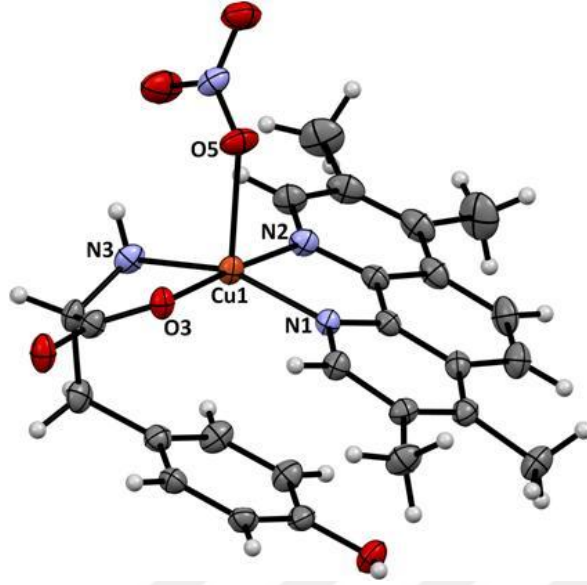
aksiyal pozisyonundaki 1 tane nitrat ligandının yapısında yer alan 1 tane oksijen atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği bulundu. [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) kompleksi için tau parametresi (τ_5) değeri 0,31 olup bu değer kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olduğunu gösterdi. CuN₃O₂ koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunlukları Cu1-N1=1,996(2) Å, Cu1-N2=1,996(3) Å, Cu1-N3=1,980(3) Å, Cu1-O3=1,948(2) Å olarak bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ uzunluğu Cu1-O5=2,315(2) Å değeri ile normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015a, İnci ve ark. 2015b) bakır(II) kompleksleri ile uyum içerisindedir. N-Cu-N, O-Cu-O ve N-Cu-O bağ açılarının ise 81,97(10)^o ile 176,64(10)^o arasında değiştiği bulundu.

[Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) kompleksinde, koordinasyon küresinde yer alan tyr ligandının yan zincir aromatik halkası ile tmphen ligandının aromatik halkası arasında molekül içi aromatik halka etkileşimi olduğu belirlendi. Kristal yapının ise çoğunlukla klasik (N-H \cdots N, N-H \cdots O ve O-H \cdots O) ve klasik olmayan (C-H \cdots O) hidrojen bağı etkileşimleri ile dengelendiği bulundu (Şekil 4.85 ve Çizelge 4.21).

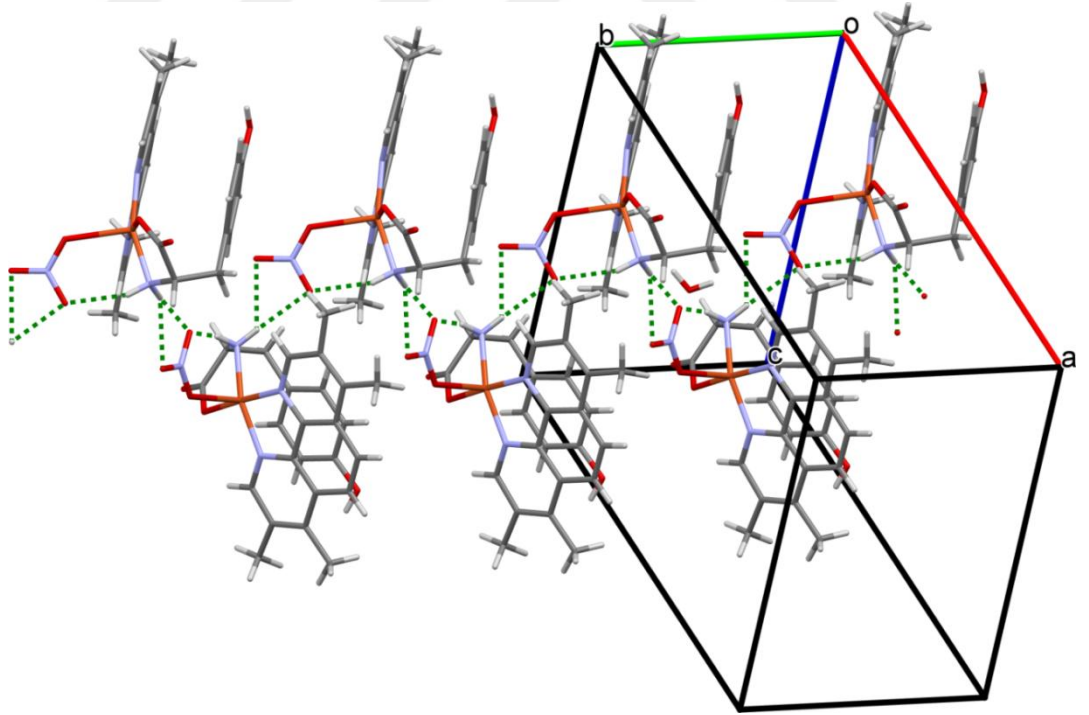
Çizelge 4.21. [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) kompleksi için H-bağı parametreleri (Å ve °)

<i>D-H\cdotsA</i>	<i>D-H</i>	<i>H\cdotsA</i>	<i>D\cdotsA</i>	<i>D-H\cdotsA</i>
C22-H22 \cdots O3 ⁱ	0,93	2,51	3,353 (4)	152
N3-H1N \cdots N4 ⁱⁱ	0,87 (2)	2,70 (3)	3,508 (4)	155 (3)
N3-H1N \cdots O6 ⁱⁱ	0,87 (2)	2,41 (3)	3,021 (4)	128 (3)
N3-H1N \cdots O7 ⁱⁱ	0,87 (2)	2,26 (2)	3,133 (4)	177 (3)
N3-H2N \cdots O7	0,85 (2)	2,24 (3)	2,972 (4)	144 (3)
O4-H1O \cdots O2 ⁱ	0,82 (2)	1,97 (3)	2,743 (3)	158 (4)
O1-H2O \cdots O2 ⁱⁱⁱ	0,85 (2)	2,27 (4)	2,851 (3)	126 (4)

Simetri kodları: (i) $-x+1/2, y-1/2, -z+2$; (ii) $-x+1/2, y-1/2, -z+1$; (iii) $x+1, y, z$



Şekil 4.84. $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$ (7) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.



Şekil 4.85. $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$ (7) kompleksinde yer alan (O-H \cdots O) H-bağı etkileşimlerinin gösterimi

Çizelge 4.22. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**), [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) ve [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) komplekslerine ait kristalografik veriler

	Kompleks 5	Kompleks 6	Kompleks 7
Ampirik formül	C ₂₂ H ₂₂ ClCuN ₃ O ₈	C ₄₄ H ₅₀ Cl ₂ Cu ₂ N ₆ O ₁₉	C ₅₀ H ₅₄ Cu ₂ N ₈ O ₁₃
Formül kütlesi	555,41	1164,88	1138,13
Sıcaklık (K)	173(2)	173(2)	293(2)
Dalga boyu (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Kristal sistemi	Monoklinik	Ortorombik	Ortorombik
Uzay grubu	<i>P2₁</i>	<i>P2₁2₁2₁</i>	<i>P2₁2₁2</i>
<i>a</i> (Å)	9,3512(10)	7,5666(6)	20,2897(19)
<i>b</i> (Å)	11,6190(11)	18,4392(16)	9,0464(8)
<i>c</i> (Å)	10,6107(10)	34,741(3)	13,4074(13)
<i>α</i> (°)	90	90	90
<i>β</i> (°)	92,584(6)	90	90
<i>γ</i> (°)	90	90	90
Kristal boyutu (mm)	0,138 x 0,185 x 0,560	0,152 x 0,235 x 0,408	0,10 x 0,13 x 0,14
V (Å³)	1151,7(2)	4847,1(7)	2460,9(4)
Z	2	4	2
ρ_{hesap} (g, cm⁻³)	1,602	1,596	1,487
μ (mm⁻¹)	1,119	1,072	0,939
F(000)	570	2400	1144
θ aralığı (°)	1,92 – 25,50	2,94 – 25,05	3,02 – 24,97
h/k/l sınırları	-10/11, -14/14, -12/12	-9/8, -21/21, -41/41	-24/24, -10/10, -15/15
Toplam yansımalar	13665	64644	103640
Bağımsız yansımalar	4273 [R(int) = 0,0634]	8519 [R(int) = 0,0697]	4317 [R(int) = 0,0537]
Veri/sınır/parametre	4273 / 19 / 332	8519 / 61 / 704	4317 / 4 / 347
<i>F</i>²ye uygunluk (S)	1,036	1,185	1,037
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> _{<i>I</i>} = 0,0503, <i>wR</i> ₂ = 0,1387	<i>R</i> _{<i>I</i>} = 0,0879, <i>wR</i> ₂ = 0,2139	<i>R</i> ₁ = 0,0273, <i>wR</i> ₂ = 0,0663
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> _{<i>I</i>} = 0,0530, <i>wR</i> ₂ = 0,1412	<i>R</i> _{<i>I</i>} = 0,0927, <i>wR</i> ₂ = 0,2161	<i>R</i> ₁ = 0,0355, <i>wR</i> ₂ = 0,0690
$\Delta\rho_{\text{max}}$ ve $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å⁻³)	1,059 ve -1,019	1,795 ve -1,425	0,208 ve -0,212

Çizelge 4.23. [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**), [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) ve [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

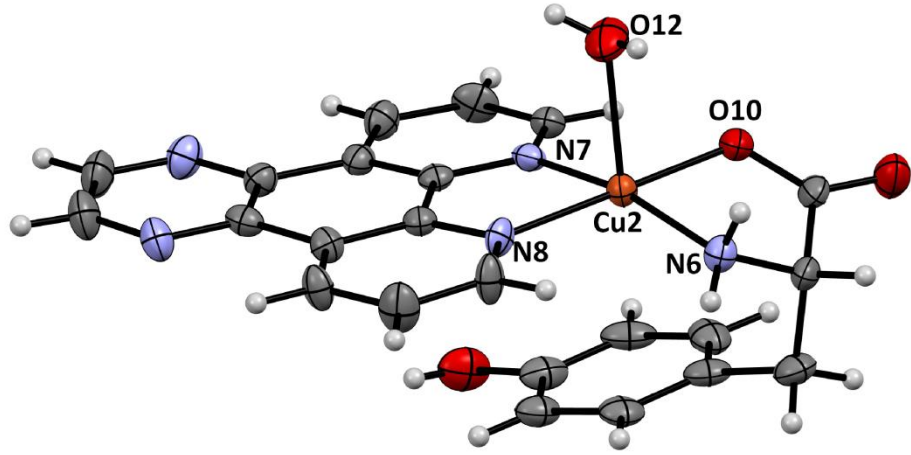
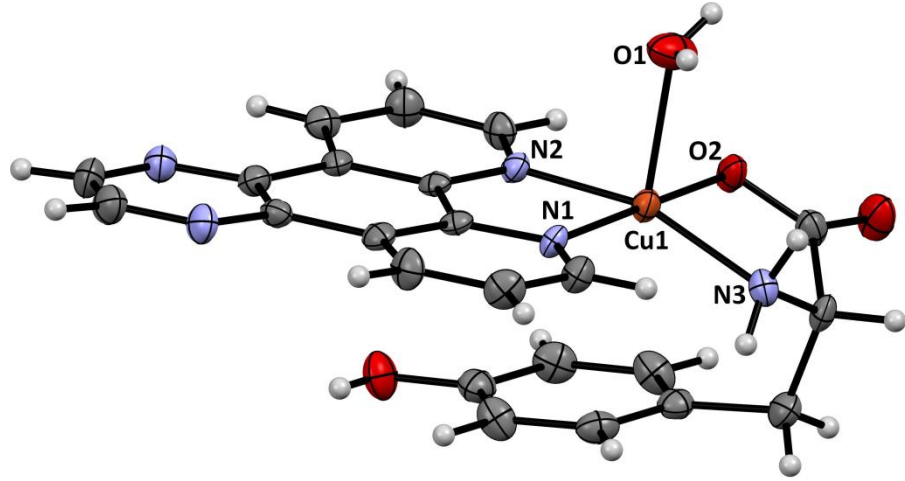
Kompleks 5					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-N1	2,016(6)	Cu1-N2	1,983(6)	Cu1-N3	1,998(6)
Cu1-O1	1,943(5)	Cu1-O8	2,268(6)		
Bağ açıları (°)					
O1-Cu1-N3	83,6(2)	O1-Cu1-N1	169,1(2)	N3-Cu1-N1	99,7(2)
N2-Cu1-O8	94,6(2)	N1-Cu1-O8	90,2(3)	O1-Cu1-N2	92,8(2)
N2-Cu1-N3	168,1(2)	N2-Cu1-N1	81,9(2)	O1-Cu1-O8	99,7(2)
N3-Cu1-O8	97,2(2)				
Kompleks 6					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-O2	1,975(8)	Cu1-N1	1,992(12)	Cu2-N4	2,002(11)
Cu1-O4	2,266(10)	Cu1-N2	2,006(11)	Cu2-N5	2,017(12)
Cu2-O5	1,962(9)	Cu1-N3	1,982(11)	Cu2-N6	2,001(11)
Cu2-O7	2,274(10)				
Bağ açıları (°)					
O2-Cu1-N3	80,9(4)	O2-Cu1-N1	94,0(4)	O2-Cu1-O4	93,5(4)
N3-Cu1-N1	164,1(5)	O2-Cu1-N2	166,7(4)	N3-Cu1-O4	94,9(4)
N3-Cu1-N2	98,8(5)	N1-Cu1-N2	82,7(5)	N1-Cu1-O4	100,5(4)
N2-Cu1-O4	99,7(4)	O5-Cu2-N6	81,8(4)	N6-Cu2-N4	165,2(5)
N6-Cu2-N5	98,2(5)	O5-Cu2-O7	93,9(4)	N4-Cu2-O7	100,0(4)
O5-Cu2-N4	94,2(4)	O5-Cu2-N5	167,1(4)	N4-Cu2-N5	82,4(5)
N6-Cu2-O7	94,5(4)	N5-Cu2-O7	98,9(4)		
Kompleks 7					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-N1	1,996(2)	Cu1-N2	1,996(3)	Cu1-N3	1,980(3)
Cu1-O3	1,948(2)	Cu1-O5	2,315(2)		
Bağ açıları (°)					
O3-Cu1-N1	95,55(10)	O3-Cu1-N2	176,64(10)	N1-Cu1-N2	81,97(10)
N3-Cu1-O5	97,76(11)	N2-Cu1-O5	90,23(11)	O3-Cu1-N3	83,11(11)
N3-Cu1-N1	158,28(11)	N3-Cu1-N2	98,34(12)	O3-Cu1-O5	92,58(10)
N1-Cu1-O5	103,95(10)				

4.3.7.2.4. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) Kompleksi

$[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.86’da gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.24’te, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.25’te verildi.

$[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinin monoklinik C_2 kiral uzay grubunda kristallendiği bulundu. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksi, iki ayrı $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]^+$ katyonu, nitrat anyonu ve akua ligandından oluşmaktadır. Cu(II) merkez iyonları, koordinasyon sayısı beş olan bozulmuş kare piramidal geometridir (CuN_3O_2). Ligandların koordinasyonun, tyr ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomu, py-phen ligandının 2 tane N-verici atomları ve aksiyal pozisyonundaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği bulundu. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinde yer alan Cu1 ve Cu2 atomları için tau parametresi sırası ile 0,29 ve 0,20 bulundu. Bu değerler kompleksin geometrisinde belirgin bir bozulma olduğunu gösterdi.

CuN_3O_2 koordinasyon küresinde ekvatoryal bağ uzunluğu değerleri Cu1-N1=2,014(5) Å, Cu1-N2=2,019(5) Å, Cu1-N3=2,004(5) Å, Cu1-O2=1,963(4) Å, Cu2-N6=2,000(5) Å, Cu2-N7=2,014(5) Å, Cu2-N8=2,020(6) Å ve Cu2-O10=1,969(5) Å olarak bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ uzunluğu değerleri (Cu1-O1=2,252(3) Å, Cu2-O12=2,285(5) Å) normal aralıkta olup, literatürde yer alan (İnci ve ark. 2015a, İnci ve ark. 2015b) kare piramidal bakır(II) kompleksleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü. Ayrıca $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinde, koordinasyon küresinde yer alan tyr ligandının yan zincir aromatik halkası ile py-phen ligandının aromatik halkası arasında molekül içi aromatik halka etkileşimi olduğu belirlendi.



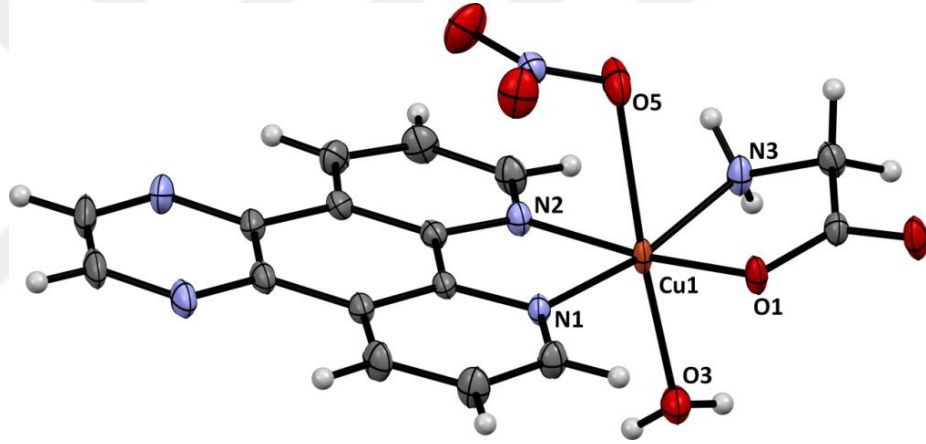
Şekil 4.86. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Koordine olmayan nitrat iyonu ve kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

4.3.7.2.5. $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) Kompleksi

$[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.87’de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.24’te, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.25’te verildi.

$[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) kompleksinin triklinik *P*-1 kiral uzay grubunda kristallendiği bulundu. $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane py-phen ligandı, 1 tane gly ligandı, 1 tane akua ligandı, 1 tane nitrat ligandı ve koordine olmayan kristal

örgü sularından oluştuğu belirlendi. Cu(II) merkez iyonu, altı koordinasyonlu uzamış oktahedral geometridedir. Ligandların koordinasyonun, gly ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomu, py-phen ligandı 2 tane N-verici atomları ve aksiyal pozisyondaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen atomundan ve diğer aksiyel konumdaki nitrat ligandının bir oksijen atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği gözlemlendi. CuN₃O₃ koordinasyon küresinde, ekvatoryal bağ uzunlukları Cu1-N1=2,010(2) Å, Cu1-N2=2,027(2) Å, Cu1-N3=2,005(2) Å, Cu1-O1=1,9606(17) Å olduğu bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ uzunluğu değerleri (Cu1-O5=2,705(2) Å ve Cu1-O3=2,239(2) Å) normal aralıkta ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü (Castineiras ve ark. 2007). N-Cu-N, O-Cu-O ve N-Cu-O bağ açılarının ise 81,71(9)° ile 173,82(7)° arasında değiştiği bulundu.



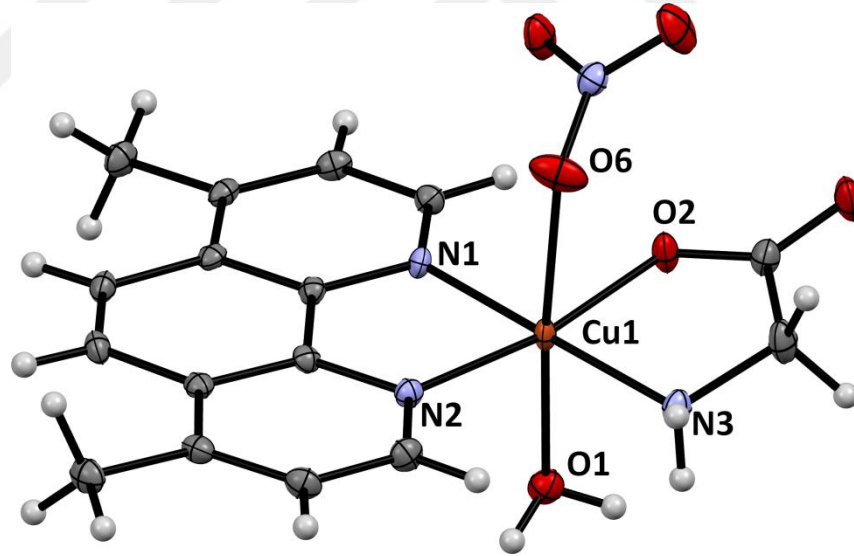
Şekil 4.87. [Cu(py-phen)(gly)(NO₃)(H₂O)]1.5H₂O (**9**) kompleksinin molekül yapısı. Termal titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir. Kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

4.3.7.2.6. [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) Kompleksi

[Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.88’de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.24, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.25’te verildi.

[Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) kompleksinin triklinik *P*-1 kiral uzay grubunda kristallendiği bulundu. [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) kompleksinde asimetric

birim hücrenin, 1 tane Cu(II) iyonu, 1 tane dmphen ligandı, 1 tane gly ligandı, 1 tane akua ligandı ve 1 tane nitrat ligandından oluştuğu belirlendi. Cu(II) merkez iyonu, altı koordinasyonlu uzamış oktahedral geometridir. Ligandların koordinasyonun, gly ligandının amino grubundaki azot atomu ve karboksil grubundaki oksijen atomu, dmphen ligandı 2 tane N-verici atomları ve aksiyal pozisyondaki 1 tane akua ligandının yapısında yer alan oksijen atomundan ve diğer aksiyel konumdaki nitrat ligandının bir oksijen atomundan Cu(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği bulundu. CuN_3O_3 koordinasyon küresinde, ekvatoryal bağ uzunlukları $\text{Cu1-N1}=1,9884(16)$ Å, $\text{Cu1-N2}=2,0283(16)$ Å, $\text{Cu1-N3}=1,9993(17)$ Å ve $\text{Cu1-O2}=1,9550(13)$ Å olduğu bulundu. Zayıf bağlanmış aksiyel bağ uzunluğu değerleri ($\text{Cu1-O1}=2,3875(16)$ Å ve $\text{Cu1-O6}=2,5724(16)$ Å) normal aralıkta olup literatürde yer alan diğer bakır(II) kompleksleri ile uyumlu olduğu görüldü (Castineiras ve ark. 2007). N-Cu-N, O-Cu-O ve N-Cu-O bağ açılarının ise $81,66(9)^\circ$ ile $176,21(7)^\circ$ arasında değiştiği bulundu.



Şekil 4.88. $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**) kompleksinin molekül yapısı. Kristal örgü suları yapıyı daha iyi gösterebilmek için şekilde belirtilmemiştir.

Çizelge 4.24. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**) komplekslerine ait kristalografik veriler

	Kompleks 8	Kompleks 9	Kompleks 10
Ampirik formül	$\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{Cu}_2\text{N}_{12}\text{O}_{17}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cu}_2\text{N}_{12}\text{O}_{15}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{CuN}_4\text{O}_7$
Formül kütlesi	1166,03	953,79	443,90
Sıcaklık (K)	173(2)	173(2)	120(2)
Dalga boyu (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Kristal sistemi	Monoklinik	Triklinik	Triklinik
Uzay grubu	C_2	$P-1$	$P-1$
<i>a</i> (Å)	21,175(7)	6,5606(3)	7,5013(3)
<i>b</i> (Å)	19,150(7)	7,5758(3)	9,8499(4)
<i>c</i> (Å)	13,924(5)	18,9379(9)	12,5966(5)
α (°)	90	85,959(2)	75,786(2)
β (°)	114,949(5)	89,169(2)	87,727(2)
γ (°)	90	72,322(2)	77,180(2)
Kristal boyutu (mm)	0,21 x 0,23 x 0,35	0,08 x 0,13 x 0,29	0,073 x 0,121 x 0,354
<i>V</i> (Å³)	5119,(3)	894,55(7)	879,63(6)
<i>Z</i>	4	1	2
ρ_{hesap} (g, cm⁻³)	1,513	1,771	1,676
μ (mm⁻¹)	0,915	1,282	1,292
<i>F</i>(000)	2400	488	458
θ aralığı (°)	1,50 - 25,03	2,96 - 24,99	3,06 - 27,40
<i>h</i>/<i>k</i>/<i>l</i> sınırları	-25 ≤ <i>h</i> ≤ 24, - 22 ≤ <i>k</i> ≤ 22, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22	-9/9, -12/12, -16/16
Toplam yansımalar	20703	14703	18966
Bağımsız yansımalar	8915 [<i>R</i> (int) = 0,0414]	3127 [<i>R</i> (int) = 0,0712]	3985 [R(int) = 0,0634]
Veri/sınır/parametre	8915 / 26 / 742	3127 / 12 / 311	3985 / 8 / 273
<i>F</i>²’ye uygunluk (S)	1,048	1,069	1,040
Final <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0425 <i>wR</i> ₂ = 0,1086	<i>R</i> ₁ = 0,0391 <i>wR</i> ₂ = 0,0981	<i>R</i> ₁ = 0,0330, <i>wR</i> ₂ = 0,0830
<i>R</i> indisleri (tüm veriler)	<i>R</i> ₁ = 0,0503 <i>wR</i> ₂ = 0,1131	<i>R</i> ₁ = 0,0414 <i>wR</i> ₂ = 0,0997	<i>R</i> ₁ = 0,0377, <i>wR</i> ₂ = 0,0857
$\Delta\rho_{\text{max}}$ ve $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å⁻³)	1,512 and -1,033	0,679 and -0,793	0,529 and -0,443

Çizelge 4.25. $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$ (**9**) ve $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ (**10**) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Kompleks 8					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-O1	2,227(4)	Cu1-O2	1,963(4)	Cu1-N2	2,019(5)
Cu1-N1	2,014(5)	Cu1-N3	2,004(5)	Cu2-O10	1,969(5)
Cu2-O12	2,285(5)	Cu2-N6	2,000(5)	Cu2-N7	2,014(5)
Cu2-N8	2,020(6)				
Bağ açıları (°)					
O2-Cu1-N3	84,01(19)	O2-Cu1-N1	177,5(2)	N2-Cu1-O1	93,5(2)
N3-Cu1-N1	97,1(2)	O2-Cu1-N2	95,9(2)	N1-Cu1-O1	92,8(2)
N3-Cu1-N2	160,28(19)	N1-Cu1-N2	82,27(19)	N3-Cu1-O1	106,2(2)
O2-Cu1-O1	89,08(19)	O10-Cu2-N6	82,8(2)	N6-Cu2-N7	164,3(2)
N6-Cu2-N8	100,3(2)	O10-Cu2-O12	88,71(19)	N7-Cu2-O12	91,77(19)
O10-Cu2-N7	94,6(2)	O10-Cu2-N8	176,2(2)	N7-Cu2-N8	81,81(19)
N6-Cu2-O12	103,6(2)	N8-Cu2-O12	92,7(2)		
Kompleks 9					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-O1	1,9606(18)	Cu1-O3	2,239(2)	Cu1-O5	2,705(2)
Cu1-N1	2,011(2)	Cu1-N2	2,027(2)	Cu1-N3	2,005(2)
Bağ açıları (°)					
O1-Cu1-N1	95,40(8)	O1-Cu1-N2	170,89(9)	N1-Cu1-N2	81,71(9)
N3-Cu1-O3	97,15(9)	N2-Cu1-O3	99,49(8)	O1-Cu1-N3	84,51(8)
N3-Cu1-N1	168,15(10)	N3-Cu1-N2	96,53(9)	O1-Cu1-O3	89,33(8)
N1-Cu1-O3	94,69(8)				
Kompleks 10					
Bağ uzunlukları (Å)					
Cu1-O2	1,9550(13)	Cu1-N1	1,9884(16)	Cu1-O1	2,3875(16)
Cu1-N3	1,9993(17)	Cu1-N2	2,0283(16)	Cu1-O6	2,5724(16)
Bağ açıları (°)					
O2-Cu1-N1	92,76(6)	O2-Cu1-N3	84,53(6)	N1-Cu1-N3	176,21(7)
O2-Cu1-N2	170,48(6)	N1-Cu1-N2	81,66(6)	N3-Cu1-N2	101,38(6)
O2-Cu1-O1	91,03(6)	N1-Cu1-O1	87,18(6)	N3-Cu1-O1	90,21(6)
N2-Cu1-O1	96,36(6)	O1-Cu(1)-O6	176,15(5)	O2-Cu1-O6	87,02(6)
N1-Cu1-O6	96,21(6)	N3-Cu1)-O6	86,31(6)	N2-Cu1-O6	85,95(6)

4.3.7.3. Pd(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu İkili Kompleksler

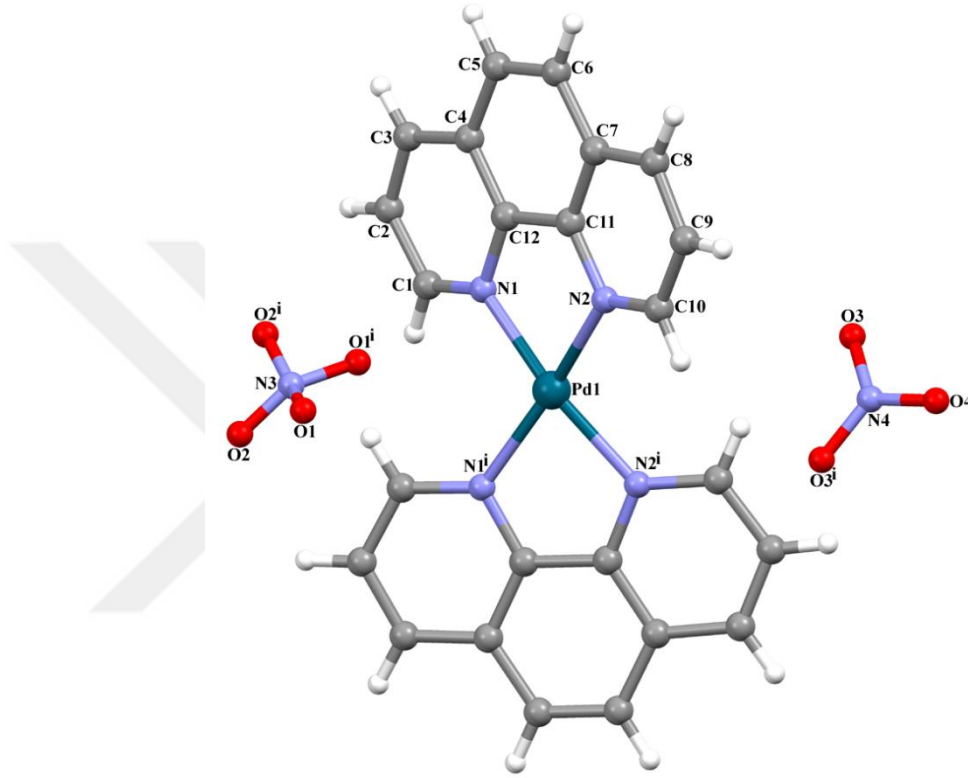
4.3.7.3.1. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) Kompleksi

[Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.89’da gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.26’de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.27’de verildi.

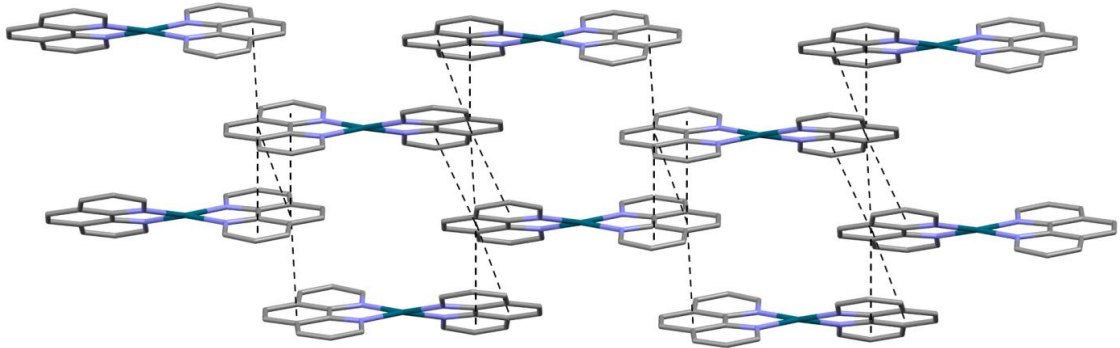
[Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinin monoklinik C2/c uzay grubunda kristallendiği bulundu. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Pd(II) iyonu, 2 tane phen ligandı ve 2 tane nitrat ligandından oluştuğu belirlendi. Pd(II) merkez iyonunun geometrisi dört koordinasyonlu bozulmuş tetrahedraldir. Ligandların koordinasyonu, iki tane phen ligandının N-verici atomlarından Pd(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği bulundu (Pd1-N1=2.043(2) Å ve Pd1-N2=2.041(2) Å). Merkezinde N4 atomu bulunan nitrat molekülünde N4 [0,5; 0,516342; 0,25] ve O4 [0,5; 0,577521; 0,25] atomları simetri merkezine yerleşmektedir ve simetri işlemi ile N4-O4-O3-O3ⁱ atomlarından oluşan nitrat molekülü meydana gelmektedir. Diğer nitrat molekülünde simetrik bozulma (disorder) bulunmaktadır. N3 atomu [0,5; 0,088853; 0,75] simetri merkezine yerleşmektedir. Simetri merkezine yerleşen N3 atomu O1 ve O2 atomlarının eşleniklerini getirerek N3-O1-O2-O1ⁱ-O2ⁱ molekülünü oluşturmaktadır. Burada oksijen atomlarının yer işgal etme faktörleri (occupation factor) 0,75’tir. Bunun anlamı da dört oksijen atomunun birleşimi ile toplam 3 oksijen atomunun bulunmasıdır. Böylece yapı NO₃⁻ nitrat yapısına dönüşmektedir. Simetri işlemlerinin tamamlanması ile yapıda iki nitrattan gelen -2 yük palladyum iyonundan gelen +2 yük ile dengelenmektedir. Ayrıca, [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinin yapısında yer alan ligandların C-H...O hidrojen bağı oluşturduğu belirlendi (Çizelge 4.28).

[Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinin yapısında yer alan C1 ve C2 atomlarının O2ⁱⁱⁱ atomu ile hidrojen bağı oluşturduğu ve buna bağlı olarak R₂¹(5) ve R₂²(9) halkaları arasında H-bağı oluşumu gözlemlendi [(iii) -x+1, -y, -z+1]. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (11) kompleksinin ayrıca, beş adet π...π etkileşimi de içerdiği bulundu. İki simetri

merkezli komşu fenantrolin ligandları arasında moleküler içi $\pi \cdots \pi$ etkileşimi gerçekleştiği ve $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) kompleksinin yapısında yer alan $\pi \cdots \pi$ etkileşimi kombinasyonlarının 2D supramoleküler kristal ağ yapısını oluşturduğu belirlendi (Şekil 4.90). Bu etkileşimlerin ayrıntıları Çizelge 4.28-Çizelge 4.29’de verildi.



Şekil 4.89. $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) kompleksinin molekül yapısı.



Şekil 4.90. $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri tarafından ac düzlemi boyunca bir zincir oluşumunu gösteren $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) kompleksinin kristal yapısının bir kısmı.

4.3.7.4. Pd(II) İyonunun Fenantrolin Türevleri ve Amino Asitler ile Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksleri

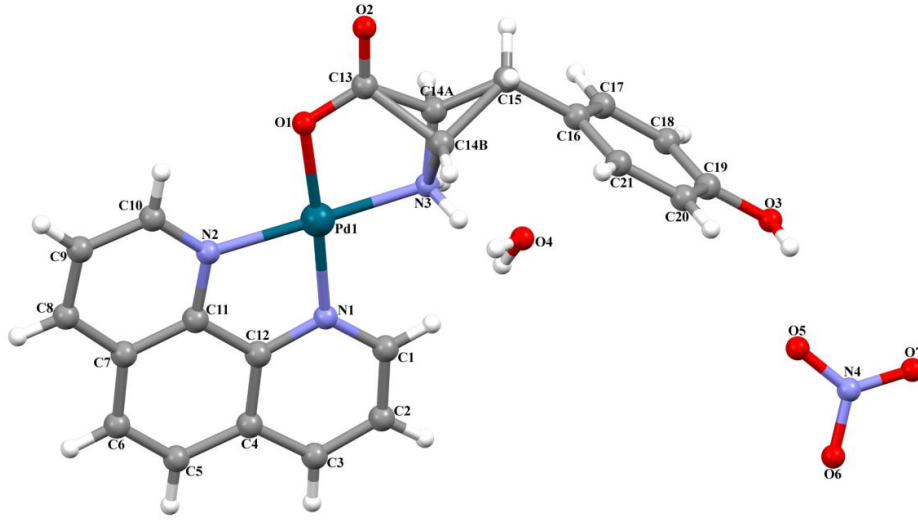
4.3.7.4.1. [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) Kompleksi

[Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin kristal yapısı Şekil 4.91'de gösterildi. Kompleksin kristalografik verileri Çizelge 4.26, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları ise Çizelge 4.27'de verildi.

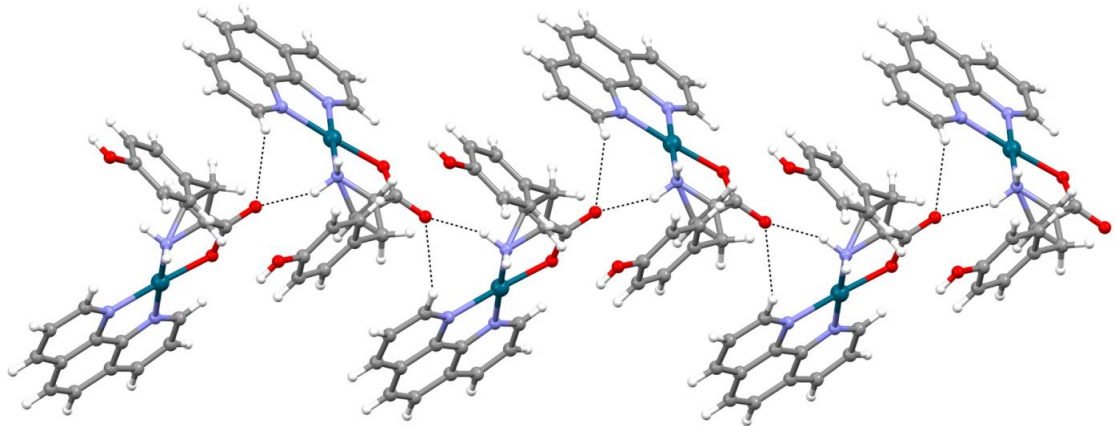
[Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin monoklinik P2₁/n uzay grubunda kristallendiği bulundu. [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinde asimetrik birim hücrenin, 1 tane Pd(II) iyonu, 1 tane phen ligandı, 1 tane tyr ligandı, 1 tane nitrat iyonu ve 1 tane kristal suyundan oluştuğu belirlendi. Pd(II) merkez iyonunun geometrisi dört koordinasyonlu bozulmuş tetrahedraldir. Ligandların koordinasyonu, phen ligandının iki azot atomlarından [Pd1-N1=2.024(5) Å ve Pd1-N2=2.034(5) Å] ve tirozin ligandının oksijen ve azot atomlarından [Pd1-O1=1.989(4) Å ve Pd1-N3=2.036(5) Å] Pd(II) merkez iyonuna bağlanması ile gerçekleştiği görüldü. Kompleksin yapısındaki C14 atomunda termal bozulma (disorder) bulunmaktadır. Bu durum atomun yüksek termal titreşimleri sonucunda iki noktada bulunabileceği anlamına gelmektedir. A konumundaki atomun o noktada bulunma olasılığı %75 iken B konumunda bulunma olasılığı %25 dir. Böylelikle %100 oran elde edilir ve iki parçanın toplamı C14 atomunu vermektedir.

[Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin yapısında yer alan ligandların O-H···O, N-H···O ve C-H···O hidrojen bağları oluşturduğu belirlendi (Çizelge 4.3.5.3.2). [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin yapısında yer alan C1 ve N3 atomlarının O2ⁱ atomu ile hidrojen bağı oluşturduğu ve buna bağlı olarak [101] yönüne paralel olan C(5) ve C(7) zincirleri oluşumu gözlemlendi [(i) x+1/2, -y+1/2, z+1/2]. C(5) ve C(7) zincirlerinin R₂¹(7) halkaları oluşturduğu belirlendi (Şekil 4.92). [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin iki simetri merkezli komşu fenantrolin ligandları ve tirozin ligandının yapısında yer alan fenil yapısı arasında moleküler içi π···π etkileşimi gerçekleştiği belirlendi. Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (14) kompleksinin

yapısında yer alan $\pi \cdots \pi$ etkileşimi kombinasyonlarının 3D supramoleküler kristal ağ yapısını oluşturduğu bulundu (Şekil 4.92) ve bu etkileşimlerin ayrıntıları Çizelge 4.28 ve Çizelge 4.29'da verildi. $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) ve $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) komplekslerinde bozulma (disorder) özellikleri gözlemlendi. $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) kompleksinde simetrik bozulma (disorder) varken $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) kompleksinde termal bozulma (disorder) olduğu görüldü.



Şekil 4.91. $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) kompleksinin molekül yapısı



Şekil 4.92. N-H \cdots O ve C-H \cdots O hidrojen bağlarının oluşturduğu $R_2^1(7)$ halkalarının oluşumunu gösteren $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**14**) kompleksinin kristal yapısının bir kısmı

Çizelge 4.26. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) komplekslerine ait kristalografik veriler

	Kompleks 11	Kompleks 14
Ampirik formül	C ₂₄ H ₁₆ N ₆ O ₆ Pd	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₇ Pd
Formül kütlesi	590.83	546.81
Kristal sistemi	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	C2/c	P2 ₁ /n
a (Å)	15.031 (3)	9.6375 (19)
b (Å)	20.228 (3)	22.698 (5)
c (Å)	7.1314 (9)	10.034 (2)
β (°)	103.038 (6)	106.171 (6)
V (Å³)	2112.3 (5)	2108.0 (7)
Z	4	4
D_c (g cm⁻³)	1.858	1.723
θ aralığı (°)	2.9-28.3	3.2-26.4
Ölçülen yansımalar	49525	49452
Bağımsız yansımalar	2627	4286
R_{int}	0.033	0.068
S	1.14	1.22
R1/wR2	0.035/0.085	0.064/0.128
Δρ_{max}/Δρ_{min} (eÅ⁻³)	0.84/-0.83	1.18/-0.62

Çizelge 4.27. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) komplekslerine ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Kompleks 11					
Bağ uzunlukları (Å)					
Pd1-N2	2.041(2)	Pd1-N1	2.043(2)	Cu1-N2	2,019(5)
Bağ açıları (°)					
N2-Pd1-N1	81.04(9)				
Kompleks 14					
Bağ uzunlukları (Å)					
N1-Pd1	2.024(5)	N2-Pd1	2.034(5)	O1-Pd1	1.989(4)
Pd1-N3	2.036(5)				
Bağ açıları (°)					
O1-Pd1-N1	176.79(18)	O1-Pd1-N2	95.32(18)	N1-Pd1-N2	81.80(19)
O1-Pd1-N3	82.50(18)	N1-Pd1-N3	100.42(19)	N2-Pd1-N3	177.15(19)

Çizelge 4.28. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) komplekslerine ait H-bağı parametreleri (Å and °)

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
Kompleks 11				
C1—H1···O2 ⁱⁱⁱ	0.93	2.57	3.082 (10)	115
C2—H2···O2 ⁱⁱⁱ	0.93	2.43	3.011 (9)	121
Kompleks 14				
C1—H1···O2 ⁱ	0.93	2.57	3.165 (8)	122
C1—H1···O6 ⁱⁱ	0.93	2.52	3.203 (11)	130
C9—H9···O6 ⁱⁱⁱ	0.93	2.51	3.238 (10)	135
O3—H3C···O5	0.82	2.31	3.084 (12)	156
N3—H3A···O2 ⁱ	0.91	2.02	2.881 (6)	159
N3—H3B···O5 ⁱⁱ	0.85	2.39	3.122 (9)	144
N3—H3B···O6 ⁱⁱ	0.85	2.28	3.104 (9)	161
O4—H4B···O7 ^{iv}	0.84 (2)	2.02 (5)	2.834 (13)	162

Simetri kodları: Kompleks **11** için (iii) $-x+1, -y, -z+1$; kompleks **14** için (i) $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$; (ii) $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$; (iii) $x-1/2, -y+1/2, z-3/2$; (iv) $x, y, z-1$.

Çizelge 4.29. [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) komplekslerine ait $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri mesafeleri (Å)

Cg(I)	Cg(J)	Cg-Cg	Dikey mesafe
Kompleks 11			
Cg(3)	Cg(4) ⁱ	3.7289 (18)	3.4561 (11)
Cg(4)	Cg(5) ⁱ	3.8374 (17)	3.3531 (11)
Cg(4)	Cg(5) ⁱⁱ	3.6678 (17)	3.3457 (11)
Cg(5)	Cg(5) ⁱ	3.6293 (18)	3.4207 (11)
Cg(5)	Cg(5) ⁱⁱ	3.9389 (18)	3.4009 (11)
Kompleks 14			
Cg(3)	Cg(4) ⁱ	3.671 (4)	3.470 (3)
Cg(4)	Cg(5) ⁱ	3.734 (4)	3.457 (3)
Cg(4)	Cg(6) ⁱⁱ	3.715 (4)	3.415 (4)

Simetri kodları: Kompleks **11** için (i) $1/2-x, 1/2-y, -z$; (ii) $1/2-x, 1/2-y, 1-z$; Cg(3)=N1/C1/C2/C3/C4/C12; Cg(2)=N2/C7/C8/C9/C10/C11; Cg(5)=C4/C5/C6/C7/C11/C12; Kompleks **14** için (i) $1-x, 1-y, -z$; (ii) $1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$; Cg(3)=N1/C1/C2/C3/C4/C12; Cg(4)=N2/C7/C8/C9/C10/C11; Cg(5)=C4/C5/C6/C7/C11/C12; Cg(6)=C16-C21.

4.4. Kompleks-DNA Etkileşimlerinin Araştırılması

Kompleks-DNA etkileşimleri; elektronik absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisi, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforez yöntemleri ile araştırıldı.

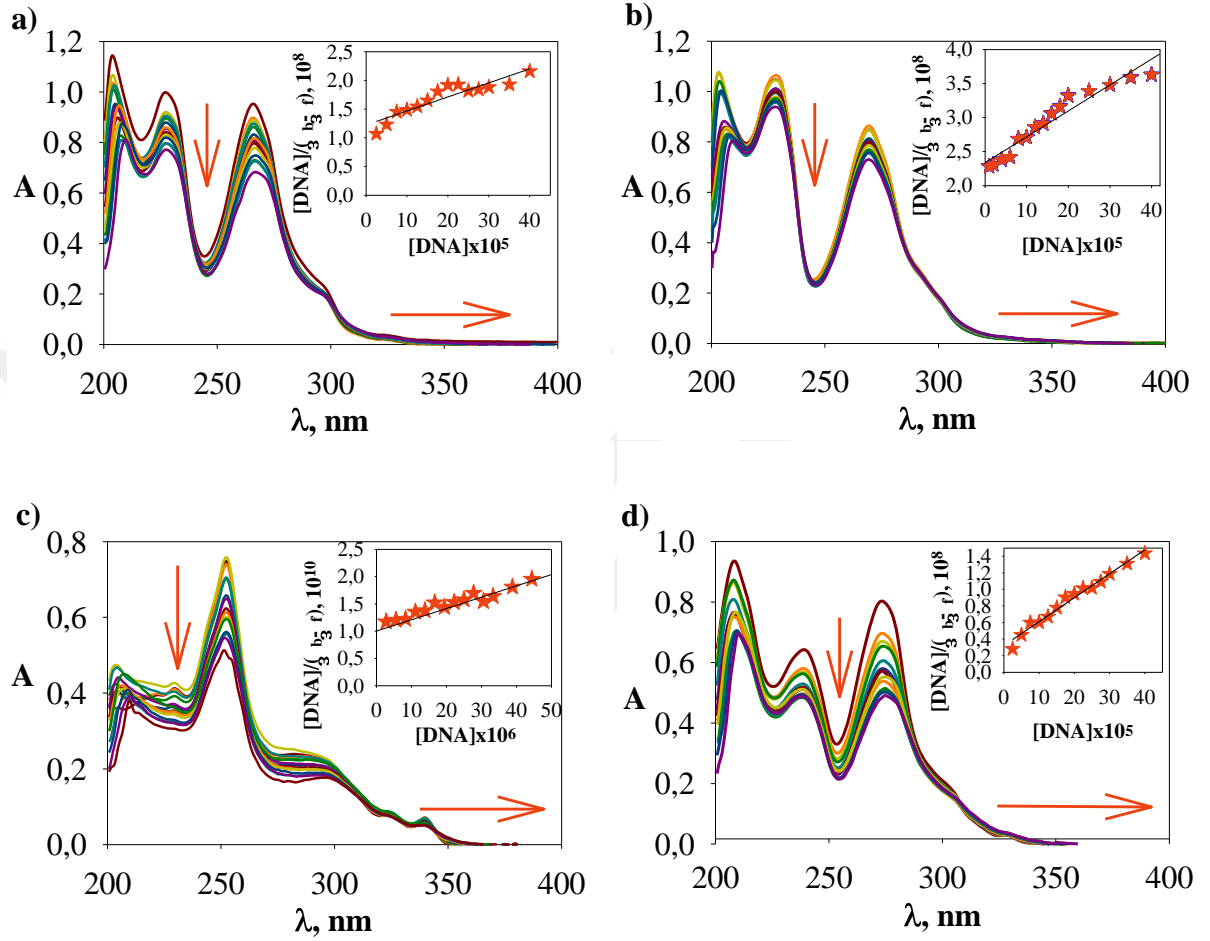
4.4.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları: Sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile olan etkileşimlerini araştırmak için; belirli derişimdeki kompleks çözeltilerine (kompleks **1**, **2**, **7**, **10** ve **13**=15 µM, kompleks **3**, **5**, **6** ve **8**=10 µM, kompleks **4**=12 µM, kompleks **9**=7,5 µM, kompleks **11** ve **12**=20 µM, kompleks **14**=30 µM, kompleks **15**=32,5 µM, kompleks **16**=40 µM) artan miktarlarda derişimi bilinen CT-DNA stok çözeltilerinden ilave edilerek bir dizi kompleks+CT-DNA çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerde; Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ile Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerinki ise su ile tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltilerin 200-400 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Sentezlenen komplekslerin CT-DNA ile etkileşimleri sonucu dalga boyu ve absorbanstaki değişimleri gösteren elektronik absorpsiyon spektrumları Şekil 4.93-Şekil 4.95'te verildi. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti Bölüm 2.8.3.1'de anlatılan $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ eşitliği kullanılarak bulundu. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti değerleri, K_b , [DNA] değerlerine karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirildi ve elde edilen doğru eğiminden yararlanılarak hesaplandı (Pyle ve ark. 1989). Hesaplanan K_b ve $\log K_b$ değerleri Çizelge 4.30'da verildi. Sentezlenen komplekslerinin CT-DNA ile etkileşimlerini gösteren elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, komplekslerin absorban değerlerinde azalma ve dalga boyu değerlerinde 1-3 nm kadar kırmızıya kayma gözlenmesi, komplekslerin CT-DNA ile olası etkileşime girme modunun interkalasyon olduğu sonucuna varıldı.

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili komplekslerinin (**1-4**) CT-DNA ile etkileşimleri kendi arasında değerlendirildiğinde, CT-DNA'ya bağlanma sabitlerinin $[Cu(tmphen)_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$ (**3**) > $[Cu(py-phen)_2(NO_3)]NO_3$ (**4**) > $[Cu(4-mphen)_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$ (**1**) > $[Cu(5-mphen)_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$ (**2**) kompleksleri sırasında değiştii bulundu. Kompleks **1**, **2** ve **4**'ün CT-DNA'ya bağlanma sabitinin (K_b), klasik interkalatorlerden biri olan EB'ye ($K_b = 1,23 \times 10^5 M^{-1}$, $\log K_b = 5,09$) göre

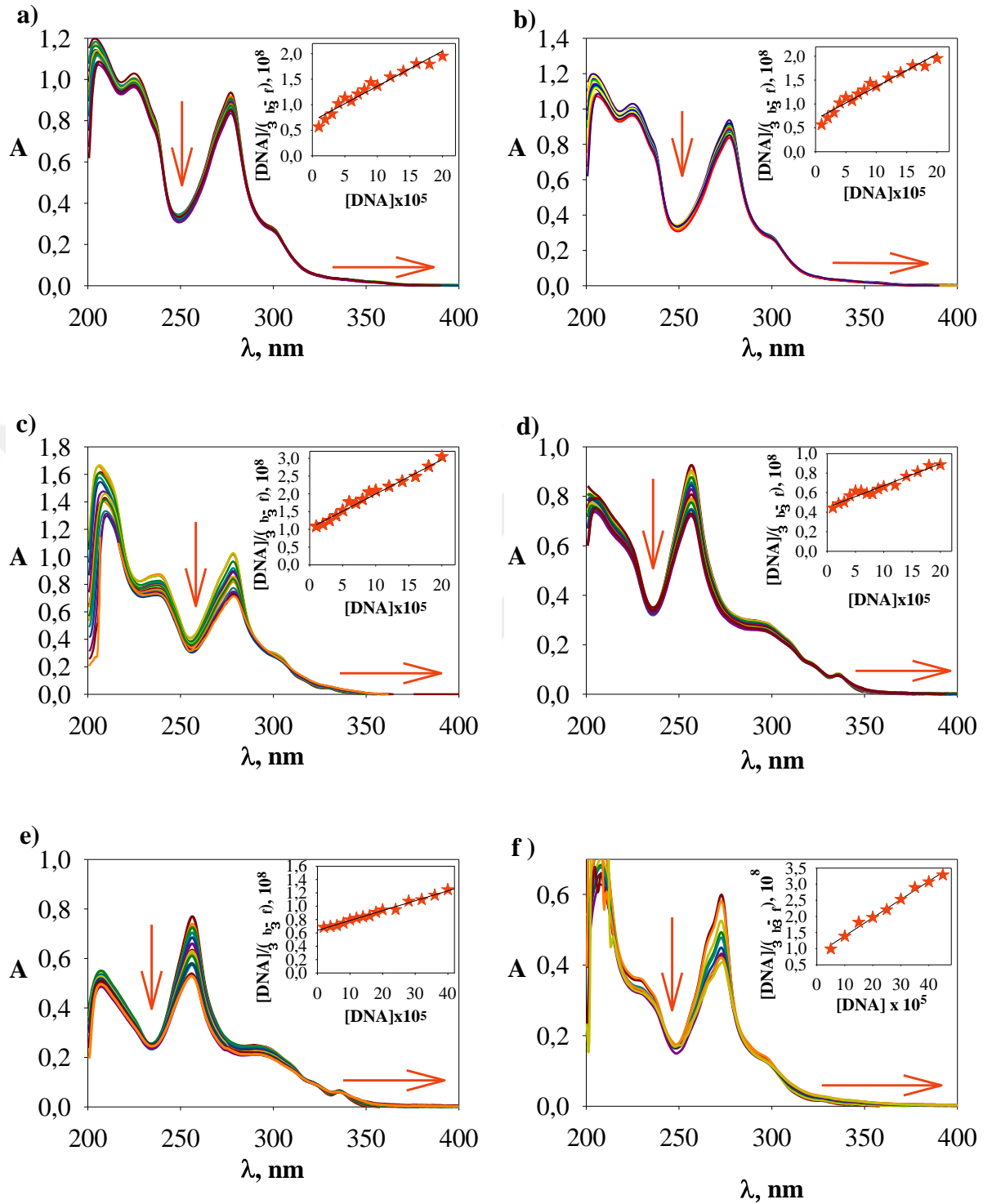
daha düşük olduğu bulundu (Psomas 2008). Kompleks **1**, **2** ve **4**'ün K_b değerleri EB'den düşük olmasına rağmen, literatürde yer alan diğer bakır(II) kompleksleri ile karşılaştırılabilir aralıkta yer almaktadır (EK-8). Kompleks **3**'ün CT-DNA'ya bağlanma sabiti ise ($\log K_b = 5.32$) klasik interkalator EB'ye göre daha büyük bulundu (EB için $\log K_b = 5.09$). Bu durum, kompleks **3**'ün yapısında yer alan tmphen ligandının aromatik halkasındaki dört metil grubunun hidrofobik etkisine bağlı olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle de kompleks **3**; kompleks **1**, **2**, **4** ve EB'ye kıyasla daha yüksek CT-DNA bağlanma sabiti değeri bulundu (Cory ve ark. 1985). Kompleks **4**'ün yapısında kompleks **1-3**'ten farklı olarak metil grubu içermeyen 1,10-fenantrolin türevi olan py-phen ligandı bulunmaktadır. Kompleks **4**'ün CT-DNA baz çiftleri arasına interkalasyonu, yapısında yer alan büyük aromatik yüzey alanına sahip py-phen ligandlarının daha güçlü π -istifleme etkileşimleri ile gerçekleşir. Bu nedenle, yapısında bir tane ve farklı pozisyonlarda metil içeren kompleks **1** ve **2**'ye göre CT-DNA'ya daha kuvvetli bağlanabildiği söylenebilir.

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin (**5-10**) CT-DNA ile etkileşimleri kendi arasında değerlendirildiğinde, CT-DNA'ya bağlanma sabitlerinin $[Cu(tmphen)(tyr)(NO_3)]1.5H_2O$ (**7**) > $[Cu(4-mphen)(tyr)(H_2O)]ClO_4$ (**5**) > $[Cu(dmphen)(gly)(NO_3)(H_2O)]$ (**10**) > $[Cu(5-mphen)(tyr)(H_2O)]ClO_4 \cdot 1.5H_2O$ (**6**) > $[Cu(py-phen)(gly)(H_2O)]1.5H_2O$ (**9**) > $[Cu(py-phen)(tyr)(H_2O)]NO_3 \cdot 1.5H_2O$ (**8**) sırasında değiştiği bulundu. Kompleks **5**, **6**, **8**, **9** ve **10**'un CT-DNA'ya bağlanma sabitleri (K_b), klasik interkalatorlerden biri olan EB'ye göre daha düşük bulundu ($K_b = 1,23 \times 10^5 M^{-1}$, $\log K_b = 5.09$) (Psomas 2008). Kompleks **5**, **6**, **8**, **9** ve **10**'un K_b değerleri EB'den düşük olmasına rağmen, literatürde yer alan diğer bakır(II) kompleksleri ile karşılaştırılabilir aralıkta olduğu görüldü (EK-8). Kompleks **7**'nin CT-DNA'ya bağlanma sabiti ise ($\log K_b = 5.37$) klasik interkalator EB'ye göre daha büyük bulundu ($\log K_b = 5.09$). Bu durum, kompleks **7**'nin yapısında yer alan tmphen ligandının aromatik halkasındaki dört metil grubunun hidrofobik etkisine ve tirozin ligandına bağlı olabileceği düşünüldü (Cory ve ark. 1985). Py-phen ve farklı amino asidi içeren kompleks **8** ve kompleks **9** kendi arasında değerlendirildiğinde ise, kompleks **9**'un CT-DNA'ya bağlanma sabitinin daha yüksek olduğu görüldü (Çizelge 4.30). Kompleks **8**'in yapısında yer alan tirozin ligandında aromatik halkanın bulunması sterik

engel oluşturduğundan dolayı kompleksinin CT-DNA ile etkileşimini azaltıcı yönde etki ettiği sonucuna varıldı.

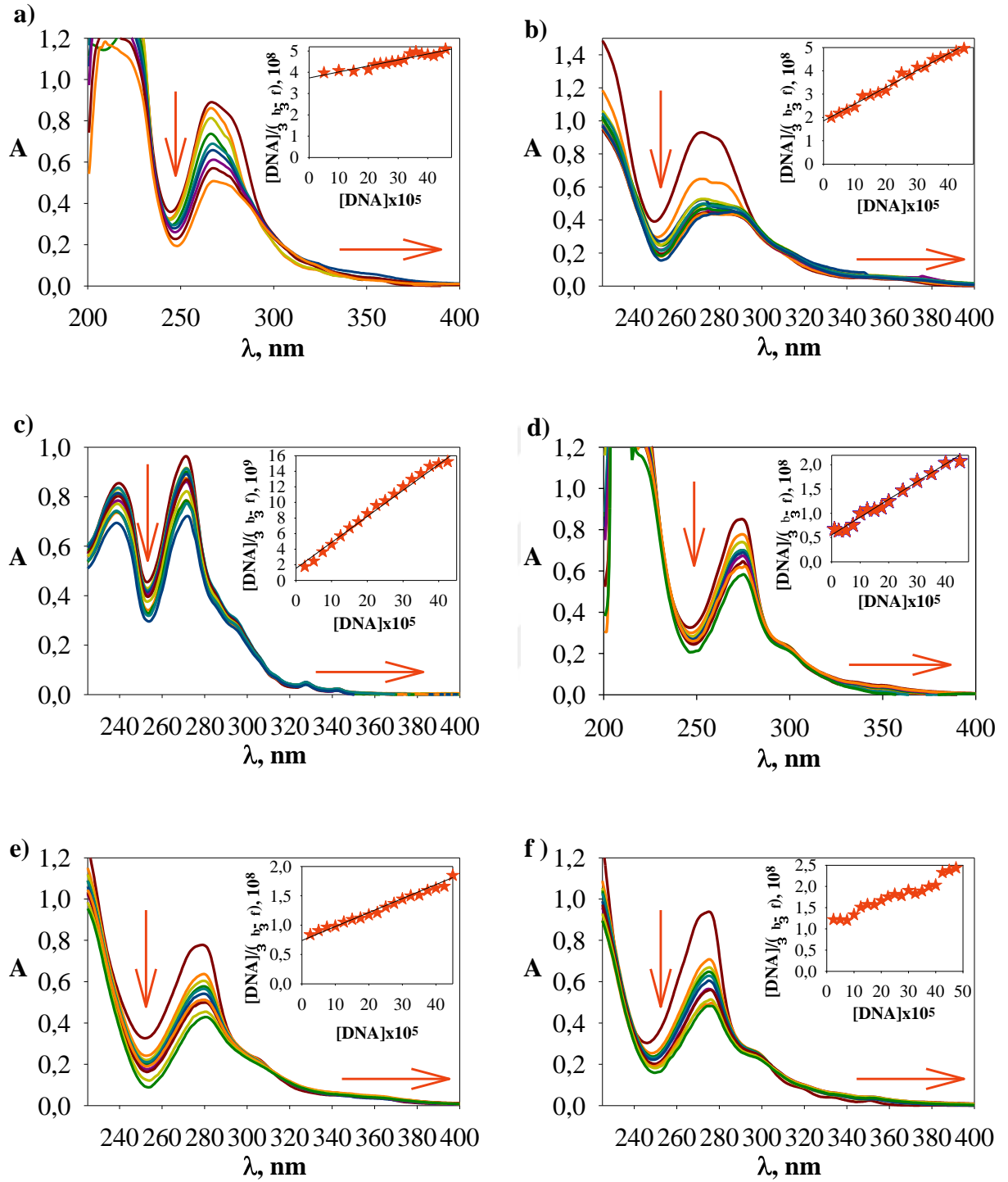


Şekil 4.93. Kompleks 1-4'ün CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları. a) Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
b) Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)] \text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$



Şekil 4.94. Kompleks 5-10'nun CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları. **a)** Kompleks 5: $[Cu(4\text{-mphen})(\text{tyr})(H_2O)]ClO_4$
b) Kompleks 6: $[Cu(5\text{-mphen})(\text{tyr})(H_2O)]ClO_4 \cdot 1.5H_2O$
c) Kompleks 7: $[Cu(\text{tmphen})(\text{tyr})(NO_3)]1.5H_2O$
d) Kompleks 8: $[Cu_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(H_2O)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$
e) Kompleks 9: $[Cu(\text{py-phen})(\text{gly})(H_2O)]1.5H_2O$
f) Kompleks 10: $[Cu(\text{dmphen})(\text{gly})(NO_3)(H_2O)]$

Pd(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili komplekslerinin (**11-13**) CT-DNA ile etkileşimleri kendi arasında değerlendirildiğinde, CT-DNA'ya bağlanma sabitlerinin $[Pd(tmphen)_2](NO_3)_2$ (**13**) > $[Pd(phen)_2](NO_3)_2$ (**11**) > $[Pd(5-mphen)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ (**12**) sırasında değiştiği bulundu. Pd(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin (**14-16**) CT-DNA ile etkileşimleri kendi arasında değerlendirildiğinde ise, CT-DNA'ya bağlanma sabitlerinin $[Pd(phen)(gly)]NO_3 \cdot 3H_2O$ (**16**) > $[Pd(phen)(tyr)]NO_3 \cdot H_2O$ (**14**) > $[Pd(5-mphen)(tyr)]NO_3$ (**15**) sırasında değiştiği bulundu. Kompleks **11-16**'nın CT-DNA'ya bağlanma sabiti değerlerinin (K_b), klasik interkalator EB'ye göre daha düşük olduğu görüldü ($K_b = 1,23 \times 10^5 M^{-1}$, $\log K_b = 5.09$) (Psomas 2008). Kompleks **11-16**'nın K_b değerleri EB'den düşük olmasına rağmen, literatürde yer alan diğer Pd(II) kompleksleri için karşılaştırılabilir aralıkta yer almaktadır (EK-8). Phen ($[Pd(phen)_2](NO_3)_2$ (**11**), $[Pd(phen)(tyr)]NO_3 \cdot H_2O$ (**14**) ve $[Pd(phen)(gly)]NO_3 \cdot 3H_2O$ (**16**)) ve tmphen ($[Pd(tmphen)_2](NO_3)_2$ (**13**)) içeren ikili ve karışık ligandlı Pd(II) komplekslerinin 5-mphen ligandı içeren komplekslerine ($[Pd(5-mphen)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ (**12**) ve $[Pd(5-mphen)(tyr)]NO_3$ (**15**)) göre daha yüksek CT-DNA bağlanma sabiti olmasının nedeni şunlar olabilir: i) Kompleks **12** ve **15**'in CT-DNA ile kovalent olmayan kısmi interkalasyon ile etkileşime girmesine rağmen, 5-pozisyonunda yer alan metil grubu sterik engel oluşturduğundan dolayı, CT-DNA'nın yapısında yer alan baz çiftleri arasında interkalasyon yapmasını engeller ve dolayısıyla 5-mphen ligandının aromatik sistemleri ile DNA baz çiftleri arasındaki π - π etkileşimleri daha az etkili olur. ii) Tirozin ligandını içeren komplekslerin (**14-15**) glisin ligandını içeren komplekse (**16**) göre düşük CT-DNA bağlanma sabiti olmasının nedeni ise tirozin ligandının büyük hacimli glisin ligandının ise küçük hacimli olmasından kaynaklanan sterik durumdur.



Şekil 4.95. Kompleks 11-16'nin CT-DNA ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları. **a)** Kompleks 11: $[Pd(phen)_2](NO_3)_2$
b) Kompleks 12: $[Pd(5-mphen)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$
c) Kompleks 13: $[Pd(tmphen)_2](NO_3)_2$
d) Kompleks 14: $[Pd(phen)(tyr)]NO_3 \cdot H_2O$
e) Kompleks 15: $[Pd(5-mphen)(tyr)]NO_3$
f) Kompleks 16: $[Pd(phen)(gly)]NO_3 \cdot 3H_2O$

Çizelge 4.30. Kompleks+CT-DNA sistemlerine ait bağlanma sabiti parametreleri (K_b , $\log K_b$, λ_{\max} ve absorbanstaki değişim)

Kompleks	λ_{\max} , nm	Absorbans Değişim	K_b , M^{-1}	$\log K_b$
Kompleks 1	266,3	Hipokromizim	$2,01 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,30 \pm 0,03$
Kompleks 2	269,4	Hipokromizim	$8,20 \times 10^2 \pm 0,04$	$2,91 \pm 0,04$
Kompleks 3	252,4	Hipokromizim	$2,07 \times 10^5 \pm 0,04$	$5,32 \pm 0,04$
Kompleks 4	273,3	Hipokromizim	$8,98 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,95 \pm 0,03$
Kompleks 5	272,9	Hipokromizim	$9,65 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,98 \pm 0,03$
Kompleks 6	277,1	Hipokromizim	$5,05 \times 10^3 \pm 0,01$	$3,70 \pm 0,01$
Kompleks 7	274,4	Hipokromizim	$2,33 \times 10^5 \pm 0,04$	$5,37 \pm 0,04$
Kompleks 8	256,6	Hipokromizim	$2,21 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,34 \pm 0,04$
Kompleks 9	256,2	Hipokromizim	$4,58 \times 10^3 \pm 0,02$	$3,66 \pm 0,02$
Kompleks 10	273,0	Hipokromizim	$6,74 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,83 \pm 0,02$
Kompleks 11	266,9	Hipokromizim	$6,61 \times 10^3 \pm 0,03$	$3,82 \pm 0,03$
Kompleks 12	271,6	Hipokromizim	$3,96 \times 10^3 \pm 0,04$	$3,59 \pm 0,04$
Kompleks 13	271,1	Hipokromizim	$2,60 \times 10^4 \pm 0,03$	$4,42 \pm 0,03$
Kompleks 14	274,1	Hipokromizim	$7,33 \times 10^2 \pm 0,01$	$2,87 \pm 0,01$
Kompleks 15	278,8	Hipokromizim	$6,66 \times 10^2 \pm 0,03$	$2,82 \pm 0,03$
Kompleks 16	274,9	Hipokromizim	$1,98 \times 10^3 \pm 0,04$	$3,30 \pm 0,04$

1: $[Cu(4\text{-mphen})_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$

2: $[Cu(5\text{-mphen})_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$

3: $[Cu(\text{tmphen})_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$

4: $[Cu(\text{py-phen})_2(NO_3)]NO_3$

5: $[Cu(4\text{-mphen})(\text{tyr})(H_2O)]ClO_4$

6: $[Cu(5\text{-mphen})(\text{tyr})(H_2O)]ClO_4 \cdot 1,5H_2O$

7: $[Cu(\text{tmphen})(\text{tyr})(NO_3)]1,5H_2O$

8: $[Cu_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(H_2O)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$

9: $[Cu(\text{py-phen})(\text{gly})(H_2O)]1,5H_2O$

10: $[Cu(\text{dmphen})(\text{gly})(NO_3)(H_2O)]$

11: $[Pd(\text{phen})_2](NO_3)_2$

12: $[Pd(5\text{-mphen})_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$

13: $[Pd(\text{tmphen})_2](NO_3)_2$

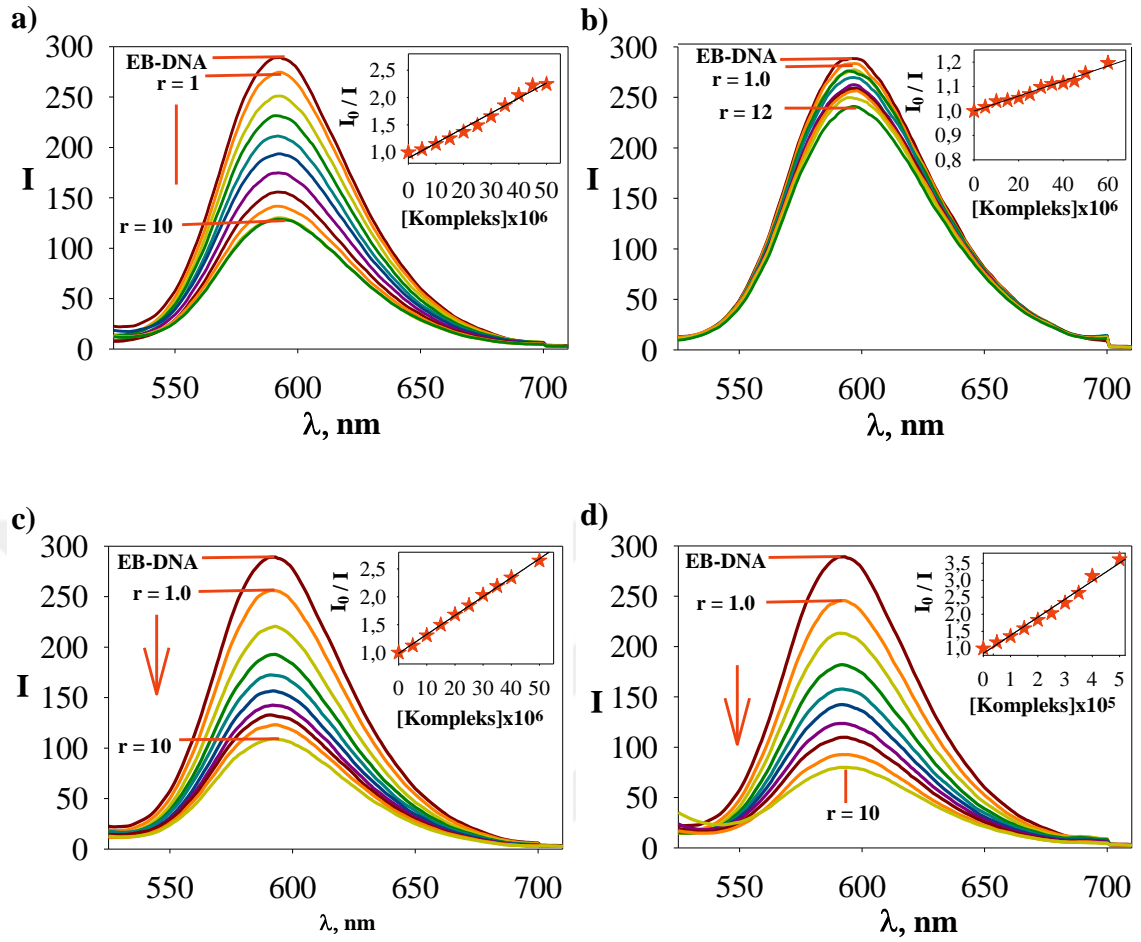
14: $[Pd(\text{phen})(\text{tyr})]NO_3 \cdot H_2O$

15: $[Pd(5\text{-mphen})(\text{tyr})]NO_3$

16: $[Pd(\text{phen})(\text{gly})]NO_3 \cdot 3H_2O$

4.4.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları: Floresans spektroskopisi çalışmaları EB ve Hoechst 33258 ile yer değiştirme olmak üzere iki yöntem ile araştırıldı.

a) EB ile Yer Değiştirme Çalışmaları: Elektronik absorpsiyon spektroskopisi çalışmaları sonuçları (Bölüm 4.4.1), sentezlenen komplekslerin CT-DNA'ya olası bağlanma modunun interkalasyon olabileceğini gösterdi. Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma modunu floresans spektroskopisi çalışmaları ile de doğrulamak ve komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma kuvvetlerini elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmak için CT-DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı bilinen EB ile yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi. Floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda çözeltiler, 5 µM CT-DNA + 5 µM EB içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltisi (kompleks **1-4**=0-50 µM aralığı, kompleks **5**=0-900 µM aralığı, kompleks **6**=0-1600 µM aralığı, kompleks **7**=0-7,5 µM aralığı, kompleks **8-9**=0-900 µM aralığı, kompleks **10**=0-200 µM aralığı, kompleks **11**=0-15 µM aralığı, kompleks **12**=0-150 µM aralığı, kompleks **13**=0-10 µM aralığı, kompleks **14**=0-300 µM aralığı, kompleks **15**=0-200 µM aralığı, kompleks **16**=0-200 µM aralığı) ilave edilerek bir dizi CT-DNA+EB+kompleks çözeltileri hazırlandı. Son hacim 5 mL olacak şekilde Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilere Tris-HCl/NaCl tamponu, Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilere ise su ilave edildi. EB'ün elektronik absorpsiyon spektrumuna bakıldığında 480 nm'de absorbansının maksimum olduğu görüldü. Bu nedenle uyarma EB+CT-DNA ve EB+CT-DNA+kompleks çözeltileri için 480 nm'de yapıldı ve 500-700 nm dalga boyu aralığında floresans spektrumları alındı. Kompleks derişimi arttırıldıkça, EB+DNA çözeltisinin floresans şiddetinde azalmalar gözlemlendi (Şekil 4.96-Şekil 4.98). Komplekslerin floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , Bölüm 2.8.3.2.1'de anlatılan $I_0/I = 1 + K_{sv} \cdot [Kompleks]$ eşitliği kullanılarak bulundu. $[Kompleks]$ değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Hesaplanan $\log K_{sv}$ değerleri Çizelge 4.31'de verildi.



Şekil 4.96. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **1-4** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

a) Kompleks **1**: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

b) Kompleks **2**: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

c) Kompleks **3**: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

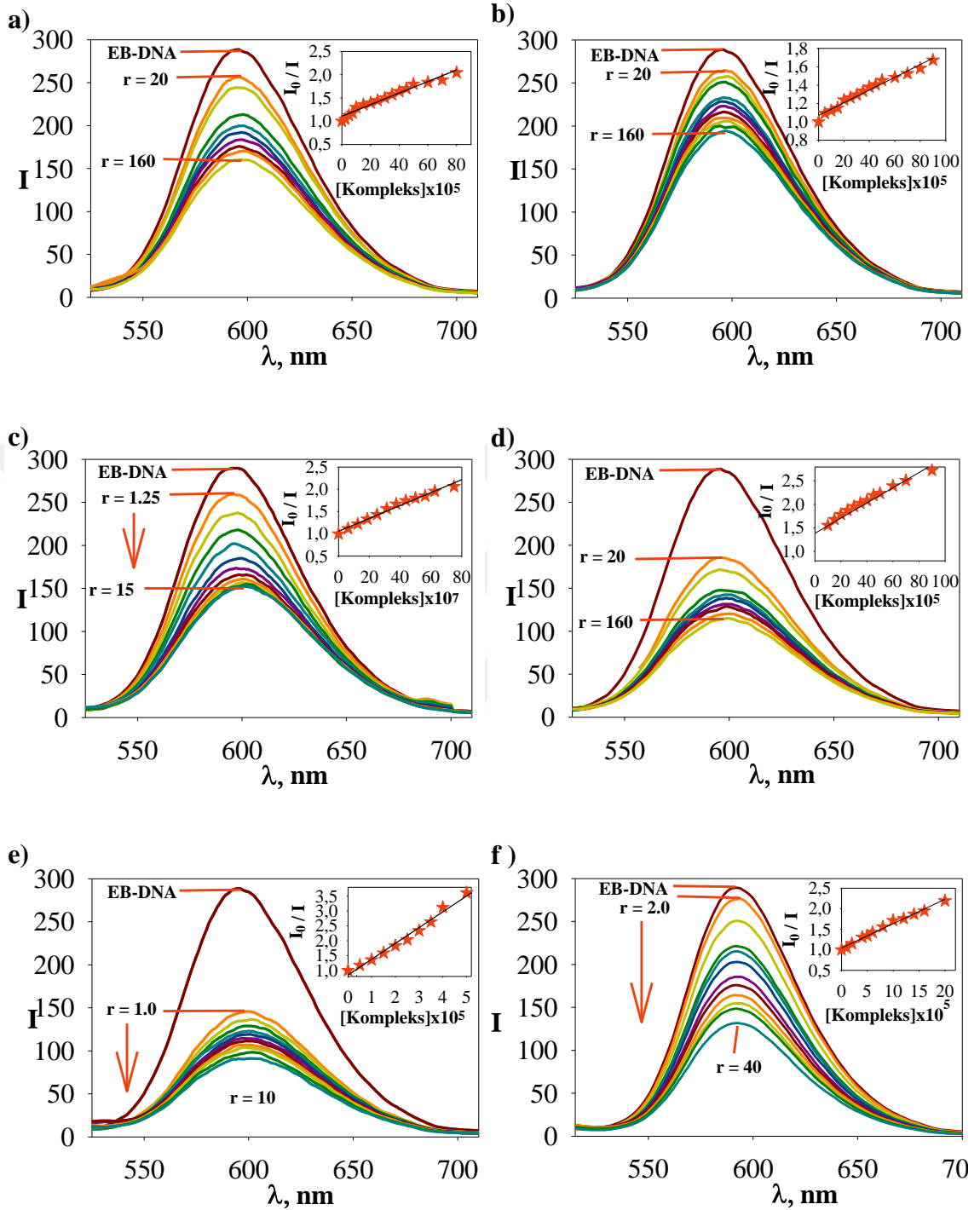
d) Kompleks **4**: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili komplekslerin (**1-4**) EB ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde, logaritmik Stern-Volmer sabitlerinin $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) > $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**4**) > $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) > $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**2**) sırasında değiştiği bulundu. Kompleks **1-4**'ün, literatürde rapor edilmiş fenantrolin türevlerinin Cu(II) iyonu ile oluşturduğu ikili kompleksler ile EB'ün yer değiştirme aktivitelerinin karşılaştırılabilir değerde oldukları görüldü (EK-8). Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin (**5-10**) EB ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde ise, logaritmik Stern-Volmer

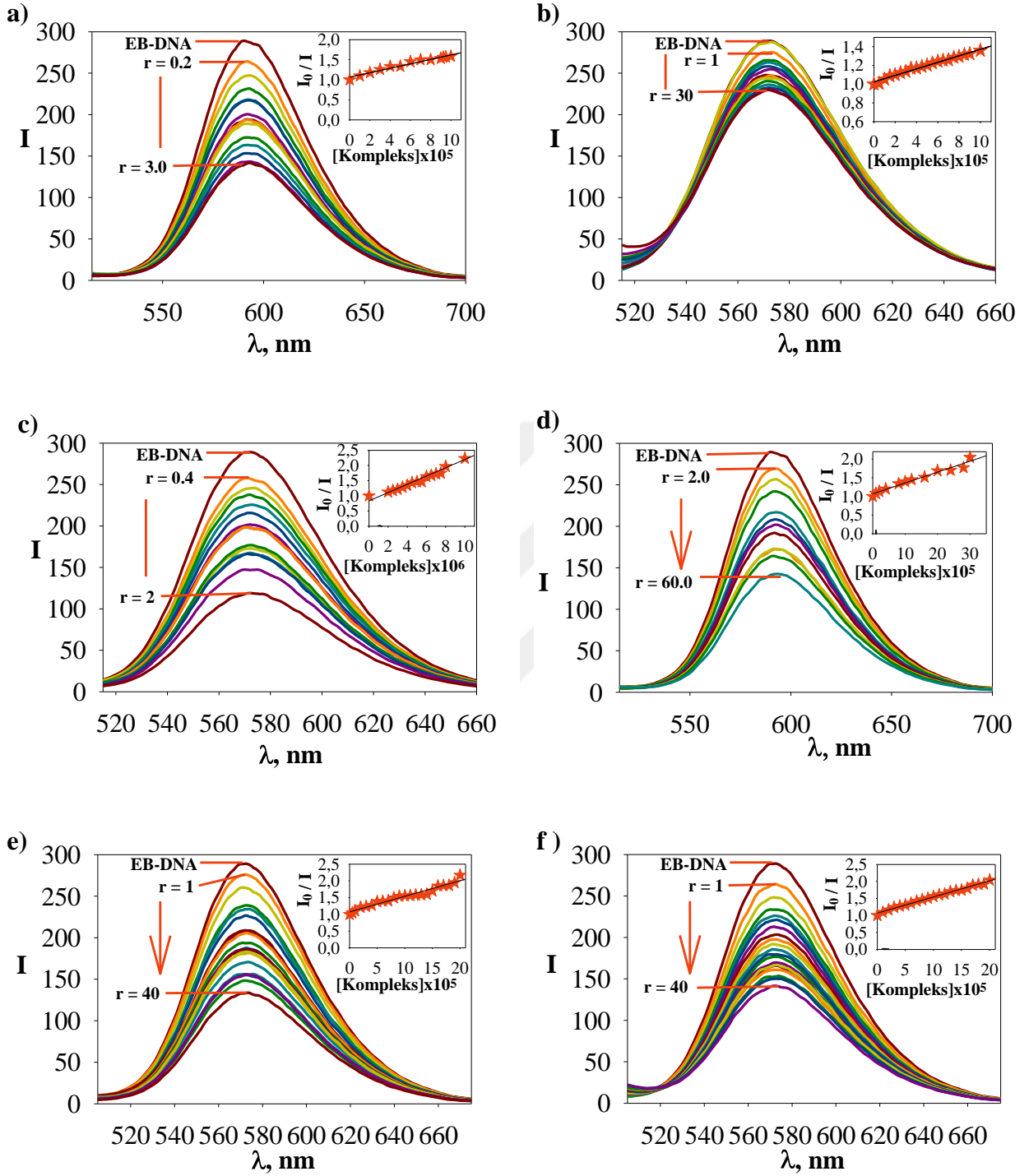
sabitlerinin $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}(\mathbf{7}) > [\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})](\mathbf{10}) > [\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}(\mathbf{9}) > [\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})] \text{NO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}(\mathbf{8}) > [\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4(\mathbf{5}) > [\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})] \text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}(\mathbf{6})$ sırasında değiştiği bulundu. Kompleks **5-10**'nun, literatürde rapor edilmiş fenantrolin türevleri ve amino asitlerin Cu(II) iyonu ile oluşturduğu karışık ligant kompleksleri ile EB'ün yer değiştirme aktivitelerinin karşılaştırılabilir değerde oldukları görüldü (EK-8).

Pd(II) iyonunun fenantrolin türevleri ile oluşturduğu ikili komplekslerinin (**11-13**) EB ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde, logaritmik Stern-Volmer $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**13**) $> [\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$ (**11**) $> [\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**12**) sırasında değiştiği, Pd(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve aminoasitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin (**14-16**) EB ile yer değiştirme aktiviteleri kendi arasında değerlendirildiğinde ise, logaritmik Stern-Volmer sabitlerinin $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\mathbf{16}) > [\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})] \text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}(\mathbf{14}) > [\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3(\mathbf{15})$ sırasında değiştiği bulundu. Kompleks **11-16**'nın, literatürde rapor edilmiş ikili ve karışık ligantlı Pd(II) kompleksleri ile EB'ün yer değiştirme aktivitelerinin uyumlu olduğu görüldü (EK-8).

Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) komplekslerinin logaritmik Stern-Volmer sabitlerinin ($\log K_{sv} \sim 3-7$) klasik interkalatör olan EB'den ($\log K_{sv}=7$) daha düşük olduğu bulundu (Waring 1965). Elde edilen deneysel sonuçlar komplekslerin bazılarının, klasik interkalatör olan EB'den nispeten daha az kuvvetle CT-DNA'ya bağlandığını gösterdi. Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) komplekslerinin floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , değerleri hesaplandıktan sonra artan kompleks derişimine karşılık floresans şiddetlerinde oluşun değerşimlerden yararlanarak komplekslerin EB+CT-DNA çözeltilisinin floresans şiddetini %50'ye düşürdüğu görünür DNA bağlanma sabiti, K_{app} , değerleri hesaplandı.



Şekil 4.97. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **5-10** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler. **a)** Kompleks **5**: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$
b) Kompleks **6**: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks **7**: $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks **8**: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
e) Kompleks **9**: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$
f) Kompleks **10**: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$



Şekil 4.98. EB+CT-DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **11-16** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler.

- a)** Kompleks **11**: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$
b) Kompleks **12**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks **13**: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$
d) Kompleks **14**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
e) Kompleks **15**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$
f) Kompleks **16**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Komplekslerin K_{app} , değerleri, Bölüm 2.8.3.2.1’de anlatılan $K_{app} \cdot [Kompleks] = K_{EB} \cdot [EB]$ eşitliği kullanılarak bulundu (Karin ve ark. 1987) ve hesaplanan $\log K_{app}$ değerleri Çizelge 4.31’de verildi. Kompleks 2 ve 12’nin EB+CT-DNA çözeltisinin floresans şiddetini %50’nin altına düşüremediği için $\log K_{app}$ değeri hesaplanamadı. En yüksek $\log K_{app}$ değeri ile kompleks 7’nin ($[Cu(tmphen)(tyr)(NO_3)]1.5H_2O$) CT-DNA’ya daha güçlü bir şekilde interkalasyon yoluyla bağlanarak EB ile yer değiştirdiği belirlendi.

b) Hoechst 33258 ile Yer Değiştirme Çalışmaları: Sentezlenen Cu(II) (1-10) ve Pd(II) (11-16) komplekslerinin CT-DNA’ya bağlanma modunu bulmak için CT-DNA’ya minor oluklardan bağlandığı bilinen Hoechst 33258 kullanılarak yer değiştirme çalışmaları gerçekleştirildi. Tek başına Hoechst 33258 çok düşük şiddette floresans gösterirken, Hoechst 33258+CT-DNA içeren çözeltinin floresans şiddetinde büyük bir artış gözlenir. Hoechst 33258+DNA çözeltisine başka bir molekül eklendiğinde Hoechst 33258+CT-DNA+molekül çözeltisinin floresansında önemli ölçüde bir azalma meydana gelir. Çözeltiye ilave edilen kompleks ile CT-DNA’ya bağlı olan Hoechst 33258’in yer değiştirdiği ve yerine kompleksin yerleştigi düşünülür. Bir dizi Hoechst 33258+CT-DNA+kompleks çözeltisi hazırlanarak yapılan floresans çalışmalarından elde edilen spektrumlarından yararlanarak komplekslerin CT-DNA’ya bağlanma modu belirlenmeye çalışıldı.

Floresans spektroskopisi ile gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, 5 μM CT-DNA + 5 μM Hoechst 33258 içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltisi (kompleks 2=0-300 μM aralığı, kompleks 4=0-20 μM aralığı, kompleks 5-6=0-800 μM aralığı, kompleks 8=0-350 μM aralığı, kompleks 9=0-100 μM aralığı, kompleks 10=0-300 μM aralığı, kompleks 11=0-8 μM aralığı, kompleks 12=0-28 μM aralığı, kompleks 13, 15 ve 16=0-20 μM aralığı, kompleks 14=0-300 μM aralığı) ilave edilerek bir dizi çözelti hazırlandı. Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin son hacmi Tris-HCl/NaCl tamponu, Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerin son hacmi ise su ile tamamlandı. Hoechst 33258+CT-DNA ve Hoechst 33258+CT-DNA+kompleks çözeltileri 351 nm’de uyarılarak 400-650 nm dalga boyu aralığında floresans spektrumları alındı. Kompleks derişimi arttıkça, Hoechst 33258+DNA+kompleks çözeltisinin floresans şiddetinde

azalma gözlemlendi (Şekil 4.99-Şekil 4.101). Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) komplekslerinin floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , Bölüm 2.8.3.2.1’de anlatılan $I_0/I = 1 + K_{sv} \cdot [\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak bulundu. [Kompleks] değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Hesaplanan $\log K_{sv}$ değerleri Çizelge 4.31’de verildi. Elde edilen deneysel sonuçlar klasik Stern-Volmer eşitliği (Lee ve ark. 1993, Lakowicz ve Weber 1973) ile değerlendirilerek komplekslerin CT-DNA ile etkileşim gücü bulundu.

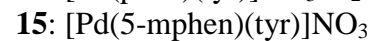
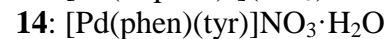
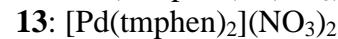
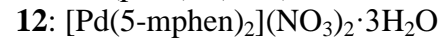
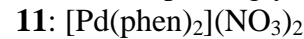
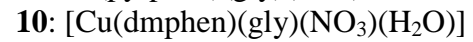
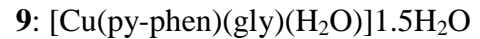
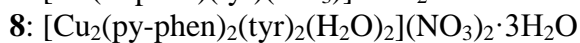
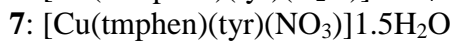
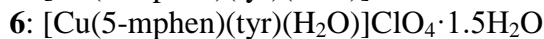
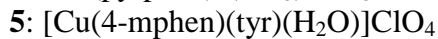
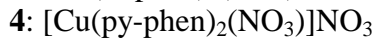
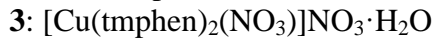
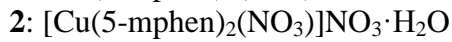
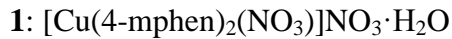
İkili ve karışık ligandlı Cu(II) kompleksleri (**1-10**) değerlendirildiğinde, kompleks **1, 3** ve **7**’nin derişimlerinin artması, Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinin floresans şiddetini %50’nin altına düşüremediği görüldü. Bu durum, kompleks **1, 3** ve **7**’nin minor oluk bağlayıcısı olmadığını gösterdi. Artan derişimlerde kompleks **2, 4, 5, 6, 8, 9** ve **10** ilave edildiğinde ise, Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinin floresans şiddetinde azalma gözlemlendi. Floresans şiddetlerindeki değişimler, CT-DNA’ya minor oluktan bağlı olan Hoechst 33258’nin uzaklaşması ile komplekslerin CT-DNA’ya minor oluktan bağlandıklarını gösterdi. EB+CT-DNA çözeltisine komplekslerin ilave edilmesi ile elde edilen $\log K_{sv}$ değerleri Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine komplekslerin ilave edilmesi ile elde edilen $\log K_{sv}$ değerleri ile karşılaştırıldığında, kompleks **4** ve **10**’un $\log K_{sv}$ değerlerinin EB+CT-DNA çözeltisinde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Elde edilen sonuçlardan, kompleks **4** ve **10**’un CT-DNA ile interkalasyon yolu ile etkileşime girdiği bulundu. Kompleks **2, 5, 6, 8** ve **9**’un $\log K_{sv}$ değerlerinin Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinde ise daha yüksek olduğu ve komplekslerin CT-DNA yapısında yer alan minor oluktan da etkileşime girebileceğini gösterdi.

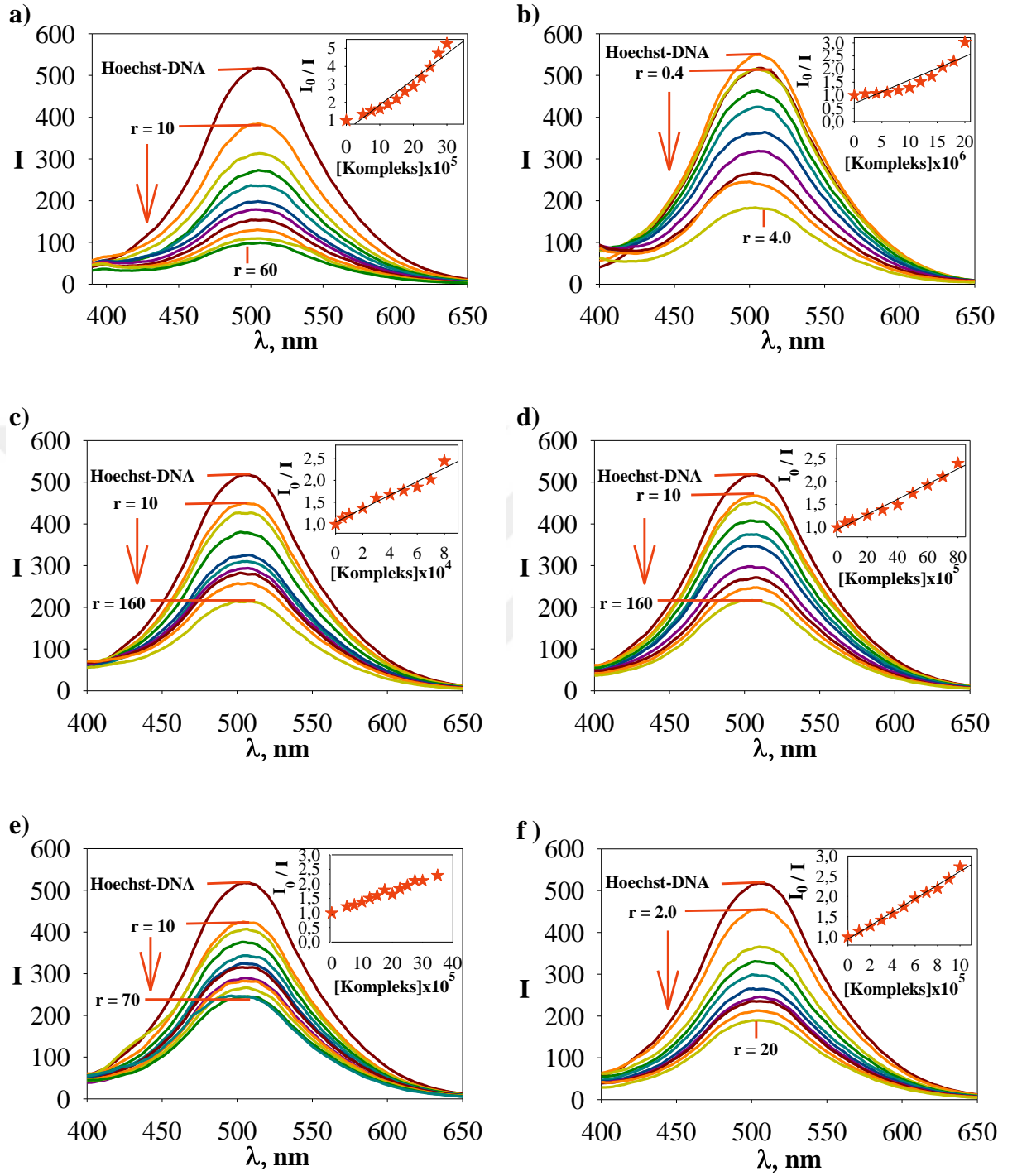
İkili ve karışık ligandlı Pd(II) kompleksleri (**11-16**) değerlendirildiğinde, kompleks **11-16**’nın derişimlerinin artmasıyla Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinin floresans şiddetinde azalma gözlemlendi. Floresans şiddetlerindeki değişimler, CT-DNA’ya minor oluktan bağlı olan Hoechst 33258’nin uzaklaşması ile kompleks **11-16**’nın CT-DNA’ya minor oluktan bağlandıklarını gösterdi. EB+CT-DNA çözeltisine komplekslerin ilave edilmesi ile elde edilen $\log K_{sv}$ değerleri Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine komplekslerin ilave edilmesi ile elde edilen $\log K_{sv}$ değerleri ile karşılaştırıldığında,

komples **11-16**'nın $\log K_{sv}$ değerlerinin Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisinde daha yüksek bulundu. Elde edilen sonuçlar, ikili ve karışık ligandlı Pd(II) komplekslerinin (**11-16**) CT-DNA yapısında yer alan minor oluktan etkileşime girdiğini gösterdi.

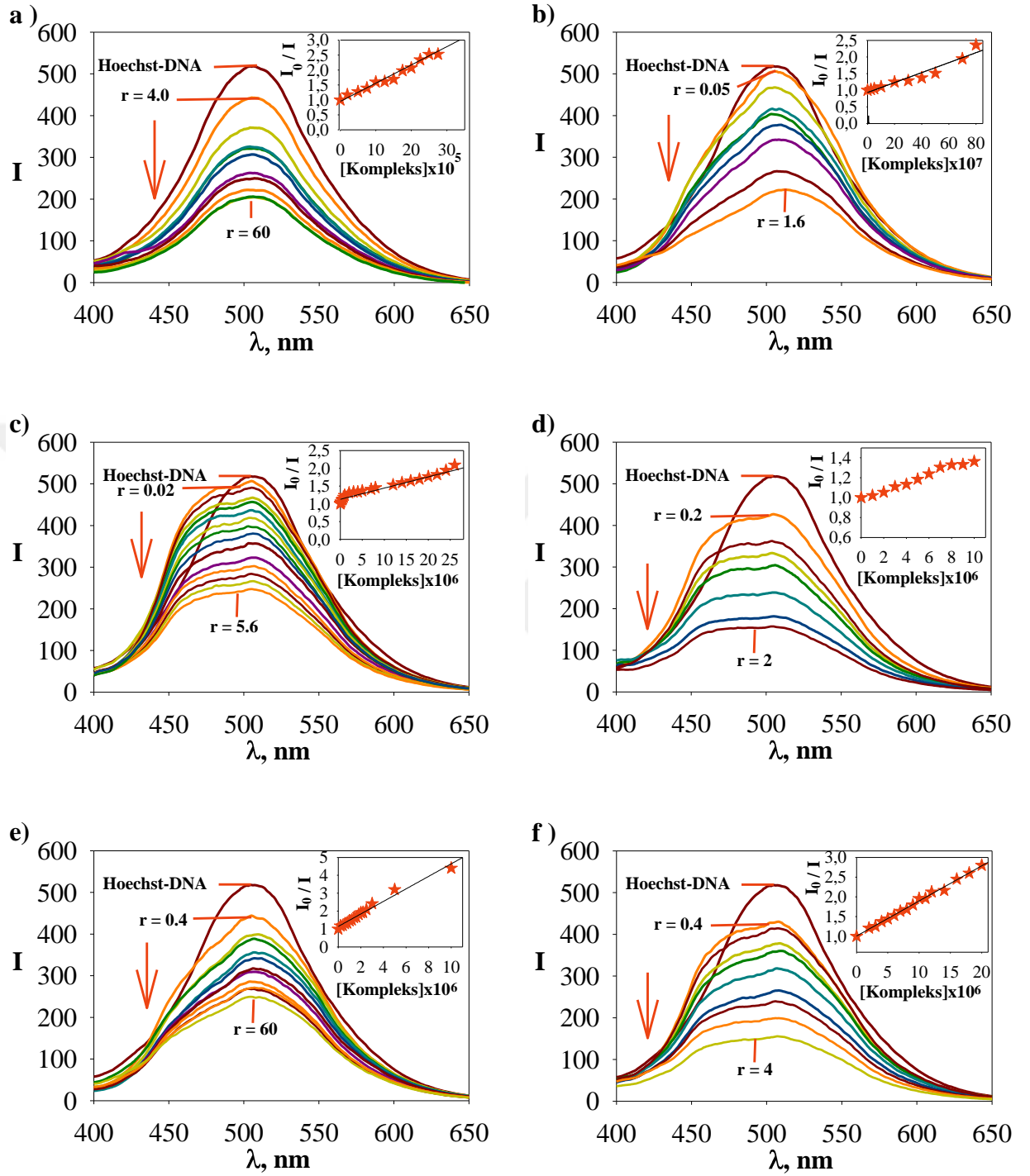
Çizelge 4.31. Kompleks+CT-DNA+EB ve Kompleks+CT-DNA+Hoescht 33258 sistemlerine ait bağlanma sabiti değerleri ($\log K_{sv}$ ve $\log K_{app}$)

Kompleks	<i>Etidyum bromür (EB)</i>		<i>Hoescht 33258</i>
	$\log K_{sv}$	$\log K_{app}$	$\log K_{sv}$
Kompleks 1	4,30 ± 0,05	6,10 ± 0,01	-
Kompleks 2	3,49 ± 0,02	-	3,96 ± 0,04
Kompleks 3	6,92 ± 0,05	6,74 ± 0,02	-
Kompleks 4	4,63 ± 0,06	6,30 ± 0,01	4,59 ± 0,04
Kompleks 5	3,08 ± 0,03	4,62 ± 0,01	3,22 ± 0,06
Kompleks 6	2,96 ± 0,01	4,49 ± 0,01	3,18 ± 0,07
Kompleks 7	5,21 ± 0,03	6,92 ± 0,02	-
Kompleks 8	3,48 ± 0,02	5,15 ± 0,01	3,60 ± 0,04
Kompleks 9	3,66 ± 0,02	5,70 ± 0,02	4,18 ± 0,06
Kompleks 10	3,82 ± 0,03	5,36 ± 0,04	3,76 ± 0,06
Kompleks 11	4,77 ± 0,07	6,73 ± 0,01	5,82 ± 0,12
Kompleks 12	3,54 ± 0,04	-	4,50 ± 0,08
Kompleks 13	5,07 ± 0,03	6,80 ± 0,07	5,34 ± 0,04
Kompleks 14	3,65 ± 0,04	5,22 ± 0,07	5,17 ± 0,05
Kompleks 15	3,64 ± 0,07	5,42 ± 0,03	4,95 ± 0,06
Kompleks 16	3,68 ± 0,07	5,40 ± 0,07	5,00 ± 0,04

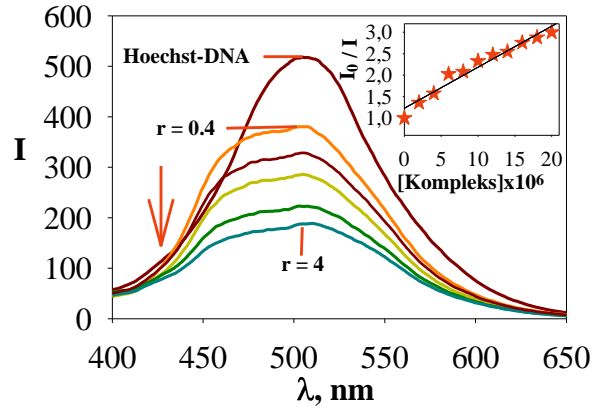




Şekil 4.99. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler **a)** Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
b) Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$
c) Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$
d) Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
e) Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
f) Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$



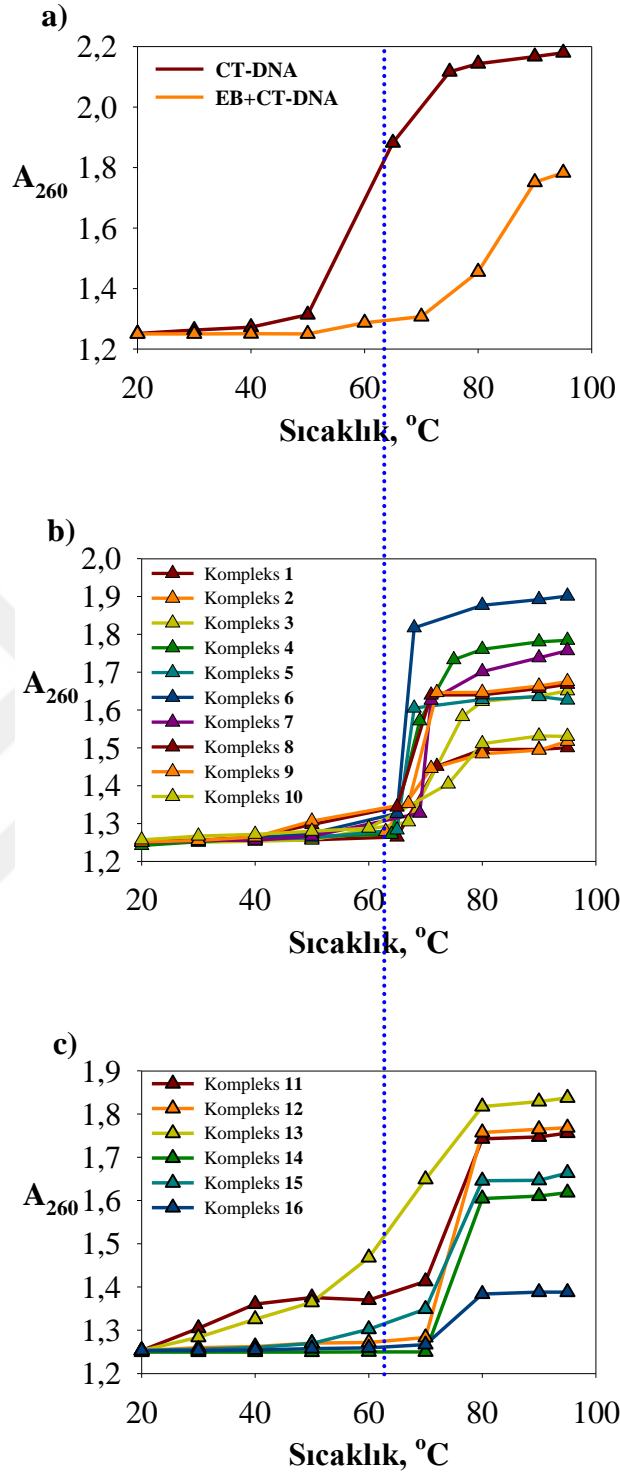
Şekil 4.100. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler **a)** Kompleks **10**: $[\text{Cu}(\text{dmphe})_2(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$
b) Kompleks **11**: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$
c) Kompleks **12**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks **13**: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$
e) Kompleks **14**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
f) Kompleks **15**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})\text{NO}_3$



Şekil 4.101. Hoechst 33258+CT-DNA çözeltisine kompleks **16** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler (Kompleks **16**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)

4.4.3. Termal Denatürasyon Çalışmaları

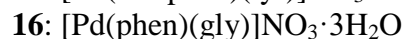
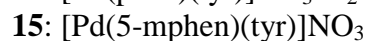
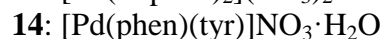
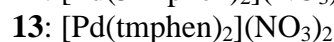
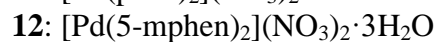
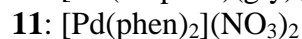
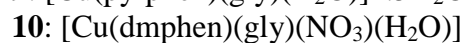
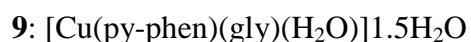
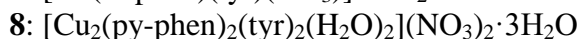
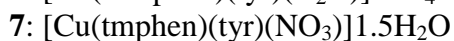
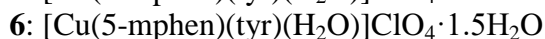
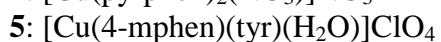
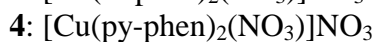
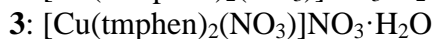
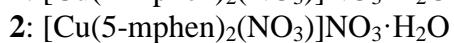
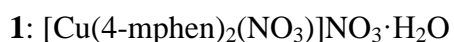
Termal denatürasyon çalışmalarında $120 \mu\text{M}$ CT-DNA çözeltisi ve $30 \mu\text{M}$ kompleks (**1-16**) çözeltisi ile hazırlanan çözeltilerin, artan sıcaklığa karşılık 260 nm dalga boyunda absorban değerlerindeki değişim incelendi. Kompleks+CT-DNA çözeltilerinin artan sıcaklık ile 260 nm 'deki absorbanları ölçülüp elde edilen erime eğrilerinin dönüm noktasından erime sıcaklığı, T_m , bulundu (T_m ; kompleks+DNA çözeltisi ısıtıldığında sarmal yapının %50'sinin denatüre olduğu sıcaklık). Sadece CT-DNA içeren çözeltinin erime eğrisinden T_m° değeri belirlendi (T_m° ; sadece DNA ısıtıldığında sarmal yapının %50'sinin denatüre olduğu sıcaklık) (Çizelge 4.32). ΔT_m değerleri Bölüm 2.8.3.3'de anlatılan $\Delta T_m = T_m - T_m^\circ$ eşitliği kullanılarak bulundu. Yüksek ΔT_m değeri, kompleksin DNA'ya interkalasyon modu ile bağlandığını göstermektedir (Mahendiran ve ark. 2015). EB gibi klasik interkalatörlerin ΔT_m değerlerinin önemli derecede yüksek olduğu bilinmektedir (EB için $\Delta T_m = 17^\circ\text{C}$, İnci ve ark., 2015a). Kompleks+CT-DNA çözeltilerinin artan sıcaklığa bağlı olarak ΔT_m değerlerinin tek başına CT-DNA ile karşılaştırıldığında yüksek olması, sentezlenen Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) komplekslerinin CT-DNA ile önemli ölçüde etkileşime girdiğini göstermektedir. Komplekslerin ΔT_m değerlerinin 1,2-14,6 arasında değiştiği bulundu. Hesaplanan ΔT_m değerlerinin literatürde rapor edilmiş fenantrolin türevleri ve amino asitlerin Cu(II) ve Pd(II) iyonu ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant kompleksleri ile karşılaştırılabilir değerde oldukları görüldü (EK-8).



Şekil 4.102. a) CT-DNA ve EB+CT-DNA, b) Cu(II) kompleksleri (1-10)+CT-DNA ve c) Pd(II) kompleksleri (11-16)+CT-DNA çözeltilerinin termal denatürasyon eğrileri

Çizelge 4.32. CT-DNA, EB+CT-DNA, Cu(II) kompleksleri (**1-10**)+CT-DNA ve Pd(II) kompleksleri (**11-16**)+CT-DNA sistemlerine ait T_m ve ΔT_m değerleri

Kompleks	T_m	ΔT_m
CT-DNA	65,2	-
EB	82,2	17,0
Kompleks 1	68,3	3,1
Kompleks 2	67,8	2,6
Kompleks 3	72,6	7,4
Kompleks 4	71,4	6,2
Kompleks 5	66,5	1,3
Kompleks 6	66,4	1,2
Kompleks 7	70,0	4,8
Kompleks 8	68,9	3,7
Kompleks 9	69,7	4,5
Kompleks 10	71,8	6,6
Kompleks 11	74,9	9,7
Kompleks 12	66,7	1,5
Kompleks 13	79,8	14,6
Kompleks 14	75,7	10,5
Kompleks 15	76,1	10,8
Kompleks 16	76,8	11,6



4.4.4. Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları

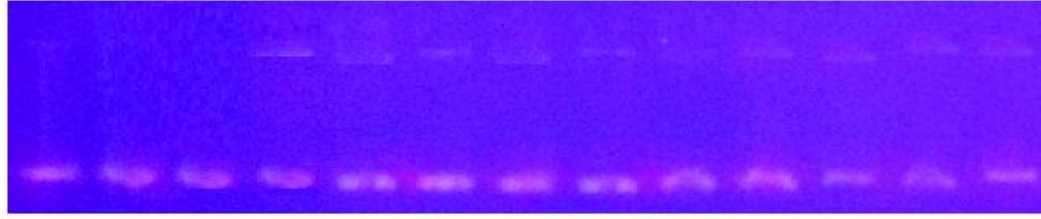
4.4.4.1. Cu(II) Komplekslerinin DNA Bölme Aktiviteleri

a) **Hidrolitik Bölme Aktivitesi:** Hidrolitik DNA bölme çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanan örnekler Bölüm 3.6.5'te anlatıldığı gibi hazırlandı. Hazırlanan örnekler 4 saat süre ile karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. 4 saat inkübasyon ile herhangi bir DNA bölme aktivitesi gözlenmeyen kompleksler için 24 saat inkübasyon ile deneyler tekrar edildi. Cu(II) komplekslerinden metil grubu içeren fenantrolin türevlerinin yer aldığı kompleks **1-3**, **5-7** ve **10**'nun agaroz jel elektroforez diyagramları incelendiğinde 4 saatlik inkübasyon sonrasında herhangi bir DNA bölme aktivitesi olmadığı görüldü. Bu nedenle 24 saat inkübasyon süresi ile komplekslerin DNA bölme aktivitesi araştırıldı. Kompleks **1-3**, **5-7** ve **10**'nun pUC19 plazmid DNA ile 24 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri Şekil 4.103 ve Şekil 4.104'te verildi. Kompleks **4**, **8** ve **9** için ise 4 saatlik inkübasyon sonunda DNA bölme aktivitesi gözlemlendi. Kompleks **4**, **8** ve **9**'un pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüsü Şekil 4.105'te verildi.

Kompleks **1-3**, **5-7** ve **10**'nun pUC19 plazmid DNA ile 24 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri incelendiğinde; kompleks **1**'in 10 µM, kompleks **2**'nin 25 µM, kompleks **3**'ün 2,5 µM, kompleks **5**'in 5 µM, kompleks **6**'nın 10 µM, kompleks **7**'nin 25 µM ve kompleks **10**'nun ise 50 µM derişimde pUC19 plazmid DNA'nın yapısını bozarak Form I yapısını Form II yapısına dönüştürmeye başladığı gözlemlendi. Kompleks **4**, **8** ve **9**'un pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri incelendiğinde; kompleks **4** ve **9**'un 5 µM ve kompleks **8**'in 25 µM derişimde pUC19 plazmid DNA'nın yapısını bozarak Form I yapısını Form II yapısına dönüştürmeye başladığı gözlemlendi.

Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

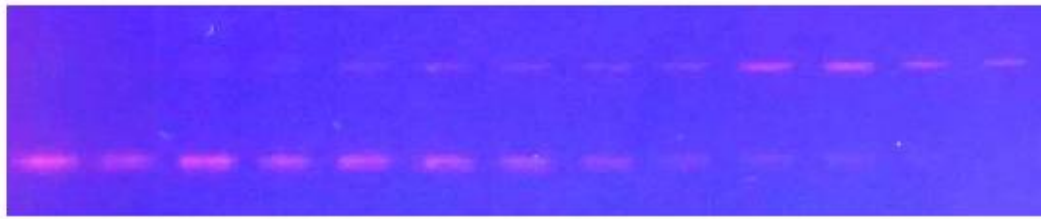


Form II

Form I

Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

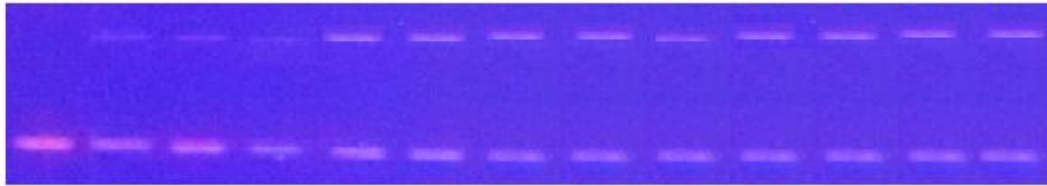


Form II

Form I

Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

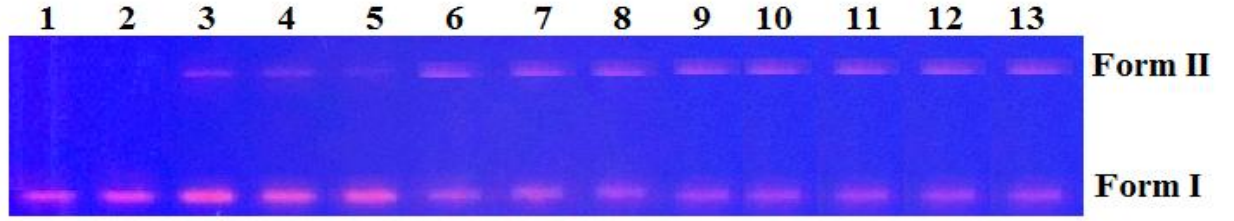


Form II

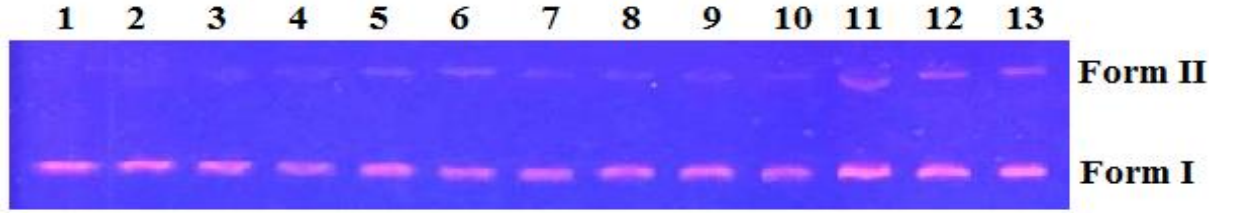
Form I

Şekil 4.103. Kompleks 1, 2 ve 3'ün 24 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA, **Bant 2-13:** pUC19 plazmid DNA+ kompleks 1, 2 ve 3, kompleks 1, 2 ve 3: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 µM.

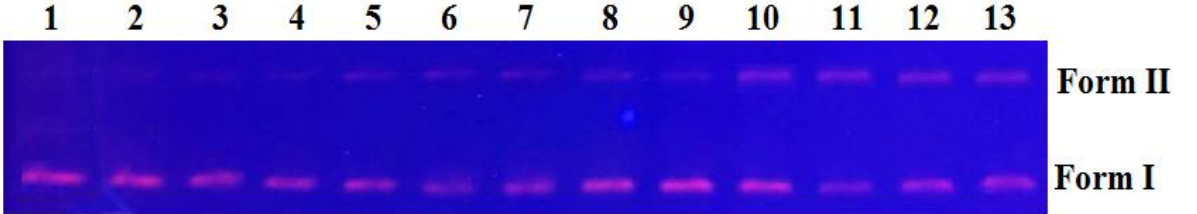
Kompleks 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄



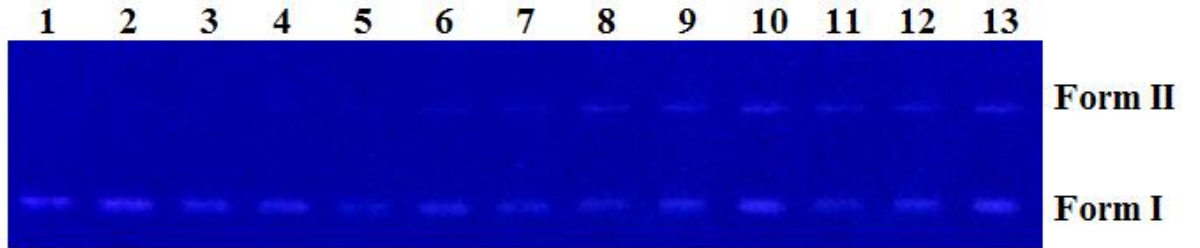
Kompleks 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O



Kompleks 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O

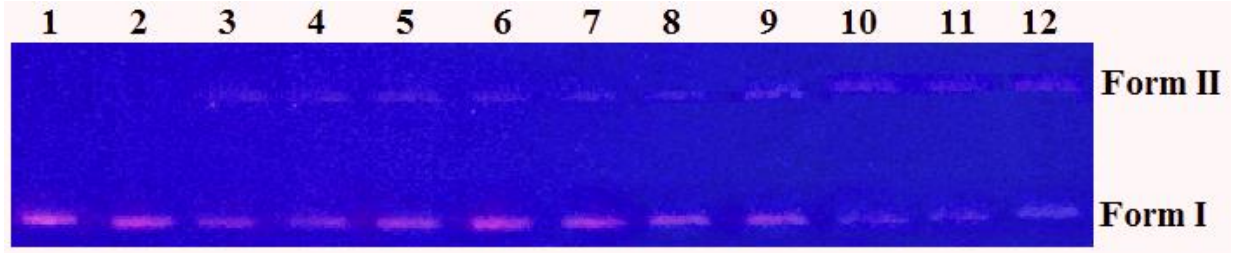


Kompleks 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

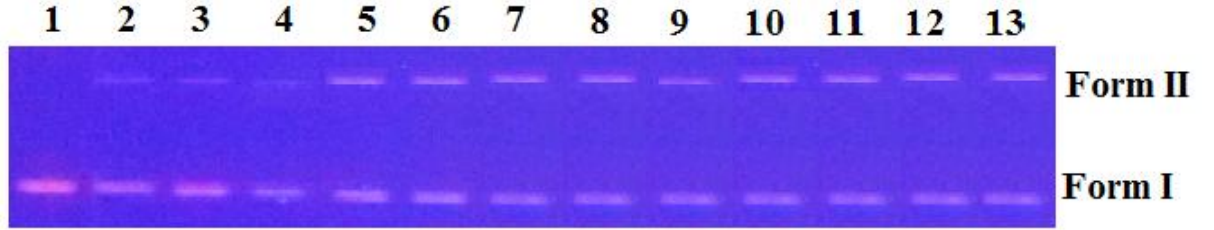


Şekil 4.104. Kompleks 5, 6, 7 ve 10'nun 24 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA, **Bant 2-13:** pUC19 plazmid DNA+ kompleks 5, 6, 7 ve 10, kompleks 5, 6, 7 ve 10: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 µM.

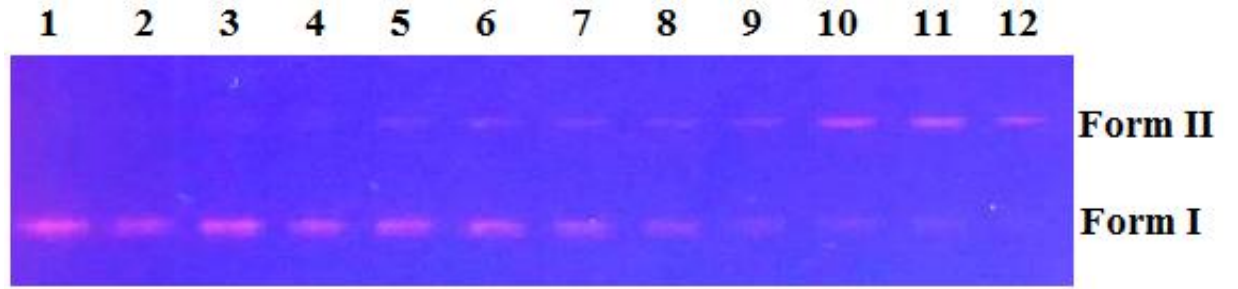
Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$



Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



c) Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$



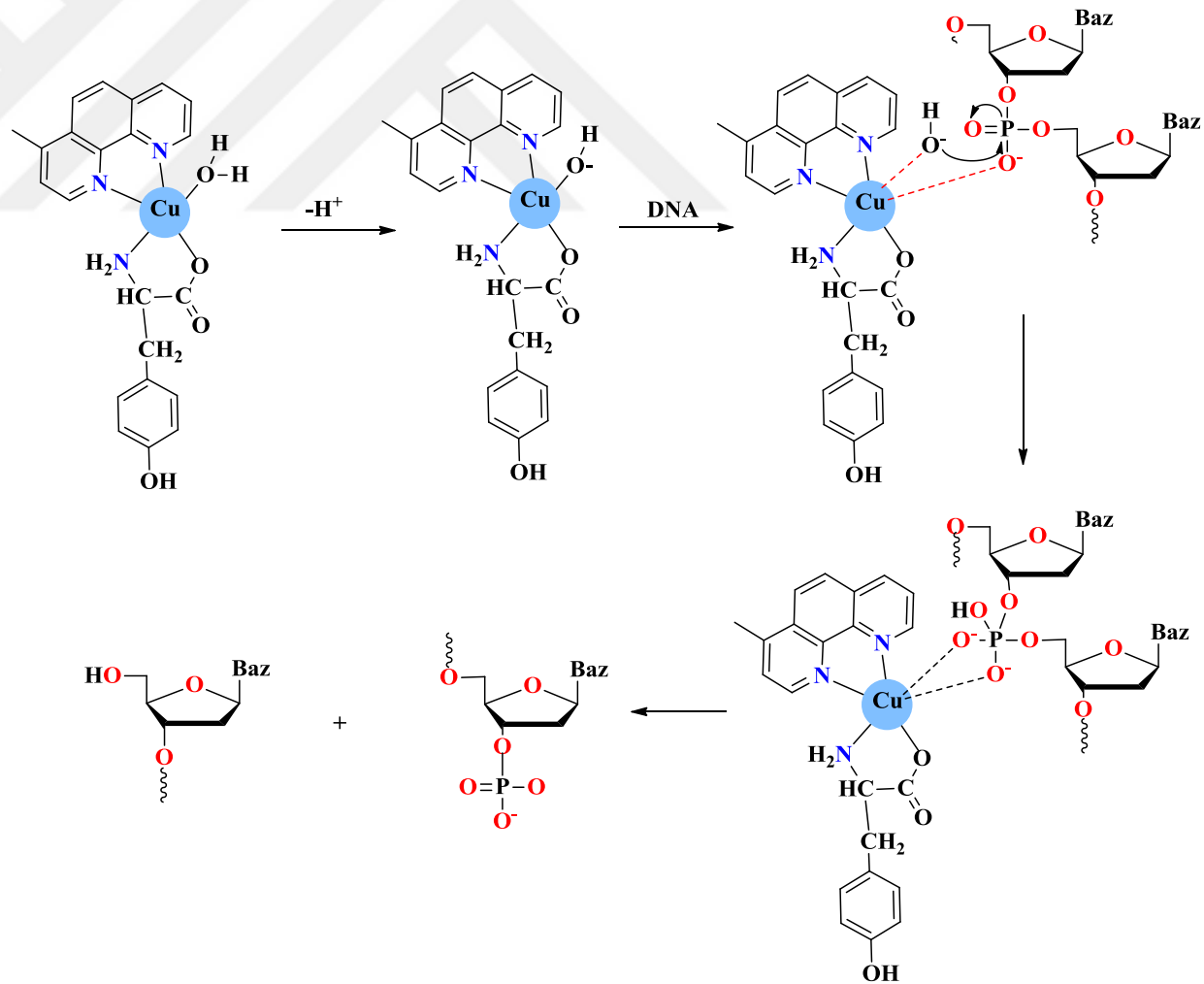
Şekil 4.105. Kompleks 4, 8 ve 9'un 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA, **Bant 2-13:** pUC19 plazmid DNA+ kompleks 4, 8 ve 9, kompleks 4, 8 ve 9: 2,5; 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ve 1500 µM.

Tek kristal X-ışını kırınım analizi sonuçları, kompleks **5** ($[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$), kompleks **6** ($[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$), kompleks **8** ($[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), kompleks **9** ($[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$) ve kompleks **10** ($[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$) yapısında eksenel konumda zayıf bağlı su ligandı olduğunu ortaya koymaktadır. Cu(II) metal iyonuna zayıf bağlı su ligandında yer alan oksijen atomunun uzaklıklığı; kompleks **5** için $[\text{Cu}1\text{-O}8=2,268(6) \text{ \AA}]$, kompleks **6** için $[\text{Cu}1\text{-O}4=2,266(10) \text{ \AA}$ ve $\text{Cu}2\text{-O}7=2,274(10) \text{ \AA}]$, kompleks **8** için $[\text{Cu}1\text{-O}1=2,227(4) \text{ \AA}$ ve $\text{Cu}2\text{-O}12=2,285(5) \text{ \AA}]$, kompleks **9** için $[\text{Cu}1\text{-O}3=2,239(2) \text{ \AA}$ ve $\text{Cu}1\text{-O}5=2,705(2) \text{ \AA}]$ ve kompleks **10** için ise $[\text{Cu}1\text{-O}1=2,33875(16) \text{ \AA}]$ bulundu. Kompleks **7** de ($[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$) ise ESI-MS iyonizasyon koşullarında birincil koordinasyon küresinde yer alan nitrat iyonlarının su ile yer değiştirdiği ve çözeltide katyonik formda ($[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]^+$) kompleks türünde zayıf bağlı su ligandı bulunmaktadır. Bu komplekslerin aksiyel konumundaki Cu-O bağ uzunluklarının, ekvatorial konumundaki Cu-N ve Cu-O bağ uzunluklarından daha uzun olması Jahn-Teller etkisi ile açıklanabilmektedir (Powel ve ark. 1991).

Bir metal kompleksinde, eksenel konumda metal iyonuna bağlı su ligandı varsa, kompleks hidrolitik DNA bölme aktivitesi gösterebilir. Eksenel konumda zayıf bağlı su ligandının ayrışması oldukça kolaydır. DNA fosfodiester omurgasında yer alan negatif yüklü oksijen atomu ile Lewis asidi davranışı gösteren metal katyonu arasında koordinasyon gerçekleşir. Yeni oluşan metal-oksijen bağı, fosforun elektrofilitasını arttırıcı yönde elektrostatik etkileşimlere uğrar, böylece fosfor atomları nükleofilik saldırının hedefi olacak kadar aktif hale gelir. Komplekslerin DNA ile etkileşime girmesi sonucu oluşabilecek olası nükleofilik türler, metal katyonuna zayıf bağlı koordine su molekülleri ile olur. Nükleofilik türler (akua-hidroks, $(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})$) kompleksin yapısında zayıf bağlı olan su ligandından bir protonun uzaklaşması ile oluşur. Aktif hale gelen fosfor atomu aktif nükleofilik türler tarafından saldırıya uğrayarak beş koordinasyonlu bir ara ürünün oluşmasına neden olur. Son olarak ise, DNA omurgasındaki fosfodiesterin P-O ester bağlarından birinin kırılması ile DNA bölünmesi gerçekleşir (Cowan 2001, Branum ve ark. 2001, Kenely ve ark. 1984, Chin

ve ark. 1989, Westheimer 1968). Bu mekanizma ile metal komplekslerinin hidrolitik bölünme aktivitesi gösterdiği açıklanabilir (Şekil 4.106).

Sentezlenen kompleks **1** ($[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), kompleks **2** ($[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), kompleks **3** ($[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ve kompleks **4** ($[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$) için de aynı mekanizma geçerlidir. Bu komplekslerde eksenel konumda su ligandı yerine zayıf bağlı nitrat ligandı yer almaktadır ve nitrat ligandı su çözeltide akua ligandı ile yer değiştirir. Kapsamlı literatür çalışmasına bağlı olarak, sentezlenen tüm komplekslerin hidrolitik bölünme aktivitesi gösterdiği yapılan deneysel çalışmalar sonucu bulundu.



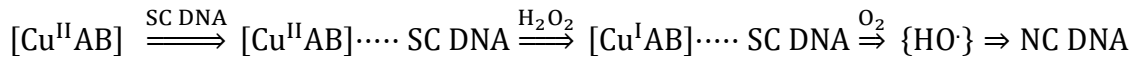
Şekil 4.106. Fenantrolin türevleri ve amino asitleri içeren Cu(II) karışık şıgant komplekslerinin olası hidrolitik DNA bölme mekanizması ([Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) örnek olarak verilmiştir)

b) Oksidatif Bölme Aktivitesi: Oksidatif DNA bölme çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanan örnekler Bölüm 3.6.5'te anlatıldığı gibi hazırlandı. Sentezlenen komplekslerin oksidatif DNA bölme etkilerinin olası mekanizmalarını belirlemek için indirgeyici olarak belirli derişimde H_2O_2 (1 μM) ve hidroksil radikali tutucu olarak bilinen DMSO (50, 100, 500 ve 1000 μM derişimlerde) kullanıldı. Hazırlanan örnekler 4 saat süre ile karanlıkta $37^\circ C$ 'de inkübe edildi. Sentezlenen komplekslerin pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri Şekil 4.107 ve Şekil 4.108'de verildi.

Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin agaroz jel elektroforez görüntüleri incelendiğinde; kontrol çözeltisi (pUC19 plazmid DNA + H_2O_2 (1 μM)) olan bantta herhangi bir derişim gözlenmedi (Bant 1). Cu(II) komplekslerinin derişimi arttırıldıkça pUC19 plazmid DNA'nın Form I yapısının Form II ve Form III yapılarına dönüştüğü gözlendi (Bant 2-5). H_2O_2 (1 μM) varlığında ve oldukça düşük derişimlerde, komplekslerin pUC19 plazmid DNA bölme aktivitesi gösterdiği bulundu. Komplekslerin oksidatif DNA bölme mekanizmalarını belirlemek için kullanılan H_2O_2 'nin, hidroksil ($HO\cdot$) radikal oluşumunu başlattığı bilinmektedir. Oluşan bu hidroksil ($HO\cdot$) radikalinin plazmid DNA zincirine saldırması ile plazmid DNA yapısında kırılmalar meydana gelebilmektedir. Komplekslerin pUC19 plazmid DNA bölme çalışmalarında, reaktif oksijen türlerinin ($HO\cdot$ radikalleri) etkisini analiz etmek için hidroksil ($HO\cdot$) radikali tutucusu olarak DMSO kullanıldı. Ortama farklı derişimlerde DMSO ilave edildiğinde, daha önce gözlenen Form III yapısı gözlenmemeye, Form II yapısı ise daha belirsiz bir şekilde gözlenmeye başladı. Elde edilen agaroz jel elektroforez diyagramlarından, DMSO derişimi arttıkça ortamdaki hidroksil ($HO\cdot$) radikallerinin miktarının azaldığı ve ortamda oluşan radikallerin neden olduğu oksidatif DNA bölme etkisi görülmemeye başladı (Şekil 4.107 ve Şekil 4.108, Bant 6-25).

İndirgeyici ajan olan H_2O_2 varlığında redoks aktif Cu(II) komplekslerinin plazmid DNA ile etkileşime girdiğinde, hidroksil ($HO\cdot$) radikallerini oluşturduğu bilinmektedir (Pyle ve ark. 1990). Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin oksidatif DNA bölünmesinin mekanizması aşağıdaki şekilde önerilebilir: Oksidatif DNA bölünmesi redoks merkezli gerçekleşir. İlk olarak sentezlenen kompleksler pUC19 plazmid DNA ile etkileşime

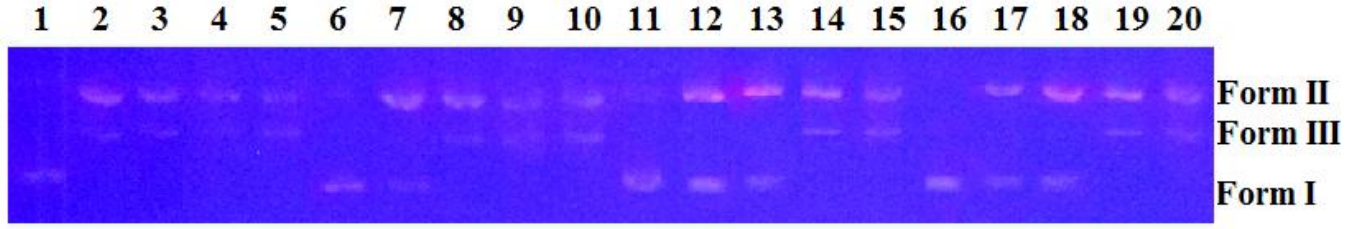
girer ($\text{Cu}^{\text{II}} \cdots \text{DNA}$). Ortama indirgeyici ajan olarak H_2O_2 ilave edildiğinde $\text{Cu}(\text{II})$ iyonları $\text{Cu}(\text{I})$ iyonlarına indirgenir ve ortamda $\text{Cu}^{\text{I}} \cdots \text{DNA}$ türleri oluşur. Reaksiyon sırasında O_2 ile birlikte ortamda aynı zaman HO^\cdot radikalleri oluşur. Oluşan bu HO^\cdot radikalleri pUC19 plazmid DNA'ya saldırarak bölünmeye neden olurlar (Reddy ve Raju 2012, Reddy ve ark. 2011). Benzer oksidatif DNA bölme mekanizması Sigman ve arkadaşları tarafından aşağıda verilen eşitlik ile de önerilmiştir (Sigman 1986).



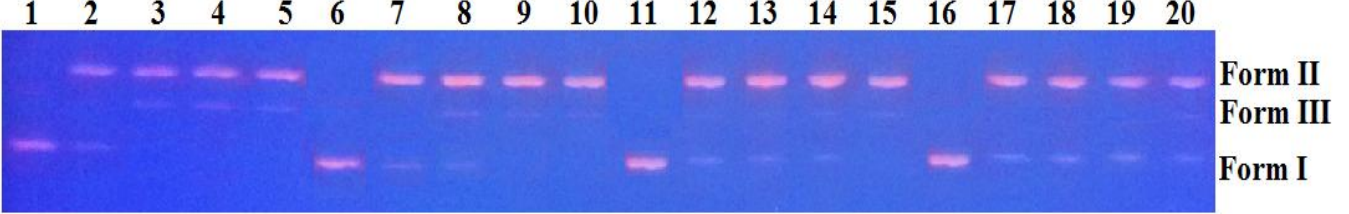
{SC DNA: Süper sarmal DNA (Form I), NC DNA: Dairesel DNA (Form II)}

Kapsamlı literatür çalışması da göz önünde bulundurularak, sentezlenen $\text{Cu}(\text{II})$ komplekslerinin komplekslerin indirgeyici H_2O_2 varlığında oksidatif bölme aktivitesi gösterdiği ve ortamda oluşan HO^\cdot radikallerinin DMSO ile inhibe olduğu yapılan agaroz jel elektroforez çalışmaları ile bulundu.

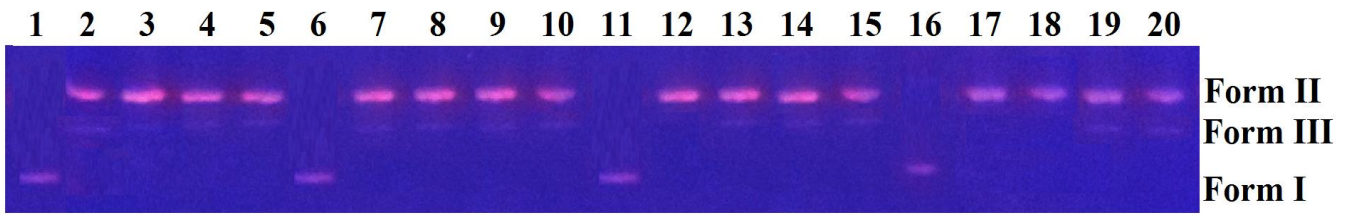
Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



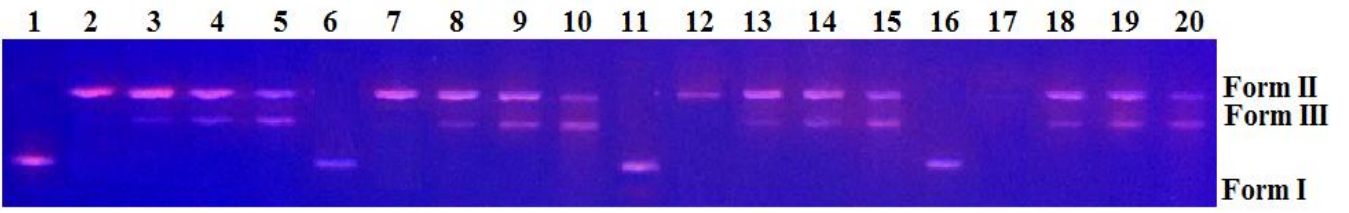
Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



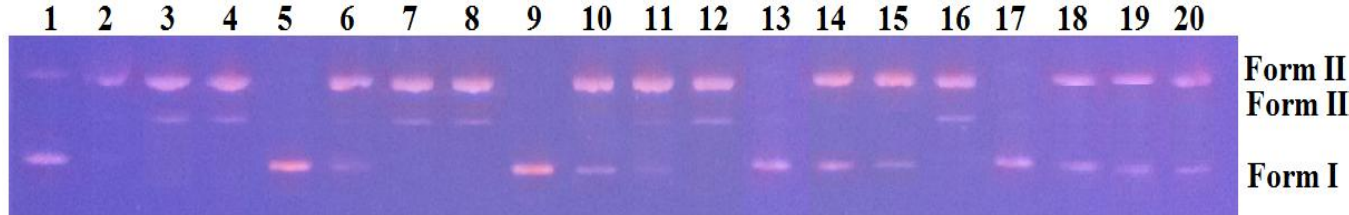
Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

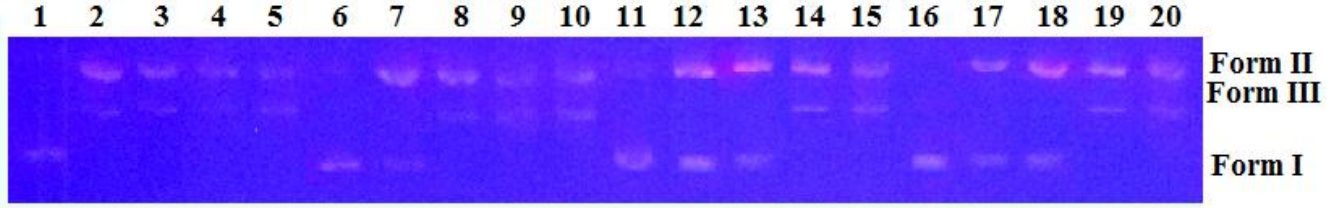


Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$

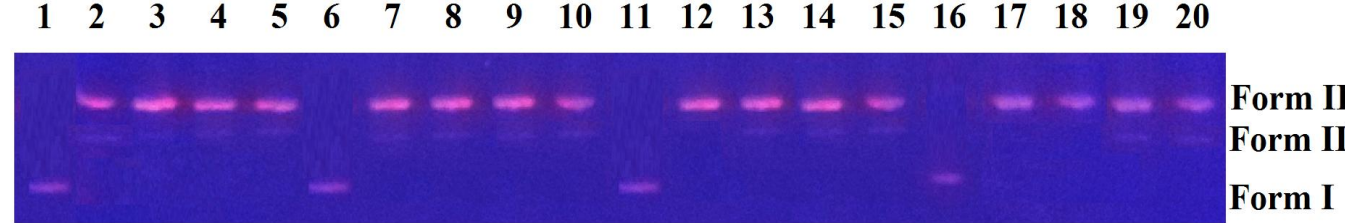


Şekil 4.107. Kompleks 1-5'in 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği oksidatif hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM), **Bant 2-5:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM) + H₂O₂ (1 μM), **Bant 6:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (50 μM), **Bant 7-10:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+ H₂O₂(1 μM)+DMSO (50 μM), **Bant 11:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (100 μM), **Bant 12-15:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂(1 μM)+DMSO (100 μM), **Bant 16:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM), **Bant 17-20:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 1-5 (0.5/1/2/4 μM)+H₂O₂ (1 μM)+DMSO (500 μM).

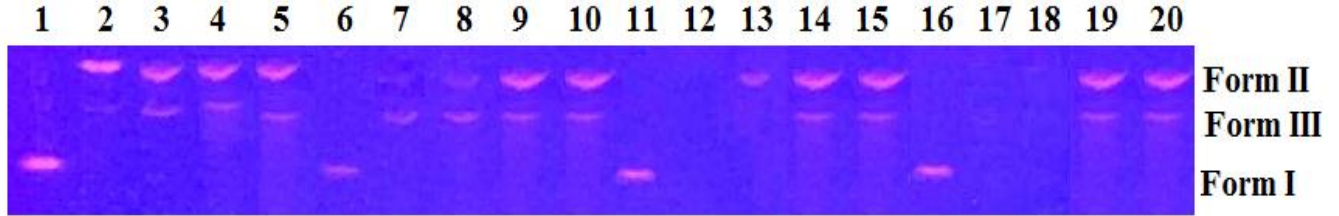
Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$



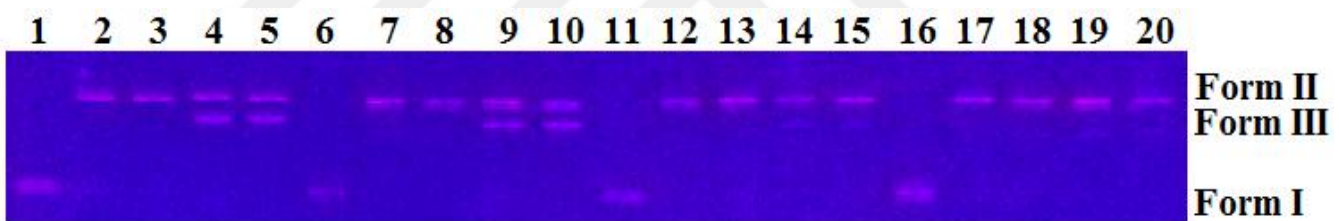
Kompleks 7: $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$



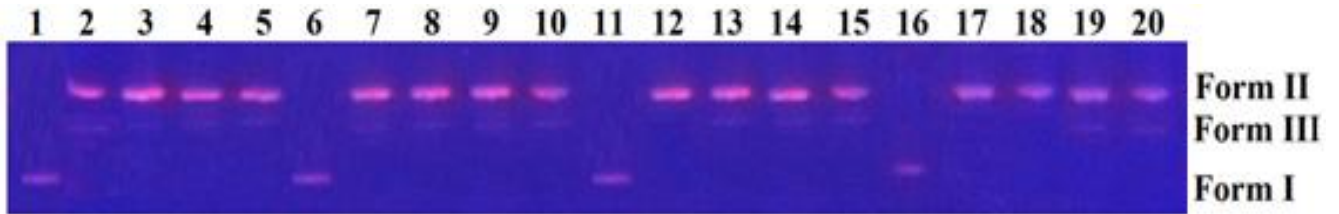
Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$



Kompleks 10: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$



Şekil 4.108. Kompleks 6-10'nun 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği oksidatif hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 µM), **Bant 2-5:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 µM) + H₂O₂ (1 µM), **Bant 6:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 µM)+DMSO (50 µM), **Bant 7-10:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 µM)+ H₂O₂(1 µM)+DMSO (50 µM), **Bant 11:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 µM)+DMSO (100 µM), **Bant 12-15:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 µM)+H₂O₂(1 µM)+DMSO (100 µM), **Bant 16:** Kontrol pUC19 plazmid DNA+H₂O₂ (1 µM)+DMSO (500 µM), **Bant 17-20:** pUC19 plazmid DNA+Kompleks 6-10 (0.5/1/2/4 µM)+H₂O₂ (1 µM)+DMSO (500 µM).

4.4.4.2. Pd(II) Komplekslerinin DNA Bölme Aktiviteleri

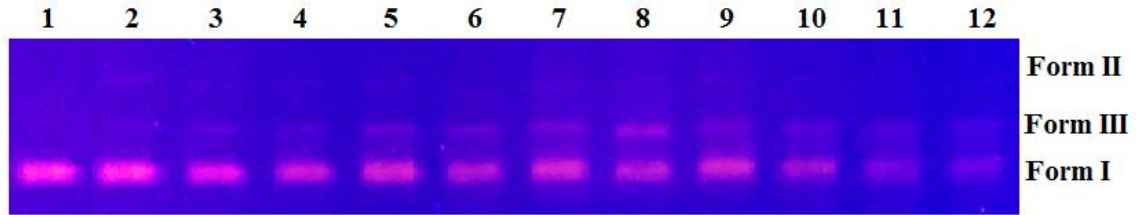
DNA bölme çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanan örnekler Bölüm 3.6.5'te anlatıldığı gibi hazırlandı. Hazırlanan örnekler 4 saat süre ile karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. Sentezlenen Pd(II) komplekslerinin (**11-16**) pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüsü Şekil 4.109 ve Şekil 4.110'da verildi.

İkili Pd(II) komplekslerinin (**11-13**) pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri incelendiğinde; kompleks **11-13**'ün 0,1 µM derişimde pUC19 plazmid DNA'nın yapısını bozarak Form I yapısını Form III yapısına dönüştürmeye başladığı gözlemlendi. Kompleks **11**'de net görünmeyen Form II yapısı, kompleks **12** ve **13**'te net olarak görülmektedir (Şekil 4.109). Karışık ligandlı Pd(II) komplekslerinin (**14-16**) pUC19 plazmid DNA ile 4 saatlik inkübasyon sonunda etkileşimini gösteren agaroz jel elektroforez görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.110); kompleks **14**'ün 0,1 µM, kompleks **15**'in 1,8 µM ve kompleks **16**'nın ise 1 µM derişimde pUC19 plazmid DNA'nın yapısını bozarak Form I yapısını Form II yapısına dönüştürmeye başladığı gözlemlendi. Kompleks derişimi arttıkça kompleks **14** ve **16**'da Form III yapısı gözlenirken, kompleks **15**'te Form III yapısı gözlenmemiştir (Şekil 4.4.4.2.2). Bu sonuçlar, ikili ve karışık ligandlı Pd (II) komplekslerinin, herhangi bir dış etken madde (UV ışığı, H₂O₂, askorbik asit, vb.) ilave edilmeden küçük derişimlerde pUC19 plazmid DNA'yı etkin bölme aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.

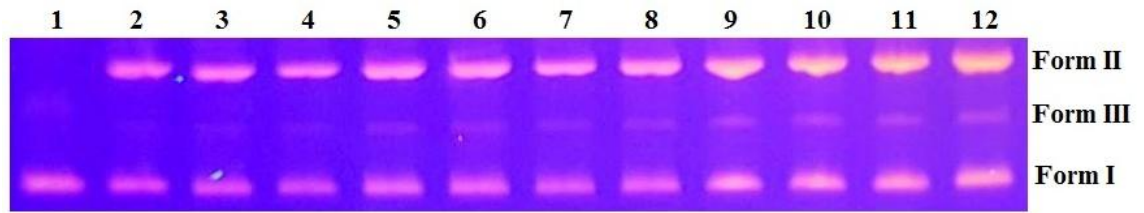
Literatür kapsamlı bir şekilde incelendiğinde, genel olarak Pd(II) komplekslerinin, +2 yükseltgenme basamağında, redoks aktif olmadığından oksidatif DNA bölme aktivitesi göstermediği bulundu. Darabi ve arkadaşları 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada, Pd(II) komplekslerinin oksidatif DNA bölme aktivitesi olup olmadığını agaroz jel elektroforez yöntemi ile NaN₃ (singlet oksijen süpürücü) ve DMSO (hidroksil radikal süpürücü) varlığında araştırmışlardır. NaN₃'ün Pd(II) kompleks+DNA karışımına ilavesi ile agaroz jel elektroforez diyagramında herhangi bir değişim gözlenmemesi, singlet oksijen türlerinin DNA bölünme sürecine katılmadığı sonucuna varmışlardır.

Dahası, reaksiyon karışımına DMSO eklendiğinde, Pd(II) komplekslerinin DNA bölme aktivitesini yine engellemediği, bu da hidroksil radikallerinin bölünme işlemine dâhil olmadığını ortaya koymuştur. Pd(II) komplekslerinin DNA bölme aktivitesi, bir aktive edici olarak H₂O₂ varlığında da araştırılmış ve bu aktivatörün mevcudiyetinde de herhangi bir değişiklik olmadığı Darabi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada gözlenmiştir (Darabi ve ark. 2016). Tüm bu sonuçlar, Pd(II) komplekslerinin DNA bölme aktivitelerinin sadece hidrolitik mekanizma üzerinden ilerlediğini düşündürmektedir. Ayrıca Pd(II) komplekslerinin; (i) DNA yapısında yer alan pürin bazlarının N7 azotuna koordinasyon yeteneği (ii) kısmi interkalasyona neden olabilecek fenantrolin türevlerinin kompleks yapısında yer alması (iii) kompleks yapısında yer alan tirozin ligandında yer alan hidroksil grubundan dolayı DNA ile hidrojen bağı yapabilmesi, hidrolitik DNA bölme aktivite göstermesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir.

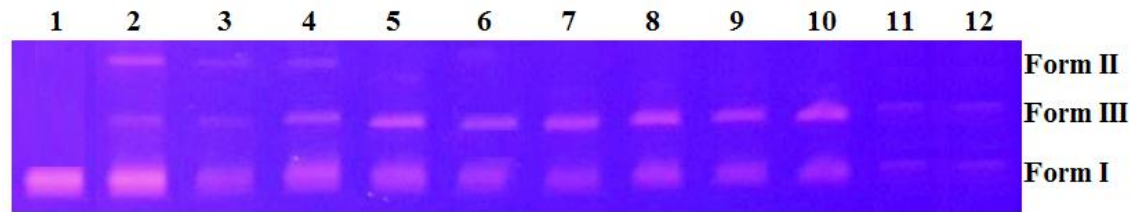
Kompleks 11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂



Kompleks 12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O

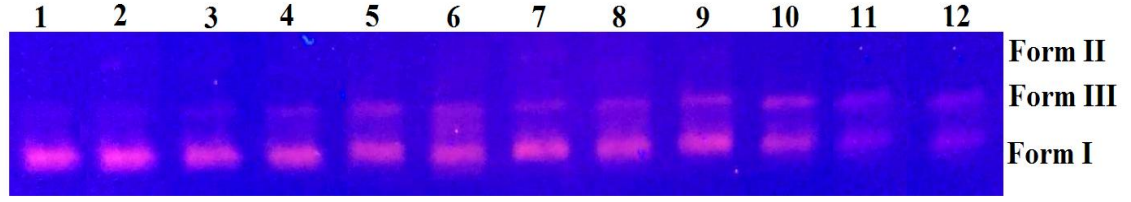


Kompleks 13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂

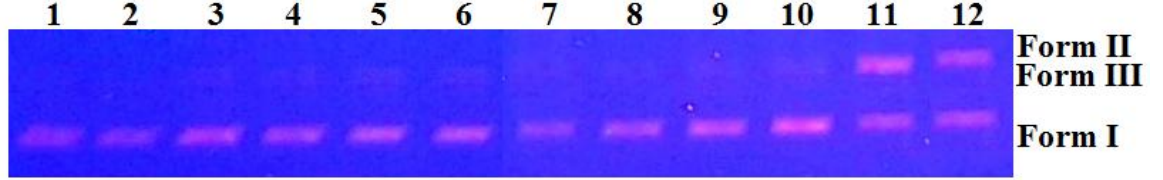


Şekil 4.109. Kompleks 11-13'nin 4 saat inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA, **Bant 2-13:** pUC19 plazmid DNA+ Kompleks 11-16 (Kompleks 11-16: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8 ve 2 µM).

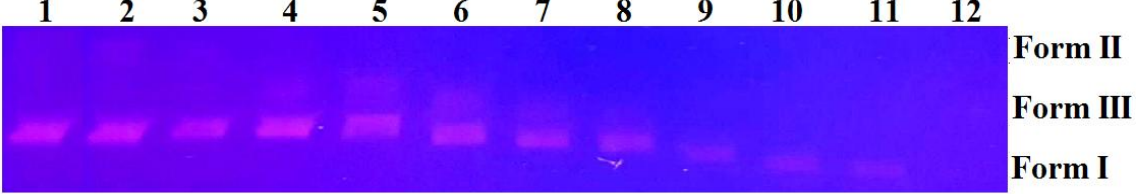
Kompleks 14: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Kompleks 15: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$



Kompleks 16: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

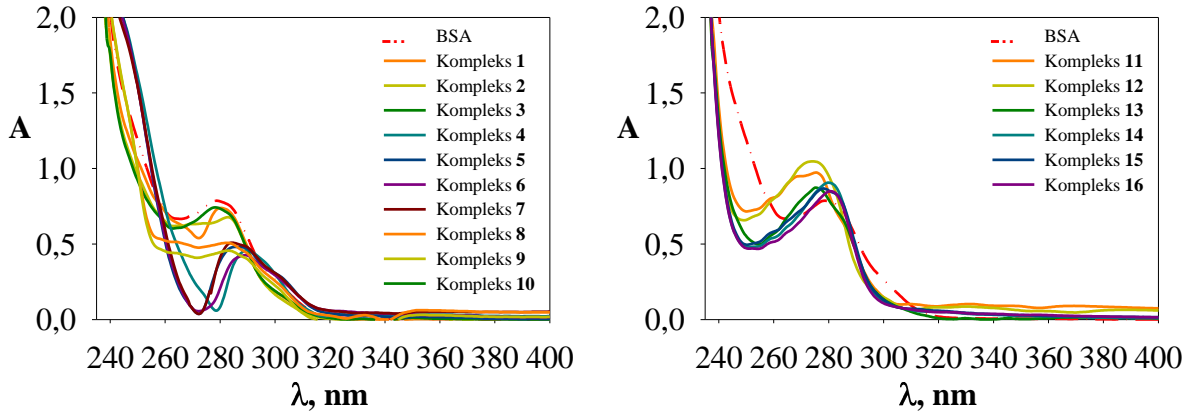


Şekil 4.110. Kompleks **14-16**'nın **4 saat** inkübasyon sonucunda pUC19 plazmid DNA'da meydana getirdiği hidrolitik hasarın agaroz jel elektroforez görüntüsü. **Bant 1:** Kontrol pUC19 plazmid DNA, **Bant 2-13:** pUC19 plazmid DNA+ Kompleks **11-16** (Kompleks **14:** 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8 ve 2 μM ; Kompleks **15:** 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2 ve 4 μM ; Kompleks **16:** 1; 2; 4; 6; 8; 10; 15; 20; 25; 30 ve 35 μM).

4.5. Kompleks-BSA Etkileşimlerinin Araştırılması

Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi (floresans rezonans enerji transferi (FRET), senkronize floresans, üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) floresans) teknikleri kullanılarak araştırıldı.

4.5.1. Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi Çalışmaları: Şekil 4.111'de tek başına BSA ve ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimi sonucu elde edilen elektronik absorpsiyon spektrumları verildi. Tek başına BSA ve kompleks+BSA içeren çözeltilerin spektrumları incelendiğinde, absorbansta artma ya da azalma ve dalga boyunda kaymalar gözlemlendi. Elektronik absorpsiyon spektroskopisi sonuçlarından, ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin hepsinin BSA'yı sönmüleme mekanizmasının statik sönmüleme olduğu yorumu yapıldı.



Şekil 4.111. BSA+Kompleks (1-16) sistemlerine ait elektronik absorpsiyon spektrumları

- | | |
|---|---|
| 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O |
| 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] |
| 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 11: [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ |
| 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ | 12: [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O |
| 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ | 13: [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ |
| 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O | 14: [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O |
| 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O | 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ |
| 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O | 16: [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O |

4.5.2. Floresans Spektroskopisi Çalışmaları: Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin floresans söndürme mekanizmaları üç farklı sıcaklıkta araştırıldı (20, 30 ve 37°C). Floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda çözeltiler, 1 µM BSA içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltileri (kompleks **1-10**=0-28 µM, kompleks **11**=0-10 µM, kompleks **12**=0-100 µM, kompleks **13**=0-0,07 µM, kompleks **14**=0-20 µM, kompleks **15** ve **16**=0-50 µM) ilave edilerek hazırlandı. Bu çözeltilerde; Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ile Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerinki ise su ile tamamlandı. BSA ve BSA+kompleks çözeltileri 280 nm'de uyarılarak 250-450 nm dalga boyu aralığında floresans spektrumları alındı. Kompleks derişimi arttırıldıkça, BSA'nın floresans şiddetinde azalmalar gözlemlendi (Şekil 4.112-Şekil 4.117). Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin floresans söndürme yeteneklerini ifade eden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , ve biyomoleküler sönmüleme hız sabiti, k_q , Bölüm 2.7'de anlatılan $I_0/I=1+k_q\tau_0\cdot[\text{Kompleks}]=1+K_{sv}\cdot[\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak bulundu. [Kompleks] değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun

eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , ve yine aynı eşitlikten biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Hesaplanan $\log K_{sv}$ ve $\log k_q$ değerleri Çizelge 4.33-Çizelge 4.35'te verildi.

Kompleks **1** ve **2** için yapılan deneysel çalışmalara Stern-Volmer eşitliği uygulandığında bir eğri elde edildi (Şekil 4.112b ve Şekil 4.113b). Elde edilen eğrinin yüksek kompleks derişimlerinde yukarıya doğru içbükey olduğu ve sıcaklık arttıkça eğimin azaldığı bulundu. Bu durum kompleks derişimi arttıkça statik ve dinamik sönmlemenin aynı anda olabileceğini düşündürdü. Şekil 4.112c ve Şekil 4.113c incelendiğinde, kompleks **1**'in 2-18 μM aralığı ve kompleks **2**'nin ise 2-22 μM aralığında elde edilen Stern-Volmer eğrilerinin doğrusal olduğu gözlemlendi. [Kompleks] değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , ve biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Kompleks **1** ve **2** için hesaplanan $\log K_{sv}$ ve $\log k_q$ değerleri Çizelge 4.33'de verildi. Bu sonuçlar ile, kompleks **1** ve **2** için düşük kompleks derişimlerinde floresans sönmleme mekanizmasının statik sönmleme ile başladığı, yüksek kompleks derişimlerinde ise statik ve dinamik sönmlemenin aynı anda olabileceği yorumu yapıldı. Aynı zamanda biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q , değerlerinin, maksimum difüzyon çarpışma söndürme hızı sabitinden ($2.0 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) yüksek olması, kompleks **1** ve **2**'nin sönmleme mekanizmasının statik sönmleme olabileceğini gösterdi (Zhang ve ark. 2011b). Kompleks **1** ve **2** için floresans sönmleme mekanizmasının statik bulunması elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile uyum içerisindedir.

Kompleks **3** için Stern-Volmer eşitliği kullanılarak elde edilen eğrilerin belirli kompleks derişimine kadar doğrusal olduğu, kompleks derişimi arttıkça eğrinin doğrusallıktan negatif yönde saptığı ve aynı zamanda da sıcaklık arttıkça eğimin arttığı bulundu. Şekil 4.114b incelendiğinde, kompleks **3**'ün 0-8 μM aralığında elde edilen Stern-Volmer eğrilerinin doğrusal olduğu gözlemlendi (Şekil 4.114c). [Kompleks] değerlerine karşı I_0/I değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , ve biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Kompleks **3** için hesaplanan $\log K_{sv}$ ve $\log k_q$ değerleri Çizelge 4.33'te verildi. Bu

sonuçlar, kompleks **3** için düşük kompleks derişimlerinde floresans sönümleme mekanizmasının dinamik sönümleme olabileceğini düşündürdü. Ancak, biyomoleküler sönümleme hız sabiti, k_q , değerlerinin, maksimum difüzyon çarpışma söndürme hızı sabitinden ($2.0 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) yüksek olması kompleks **3**'ün sönümleme mekanizmasının statik sönümleme olduğunu yeniden göstermiş oldu (Zhang ve ark. 2011b). Her iki değerlendirmeden de farklı sönümleme mekanizması sonucu çıkması, kompleks **3**'ün sadece tek sönümleme mekanizmasına sahip olmadığı, öncelikle dinamik sönümlemenin olduğu beraberinde statik sönümlemenin de olduğu bulundu.

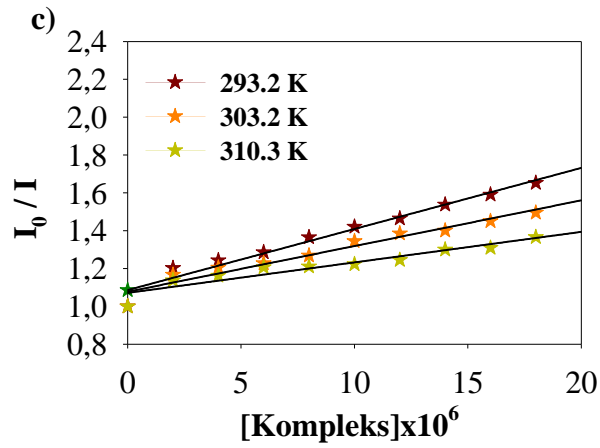
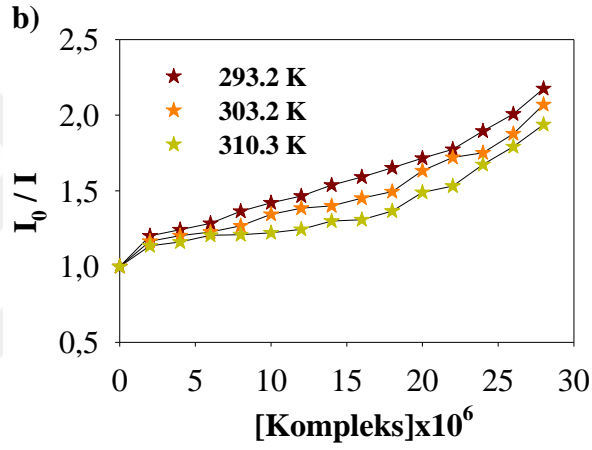
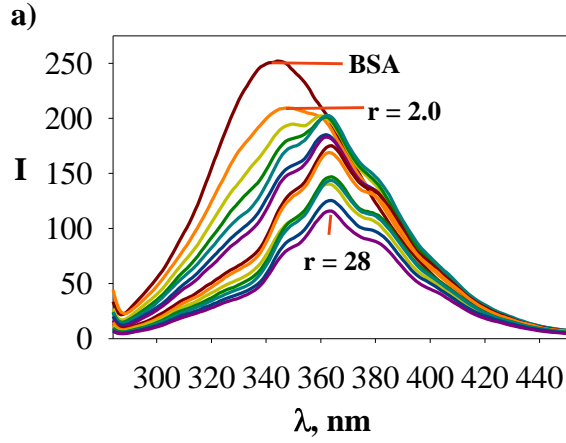
BSA, iki triptofan kalıntısından (Trp-134 ve Trp-213) oluşur. Trp-134, proteinin yüzeyinde yer alırken, Trp-213 ise proteinin hidrofobik bölgesinde yer alır (Lakowicz 1999). Kompleks **3** için Stern-Volmer eşitliği kullanılarak elde edilen eğrinin kompleks derişimi arttıkça doğrusallıktan negatif yönde sapması, sönümlemeye neden olabilecek iki triptofan (Trp-134 ve Trp-213) kalıntısının da aktif olmasından kaynaklanabilmektedir (Htun ve ark. 2004). Kompleks **3** için floresans sönümleme mekanizmasının dinamik sönümleme ile başlayıp statik sönümleme ile birlikte yürümesi elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen statik sönümle ile uyum içerisindedir. Buna ek olarak, Tian ve arkadaşları, Arrhenius aktivasyon enerjisi teorisi ile kompleks **3**'teki gibi daha önce farklı komplekslerde gözlenen olağandışı statik sönümlemeyi açıklamaya çalışmışlardır (Tian ve ark. 2012). Arrhenius aktivasyon enerjisi teorisine göre, hız sabiti k , sıcaklığın pozitif bir fonksiyonudur ve sıcaklık ne kadar yüksek olursa hız sabiti o kadar büyüktür. Statik sönümleme mekanizmasında ise tam tersine sıcaklık arttıkça kompleks kararlılığı azalmaktadır. Bu nedenle kompleks **3** için aktivasyon enerjisi Arrhenius denkleminde göre hesaplandı ve sıcaklığın sönümleme üzerindeki etkisi değerlendirildi.

$$\ln \frac{K_{SV}}{\tau_0} = \ln k_q = \frac{E_a}{RT} + \ln A \quad (4.37)$$

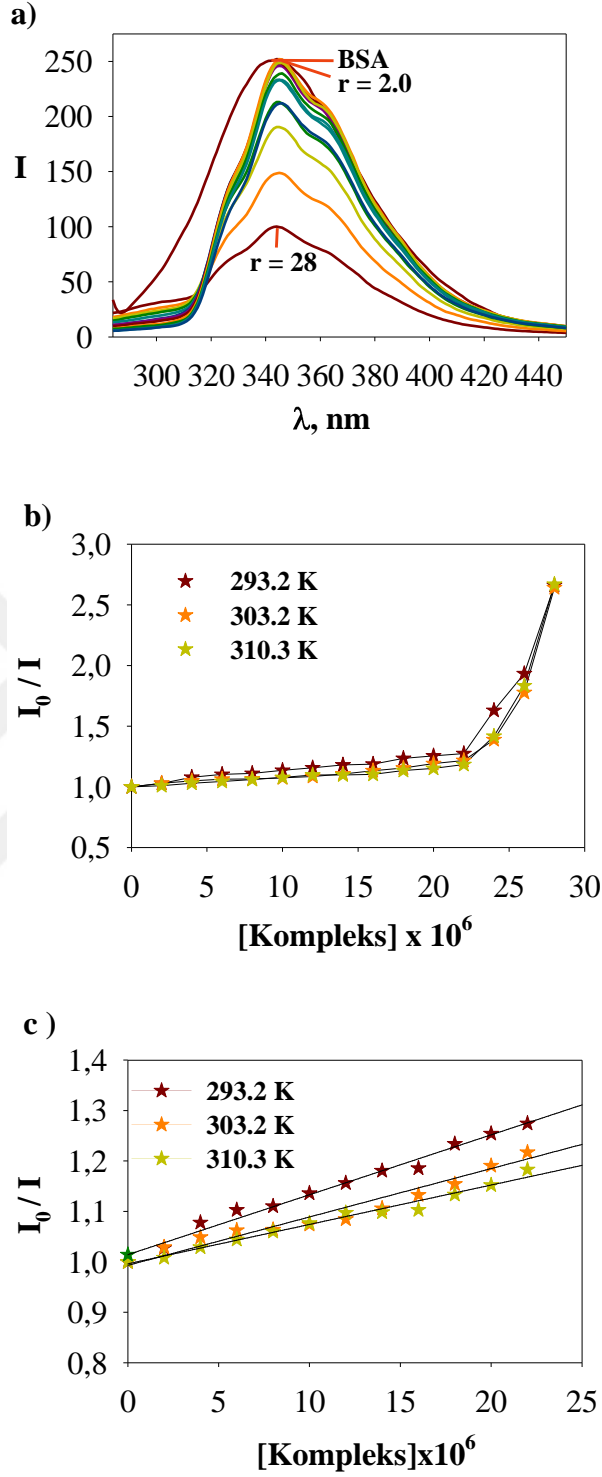
Burada k_q , bimoleküler sönümleme hızı sabiti, E_a sönümleme için aktivasyon enerjisi, A frekans faktörü ve R gaz sabitidir. $1/T$ değerlerine karşı $\ln k_q$ değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden kompleks **3** için aktivasyon enerjisi (E_a) hesaplandı (Han ve ark. 2009). E_a değeri $+23,11 \text{ kJ mol}^{-1}$ bulundu ve bulunan bu

aktivasyon enerjisi değeri floresans sönümlenme mekanizmasının statik olduğunu gösterdi (Tian ve ark. 2012, Xiang ve ark. 2013, Tian ve ark. 2010). Kompleks 3'ün BSA ile etkileşime girerken bağlanma sürecinde yüksek aktivasyon enerji gereksinimi nedeniyle, kompleks 3 tarafından BSA'nın floresans sönümlenmesinin alışılmadık bir statik sönümlenme ile gerçekleştiği bulundu.

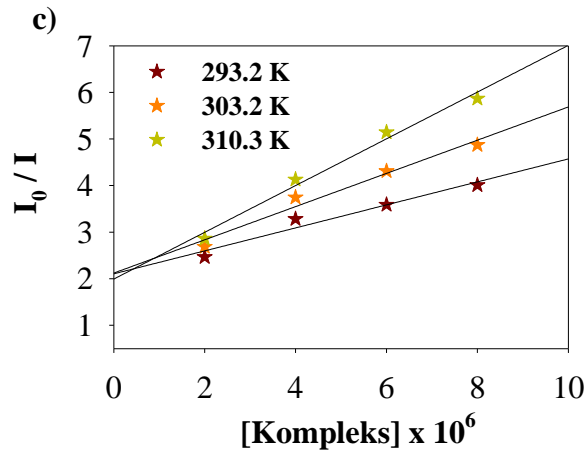
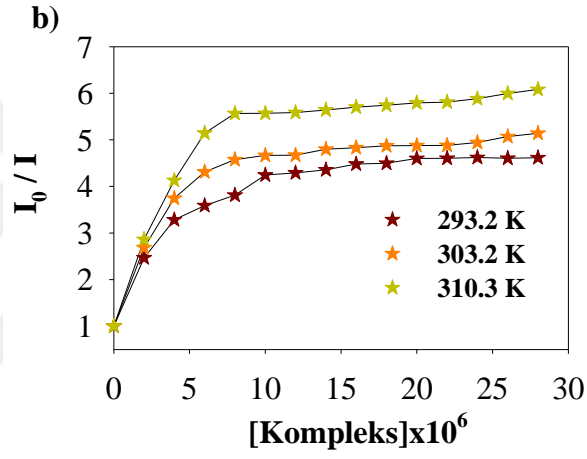
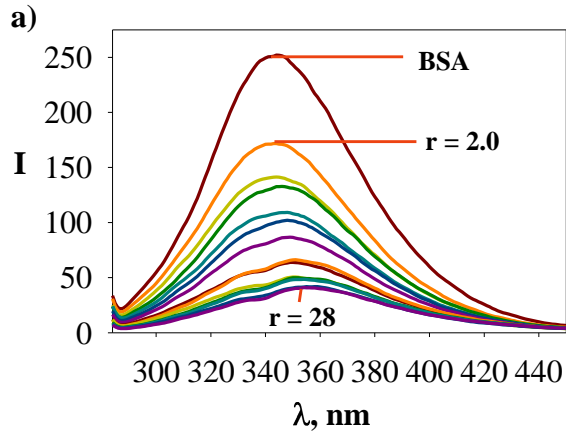
Komplek 1, 2 ve 3 için sönümlenme mekanizmasının statik sönümlenme olup olmadığı aynı zamanda modifiye Stern-Volmer eşitliğine dayanılarak da değerlendirildi. Komplek 1, 2 ve 3'ün floresans sönümlenme yeteneklerini ifade eden modifiye Stern-Volmer bağlanma sabiti, K_a , $I_0/(I_0-I)=1/f_a K_a \cdot 1/[Kompleks]+1/f_a$ eşitliği kullanılarak hesaplandı (Lakowicz 2006). Hesaplanan $\log K_a$ değerleri Çizelge 4.33 ve Çizelge 4.34'te verildi. f_a değerinin kompleks 3 için yaklaşık 1 çıkması, BSA yapısında yer alan bütün triptofan kalıntılarının aktif olduğunu gösterdi. Kompleks 1 ve 2 için f_a değerlerinin yaklaşık 1 bulunmaması BSA yapısında yer alan bütün triptofan kalıntılarının aktif olmadığını gösterdi.



Şekil 4.112. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 1 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 1'in Stern-Volmer grafiği ($[\text{Kompleks 1}] = 0-28 \mu\text{M}$) e) Kompleks 1'in Stern-Volmer grafiği ($[\text{Kompleks 1}] = 2-18 \mu\text{M}$, $r = [\text{Kompleks}]/[\text{BSA}]$) Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.113. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 2 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 2'nin Stern-Volmer grafiği ($[Kompleks\ 2]=0-28\ \mu\text{M}$) c) Kompleks 2'nin Stern-Volmer grafiği ($[Kompleks\ 2]=2-22\ \mu\text{M}$, $r=[Kompleks]/[BSA]$) Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.114. a) BSA çözeltisine artan miktarlarda Kompleks 3 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler b) Kompleks 3'ün Stern-Volmer grafiği ($[\text{Kompleks 3}] = 0-28 \mu\text{M}$) c) Kompleks 3'ün Stern-Volmer grafiği ($[\text{Kompleks 3}] = 2-8 \mu\text{M}$, $r = [\text{Kompleks}]/[\text{BSA}]$) Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

Çizelge 4.33. BSA+Kompleks 1-3 çözeltilerine ait üç farklı sıcaklıktaki Stern-Volmer ($\log K_{sv}$), biyomoleküler sönmleme hız sabiti ($\log k_q$) ve modifiye Stern-Volmer sabiti ($\log K_a$), Kompleks 1: 2-18 μM aralığı, Kompleks 2: 2-22 μM aralığı, Kompleks 3: 2-8 μM aralığı

Kompleksler	T (K)	$\log K_{sv}$	$\log k_q$	$\log K_a$	f_a
Kompleks 1	293,2	4,51	12,51	5,45	0,42
	303,2	4,41	12,41	5,32	0,43
	310,2	4,21	12,21	5,18	0,37
Kompleks 2	293,2	4,08	12,08	4,46	0,15
	303,2	3,98	11,98	4,32	0,38
	310,2	3,89	11,89	3,76	0,24
Kompleks 3	293,2	5,53	13,53	6,15	0,85
	303,2	5,64	13,64	6,11	1,12
	310,2	5,76	13,76	6,03	0,81

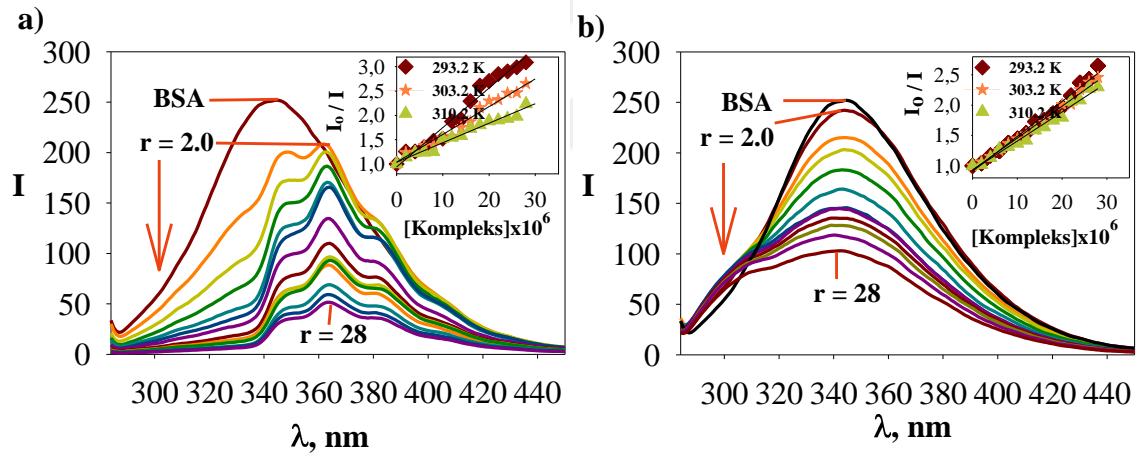
Standart sapma < 0,1

Kompleks 4-16 için de Stern-Volmer sabiti, K_{sv} , biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q hesaplandı (Lakowicz ve Weber 1973). Hesaplanan $\log K_{sv}$ ve $\log k_q$ değerleri Çizelge 4.34 ve Çizelge 4.35'te verildi. Kompleks 4-13 ve 15-16 için Stern-Volmer eşitliği kullanılarak elde edilen eğrilerin doğrusal olduğu ve sıcaklık arttıkça eğimin azaldığı bulundu. Bu durum kompleks 4-13 ve 15-16'nın floresans sönmleme mekanizmasının statik olabileceğini düşündürdü. Ayrıca biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q , değerlerinin, maksimum difüzyon çarpışma söndürme hızı sabitinden ($2.0 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) yüksek olması kompleks 4-13 ve 15-16'nın sönmleme mekanizmasının statik olabileceğini yeniden gösterdi (Zhang ve ark. 2011b). Kompleks 4-13 ve 15-16 için floresans sönmleme mekanizmasının statik sönmleme bulunması elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile uyum içerisinde bulundu.

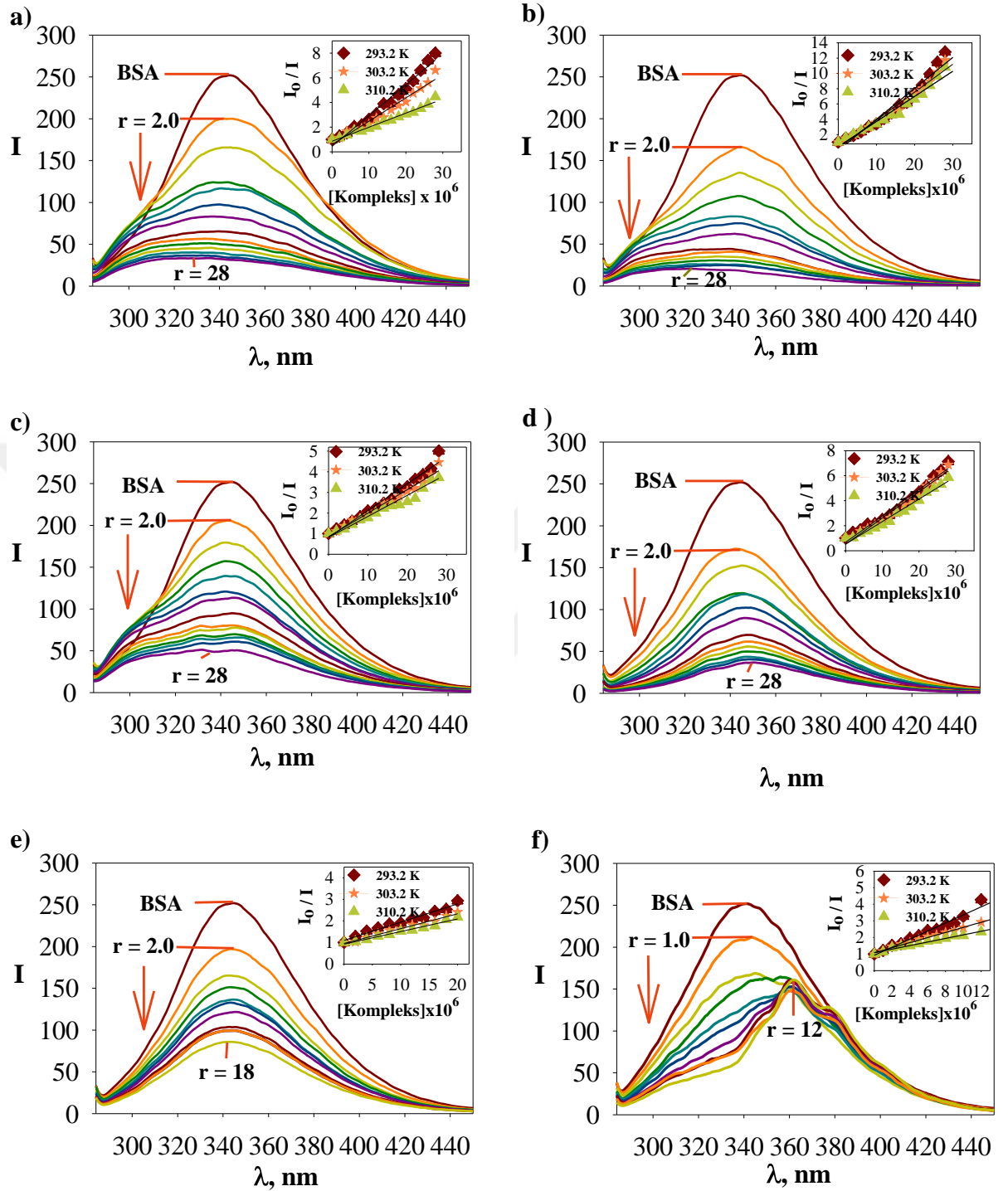
Kompleks 14 için ise, Stern-Volmer eşitliği kullanılarak elde edilen eğrilerin doğrusal olduğu ve sıcaklık arttıkça eğimin arttığı bulundu. Bu durum kompleks 14'ün floresans sönmleme mekanizmasının dinamik olabileceğini düşündürdü. Ancak biyomoleküler sönmleme hız sabiti, k_q , değerlerinin, maksimum difüzyon çarpışma söndürme hızı

sabitinden ($2.0 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) yüksek olması kompleks **14**'ün sönmleme mekanizmasının statik olabileceğini de gösterdi (Zhang ve ark. 2011b). İlave olarak kompleks **14** için elektronik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak elde edilen sonuçlar ile floresans spektroskopisi kullanılarak elde edilen verilerden sönmleme mekanizmasının statik olduğu yeniden teyit edilmiş oldu.

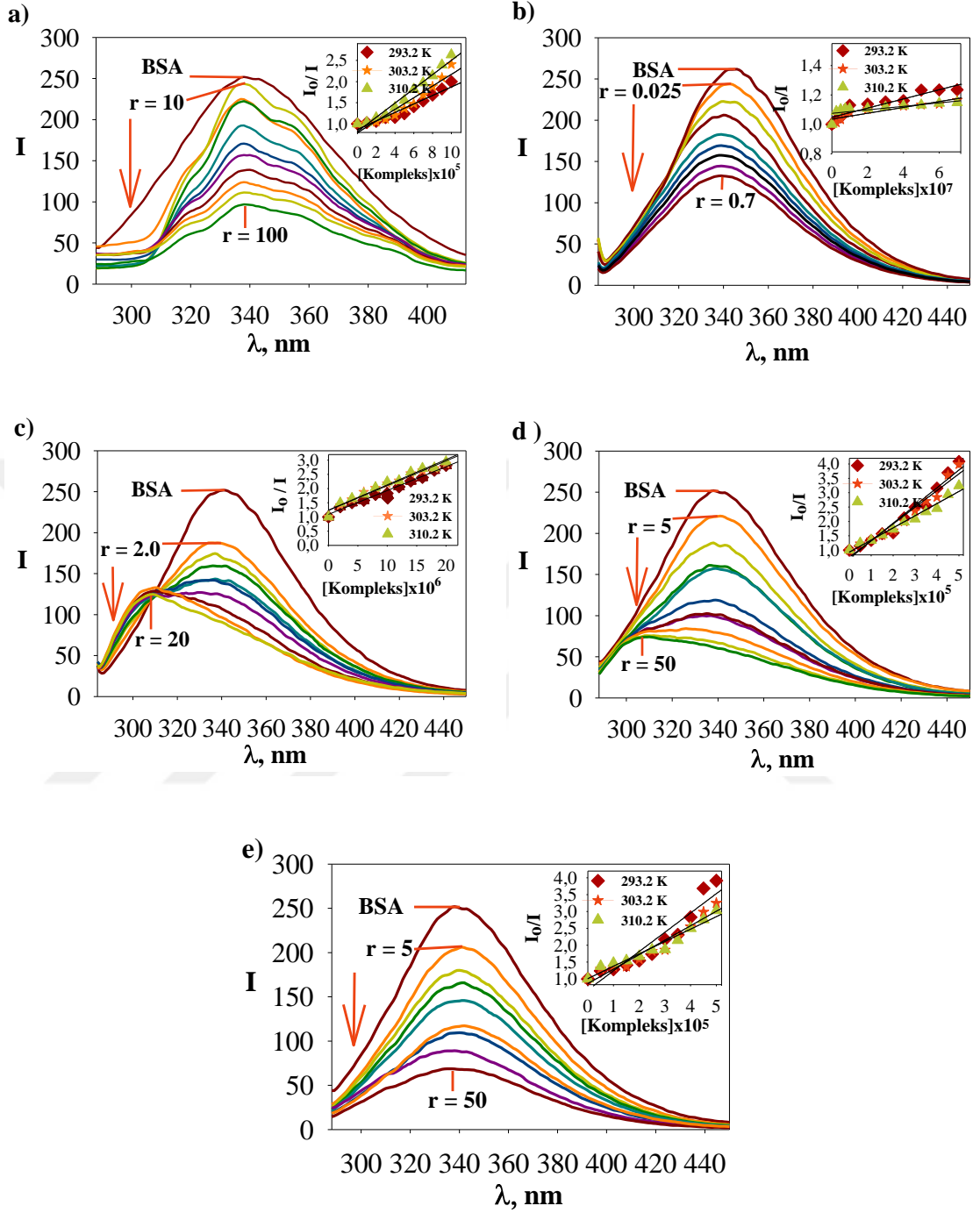
Kompleks **4-16**'nın floresans sönmleme yeteneklerini ifade eden modifiye Stern-Volmer bağlanma sabiti, K_a , $I_0/(I_0-I)=1/f_a K_a \cdot 1/[\text{Kompleks}]+1/f_a$ eşitliği kullanılarak hesaplandı (Lakowicz 2006). Kompleks **4-16** için hesaplanan $\log K_a$ değerleri Çizelge 4.34 ve Çizelge 4.35'te verildi. f_a değerlerinin yaklaşık 1 çıkması, BSA yapısında yer alan bütün triptofan kalıntılarının Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) kompleksleri için aktif olduğunu gösterdi.



Şekil 4.115. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **4-9** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler **a)** Kompleks **4**: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$
b) Kompleks **5**: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$



Şekil 4.116. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **4-9** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler **a)** Kompleks **6**: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
b) Kompleks **7**: $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$
c) Kompleks **8**: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks **9**: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$
e) Kompleks **10**: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$
f) Kompleks **11**: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$



Şekil 4.117. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **10-15** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler **a)** Kompleks **12**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
b) Kompleks **13**: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$
c) Kompleks **14**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
d) Kompleks **15**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$
e) Kompleks **16**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Çizelge 4.34. BSA+Kompleks **4-10** sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki floresans sönümlenme parametreleri ($\log K_{sv}$, $\log k_q$, $\log K_a$ ve f_a)

Kompleksler	T	$\log K_{sv}$	$\log k_q$	$\log K_a$	f_a
Kompleks 4	293,2	$5,09 \pm 0,02$	$13,09 \pm 0,02$	$5,22 \pm 0,04$	0,71
	303,2	$4,81 \pm 0,05$	$12,82 \pm 0,05$	$5,08 \pm 0,03$	0,68
	310,2	$4,60 \pm 0,04$	$12,60 \pm 0,04$	$4,90 \pm 0,02$	0,75
Kompleks 5	293,2	$4,66 \pm 0,04$	$12,66 \pm 0,04$	$4,92 \pm 0,01$	0,59
	303,2	$4,56 \pm 0,05$	$12,65 \pm 0,05$	$4,69 \pm 0,03$	0,63
	310,2	$3,91 \pm 0,04$	$12,56 \pm 0,04$	$4,61 \pm 0,02$	0,56
Kompleks 6	293,2	$4,62 \pm 0,07$	$12,64 \pm 0,07$	$4,12 \pm 0,03$	1,21
	303,2	$3,64 \pm 0,06$	$12,55 \pm 0,06$	$3,84 \pm 0,02$	1,17
	310,2	$2,45 \pm 0,07$	$12,38 \pm 0,07$	$3,80 \pm 0,03$	1,59
Kompleks 7	293,2	$5,46 \pm 0,05$	$13,46 \pm 0,05$	$6,50 \pm 0,03$	1,10
	303,2	$5,45 \pm 0,06$	$13,45 \pm 0,06$	$5,45 \pm 0,02$	1,09
	310,2	$5,43 \pm 0,03$	$13,43 \pm 0,03$	$5,41 \pm 0,03$	1,08
Kompleks 8	293,2	$4,81 \pm 0,04$	$12,81 \pm 0,04$	$4,74 \pm 0,04$	0,99
	303,2	$4,76 \pm 0,06$	$12,76 \pm 0,06$	$4,45 \pm 0,04$	1,33
	310,2	$4,68 \pm 0,03$	$12,68 \pm 0,03$	$4,27 \pm 0,03$	1,53
Kompleks 9	293,2	$5,07 \pm 0,05$	$13,07 \pm 0,05$	$5,08 \pm 0,03$	0,91
	303,2	$5,03 \pm 0,06$	$13,03 \pm 0,06$	$4,26 \pm 0,02$	1,07
	310,2	$4,68 \pm 0,03$	$12,68 \pm 0,03$	$3,91 \pm 0,03$	1,45
Kompleks 10	293,2	$5,00 \pm 0,06$	$13,00 \pm 0,06$	$4,75 \pm 0,01$	0,66
	303,2	$4,71 \pm 0,04$	$12,72 \pm 0,04$	$4,66 \pm 0,03$	0,53
	310,2	$4,63 \pm 0,06$	$12,63 \pm 0,06$	$4,47 \pm 0,02$	0,54

4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$

6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

7: $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1,5\text{H}_2\text{O}$

8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1,5\text{H}_2\text{O}$

10: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$

Çizelge 4.35. BSA+Kompleks **11-16** sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki floresans sönümlenme parametreleri ($\log K_{sv}$, $\log k_q$, $\log K_a$ ve f_a)

Kompleksler	T	$\log K_{sv}$	$\log k_q$	$\log K_a$	f_a
Kompleks 11	293,2	$5,36 \pm 0,07$	$13,36 \pm 0,07$	$5,28 \pm 0,04$	1,08
	303,2	$5,23 \pm 0,05$	$13,23 \pm 0,05$	$5,18 \pm 0,03$	1,09
	310,2	$5,11 \pm 0,07$	$13,11 \pm 0,07$	$5,16 \pm 0,02$	0,97
Kompleks 12	293,2	$4,00 \pm 0,09$	$12,00 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,01$	0,47
	303,2	$4,14 \pm 0,06$	$12,14 \pm 0,06$	$3,89 \pm 0,03$	0,37
	310,2	$4,23 \pm 0,05$	$12,23 \pm 0,05$	$4,02 \pm 0,02$	0,29
Kompleks 13	293,2	$5,49 \pm 0,07$	$13,49 \pm 0,07$	$6,78 \pm 0,03$	1,23
	303,2	$5,30 \pm 0,06$	$13,30 \pm 0,06$	$6,51 \pm 0,02$	1,24
	310,2	$5,08 \pm 0,07$	$13,08 \pm 0,07$	$5,56 \pm 0,03$	1,27
Kompleks 14	293,2	$4,99 \pm 0,09$	$12,99 \pm 0,09$	$5,48 \pm 0,01$	0,65
	303,2	$5,05 \pm 0,11$	$13,05 \pm 0,11$	$5,51 \pm 0,03$	0,72
	310,2	$5,09 \pm 0,12$	$13,09 \pm 0,12$	$5,62 \pm 0,02$	0,68
Kompleks 15	293,2	$4,79 \pm 0,05$	$12,79 \pm 0,05$	$4,17 \pm 0,03$	1,86
	303,2	$4,76 \pm 0,06$	$12,76 \pm 0,06$	$4,66 \pm 0,02$	0,94
	310,2	$4,63 \pm 0,03$	$12,63 \pm 0,03$	$4,78 \pm 0,03$	0,81
Kompleks 16	293,2	$4,81 \pm 0,04$	$12,81 \pm 0,04$	$4,76 \pm 0,03$	0,77
	303,2	$4,63 \pm 0,06$	$12,63 \pm 0,06$	$4,96 \pm 0,02$	0,65
	310,2	$4,56 \pm 0,02$	$12,56 \pm 0,02$	$5,13 \pm 0,04$	0,62

11: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$

12: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

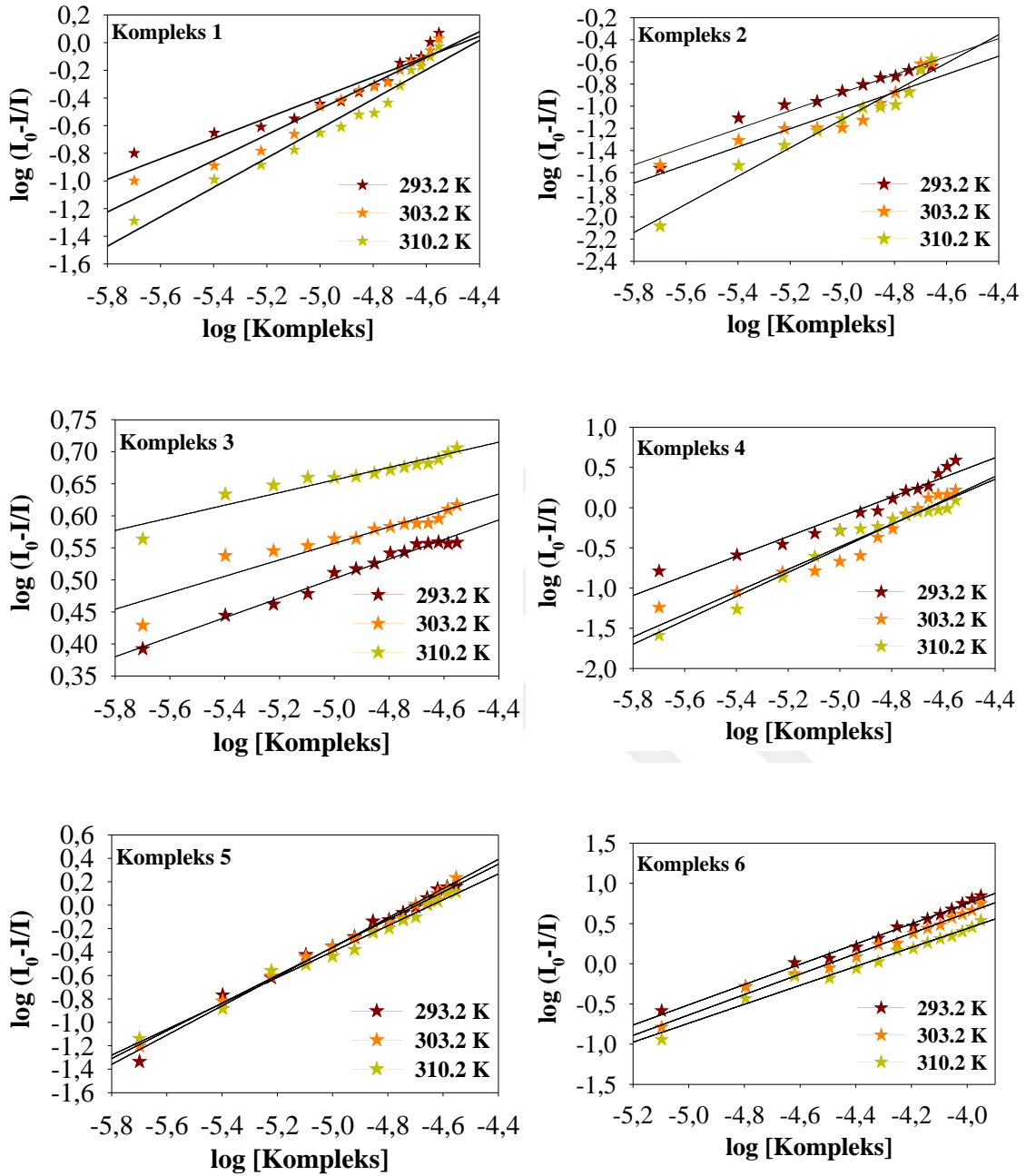
13: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$

14: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

15: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$

16: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri araştırılırken ölçülen floresans şiddeti verileri aynı zamanda bağlanma sabiti (K_A) ve bağlanma yeri sayısını (n) bulmak için de kullanılabilir. Küçük moleküller bir makro molekül üzerinde bağımsız olarak bir dizi eşdeğer bölgeye bağlandığında, serbest ve bağlı moleküller arasındaki ilişki $\log(I_0-I)/I = \log K_A + n \log[\text{Kompleks}]$ eşitliği kullanılarak ifade edilebilmektedir (Hu ve ark. 2004). Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) kompleksleri için bağlanma sabiti (K_A) ve bağlanma yeri sayısı (n) floresans şiddeti verileri ile yukarıdaki eşitlikten hesaplandı. $\log[\text{Kompleks}]$ değerlerine karşı $\log(I_0-I)/I$ değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden bağlanma sabiti (K_A) ve bağlanma yeri sayısı (n) bulundu (Şekil 4.118-Şekil 4.120). Bulunan $\log K_A$ ve n değerleri Çizelge 4.36'da verildi. n değerlerinin yaklaşık olarak 1'e yakın olması, Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) komplekslerin BSA'nın bir bağlanma bölgesinden etkileşime girdiği yorumu yapılabildi.



Şekil 4.118. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 1-6 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

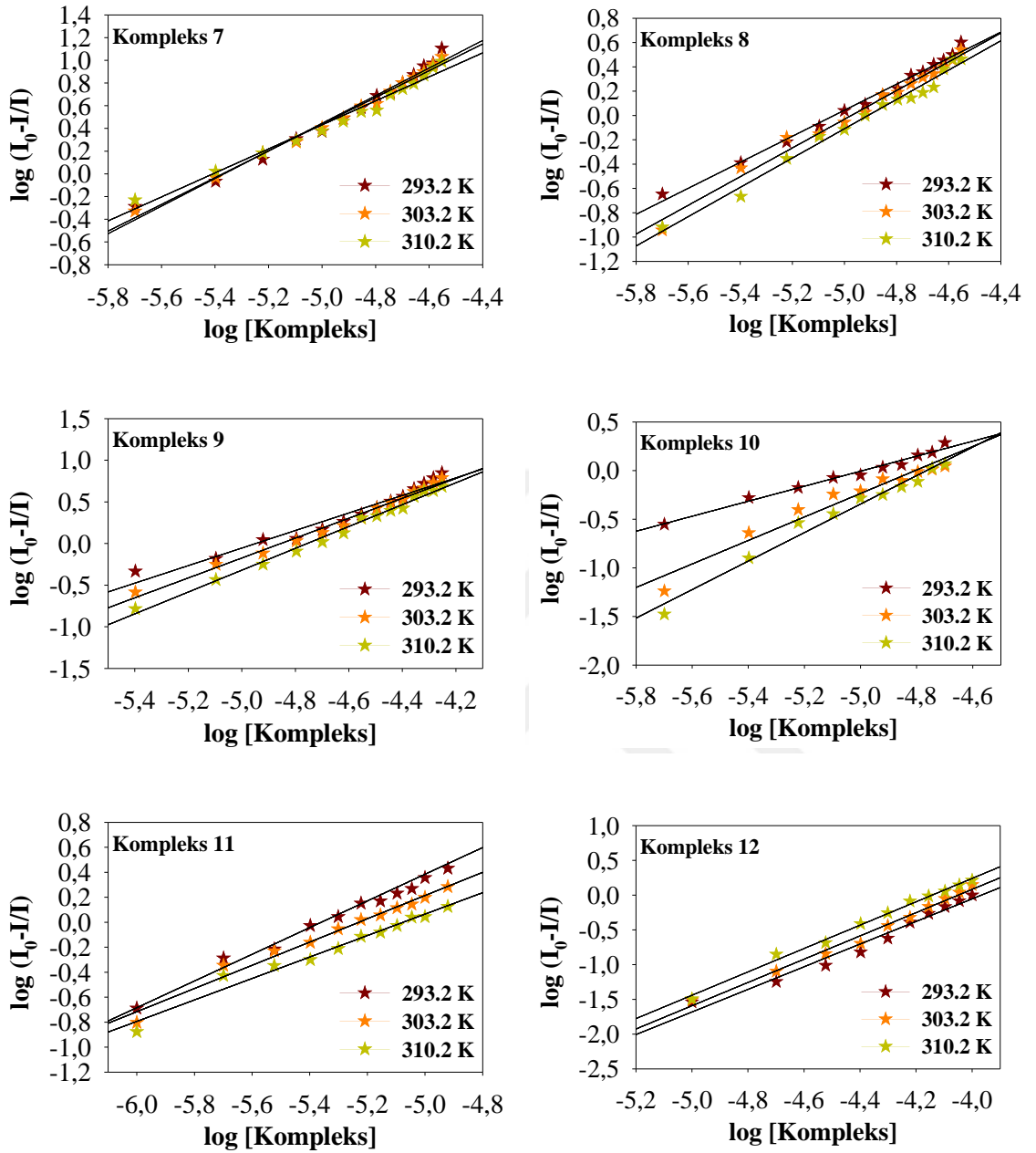
Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmpen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$

Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.119. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 7-12 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 7: $[\text{Cu}(\text{tmphen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$

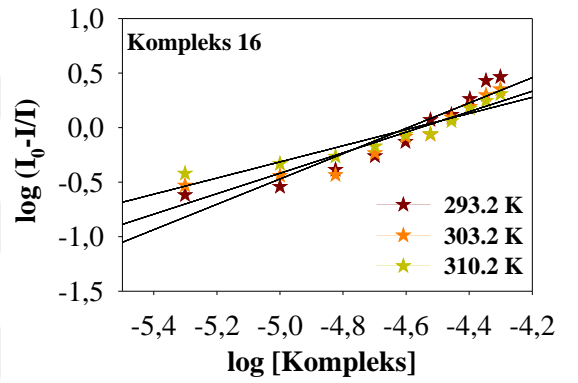
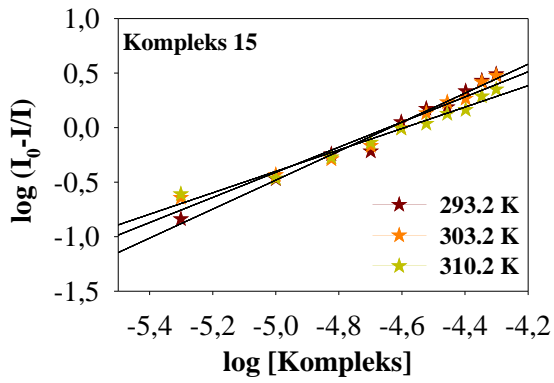
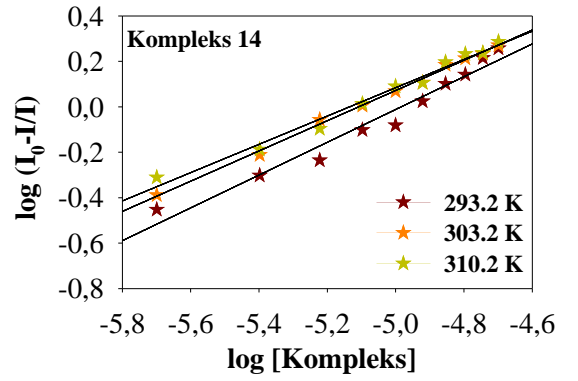
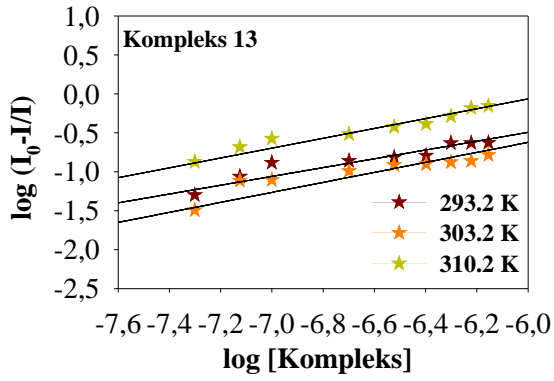
Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 10: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 11: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$

Kompleks 12: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.120. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks **13-16** eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks **13**: $[\text{Pd}(\text{tmphen})_2](\text{NO}_3)_2$

Kompleks **14**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Kompleks **15**: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$

Kompleks **16**: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Çizelge 4.36. BSA+Kompleks **1-16** sistemlerine ait üç farklı sıcaklıktaki bağlanma sabiti (K_A) ve bağlanma kısım sayısı (n) değerleri

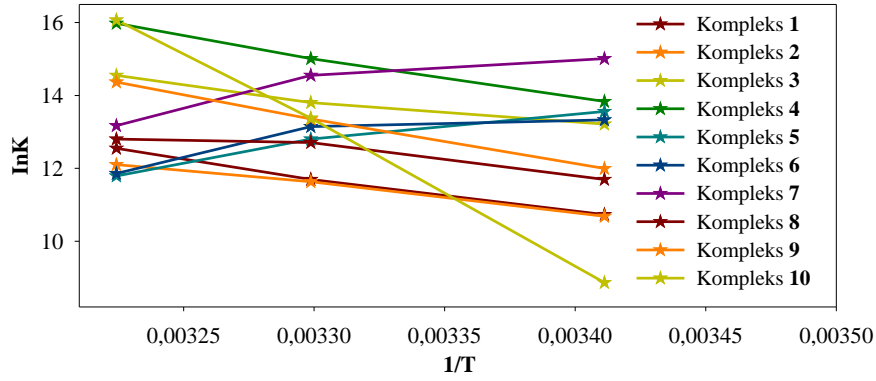
Kompleksler	T (K)	$\log K_A$	n	Kompleksler	T (K)	$\log K_A$	n
Kompleks 1	293,2	$4,66 \pm 0,02$	1,05	Kompleks 9	293,2	$5,21 \pm 0,01$	1,05
	303,2	$5,08 \pm 0,02$	1,11		303,2	$5,80 \pm 0,03$	1,20
	310,2	$5,45 \pm 0,02$	1,20		310,2	$6,24 \pm 0,02$	1,31
Kompleks 2	293,2	$4,64 \pm 0,02$	1,09	Kompleks 10	293,2	$3,85 \pm 0,02$	0,77
	303,2	$5,05 \pm 0,02$	1,15		303,2	$5,81 \pm 0,04$	1,21
	310,2	$5,26 \pm 0,02$	1,29		310,2	$6,98 \pm 0,05$	1,47
Kompleks 3	293,2	$5,74 \pm 0,02$	1,15	Kompleks 11	293,2	$4,36 \pm 0,04$	0,99
	303,2	$5,99 \pm 0,02$	1,20		303,2	$4,86 \pm 0,03$	0,93
	310,2	$6,32 \pm 0,02$	1,26		310,2	$5,31 \pm 0,02$	0,86
Kompleks 4	293,2	$6,01 \pm 0,02$	1,22	Kompleks 12	293,2	$6,46 \pm 0,01$	1,63
	303,2	$6,52 \pm 0,03$	1,40		303,2	$6,78 \pm 0,03$	1,67
	310,2	$6,94 \pm 0,02$	1,49		310,2	$6,96 \pm 0,02$	1,68
Kompleks 5	293,2	$5,89 \pm 0,02$	1,28	Kompleks 13	293,2	$2,90 \pm 0,02$	0,57
	303,2	$5,56 \pm 0,03$	1,18		303,2	$3,23 \pm 0,04$	0,64
	310,2	$5,12 \pm 0,02$	1,10		310,2	$3,73 \pm 0,02$	0,63
Kompleks 6	293,2	$5,79 \pm 0,01$	1,26	Kompleks 14	293,2	$3,60 \pm 0,01$	0,72
	303,2	$5,71 \pm 0,04$	1,27		303,2	$3,40 \pm 0,03$	0,66
	310,2	$5,15 \pm 0,02$	1,18		310,2	$3,20 \pm 0,02$	0,62
Kompleks 7	293,2	$6,52 \pm 0,03$	1,22	Kompleks 15	293,2	$6,16 \pm 0,03$	0,98
	303,2	$6,32 \pm 0,04$	1,18		303,2	$5,35 \pm 0,03$	0,96
	310,2	$5,72 \pm 0,02$	1,06		310,2	$4,51 \pm 0,02$	0,97
Kompleks 8	293,2	$5,08 \pm 0,02$	1,07	Kompleks 16	293,2	$5,33 \pm 0,03$	1,16
	303,2	$5,52 \pm 0,01$	1,18		303,2	$4,28 \pm 0,04$	0,94
	310,2	$5,56 \pm 0,02$	1,21		310,2	$3,38 \pm 0,02$	0,74

- 1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃
5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄
6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O
8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O

- 9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]
11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂
12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O
13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂
14: [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O
15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃
16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

Termodinamik Parametreler: Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri için termodinamik parametreler (ΔG , ΔH ve ΔS) Bölüm 2.7’de anlatılan Van’t Hoff eşitlikleri kullanılarak hesaplandı $\{\ln K = -(\Delta H/RT) + \Delta S/R \text{ ve } \Delta G = \Delta H - T\Delta S\}$ (Şekil 4.121 ve Şekil 4.122). Cu(II) ve Pd(II) komplekslerin hesaplanan termodinamik parametre değerleri Çizelge 4.37 ve Çizelge 4.38’de verildi.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşime girmesi sonucu elde edilen verilerden hesaplanan serbest enerji değişimi değerleri, ΔG , negatif bulundu. Bu sonuç, sentezlenen komplekslerinin hepsinin BSA ile etkileşimlerinin kendiliğinden gerçekleştiğini gösterdi. Kompleks **1-4**, **8-10** ve **11-13** için entalpi ve entropi değerlerinin pozitif ($\Delta H > 0$ ve $\Delta S > 0$) bulunması BSA ile etkileşimlerinde hidrofobik güçlerin etkin olduğunu, kompleks **5-7** ve **14-16** için entalpi ve entropi değerlerinin negatif ($\Delta H < 0$ ve $\Delta S < 0$) çıkması, BSA ile etkileşimlerinde hidrojen bağı ya da van der Waals kuvvetlerinin etkin rol aldığı yorumu yapıldı.



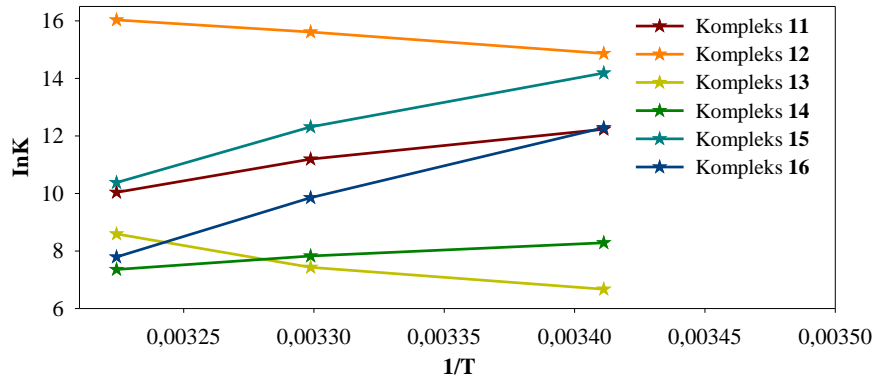
Şekil 4.121. Kompleks 1-10+BSA sistemlerinin lnK'ya karşı 1/T grafikleri

Çizelge 4.37. Kompleks **1-10**+BSA sistemlerine ait hesaplanan termodinamik parametreler (ΔG° , ΔH° ve ΔS°)

Kompleksler	T (K)	ΔG° (kJmol ⁻¹)	ΔH° (kJmol ⁻¹)	ΔS° (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)
Kompleks 1	293,2	-26,07		
	303,2	-29,69	+80,13	+362,26
	310,2	-32,23		
Kompleks 2	293,2	-26,11		
	303,2	-29,17	+63,64	+306,14
	310,2	-31,31		
Kompleks 3	293,2	-32,08		
	303,2	-35,16	+58,10	+307,64
	310,2	-37,31		
Kompleks 4	293,2	-33,42		
	303,2	-37,80	+94,79	+437,34
	310,2	-40,86		
Kompleks 5	293,2	-33,25		
	303,2	-31,77	-76,54	-147,67
	310,2	-30,74		
Kompleks 6	293,2	-32,95		
	303,2	-31,98	-61,34	-96,86
	310,2	-31,30		
Kompleks 7	293,2	-37,00		
	303,2	-35,60	-78,05	-140,02
	310,2	-34,62		
Kompleks 8	293,2	-28,73		
	303,2	-31,46	+51,22	+272,73
	310,2	-33,37		
Kompleks 9	293,2	-29,54		
	303,2	-34,12	+104,76	+458,13
	310,2	-37,33		
Kompleks 10	293,2	-21,62		
	303,2	-33,69	+321,31	+1170,15
	310,2	-41,45		

Standart sapma < 0,5

- 1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O
3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O 8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O
4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ 9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

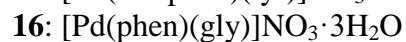
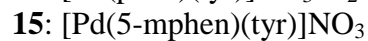
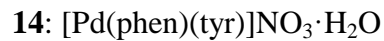
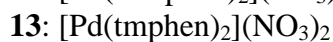
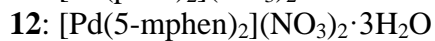
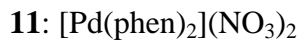


Şekil 4.122. Kompleks 11-16+BSA sistemlerinin lnK'ya karşı 1/T grafikleri

Çizelge 4.38. Kompleks 11-16+BSA sistemlerine ait hesaplanan termodinamik parametreler (ΔG° , ΔH° ve ΔS°)

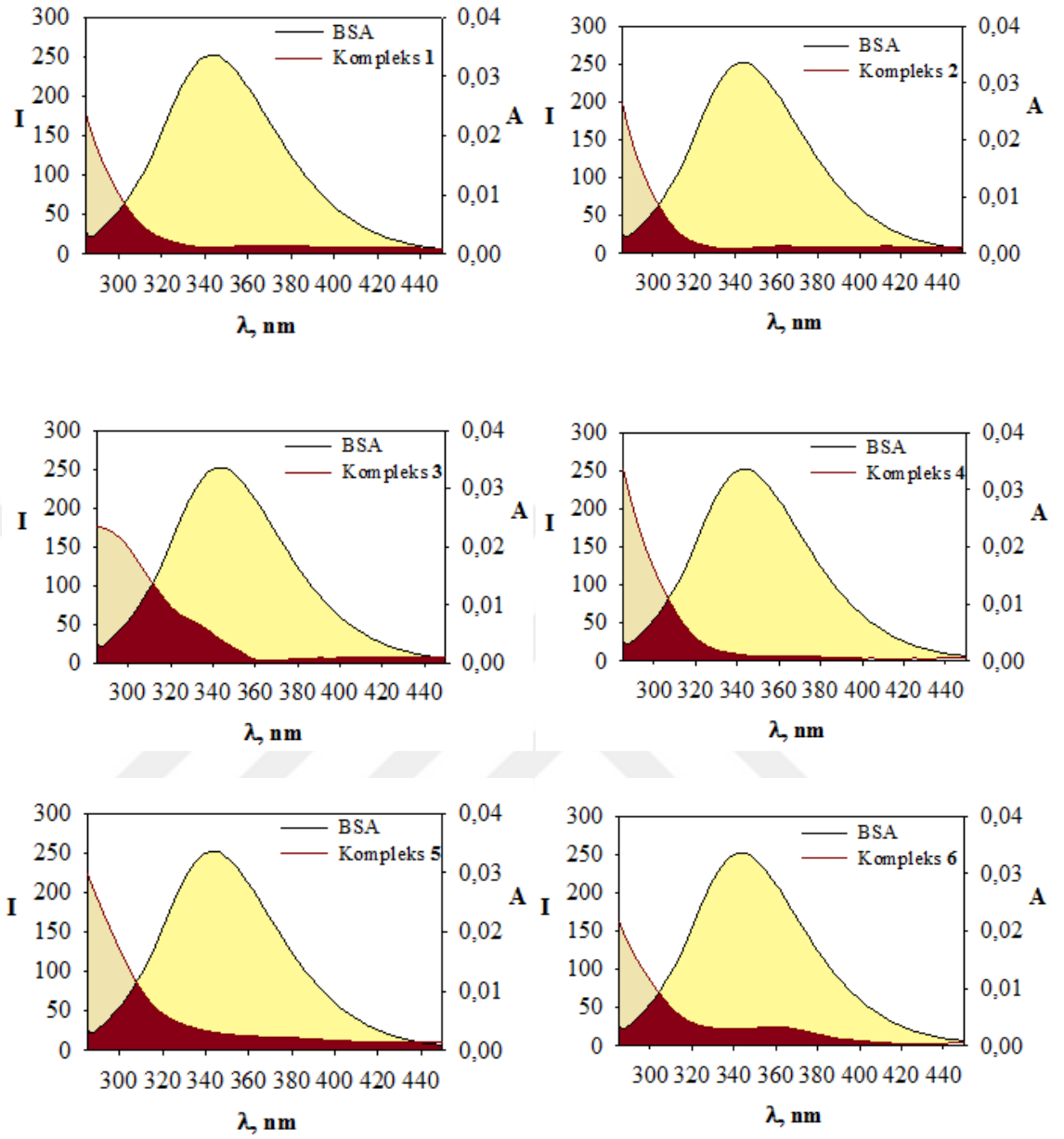
Kompleksler	T (K)	ΔG° (kJmol ⁻¹)	ΔH° (kJmol ⁻¹)	ΔS° (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)
Kompleks 11	293,2	-30,06	+96,45	+411,57
	303,2	-27,81		
	310,2	-26,24		
Kompleks 12	293,2	-36,35	+52,13	+301,82
	303,2	-39,36		
	310,2	-41,48		
Kompleks 13	293,2	-15,97	+83,06	+337,82
	303,2	-19,35		
	310,2	-21,71		
Kompleks 14	293,2	-20,28	-40,41	-68,68
	303,2	-19,60		
	310,2	-19,11		
Kompleks 15	293,2	-34,43	-166,29	-449,81
	303,2	-29,93		
	310,2	-26,78		
Kompleks 16	293,2	-29,95	-197,89	-572,87
	303,2	-24,22		
	310,2	-20,21		

Standart sapma < 0,5



Floresans Rezonans Enerji Transferi (FRET): Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin Förster rezonans enerji transferi çalışmalarında, BSA ve BSA+kompleks içeren çözeltiler hazırlandı ([BSA]=[kompleks]=1 µM). Bu çözeltilerde; Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ile Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerinki ise su ile tamamlandı. Tek başına BSA'nın 280 nm de uyarılmış emisyon spektrumu ve tek başına kompleksin 200-400 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Şekil 4.123-Şekil 4.125 BSA'nın emisyon spektrumu ile komplekslerin elektronik absorpsiyon spektrumları arasındaki örtüşmeyi göstermektedir. Spektroskopik verilerden, BSA ile kompleks arasındaki örtüşen kısmın alanını veren J değerleri, $J = \frac{\sum F(\lambda) \cdot \epsilon(\lambda) \cdot \lambda^4 \cdot \Delta\lambda}{\sum F(\lambda) \cdot \Delta\lambda}$ eşitliği kullanılarak, R_0 enerji transfer verimliliğinin %50'sinin gerçekleştiği durumdaki Förster mesafesi ise $R_0 = 0,2108(K^2 \cdot \phi \cdot J \cdot N^{-4})^{1/6}$ eşitliği kullanılarak bulundu. Hesaplanan J ve R_0 değerleri kullanılarak komplekslerin enerji transfer verimliliği (E) ve enerji transferinin gerçekleştiği mesafe (r) değerleri, $E = 1 - (I/I_0) = R_0^6 / (R_0^6 + r^6)$ eşitliği kullanılarak bulundu. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin hesaplanan E ve r değerleri Çizelge 4.39'da verildi.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerin r değerinin 8 nm'den küçük olması BSA ve kompleksler arasındaki radyasyonsuz enerji transferinin gerçekleştiğini gösterdi. Bu durum, BSA ile kompleksler arasında statik sönmüleme olduğunu da gösterdi (Cheng ve ark. 2009). BSA ile etkileşime giren komplekslerin bağlanma yeri ve aralarındaki mesafe kesin olarak belirlenemez. Fakat bağlanma konumu ve uzaklığı hakkında makul yorumlar yapılabilir. Enerji transferinin gerçekleştiği mesafe (r) değerleri kompleks 1 için 2,48 nm; kompleks 2 için 3,85 nm; kompleks 3 için 1,79 nm; kompleks 4 için 1,46 nm; kompleks 5 için 3,07 nm; kompleks 6 için 3,31 nm; kompleks 7 için 1,70 nm; kompleks 8 için 1,78 nm; kompleks 9 için 1,66 nm; kompleks 10 için 1,68 nm; kompleks 11 için 0,53 nm; kompleks 12 için 0,57 nm; kompleks 13 için 0,70 nm; kompleks 14 için 0,46 nm; kompleks 15 için 0,39 nm; kompleks 16 için 0,43 nm bulundu. Düşük r değerleri, BSA ile kompleksler arasındaki mesafenin yakın olduğunu gösterdi (Prasanth ve ark. 2016).



Şekil 4.123. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 1-6 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

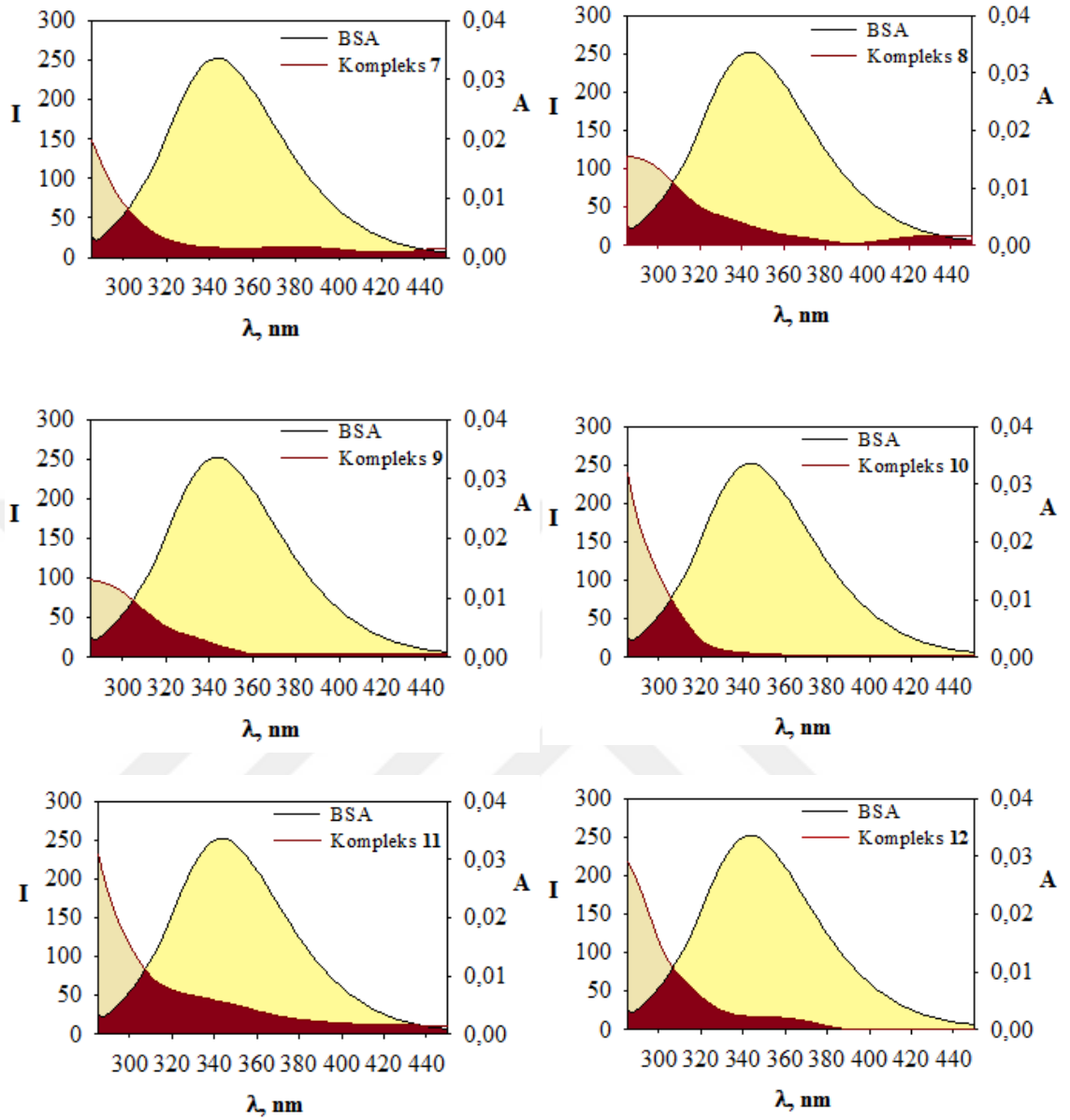
Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$

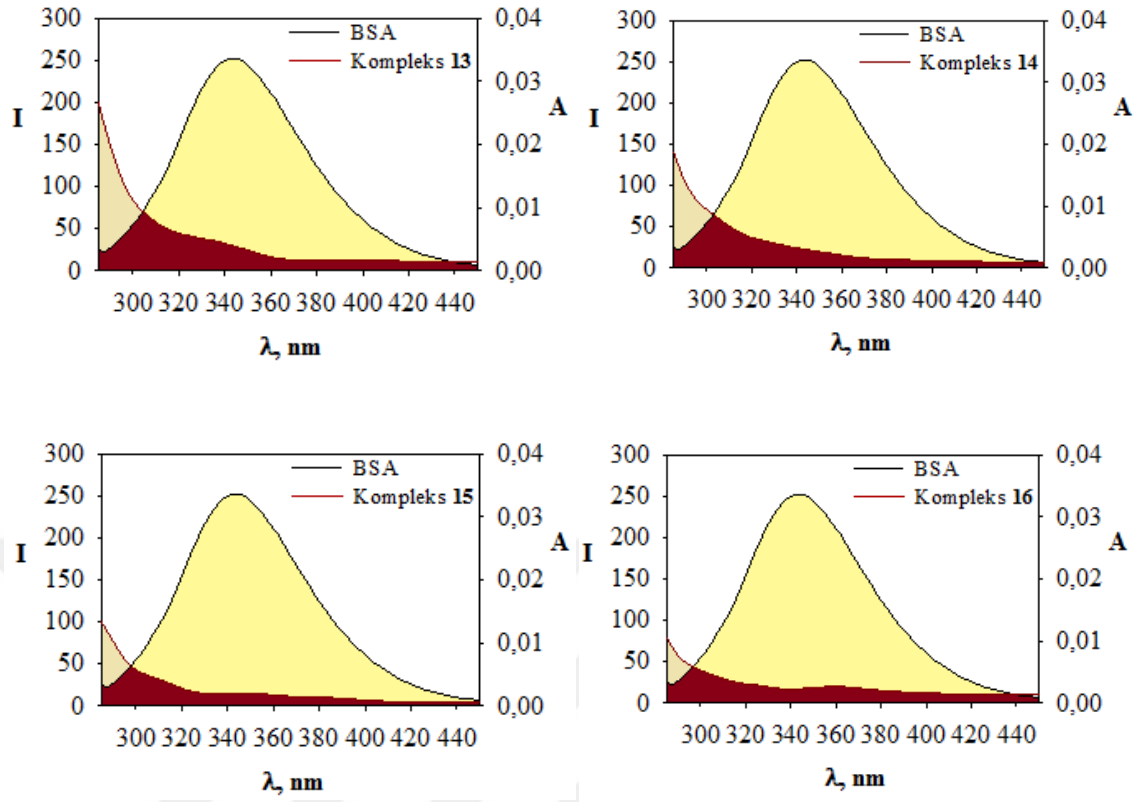
Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$

Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.124. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 7-12 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

- Kompleks 7: $[\text{Cu}(\text{tmpen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$
 Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
 Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$
 Kompleks 10: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$
 Kompleks 11: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$
 Kompleks 12: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.125. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleks 13-16 eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 13: $[\text{Pd}(\text{tmpen})_2](\text{NO}_3)_2$

Kompleks 14: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Kompleks 15: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{tyr})]\text{NO}_3$

Kompleks 16: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{gly})]\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Çizelge 4.39. BSA+Kompleks **1-16** sistemlerine ait hesaplanan floresans enerji transfer parametreleri (r ve % E transfer verimliliği)

Kompleksler	r (nm)	% E transfer
Kompleks 1	2,48	16,9
Kompleks 2	3,85	2,7
Kompleks 3	1,79	31,9
Kompleks 4	1,46	20,5
Kompleks 5	3,07	4,2
Kompleks 6	3,31	2,3
Kompleks 7	1,70	49,8
Kompleks 8	1,78	18,4
Kompleks 9	1,66	71,4
Kompleks 10	1,68	21,8
Kompleks 11	0,53	53,3
Kompleks 12	0,57	25,3
Kompleks 13	0,70	12,4
Kompleks 14	0,46	47,8
Kompleks 15	0,39	50,2
Kompleks 16	0,43	47,1

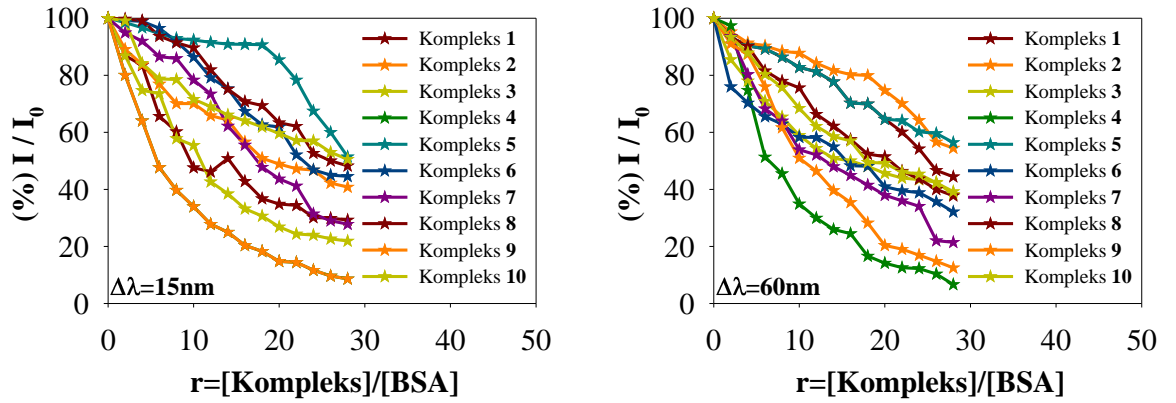
Standart sapma < 0,5

- 1:** [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃
5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄
6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O
8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O

- 9:** [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]
11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂
12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O
13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂
14: [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O
15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃
16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

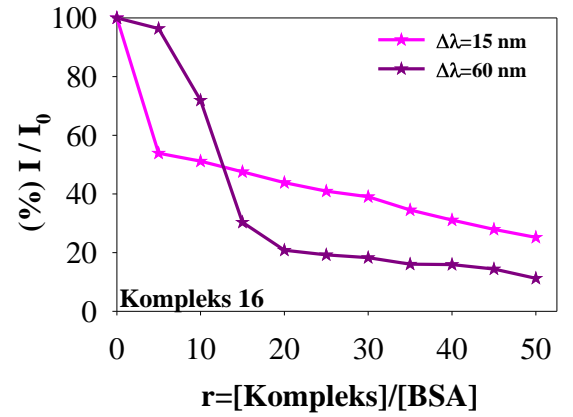
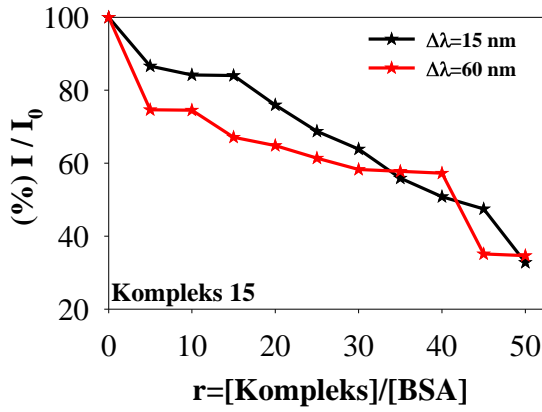
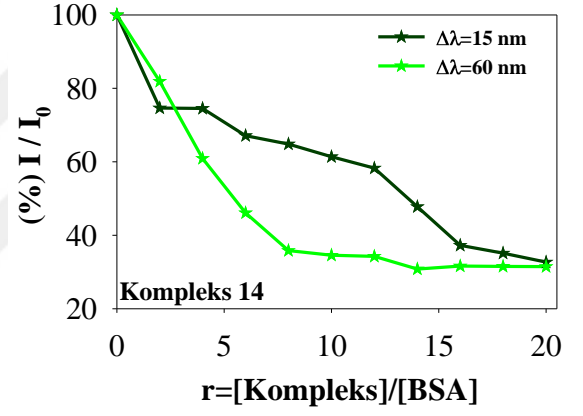
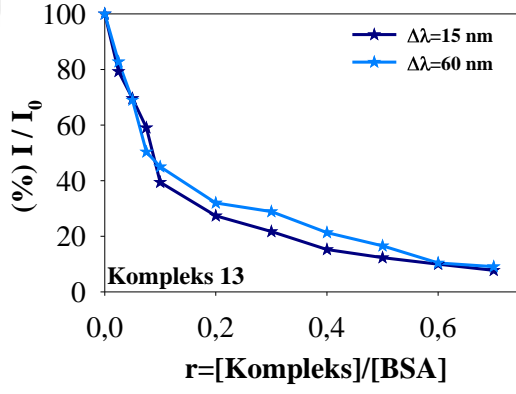
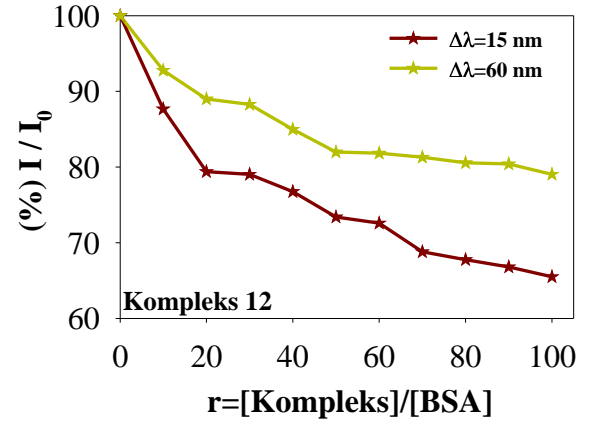
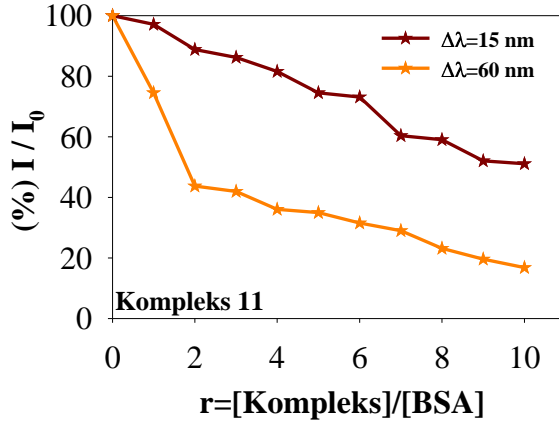
Senkronize (Eş Zamanlı) Floresans: Cu(II) ve Pd(II) komplekslerin senkronize floresans çalışmalarında çözeltiler, 1 µM BSA içeren çözeltilere artan derişimlerde kompleks çözeltisi (kompleks **1-10**=0-28 µM, kompleks **11**=0-10 µM, kompleks **12**=0-100 µM, kompleks **13**=0-0,07 µM, kompleks **14**=0-20 µM, kompleks **15** ve **16**=0-50 µM) ilave edilerek hazırlandı. Bu çözeltilerde; Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ile Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerinki ise su ile tamamlandı. BSA ve BSA+kompleks çözeltileri 280 nm'de uyarılarak dalga boyu farkı 15 nm ve 60 nm olacak şekilde floresans spektrumları alındı. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin derişimi arttıkça, BSA'nın floresans şiddetinde azalmalar gözlemlendi ve bu azalmalar % değeri olarak grafiğe geçirildi (Şekil 4.126-Şekil 4.127). Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin dalga boyu farkı 15 nm ve 60 nm'de senkronize floresans spektrumlarından elde edilen % floresans şiddeti değerleri analiz edildiğinde, dalga boyu farkı 15 nm olduğunda emisyon şiddeti değişiminin 300 nm civarında gözlemlendiği, dalga boyu farkı 60 nm olduğunda ise emisyon şiddeti değişiminin 340 nm civarında gözlemlendiği bulundu.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin dalga boyu farkı 15 nm'de senkronize floresans spektrumlarından elde edilen tirozin kalıntılarının % floresans şiddeti değerlerinin azaldığı bulundu (Kompleks **1**: % 55,6; Kompleks **2**: % 45,6; Kompleks **3**: % 61,7; Kompleks **4**: % 91,3; Kompleks **5**: % 48,6; Kompleks **6**: % 53,5; Kompleks **7**: % 72,2; Kompleks **8**: % 51,8; Kompleks **9**: % 84,2; Kompleks **10**: % 49,5; Kompleks **11**: % 48,9; Kompleks **12**: % 34,5; Kompleks **13**: % 92,3; Kompleks **14**: % 65,3; Kompleks **15**: % 67,2; Kompleks **16**: % 74,9). Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin dalga boyu farkı 60 nm'de senkronize floresans spektrumlarından elde edilen triptofan kalıntılarının % floresans şiddeti değerlerinde de azalma olduğu gözlemlendi (Kompleks **1**: % 70,8; Kompleks **2**: % 59,2; Kompleks **3**: % 78,1; Kompleks **4**: % 93,4; Kompleks **5**: % 43,6; Kompleks **6**: % 67,9; Kompleks **7**: % 78,6; Kompleks **8**: % 65,8; Kompleks **9**: % 85,5; Kompleks **10**: % 60,8; Kompleks **11**: % 83,2; Kompleks **12**: % 21,0; Kompleks **13**: % 91,0; Kompleks **14**: % 68,5; Kompleks **15**: % 65,3; Kompleks **16**: % 88,8). Bu sonuçlar, Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA'nın konformasyonunu değiştirerek triptofan ve tirozin kalıntıları bölgesindeki mikro çevrelerde değişikliğe neden olduğu açık bir şekilde gösterdi.



Şekil 4.126. BSA çözeltisine artan miktarlarda Cu(II) kompleksleri eklendiğinde senkronize floresans spektrumlarındaki değişimler

- | | |
|---|---|
| 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O |
| 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O |
| 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O |
| 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ | 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O |
| 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ | 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] |



Şekil 4.127. BSA çözeltisine artan miktarlarda Pd(II) kompleksleri eklendiğinde senkronize floresans spektrumlarındaki değişimler

11: [Pd(phen)₂](NO₃)₂

12: [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O

13: [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂

14: [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O

15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃

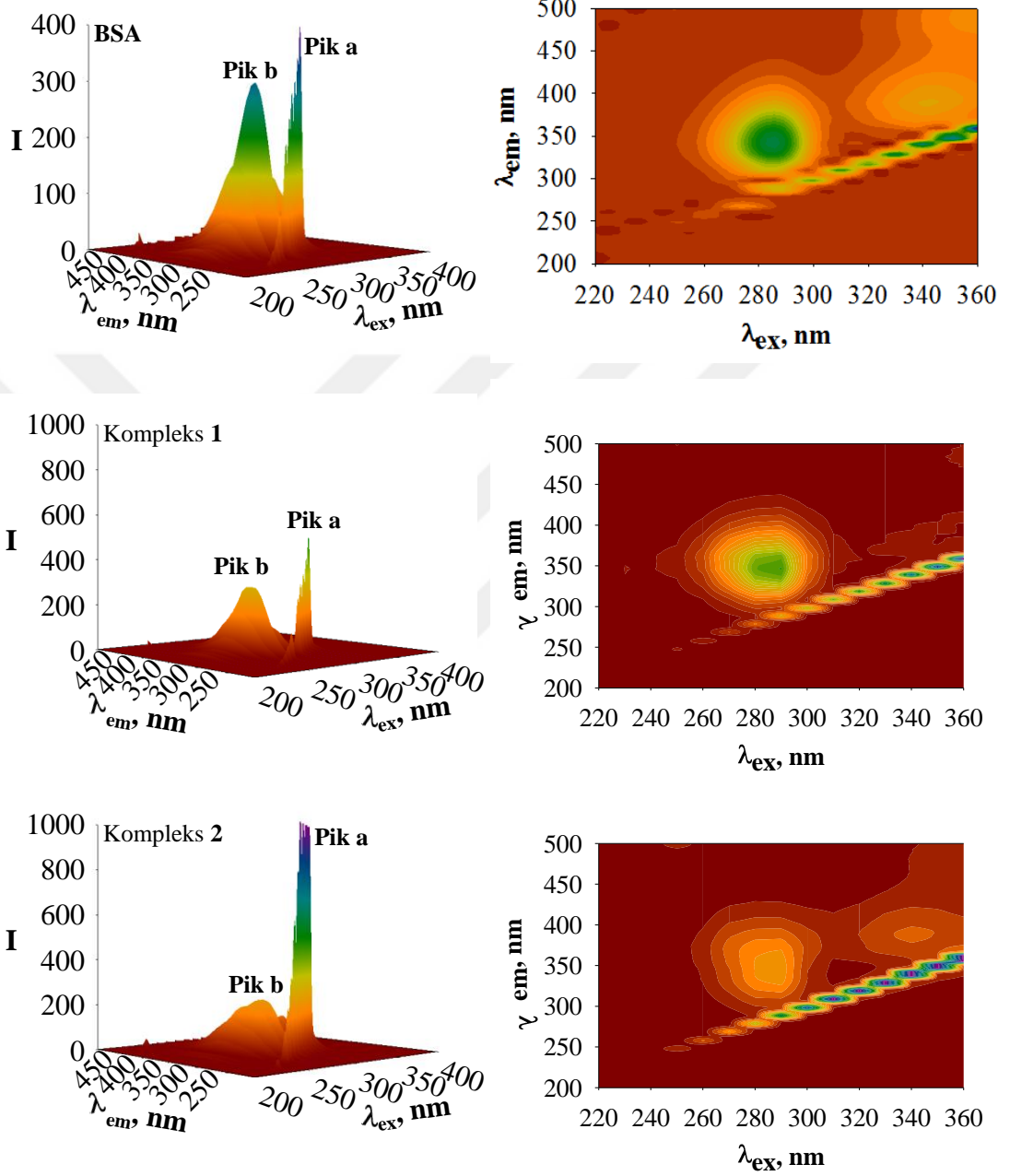
16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

İki Boyutlu (2D) ve Üç Boyutlu (3D) Floresans: Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin iki boyutlu (2D) floresans ve üç boyutlu (3D) floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, BSA ve BSA+kompleks içeren çözeltiler hazırlandı ([BSA]=1 μ M, [kompleks]=1 μ M). Bu çözeltilerde; Cu(II) komplekslerini içeren çözeltilerin toplam hacim 5 mL olacak şekilde Tris-HCl/NaCl tamponu ile Pd(II) komplekslerini içeren çözeltilerinki ise su ile tamamlandı. Tek başına BSA ve BSA+kompleks çözeltileri 220-350 nm dalga boyu aralığında, her 10 nm’de bir uyarma yapılarak, 220-500 nm dalga boyu arasında emisyon spektrumları alındı. Tek başına BSA ve BSA+kompleks çözeltileri 280-290 nm dalga boylarında uyarıldığında floresans şiddetlerinin en yüksek değere ulaştığı, diğer dalga boylarında uyarıldığında ise floresans şiddetlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 4.128-Şekil 4.133).

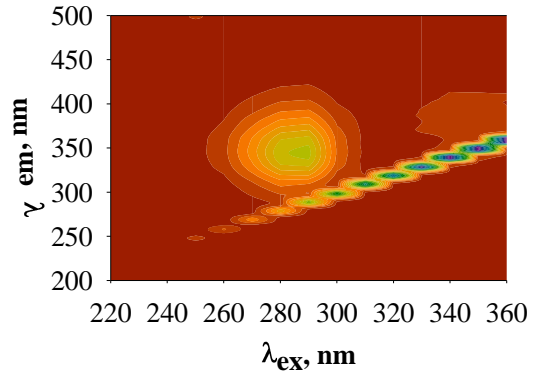
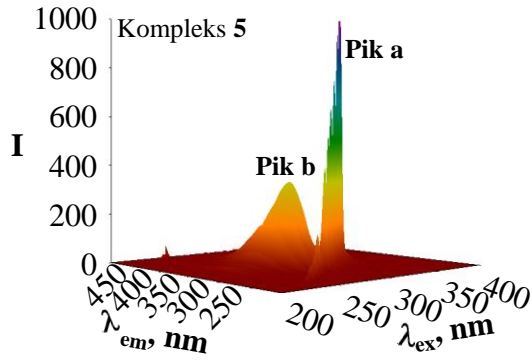
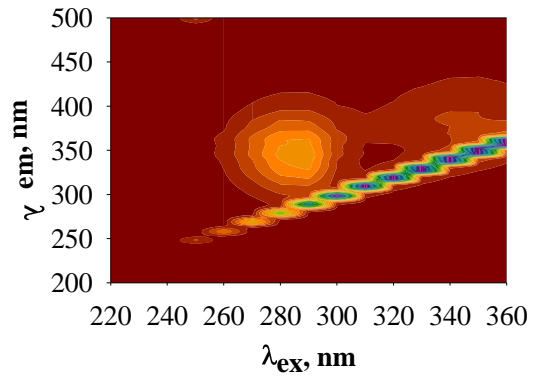
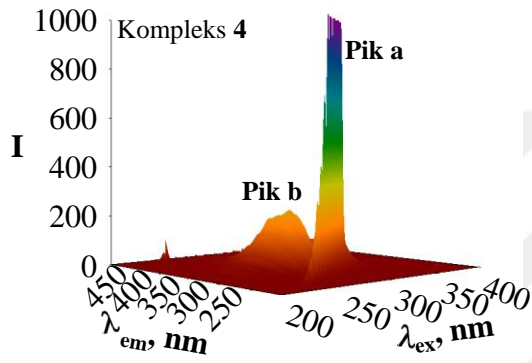
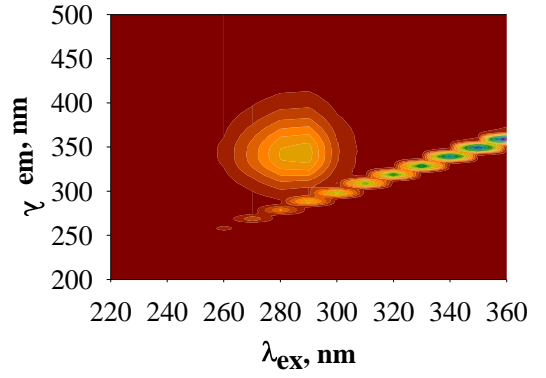
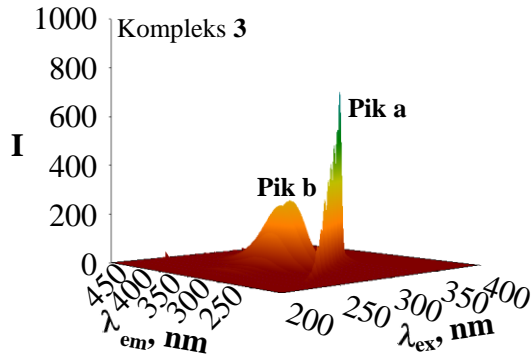
Şekil 4.128’de gösterilen “Pik a” ($\lambda_{uyarılma}=\lambda_{emisyon}$), Rayleigh saçılma tepe noktasını göstermektedir. Tek başına BSA ve BSA+Cu(II) kompleks içeren çözeltilerin floresans spektrumları karşılaştırıldığında, BSA+Cu(II) kompleksi içeren çözeltilerin bazılarında floresans şiddetinin (Pik a) tek başına BSA’dan daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum, Cu(II) komplekslerinin BSA’ya bağlandığındaki çapının ve aynı zamanda da saçılma etkisinin büyük olduğunu gösterdi (Bolattin ve ark. 2016). Tek başına BSA ve BSA+Pd(II) kompleks içeren çözeltilerin floresans spektrumları karşılaştırıldığında, BSA+Pd(II) kompleksi içeren çözeltilerin hepsinde floresans şiddetinin (Pik a) daha düşük olduğu bulundu. Bu durum, Pd(II) komplekslerinin BSA’ya bağlandığındaki çapının ve aynı zamanda da saçılma etkisinin büyük olmadığını gösterdi (Bolattin ve ark. 2016).

Şekil 4.128’de gösterilen “Pik b” ise, BSA’nın yapısındaki mikro çevrelerinin polaritesine bağlı olarak triptofan ve tirozin kalıntılarının maksimum emisyon floresans şiddeti ile spektral davranışlarını sergiler. BSA+kompleks çözeltilerinin floresans şiddetlerinin tek başına BSA’nınkinden daha düşük olduğu bulundu. Bu durum, Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA’nın yapısında bulunan triptofan ve tirozin kalıntılarının mikro çevrelerini değiştirdiğini gösterir. “Pik a” ve “Pik b” birlikte değerlendirildiğinde, tüm komplekslerin BSA’nın yapısında konformasyonel değişikliğe neden olduğu ve

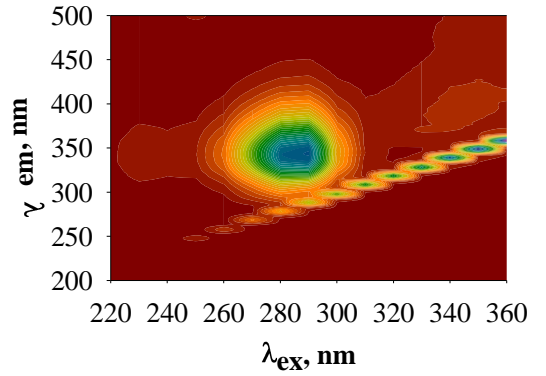
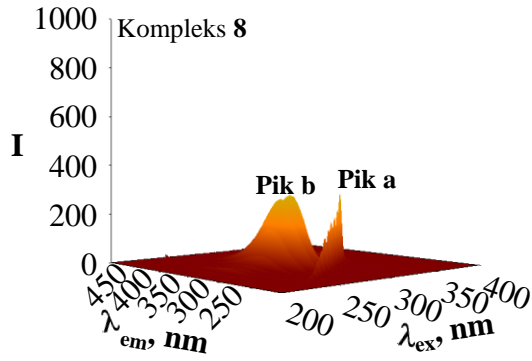
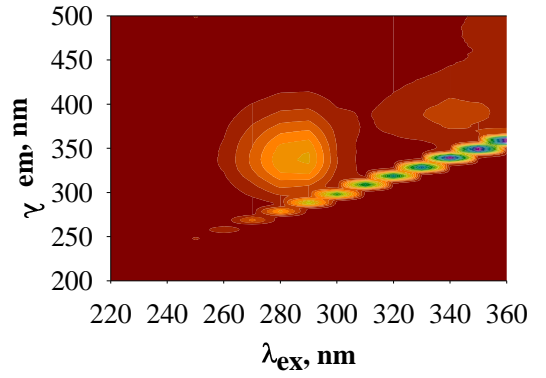
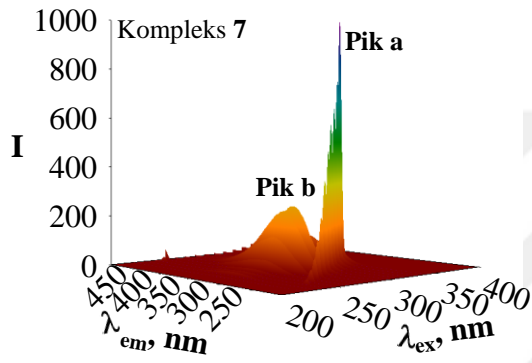
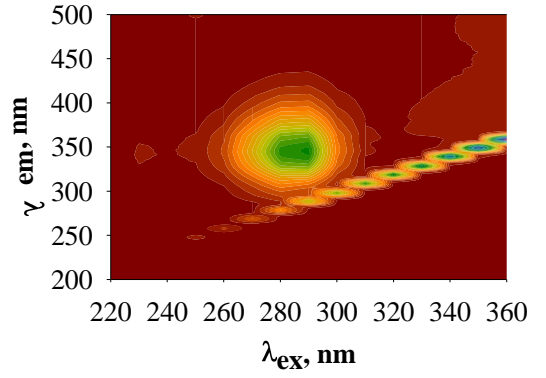
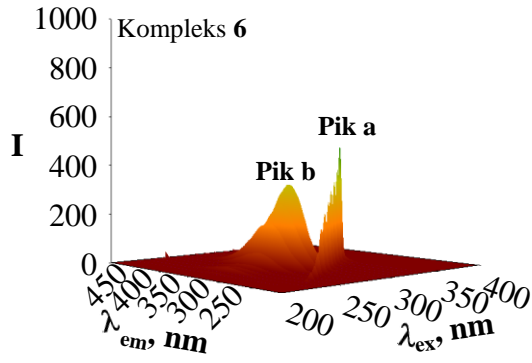
aynı zamanda triptofan ve tirozin aminoasit kalıntılarının mikro çevrelerinde değişikliğe neden olduğu sonucuna varıldı.



Şekil 4.128. Tek başına BSA ve BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler
 Kompleks 1: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
 Kompleks 2: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.129. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler
 Kompleks 3: $[\text{Cu}(\text{tmpen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
 Kompleks 4: $[\text{Cu}(\text{py-phen})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$
 Kompleks 5: $[\text{Cu}(4\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$

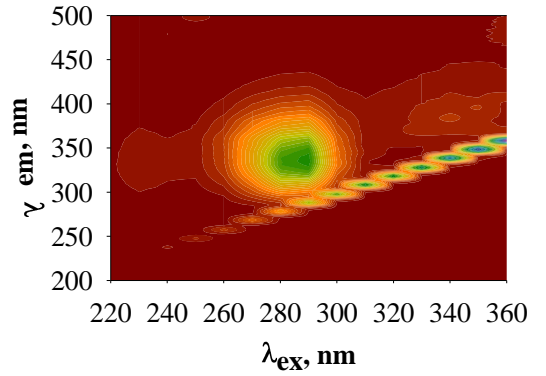
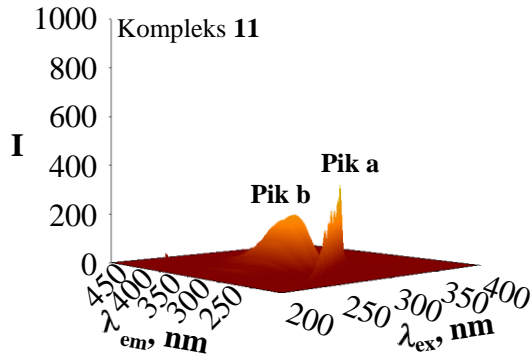
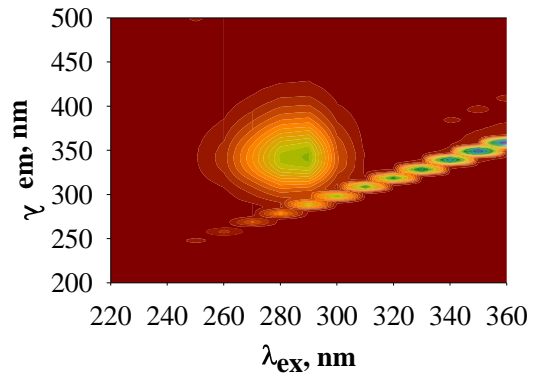
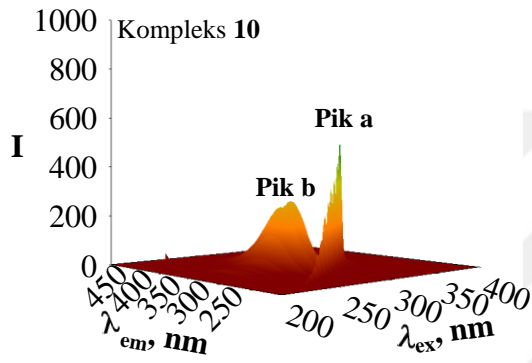
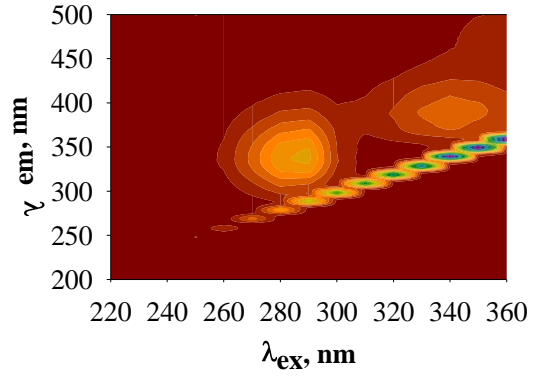
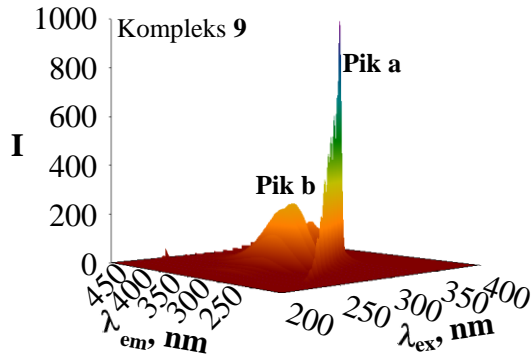


Şekil 4.130. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 6: $[\text{Cu}(5\text{-mphen})(\text{tyr})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 7: $[\text{Cu}(\text{tmpen})(\text{tyr})(\text{NO}_3)]1.5\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 8: $[\text{Cu}_2(\text{py-phen})_2(\text{tyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

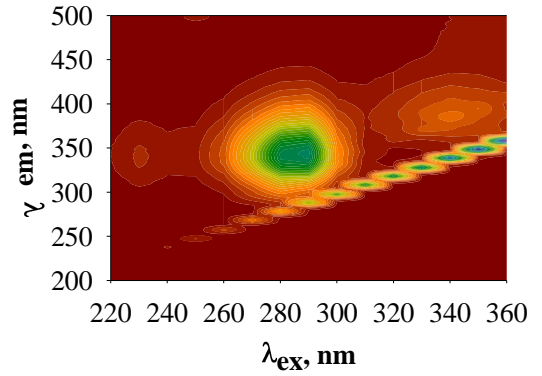
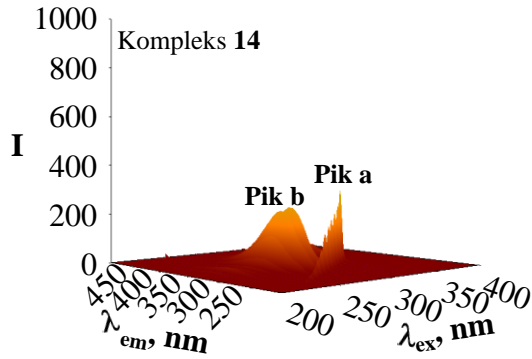
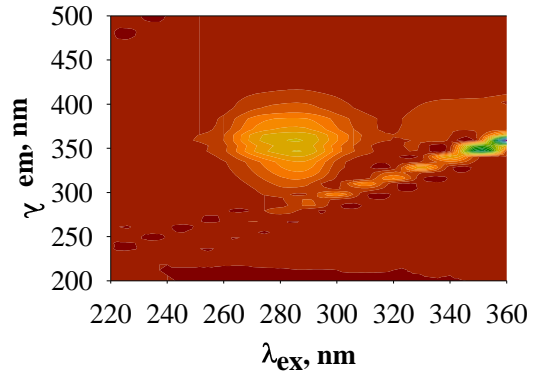
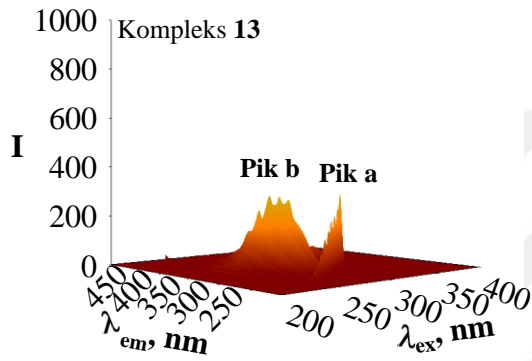
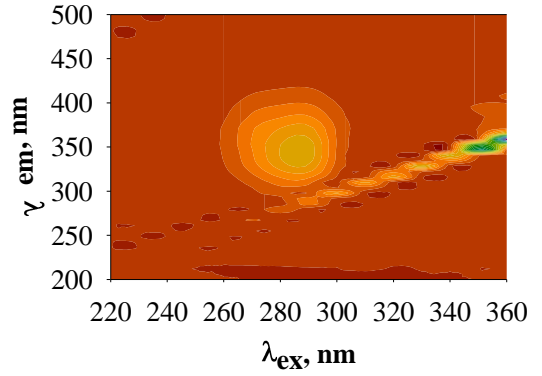
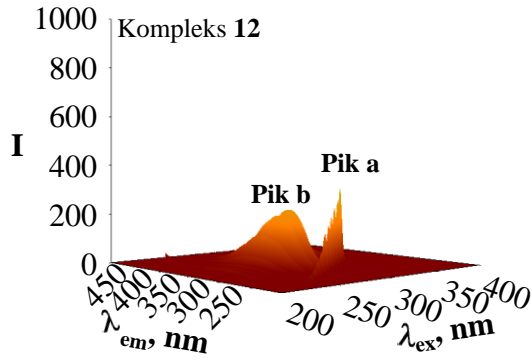


Şekil 4.131. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 9: $[\text{Cu}(\text{py-phen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})]1.5\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 10: $[\text{Cu}(\text{dmphen})(\text{gly})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$

Kompleks 11: $[\text{Pd}(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_2$

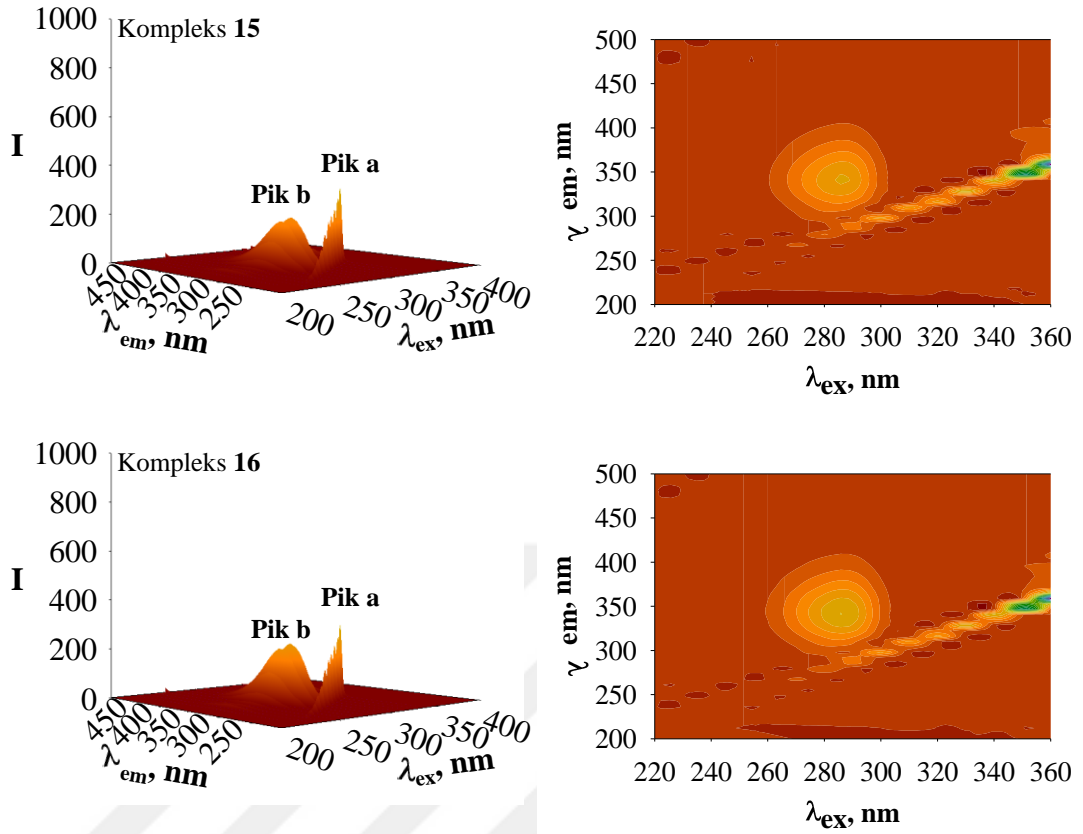


Şekil 4.132. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler

Kompleks 12: $[\text{Pd}(5\text{-mphen})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Kompleks 13: $[\text{Pd}(\text{tmpphen})_2](\text{NO}_3)_2$

Kompleks 14: $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tyr})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Şekil 4.133. BSA çözeltisine artan miktarlarda kompleksler eklendiğinde floresans spektrumlarındaki değişimler
 Kompleks 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃
 Kompleks 16: [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O

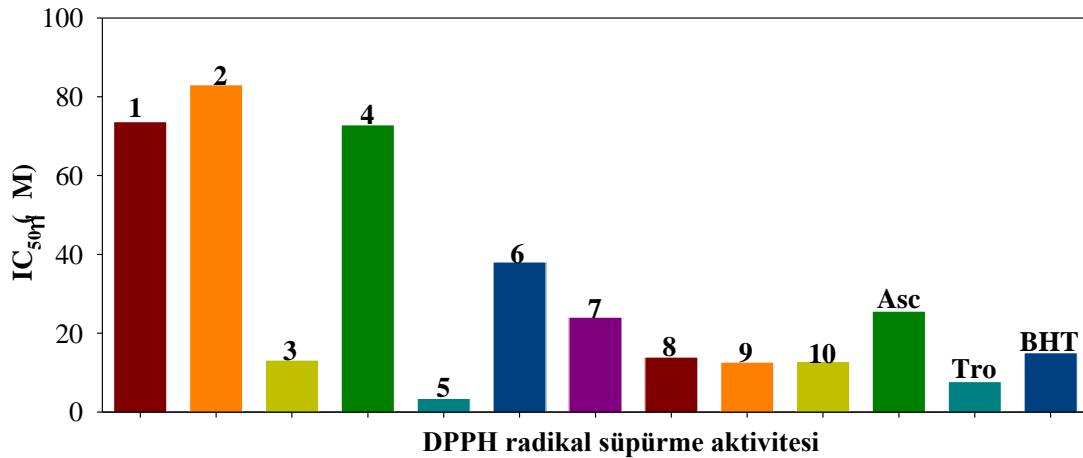
4.6. Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin DPPH Radikal Süpürme ve H₂O₂ Radikali Yakalama Aktiviteleri

Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri ve standart antioksidanlar için elde edilen DPPH radikali süpürme ve H₂O₂ radikali yakalama aktivitelerinin IC₅₀ değerleri Şekil 4.134 ve Şekil 4.135'te verildi. Komplekslerin % DPPH radikali süpürme inhibisyon değerleri Bölüm 3.8.1'de anlatılan % DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi= $(1-(A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}})) \cdot 100$ eşitliği kullanılarak, % H₂O₂ radikali yakalama aktiviteleri ise Bölüm 3.8.2'de anlatılan % H₂O₂ radikali yakalama aktivitesi= $(1-(A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}})) \cdot 100$ eşitliği kullanılarak hesaplandı (Çizelge 4.40).

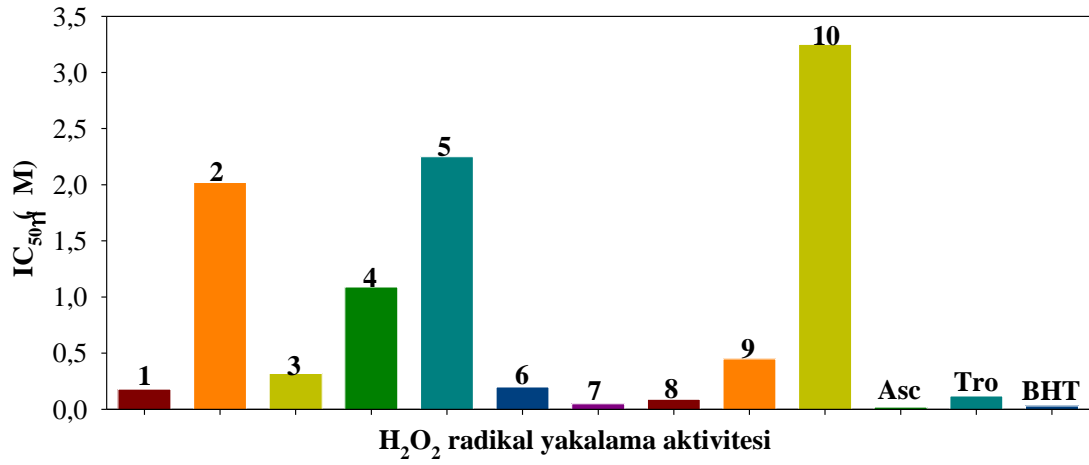
İkili ve karışık ligantlı Cu(II) komplekslerinin DPPH radikali süpürme aktivitelerinden elde edilen sonuçlara göre, komplekslerin antioksidan aktiviteleri standart olarak

kullanılan askorbik asit ve BHT ile karşılaştırıldığında, kompleksler içinde en yüksek aktiviteye sahip olanlar karışık ligant kompleksleri **3**, **5**, **8**, **9** ve **10**'dur. Trolox ile karşılaştırıldığında ise, kompleks **5**'in yüksek DPPH radikal süpürme aktiviteye sahip olduğu görüldü. Tek başına fenantrolin türevleri ve Pd(II) komplekslerinin (**11-16**) DPPH radikal süpürme aktivitesi göstermediği belirlendi (IC₅₀ cinsinden). Cu(II) komplekslerinin H₂O₂ radikali yakalama aktivitelerinden standart olarak kullanılan askorbik asit ve BHT ile karşılaştırıldığında, kompleksler arasından sadece kompleks **7**'nin bu standartlara yakın aktivite gösterdiği belirlendi. Trolox ile karşılaştırıldığında ise, kompleks **7** ve **8**'in yüksek H₂O₂ radikali yakalama aktiviteye sahip olduğu bulundu. İkili ve karışık ligantlı Pd(II) komplekslerinin ise (**11-16**) H₂O₂ radikali yakalama aktivitesi göstermediği gözlemlendi (IC₅₀ cinsinden).

Cu(II) komplekslerinin antioksidan aktivite gösterebilmelerinin iki nedeni olabilir. Birinci, Cu(II) karışık ligant komplekslerinde yer alan aminoasitlerin amino grubundaki NH₂ protonlarının DPPH radikali ile DPPH-H oluşumuna neden olarak antioksidan aktivite gösterbilmesidir. İkinci neden ise, Cu(II) komplekslerinin d orbitallerinde (d⁹) yer alan tek elektronunun, π asit ligandının (fenantrolin türevleri) boş π simetrikli orbitallerine geçerek elektron verici olarak davranmasıdır (Jayakumar ve ark. 2017). Ortamdaki DPPH radikali Cu(II) kompleksinden elektron aldığı zaman, oksidasyonun gerçekleşebileceği zincir reaksiyonu kırılarak DPPH radikalının DPPH-H'a dönüşümü sağlandığı sonucuna varıldı.



Şekil 4.134. Cu(II) (1-10) komplekslerinin DPPH radikal süpürme aktiviteleri



Şekil 4.135. Cu(II) (1-10) komplekslerinin H₂O₂ radikali yakalama aktiviteleri

Çizelge 4.40. Cu(II) kompleksleri ve standart antioksidanlar için elde edilen DPPH radikali süpürme ve H₂O₂ radikali yakalama aktivitelerinin IC₅₀ değerleri

Kompleksler	IC ₅₀ (µM)	
	DPPH	H ₂ O ₂
Kompleks 1	73,69 ± 0,04	0,18 ± 0,02
Kompleks 2	83,06 ± 0,03	2,02 ± 0,03
Kompleks 3	13,19 ± 0,01	0,32 ± 0,04
Kompleks 4	72,89 ± 0,02	1,09 ± 0,06
Kompleks 5	3,44 ± 0,02	2,25 ± 0,02
Kompleks 6	38,08 ± 0,06	0,20 ± 0,01
Kompleks 7	24,06 ± 0,04	0,05 ± 0,02
Kompleks 8	13,97 ± 0,03	0,09 ± 0,03
Kompleks 9	12,69 ± 0,04	0,45 ± 0,03
Kompleks 10	12,84 ± 0,02	3,25 ± 0,01
Askorbik asit	25,6 ± 0,02	0,02 ± 0,04
Troloks	7,73 ± 0,01	0,12 ± 0,02
BHT	15,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01

1: [Cu(4-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
2: [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
3: [Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O
4: [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃
5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄

6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O
7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O
8: [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O
9: [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O
10: [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)]

4.7. Cu(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Antikanser Aktiviteleri

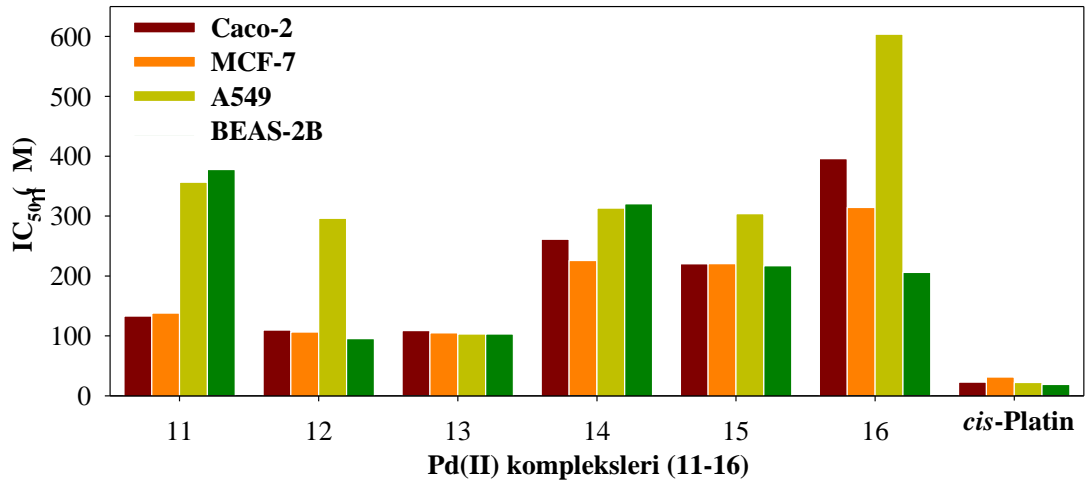
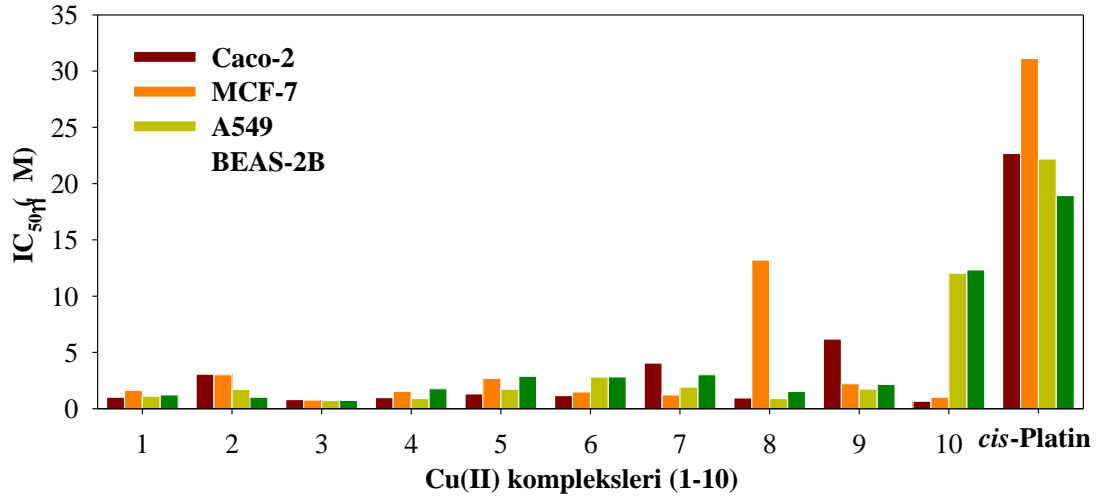
Sentezlenen komplekslerin sitotoksosite ölçümleri, A549 (İnsan akciğer kanseri hücre hattı), Caco-2 (insan kolorektal kanser hücre hattı), MCF-7 (insan meme kanser hücre hattı) ve BEAS-2B (insan bronş epitelyum hücre hattı)'de XTT testi ile yapıldı. Komplekslerin kanserli hücrelere karşı etkili olup olmadığını gösteren sitotoksisiteleri IC₅₀ değerleri ile Çizelge 4.41'de verildi. Ayrıca, komplekslerden elde edilen sonuçlar ile kıyaslama yapmak için kanserli hücrelerde etkili olan *cis*-platinin sitotoksiste değeri ile birlikte Şekil 4.136'da gösterildi.

İkili ve karışık ligantlı Cu(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri, 0,6 µM-13,3 µM derişim aralığında bulundu. IC₅₀ değerlerinin küçük derişimlerde olması, Cu(II) komplekslerinin çok küçük miktarının kanser hücrelerinin yarısını bloke ettiğini gösterdi. Elde edilen sitotoksiste sonuçları değerlendirildiğinde, Cu(II) komplekslerinin bilinen antikanser ilaç olan *cis*-platin ve sağlıklı BEAS-2B hücre hattı ile karşılaştırıldığında daha etkin oldukları gözlemlendi (Çizelge 4.41). Kompleks **1**, **5**, **6** ve **10**'un Caco-2 kanser hücre hattında, kompleks **7**'nin MCF-7 kanser hücre hattında, kompleks **2**, **3**, **4**, **8** ve **9**'un ise A549 kanser hücre hattında en iyi sitotoksik etki gösterdiği görüldü. Kompleksler kendi arasında değerlendirildiğinde kompleks **3**'ün seçilen bütün hücre hatlarında en düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu bulundu. Metal komplekslerinin sitotoksitesi spesifik moleküler faktörlerle, örneğin DNA yada proteinler ile olan etkileşim ya da bunların hücre zarlarındaki çift lipit tabakasından geçme kabiliyeti ile ilişkilidir (Rajendiran ve ark. 2007, Aguirre ve ark. 2009). Katyonik komplekslerin hücre zarından geçişi diğer komplekslere göre daha kolay gerçekleşir ve bu nedenle etkin sitotoksisteye sahip olurlar (Ganeshpandian ve ark. 2014). İkili ve karışık ligantlı Cu(II) kompleksleri değerlendirildiğinde, 1,10-fenantrolin yapısında farklı sayıda metil grubu taşıyan ligandları içeren komplekslerin (kompleks **1**, **2**, **3**, **5**, **6**, **7** ve **10**) 1,10-fenantrolin yapısında pirazin halkası içeren komplekslere (kompleks **4**, **8** ve **9**) göre daha iyi sitotoksik etkilerinin olduğu görüldü. Bu durum, daha önceki çalışmalarda da rastlandığı gibi, metil grubu içeren fenantrolinlerin oluşturduğu metal komplekslerinin hidrofobikliği ile sitotoksiste düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Aguirre ve ark. 2009). Fosfolipit yapısındaki hücre zarından, yapısında hidrofobik

gruplar yer alan ligandlar ya da metal komplekslerinin geçişi daha kolaydır. Bunun nedeni, hidrofobik grupların hücre zarından geçişi kolaylaştırmasıdır.

Sentezlenen ikili ve karışık ligantlı Pd(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri, 95 µM-605 µM derişim aralığında bulundu. İkili ve karışık ligantlı Pd(II) komplekslerinin sitotoksosite sonuçları bilinen antikanser ilaç olan *cis*-platin ile karşılaştırıldığında, komplekslerin *cis*-platine göre daha az etkin sitotoksosite aktivite gösterdiği bulundu (Çizelge 4.41). Kompleks **11** ve **15**'in Caco-2 kanser hücre hattında, kompleks **12**, **14** ve **16**'nın MCF-7 kanser hücre hattında, kompleks **13**'ün ise A549 kanser hücre hattında yüksek kompleks derişimlerinde sitotoksik etki gösterdiği bulundu.

İkili ve karışık ligantlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin sitotoksisiteleri karşılaştırıldığında, Cu(II) kompleksleri düşük IC₅₀ değerleri ile Pd(II) komplekslerine göre daha iyi sitotoksik aktivite gösterdi (Şekil 4.136).

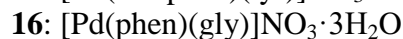
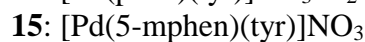
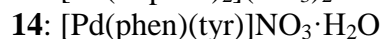
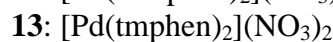
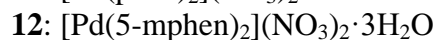
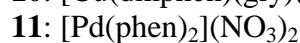
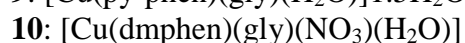
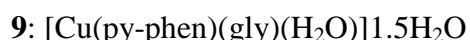
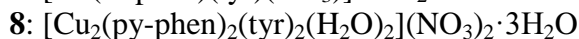
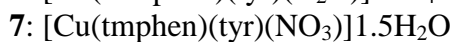
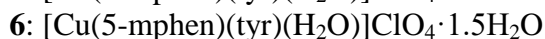
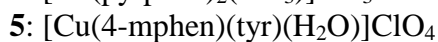
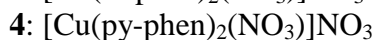
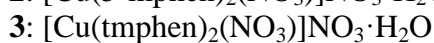
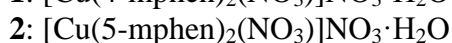
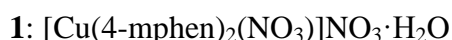


Şekil 4.136. Sentezlenen Cu(II) (1-10) ve Pd(II) (11-16) komplekslerinin IC₅₀ değerlerinin grafiksel gösterimi

- | | |
|---|---|
| 1: [Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 9: [Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O |
| 2: [Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 10: [Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)] |
| 3: [Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O | 11: [Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂ |
| 4: [Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ | 12: [Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O |
| 5: [Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ | 13: [Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂ |
| 6: [Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O | 14: [Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O |
| 7: [Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O | 15: [Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃ |
| 8: [Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O | 16: [Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O |

Çizelge 4.41. Sentezlenen ikili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin ve *cis*-Platinin IC₅₀ değerleri

Kompleksler	IC ₅₀ (µM)			
	Caco-2	MCF-7	A549	BEAS-2B
Kompleks 1	1,02 ± 0,02	1,63 ± 0,05	1,10 ± 0,22	1,22 ± 0,03
Kompleks 2	3,06 ± 0,01	3,02 ± 0,01	1,71 ± 0,02	1,01 ± 0,03
Kompleks 3	0,81 ± 0,02	0,77 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,74 ± 0,01
Kompleks 4	0,99 ± 0,05	1,54 ± 0,01	0,90 ± 0,01	1,77 ± 0,05
Kompleks 5	1,31 ± 0,11	2,69 ± 0,21	1,73 ± 0,19	2,88 ± 0,30
Kompleks 6	1,16 ± 0,20	1,49 ± 0,33	2,81 ± 0,24	2,83 ± 0,25
Kompleks 7	4,06 ± 0,04	1,22 ± 0,01	1,92 ± 0,12	3,01 ± 0,04
Kompleks 8	0,95 ± 0,04	13,21 ± 0,03	0,90 ± 0,02	1,53 ± 0,02
Kompleks 9	6,18 ± 0,05	2,21 ± 0,17	1,74 ± 0,01	2,15 ± 0,04
Kompleks 10	0,66 ± 0,03	1,01 ± 0,01	12,04 ± 0,38	12,33 ± 0,73
Kompleks 11	133,05 ± 0,79	137,93 ± 4,91	356,47 ± 3,74	377,74 ± 6,26
Kompleks 12	109,70 ± 3,83	106,28 ± 3,98	296,31 ± 6,29	95,32 ± 0,68
Kompleks 13	108,84 ± 4,59	104,95 ± 1,72	102,95 ± 0,55	103,14 ± 0,07
Kompleks 14	261,36 ± 2,97	225,67 ± 8,35	313,32 ± 5,94	320,42 ± 9,21
Kompleks 15	220,35 ± 1,04	220,57 ± 2,08	303,99 ± 2,64	216,95 ± 7,21
Kompleks 16	395,75 ± 3,59	314,41 ± 3,49	603,53 ± 12,65	206,02 ± 0,34
<i>cis</i> -Platin	22,68 ± 2,27	31,12 ± 3,23	22,19 ± 0,41	18,94 ± 0,88



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez kapsamında, Cu(II) ve Pd(II) iyonlarının fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu kompleksler ile ilgili olarak; sulu çözelti çalışmaları, sentez çalışmaları ve biyolojik aktivite çalışmaları yapıldı.

Sulu çözelti çalışmaları: Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitlerden glisin ve tirozin ile oluşturduğu ikili ve karışık ligant komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için ilk olarak ligantların protonlanma sabitleri belirlendi. Çalışmada seçilen bütün ligantların protonlanma sabitleri; 25°C, 0,1 M KCl ve 0,1 M KNO₃ iyonik ortamlarında, potansiyometrik titrasyon yöntemi ile elde edilen verilerin BEST bilgisayar programına uygulanması ile belirlendi. Fenantrolin türevlerinin protonlanma sabiti değerlerinin tmphen > dmphen > 4-mphen > 5-mphen sırasında değiştiği bulundu. Fenantrolin türevlerinin yapısında elektron salıcı metil gruplarının olması, onun bazlılığını artırır ve protonun daha iyi bağlamasını sağlar. Tmphen ligandının en yüksek protonlanma sabiti değerine sahip olmasının nedeni 3,4,7,8-pozisyonlarında dört metil grubu içermesidir. Amino asitlerin protonlanma sabiti değerleri gly > tyr sırasında bulundu. Gly ligandının en yüksek protonlanma sabiti değerine sahip olmasının nedeni ise, tyr ligandının yapısında bulunun elektron çekici aromatik halkanın olmasıdır.

Cu(II) iyonunun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile (1:1) mol oranında oluşturduğu ikili komplekslerin ve (1:1) mol oranında oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerini belirlemek için 0,1 M KCl iyonik ortamında, 25°C'de ayarlı KOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyonları yapıldı. İkili komplekslerin kararlılık sabiti değerlerinin fenantrolin türevlerine göre, [Cu(tmphen)]²⁺ > [Cu(dmphen)]²⁺ > [Cu(4-mphen)]²⁺ > [Cu(5-mphen)]²⁺ sırasında değiştiği, amino asitlere göre ise [Cu(gly)]⁺ > [Cu(tyr)]⁺ sırasında değiştiği bulundu. Karışık ligant komplekslerinin kararlılık sabiti sırası [Cu(tmphen)(gly)]⁺ > [Cu(tmphen)(tyr)]⁺ > [Cu(dmphen)(gly)]⁺ > [Cu(dmphen)(tyr)]⁺ > [Cu(4-mphen)(gly)]⁺ > [Cu(4-mphen)(tyr)]⁺ > [Cu(5-mphen)(gly)]⁺ > [Cu(5-mphen)(tyr)]⁺ şeklinde bulundu. Karışık ligant

komplekslerinin kararlılık sabitlerinin, ligantların protonlanma sabitleri ve ikili komplekslerinin kararlılık sabitleri sırası ile uyumlu bulundu.

Fenantrolin türevli (1,10-fenantrolin ve metil türevleri) Pd(II) komplekslerine glisin ve tirozinin katılımı ile oluşan Pd(II) karışık ligand komplekslerinin oluşum tepkimelerini araştırmak ve basamak kararlılık (oluşum) sabitlerini hesaplayabilmek için, fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) kompleksleri, $[PdACl_2]$, sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, 1H NMR ve ^{13}C NMR teknikleri ile aydınlatıldı. Fenantrolin türevli ve kloro ligandlı Pd(II) komplekslerinden sulu çözeltide akua kompleksleri, $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$, elde edildi. Fenantrolin türevli Pd(II) akua komplekslerinin, $[PdA(H_2O)_2]^{2+}$, asitlik sabitleri potansiyometrik yöntem ile ayarlı 0,1 M KOH çözeltisi ile 0,1 M KNO_3 iyonik ortamında ve $25^\circ C$ 'de hesaplandı. Fenantrolin türevli akua komplekslerinin asitlik sabitleri sırasının $[Pd(tmphen)(H_2O)_2]^{2+} > [Pd(dmphen)(H_2O)_2]^{2+} > [Pd(4-mphen)(H_2O)_2]^{2+} > [Pd(phen)(H_2O)_2]^{2+} > [Pd(5-mphen)(H_2O)_2]^{2+}$ sırasında değiştiği bulundu.

Fenantrolin türevli Pd(II) tirozinat ve glisinat karışık ligant komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabitleri aynı deneysel koşullarda yapıldı. Karışık ligant komplekslerinin basamak kararlılık (oluşum) sabiti sırasının fenantrolin türevlerine göre $[Pd(tmphen)(aa)]^+ > [Pd(dmphen)(aa)]^+ > [Pd(4-mphen)(aa)]^+ > [Pd(phen)(aa)]^+ > [Pd(5-mphen)(aa)]^+$ şeklinde değiştiği, amino asitlere göre ise $[Pd(A)(gly)]^+ > [Pd(A)(tyr)]^+$ sırasında değiştiği bulundu.

Sentez çalışmaları: Bu çalışmada, fenantrolin türevleri {(4-metil-1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin, pyrazino[2,3-f][1,10]fenantrolin} ve amino asitleri (tyr ve gly) içeren on altı adet yeni ikili ve karışık ligandlı Cu(II) (**1-10**) ve Pd(II) (**11-16**) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen Cu(II) (**1-10**) komplekslerinin yapıları elementel analiz, FT-IR, ESI-MS, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen Pd(II) (**11-16**) komplekslerinin yapıları ise elementel analiz, FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, elektronik absorpsiyon spektroskopisi ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı. $[Cu(4-mphen)_2(NO_3)]NO_3 \cdot H_2O$ (**1**),

[Cu(tmphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**3**) ve [Cu(py-phen)₂(NO₃)]NO₃ (**4**) komplekslerinde merkez Cu(II) iyonunun geometrisinin bozulmuş trigonal bipiramidal ile cis-bozulmuş oktahedral koordinasyon geometrileri arasında olduğu; [Cu(4-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄ (**5**) ve [Cu(5-mphen)(tyr)(H₂O)]ClO₄·1.5H₂O (**6**) komplekslerinde merkez Cu(II) iyonunun geometrisinin kare piramit olduğu; [Cu(tmphen)(tyr)(NO₃)]1.5H₂O (**7**) ve [Cu₂(py-phen)₂(tyr)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·3H₂O (**8**) komplekslerinde merkez Cu(II) iyonunun geometrisinin bozulmuş kare piramit olduğu; [Cu(py-phen)(gly)(H₂O)]1.5H₂O (**9**) ve [Cu(dmphen)(gly)(NO₃)(H₂O)] (**10**) komplekslerinde merkez Cu(II) iyonunun geometrisinin bozulmuş oktahedral olduğu; [Pd(phen)₂](NO₃)₂ (**11**) ve [Pd(phen)(tyr)]NO₃·H₂O (**14**) komplekslerinde ise merkez Pd(II) iyonunun geometrisinin ise bozulmuş tetrahedral geometri olduğu bulundu. Uygun tek kristali elde edilemeyen ikili Cu(II) kompleksinin (**2**) yapısı elementel analiz, FT-IR, ESI-MS ve elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemleri ile [Cu(5-mphen)₂(NO₃)]NO₃·H₂O (**2**) olarak önerildi. Uygun tek kristali elde edilemeyen ikili (**12** ve **13**) ve karışık ligandlı (**15** ve **16**) Pd(II) komplekslerinin yapıları ise elementel analiz, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elektronik absorpsiyon spektroskopisi yöntemleri ile araştırıldı ve yapıları [Pd(5-mphen)₂](NO₃)₂·3H₂O (**12**), [Pd(tmphen)₂](NO₃)₂ (**13**), [Pd(5-mphen)(tyr)]NO₃ (**15**) ve [Pd(phen)(gly)]NO₃·3H₂O (**16**) şeklinde önerildi.

Biyolojik aktivite çalışmaları: İkili ve karışık ligandlı Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin CT-DNA ile etkileşimleri, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisi, termal denatürasyon ve agaroz jel elektroforez yöntemleri ile araştırıldı. Cu(II) komplekslerinin CT-DNA'ya bağlanma modunun interkalasyon, Pd(II) komplekslerinin CT-DNA'ya bağlanma modunun ise DNA yapısında yer alan minor oluktan olduğu belirlendi. İkili ve karışık ligandlı Cu(II) komplekslerin pUC19 plazmid DNA bölme aktiviteleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile farklı inkübasyon sürelerinde, hidrolitik ve oksidatif olarak araştırıldı. H₂O₂ varlığında, komplekslerin düşük derişimlerde hidroksil radikali oluşturarak oksidatif pUC19 plazmid DNA bölme aktivitesi gösterdiği bulundu. Radikal tutucu olarak farklı derişimlerde DMSO kullanılarak deneyler tekrarlandı ve oksidatif hasarın DMSO tarafından engellendiği bulundu. Pd(II) komplekslerinin de DNA bölme aktiviteleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile araştırıldı. Pd(II) komplekslerin, herhangi bir dış etken madde (UV ışığı,

H₂O₂, askorbik asit, vb.) ilave edilmeden küçük kompleks derişimlerinde etkin pUC19 plazmid DNA bölme aktivitesine sahip olduğu bulundu.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimleri, elektronik absorpsiyon ve floresans spektroskopisi (floresans rezonans enerji transfer (FRET), senkronize floresans, üç boyutlu (3D) ve iki (2D) boyutlu floresans) yöntemleri ile araştırıldı. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin BSA ile etkileşimlerinin statik sönümlenme mekanizması ile gerçekleştiği, bu komplekslerin BSA ile etkileşimlerinde hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra H-bağının da etkin rol aldığı sonucuna varıldı.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin DPPH radikal süpürme ve H₂O₂ radikal yakalama aktiviteleri standart olarak kullanılan askorbik asit, trolox ve BHT ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Cu(II) komplekslerinin düşük derişimlerde hem DPPH radikal süpürme hem de H₂O₂ radikal yakalama aktivitesi gösterdiği bulundu. Pd(II) komplekslerinin ise DPPH radikal süpürme ve H₂O₂ radikal yakalama aktivitesi göstermediği bulundu.

Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin sitotoksiteleri A549, MCF-7, Caco-2 kanser hücre hatları ve BEAS-2B sağlıklı hücre hattında *cis*-Platin ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı. İkili ve karışık ligandlı Cu(II) komplekslerinin oldukça küçük derişimlerdeki IC₅₀ değerleri ile *cis*-Platinden daha iyi sitotoksik aktivite gösterdikleri belirlendi. İkili ve karışık ligandlı Pd(II) komplekslerinin ise IC₅₀ değerleri oldukça yüksek derişimlerde gözlemlendi. Pd(II) komplekslerinin sitotoksiteleri *cis*-Platin ile karşılaştırıldığında, Pd(II) komplekslerinin *cis*-Platinden daha düşük sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görüldü. Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin XTT testi sonucu elde edilen sitotoksik aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ise, Cu(II) komplekslerinin Pd(II) komplekslerine göre çok daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bulundu.

Sonuç olarak, bu doktora tez çalışmasında, **Cu(II) kompleksleri yüksek antioksidan aktivite gösterirken**, Pd(II) kompleksleri hiç antioksidan aktivite göstermedi. Cu(II) iyonunun redoks aktif bir metal iyonu olması sebebiyle Cu(II) komplekslerinde merkez

metal iyonunun d orbitalinde yer alan tek elektronunu, kompleksin yapısında yeralan ve π asit ligandı olarak bilinen fenantrolin türevlerinin boş π^* orbitallerine vererek elektron verici olarak davrandığı düşünöldü. **Tirozin ligandı içeren Cu(II) karışık ligand kompleksleri de, yüksek antioksidan aktivite** gösterdi. Cu(II) karışık ligant komplekslerinde yer alan tirozin ligandındaki –OH protonunun ve amino asitlerin yapısında yer alan –NH₂ protonlarının da antioksan aktiviteye katkı yaptığı düşünöldü.

Ayrıca bu doktora tez çalışmasında, **Cu(II) komplekslerinin antikanser aktivitelerinin**, Pd(II) kompleksleri ve *cis*-Platinden daha yüksek olduğu bulundu. Redoks aktif olan Cu(II) komplekslerinin hücre içinde redoks tepkimelerine girdiği, Pd(II) komplekslerinin redoks aktif olmamasından dolayı hücre içinde redoks tepkimelerine girmediğini düşünöldü. **3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin(tmphen) içeren Cu(II) komplekslerinin** düşük IC₅₀ değerleri ile en yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu bulundu. Tmphen ligandında yüksek hidrofobisiteye sahip metil gruplarının olması komplekslerin hücre zarından geçişini kolaylaştırdığı düşünöldü.

KAYNAKLAR

Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., Rijn, J. 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. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1349-1356.

Aguirre, J. D., Angeles-Boza, A. M., Chouai, A., Turro, C., Pellois, J.-P., Dunbar, K. R. 2009. Anticancer Activity of Heteroleptic Diimine Complexes of Dirhodium: A Study of Intercalating Properties, Hydrophobicity and *in cellulose* Activity. *Dalton Transactions*, 10806-10812.

Ahluwalia, V. K., Madhu Ch. 2008. Medicinal Chemistry. Ane Books, India, 239 pp.

Ajloo, D., Moghadam, M. E., Ghadimi, K., Ghadamgahi, M., Saboury, A. A., Divsalar, A., Mohammadi, M. S., Yousefi, K. 2015. Synthesis, characterization, spectroscopy, cytotoxic activity and molecular dynamic study on the interaction of three palladium complexes of phenanthroline and glycine derivatives with calf thymus DNA. *Inorganica Chimica Acta*, 430: 144-160.

Akerman B., Cole K. D. 2002. Electrophoretic capture of circular DNA in gels. *Electrophoresis*, 23: 2549-2561.

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.

Aljahdali, M. S., Abdelkarim, A. T., El-Sherif, A. A., Ahmed, M. M. 2014. Synthesis, characterization, equilibrium studies, and biological activity of complexes involving copper(II), 2-aminomethylthiophenyl-4-bromosalicylaldehyde Schiff base, and selected amino acids. *Journal of Coordination Chemistry*, 67 (5) 870-890.

Altun, Y., Köseoğlu, F. 2005. Stability of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Binary and Ternary Complexes of Histidine, Histamine and Glycine in Aqueous Solution. *Journal of Solution Chemistry*, 34 (2): 213-230.

Ammar, R. A. Alarfaj, N. A. El-Tohamy, M. F. 2012. Potentiometric Study of 1,2-Diphenylethylenediamine Palladium(II) Complex with Some Selected Amino Acids. *International Journal of Electrochemical Sciences*, 7: 1512-1521.

Anderegg, G. 1963. Pyridinderivate als Komplexbildner V. Die Metallkomplexe von 1,10-Phenanthrolin und α,α' -Dipyridyl. *Helvetica Chimica Acta*, 46(6): 2397-2410.

Anderegg, G., Wanner, H. 1986. Pyridine derivatives as complexing agents. XIII. The stability of the palladium(II) complexes with pyridine, 2,2'-bipyridyl, and 1,10-phenanthroline. *Inorganica Chimica Acta*, 113: 101-108.

Arnott, S. 2006. Historical article: DNA polymorphism and the early history of the double helix. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 31(6):349-354.

Avendano, C., Menendez, J. C. 2008. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Elsevier, 1-7 pp.

Aydın, R. 1997. Bazı İtiryum(III) Koordinasyon İyon ve Bileşiklerinin Sulu Çözeltideki Kararlılıkları. *Doktora Tezi*, UÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Bursa.

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

Balasubramanian, S., Hurley, L. H. and Neidle, S. 2011. Targeting G-quadruplexes in gene promoters: a novel anticancer strategy?. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(4): 261-275.

Balboa, S., Carballo, R., Castiñeiras, A., González-Pérez, J. M., Niclós-Gutiérrez, J. 2013. Structural features of palladium(II) complexes with α -hydroxycarboxylate and aromatic α,α' -diimine ligands. *Polyhedron*, 50: 512-523.

Banks, C.V., Bystroff, R.I. 1959. Stability orders in transition metal-1,10-phenanthroline complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 81(23): 6153-6158.

Bastug, A. S., Goz, S. E., Talman, Y., Gokturk, S., Asil, E., Caliskan, E. 2011. Formation constants and coordination thermodynamics for binary complexes of Cu(II) and some α -amino acids in aqueous solution. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(2): 281-292.

Bates, L. S., Waldren, R. P., Teare, I. D. 1973. Rapid determination of free proline for water-stress studies. *Plant and Soil*, 39(1): 205-207.

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

Behrens, P. Q., Spiekerman, A. M., Brown, J. R. 1975. Structure of Human Serum Albumin. *Federation Proceedings*, 34: 591.

Blois, M. S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181: 1199-1200.

Bolattin, M. B., Nandibewoor, S. T., Chimatadar, S. A. 2016. Biomolecular Interaction Study of Hydralazine With Bovine Serum Albumin and Effect of β -Cyclodextrin on Binding by Fluorescence, 3D, Synchronous, CD, and Raman Spectroscopic Methods. *Journal of Molecular Recognition*, 29: 308-317.

Brandt, W.W., Gullstrom, D.K. 1952. Studies on some ferrous complexes of substituted 1,10-phenanthrolines. *Journal of the American Chemical Society*, 74(14):

3532–3535.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. 1995. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *Food Science and Technology*, 28(1): 25-30.

Branum, M. E., Tipton, A. K., Zhu, S., Jr L, Q. 2001. Double-Strand Hydrolysis of Plasmid DNA by Dicerium Complexes at 37°C. *Journal of American Chemical Society*, 123(9): 1898-1904.

Bravo-Gómez, M. E., Dávila-Manzanilla, S., Flood-Garibay, J., Muciño-Hernández, M. Á., Mendoza, Á., García-Ramos, J. C., Moreno-Esparza, Ruiz-Azuara, L. 2012. Secondary Ligand Effects on the Cytotoxicity of Several Casiopeína's Group II Compounds. *Journal of Mexican Chemical Society*, 56(1): 85-92.

Brested, J. H. 1930. The Edwin Smith surgical papyrus. Translated for The New York Historical Society, University of Chicago Press, Chicago, 214 pp.

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

Broussard, J. A., Rappaz, B., Webb, D. J., Brown, C. M. 2013. Fluorescence resonance energy transfer microscopy as demonstrated by measuring the activation of the serine/threonine kinase akt. *Nature Protocols*, 8: 265-281.

Brown, J. R. 1975. Structure of Bovine Serum Albumin. *Federation Proceedings*, 34: 591.

Brown, J. R. 1976. Structural origins of mammalian albumin. *Federation Proceedings*, 35: 2141-2144.

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.

Carter, D. C., He, X. M., Munson, S. H., Twigg, P. D., Gernert, K. M., Broom, M. B., Miller, T. Y. 1989. Three-Dimensional Structure of Human Serum Albumin. *Science*, 244: 1195-1198.

Carter, D. C., Ho, J. X. 1994. Structure of Serum Albumin. *Advances in Protein Chemistry*, 45: 153-203.

Castineiras, A., Balboa, S., Carballo, R., Gonzalez-Perez, J. M., Niclos-Gutierrez, J. 2007. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, 633:717-723.

Chambers, T., Chambers, J. C., Symonds, J. E., Darby, J. A. 1986. The Effect of Human Calcitonin on the Cytoplasmic Spreading of Rat Osteoclasts. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 63(5):1080-1085.

Charton, M. 1966. Substituent Effects in 1,10-Phenanthrolines. I. Equilibria. *Journal of Organic Chemistry*, 31 (11): 3739-3745.

Cheng, X. X., Lui, Y., Zhou, B., Xiao, X. H., Liu, Y. 2009. Probing the binding sites and the effect of berbamine on the structure of bovine serum albumin. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 72: 922-928.

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.

Chin, J., Banaszezyk, M., Jubian, V., Zou, X. 1989. Cobalt(III) complex-promoted hydrolysis of phosphate diesters: comparison in reactivity of rigid cis-diaquo(tetraaza)cobalt(III) complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 111: 186-190.

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, 540-551.

Collier, W. A., Krauss, F. 1931. Zur experimentellen Therapie der Tumoren III. Mitteilung die Wirksamkeit verschiedener Schwermetallverbindungen auf den experimentellen Mausekrebs. *Krebsforsch*, 34(3): 526-537.

Correia, I., Marcão, S., Koci, K., Tomaz, I., Adão, P., Kiss, T., Jakusch, T., Aveçilla, F., Pessoa, J.C. 2011. Vanadium(IV) and -(V) complexes of reduced schiff bases derived from aromatic *o*-hydroxyaldehydes and tyrosine derivatives. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 5: 694-708.

Cory, M., McKee, D. D., Kagan, J., Henry, D. W., Miller, J. A. 1985. Design, synthesis, and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenyl ether chains connecting phenanthridine. *Journal of the American Chemical Society*, 107: 2528-2536.

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

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

Cotton, F. A., Wilkinson, G., Murillo, C. A., Bochmann M. 1999. *Advanced Inorganic Chemistry*, Wiley, 6th edition, New York, 1355-1356.

Cowan, J. A. 2001. Chemical nucleases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(6): 634-642.

Cui, F., Cui, Y., Luo, H., Yao, X., Fan, J., Lu, Y. 2006. The interaction between N-n-undecyl-N'-(sodium p-aminobenzenesulfonate) thiourea and serum albumin studied using various spectroscopies and the molecular modeling method. *Biopolymers*, 83(2): 170-81.

Daintith, J., Gjertsen, D. 1999. A dictionary of scientists. Oxford University Press, Oxford, New York, 148 pp.

Darabi, F., Hadadzadeh, H., Simpson, J., Shahpiri, Azar A. 2016. A water-soluble Pd(II) complex with a terpyridine ligand: experimental and molecular modeling studies of the interaction with DNA and BSA; and in vitro cytotoxicity investigations against five human cancer cell lines. *New Journal of Chemistry*, 40: 9081-9097.

Dekkers, J. C., Lorenz, J. P., Doornen, V., Kemper, H. C. G. 1996. The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in the Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Medicine*, 21(3): 213-238.

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.

Dhar, S., Senapati, D., Reddy, P. A. N., Das, P. K., Chakravarty, A. R. 2003. Metal-assisted red light-induced efficient DNA cleavage by dipyridoquinoxaline-copper(II) complex. *Chemical Communation*, 2452-2453.

Dhara, K., Roy, P., Ratha, J., Manassero, M., Banerjee, P. 2007. Synthesis, crystal structure, magnetic property and DNA cleavage activity of a new terephthalate-bridged tetranuclear copper (II) complex. *Polyhedron*, 26: 4509-4517.

Douglas, H. 2001. Tyrosine. Online Etymology Dictionary. Retrieved 2008-04-20, 457 pp.

Durand, J., Gladialu, S., Erre, G., Zangrando, E., Milani, B. B. 2007. Palladium Chemistry of 2-Ferrocenyl-1,10-phenanthroline Ligand. *Organometallics*, 26(4): 810-818.

Ebrahimabadi, A. H., Ebrahimabadi, E. H., Djafari-Bidgoli, Z., Jookar Kashi, F., Mazoochi, A., Batooli, H. 2010. Composition and antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and extracts of *Stachys inflata* Benth from Iran. *Food Chemistry*, 119: 452-458.

Eckersall, P. D. 2008. Proteins, Proteomics, and the Dysproteinemias. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Elsevier, UK, 117-155 pp.

El-Karim, A. T., El-Sherif, I. R., Hosny, W. M., Alkhadhairi, E. K., Aljahdali, M. S., El-Sherif, A. A. 2017. Potentiometric and Speciation Studies on the Complex Formation Reactions of $[\text{Pd}(2\text{-methylaminomethylpyridine})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ with Some Bio-active Ligands and Displacement Reaction of Coordinated Inosine. *Journal of Solution*

Chemistry, 46: 1024-1047.

El-Sherif, A. A., Shoukry, M. M., van Eldik, R. 2003. Complex-formation reactions and stability constants for mixed-ligand complexes of diaqua(2-picolylamine)palladium(II) with some bio-relevant ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1425-1432.

El-Sherif, A. A. 2006. Mixed-Ligand Complexes of 2-(aminomethyl)benzimidazole palladium(II) with various biologically relevant ligands. *Journal of Solution Chemistry*, 35, 1287-1301.

El-Sherif, A. A., Shoukry, M. M., El-Bahnasawy, R. M., Ahmed, D. M. 2010. Complex formation reactions of palladium(II)-1,3-diaminopropane with various biologically relevant ligands. Kinetics of hydrolysis of glycine methyl ester through complex formation. *Central European Journal of Chemistry*, 8(4): 919-927.

El-Sherif, A. A. 2011. Synthesis and characterization of some potential antitumor palladium(II) complexes of 2-aminomethylbenzimidazole and amino acids. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(12): 2035-2055.

El-Sherif, A. A., Shoukry, M. M., Abd-Elgawad, M. M. A. 2013. Protonation Equilibria of Some Selected α -Amino Acids in DMSO-Water Mixture and Their Cu(II)-Complexes. *Journal of Solution Chemistry*, 42: 412-427.

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.

Fahsel, M. J., Banks, C. V. 1966. Reaction between Hydrogen Ion and 1,10-Phenanthroline. Two Novel Species, HP_2^+ and HP_3^+ . *Journal of the American Chemical Society*, 88(5) 878-884.

Farhangian, H., Moghadam, M. E., Divsalar, A., Rahiminezhad, A. 2017. Anticancer activity of novel amino acid derivative of palladium complex with phendione ligand against of human colon cancer cell line. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 22:1055-1064.

Farrer, N. J., Salassa, L., Sadler, P. J. 2009. Photoactivated chemotherapy (PACT): the potential of excited-state d-block metals in medicine. *Dalton Transactions*, 10690-10701.

Fekl, U., Goldberg, K. I. 2003. Homogeneous hydrocarbon CH bond activation and functionalization with platinum. *Advance Inorganic Chemistry*, 54: 259-320.

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 dehydrate. *Journal of the Chemical Society*,

Dalton Transactions, 141-149.

Foster, J. F. 1960. The Plasma Protein. Academic Press, New York, 179-233 pp.

Freiser, H. 1968. Some interesting aspects of the extraction of zinc. *Pure and Applied Chemistry*, 20 (1): 77-84.

Gaccioli, F., Franchi-Gazzola, R., Lanfranchi, M., Marchio`, L., Metta, G., Pellinghelli, M. A., Tardito, S., Tegoni, M. 2005. Synthesis, solution equilibria and antiproliferative activity of copper(II) aminomethyltriazole and aminomethylthioxo triazoline complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99: 1573-1584.

Gan, Q., Zhang ,C-L., Wang, B-F., Xiong, Y-H., Fu, Y.-L., Mao, Z-W., Le, X-Y. 2016. Two new mixed copper(II)-dipeptide complexes of *N,N*-donor heterocycle ligands: studies on their non-covalent DNA binding, chemical nuclease, antioxidant and anticancer activities. *RSC Advance*, 6: 35952-35965.

Ganeshpandian, M., Loganathan, R., Suresh, E., Riyasdeen, A., Akbarshad, M. A., Palaniandavar, M. 2014. New ruthenium(II) arene complexes of anthracenylappended diazacycloalkanes: effect of ligand intercalation and hydrophobicity on DNA and protein binding and cleavage and cytotoxicity. *Dalton Transactions*, 43: 1203-1219.

Gao, E-J., Li, H-Y., Liu, Q-T. 2005. Study on crystal structure, stability and the interaction of complex $[Pd(L\text{-tyr})_2] \cdot 0.5H_2O$ with DNA. *Acta Chimica Sinica*, 63(13): 1225-1230.

Geraldine, S. M. J., Takeuchi, S. 2011. Understanding tools and techniques in protein structure prediction. Systems and Computational Biology-Bioinformatics and Computational Modeling, In Tech Publisher, Croatia, 187-212 pp.

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.

Gill, M. R. 2010. DNA-binding ruthenium complexes: cellular imaging and cytotoxicity, The University of Sheffield, Doktora tezi, Kimya Anabilim Dalı, Sheffield. İngiltere.

Guo, M., Lü, W.-J., Li, M.-H., Wang, W. 2008. Study on the binding interaction between carnitine optical isomer and bovine serum albumin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 2140-2148.

Guo, X. J., Sun, X. D., Xu, S. K. 2009. Spectroscopic investigation of the interaction between riboflavin and bovine serum albumin. *Journal of Molecular Structure*, 931: 55-59.

Gutiérrez, A. G., Vázquez-Aguirre, A., García-Ramos, J. C., Flores-Alamo, M., Hernández-Lemus, E., Ruiz-Azuara, L., Mejía, C. 2013. Copper(II) mixed chelate compounds induce apoptosis through reactive oxygen species in neuroblastoma cell line

CHP-212. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 126: 17-25.

Haider, S., Parkinson, G. N., Neidle, S. 2002. Crystal structure of the potassium form of an *Oxytricha nova* G-quadruplex. *Journal of Molecular Biology*, 320: 189-200.

Hamble T. W. 2007. Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. *Dalton Transactions*, 43: 4929-4937.

Haneda, S., Ueba, C., Eda, K., Hayashi, M. 2007. Imidazole and Imidazoline Derivatives as *N*-Donor Ligands for Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 349(6): 833-835.

Harford, C., Sarkar, B. 1997. Amino Terminal Cu(II) and Ni(II) Binding (ATCUN) Motif of Proteins and Peptides: Metal Binding, DNA Cleavage, and Other Properties. *Accounts of Chemical Research*, 30:123-130.

Harris, W. R., Martell, A. E. 1976. Aqueous complexes of Gallium(III). *Inorganic Chemistry*, 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.

Han, X., Mei, P., Liu, Y., Xiao, Q., Jiang, F., Li, R. 2009. Binding interaction of quinclorac with bovine serum albumin: A biophysical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74: 781-787.

Hannon, M. J. 2007. Supramolecular DNA recognition. *Chemical Society Reviews*, 36: 280-295.

Hao, B., Gong, W., Ferguson, T. K., Chan, M. 2002. A New UAG-Encoded Residue in the Structure of a Methanogen Methyltransferase. *Science*, 296(5572):1462-1466.

He, X. M., Carter, D. C. 1992. Atomic Structure and Chemistry of Human Serum Albumin. *Nature*, 358: 209-215.

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.

Hohmann, H., Hellquist, B., van Eldik, R. 1991. Effect of steric hindrance on kinetic and equilibrium data for substitution reactions of diaqua(*N*-substituted Eehylenediamine)palladium(II) with chloride in aqueous solution. *Inorganica Chimica Acta*, 188: 25-32.

Htun, T. 2004. A Negative Deviation from Stern-Volmer Equation in Fluorescence Quenching. *Journal of Fluorescence*, 14: 217-222.

Hu, Y. J., Liu, Y., Wang, J. B., Xiao, X. H., Qu, S. S. 2004. Study of the interaction

between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36: 915-919.

Hud, N. V. 2009. Nucleic AcidMetalIon Interactions. RCS Publishing, 98 pp.

IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. 1983. Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides. *Recommendations on Organic & Biochemical Nomenclature, Symbols & Terminology*. Retrieved 2007-05-17.

İnci, D., Aydın, R. 2014. Stabilities of the Ternary Complexes of Copper(II) with Substituted 1,10-Phenanthrolines and Some Amino Acids in Aqueous Solution. *Journal of Solution Chemistry*, 43:711-726.

İnci, D., Aydın, R., Yılmaz, D., Gençkal, H.M., Vatan, Ö., Çinkılıç, N., Zorlu, Y. 2015a. New water- soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 761-770.

İnci, D., Aydın, R., Vatan, O., Yılmaz, D., Gençkal, H. M., Zorlu, Y., Cavas, T. 2015b. Binary and ternary new water soluble copper(II) complexes of L-tyrosine and substituted 1,10-phenanthrolines: Effect of substitution on DNA interactions and cytotoxicities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145: 313-324.

İnci, D., Zorlu Y., Aydın, R. 2016. Affinity of a new copper(II) complex to DNA/BSA and antioxidant /radical scavenging activities: Crystal structure of [Cu(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)(Leucine)(NO₃)(H₂O)], *Journal of Coordination Chemistry*, 69(18): 2677-2696.

İnci, D., Aydın, R., Sevgi, T., Zorlu Y., Demirkan, E. 2017. Synthesis, crystal structure, stability studies, DNA/albumins interactions and antimicrobial activities of two novel Cu(II) complexes with amino acids and 5-nitro-1,10-phenanthroline, *Journal of Coordination Chemistry*, 70(3): 512-543.

Jagadeesan, S., Balasubramanian, V., Baumann, P., Neuburger, M., Häussinger, D., Palivan, C. G. 2013. Water-Soluble Co(III) Complexes of Substituted Phenanthrolines with Cell Selective Anticancer Activity. *Inorganic Chemistry*, 52: 12535-12544.

Jayakumar, S., Mahendiran, D., Rehana, D., Rahiman, A. K. 2017. Heteroleptic metal(II) complexes of hydrotris(methimazolyl)borate and diimines: Synthesis, theoretical calculations, antimicrobial, antioxidant, in vitro cytotoxicity and molecular docking studies. *Microbial Pathogenesis*, 109: 120-130.

Jin, V. X., Ranford, J. D. 2000. Complexes of platinum(II) or palladium(II) with 1,10-phenanthroline and amino acids. *Inorganica Chimica Acta*, 304: 38-44.

Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., Lippard, S. J. 2015. Third row transition metals for the treatment of cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 373: 1-12.

Karlin, K. D., Cohen, B. I., Hayes, J. C., Farooq, A., Zubieta, J. 1987. Models for methemocyanin derivatives: structural and spectroscopic comparisons of related azido-coordinated (N_3^-) mono- and dinuclear copper(II) complexes. *Inorganic Chemistry*, 26: 147-153.

Kauzmann, W. 1959. Some factors in the interpretation of protein denaturation. *Advances in Protein Chemistry*, 14: 1-63.

Kenley, R. A., Fleming, R. H., Laine, R. M., Tse, D. S., Winterle, J. S. 1984. Cobalt(III) complex catalyzed hydrolysis of phosphorus esters. *Inorganic Chemistry*, 23(13): 1870-1876.

Komeda, S., Moulaei, T., Woods, K. K., Chikuma, M., Farrell, N. P., Williams, L. D. 2006. A third mode of DNA binding: Phosphate clamps by a polynuclear platinum complex. *Journal of the American Chemical Society*, 128: 16092-16103.

Kragh-Hansen, U. 1981. Molecular Aspects of Ligand Binding to Serum Albumin. *Pharmacological Reviews*, 33(1): 17-53.

Kumar, V. 2003. Temel Patoloji. Yüce Yayınları, Nobel Tıp, 209 s.

Kuncheria, J., Aravindakshan, K.K. 1993. Copper(II) and Cobalt(II) Complexes of Arylazopyrazolones. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 23(9): 1469-1484.

Kwang H. 2010. Dichlorido(1,10-phenanthroline- κ^2N,N')palladium(II). *Acta Crystallographica Section E*, 66: 38.

Lakowicz, J.R., Weber, G. 1973. Quenching of fluorescence by oxygen. Probe for structural fluctuations in macromolecules. *Biochemistry*, 12: 4161-4170.

Lakowicz, J. R. 1983. Principle of fluorescence spectroscopy. Plenum Press, New York, 248 pp.

Lakowicz, J. R. 1999. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Plenum Press, New York, 237 pp.

Lakowicz, J. R. 2002. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Kluwer Academic publishers, New York, 215 pp.

Lakowicz, J. R. 2006. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3rd edn Springer. New York, 254 pp.

Lee, M., Rhodes, A.L., Wyatt, M.D., Forrow, S., Hartley, J.A. 1993. GC

base sequence recognition by oligo(imidazolecarboxamide) and C-terminus-modified analogues of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron(II) footprinting studies. *Biochemistry*, 32: 4237-4245.

Lerman, L. S. 1961. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. *Journal of Molecular Biology*, 3: 18-30.

Li, Y., Yao, X., Jin, J., Chen, X., Hu, Z. 2007. Interaction of rhein with human serum albumin investigation by optical spectroscopic technique and modeling studies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1774 (1): 51-58.

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

Lippert, B. 1999. Cisplatin Chemistry and Biochemistry of Leading Anticancer Drugs, Wiley-VCH, Zurich, 124 pp.

Lissauer, H. 1865. Zwei Faelle von Leukaemie. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 2(100): 403-404.

Liu, X., Li, X., Zhang, Z., Dong, Y., Liu, P., Zhang, C. 2013. Studies on Antibacterial Mechanisms of Copper Complexes with 1,10-phenanthroline and Amino Acid on Escherichia coli. *Biological Trace Element Research*, 154(1): 150-155.

Lu, J. Q., Jin, F., Sun, T. Q., Zhou, X. W. 2007. Multi-spectroscopic study on interaction of bovine serum albumin with lomefloxacin-copper(II) complex. *International Journal of Biological Macromolecules*, 40(4): 299-304.

Luedtke, N. W. 2009. Targeting G-quadruplex DNA with small molecules. *Chimia International Journal for Chemistry*, 63(3): 134-139.

Mahendiran, D., Gurumoorthy, P., Gunasekaran, K., Kumar, R. S., Rahiman, A. K. 2015. Structural modeling, in vitro antiproliferative activity, and the effect of substituents on the DNA fastening and scission actions of heteroleptic copper (II) complexes with terpyridines and naproxen. *New Journal of Chemistry*, 39: 7895-7911.

Maheswari, P.U., Palaniandavar, M. 2004. DNA binding and cleavage properties of certain tetrammine ruthenium (II) complexes of modified 1,10-phenanthrolines effect of hydrogen-bonding on DNA-binding affinity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98: 219-230.

Mangrum, J. B., Farrell, N. P. 2010. Excursions in polynuclear platinum DNA binding. *Chemical communications (Cambridge)*, 46(36): 6640-6650.

Martell, A.E., Motekaitis, R.J. 1988. The Determination and Use of Stability Constants. VCH Publishers Inc, New York, USA, 224 pp.

Martin, R. B. 1983. Platinum, Gold, and Other Metal Chemotherapeutic Agents, Lippard, S. J., Ed.; ACS Symposium series 209, Washington, 231 pp.

Martinez, R., Chacon-Garcia, L. 2005. The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work. *Current Medicinal Chemistry*, 12(2): 127-151.

McBryde, W. A. E. 1965. An approximate determination of the second-stage protonation constant for 2,2'-bipyridyl, 1,10-phenanthroline, and derivatives. *Canadian Journal of Chemistry*, 43: 3472-3476.

McCleverty, J. A., Meyer, T. J. 2004. Comprehensive Coordination Chemistry. Volume 1, Elsevier, Oxford, UK, 25 pp.

Meyer, C. E. 1936. The Spatial Configuration of Alpha-Amino-Beta-Hydroxy-n-Butyric Acid. *Journal of Biological Chemistry*, 115(3): 721-729.

Miller, J. N. 1979. Recent advances in molecular luminescence analysis. *Proceedings of the Analytical Division of the Chemical Society*, 16: 203-208.

Mohamed, M. M. A., Shoukry, M. M. 2001. Complex formation reactions of (N,N'-dimethylethylenediamine) palladium(II) with various biologically relevant ligands. *Polyhedron*, 20: 343-352.

Mohamed, G.G. 2006. Synthesis, characterization and biological activity of bis(phenylimine) Schiff base ligands and their metal complexes. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 64(1): 188-195.

Mohamed, M. S., Shoukry, A. A., Ali, A. G. 2012. Synthesis and structural characterization of ternary Cu (II) complexes of glycine with 2,2'-bipyridine and 2,2'-dipyridylamine. The DNA-binding studies and biological activity. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 86: 562-570.

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.

Nagy, Z., Sovago, I. 2001. Thermodynamic and structural characterisation of the complexes formed in the reaction of $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ with N-alkyl nucleobases and N-acetyl amino acids. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 17: 2467-2475.

Nakamura, N., Kohzuma, T., Kuma, H., Suzuki, S. 1992. The first topa containing copper (II) complex, $[\text{Cu}(\text{DL-topa})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]\text{BF}_4$, as a model for the active site in copper-containing amine oxidases. *Journal of American Chemical Society*, 114: 6550-6552.

Nakamoto, K. 1997. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination

Compounds. 5th ed., Wiley, New York, 275 pp.

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

Ng, C-H., Wang, W-S., Chong, K-V., Win, Y-F., Neo, K-E., Lee, H-B., San, S-L., Abd. Rahman, R. N. Z. R., Leong, W. K. 2013. Ternary copper(II)-polypyridyl enantiomers: aldol-type condensation, characterization, DNA-binding recognition, BSA-binding and anticancer property. *Dalton Transactions*, 42: 10233-10243.

Oberg, K. A., Uversky, V. N. 2001. Secondary Structure of the Homologous Proteins, alpha-Fetoprotein and Serum Albumin, from their Circular Dichroism and Infrared Spectra. *Protein and Peptide Letters*, 8(4): 297-302.

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2): 74-108.

Patra, A. K., Nethaji, M., Chakravarty, A. R. 2005a. Red-light photosensitized cleavage of DNA by (L-lysine)(phenanthroline base)copper(II) complexes. *Dalton Transactions*, 16: 2798-2804.

Patra, A. K., Dhar, S., Nethaji, M., Chakravarty, A. R. 2005b. Metal-assisted red light-induced DNA cleavage by ternary L-methionine copper(II) complexes of planar heterocyclic bases. *Dalton Transactions*, 5: 896-902.

Patra A. K., Nethaji M., Chakravarty A. R. 2007. Synthesis, crystal structure, DNA binding and photo-induced DNA cleavage activity of (S-methyl-L-cysteine)copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(2): 233-244.

Patra, A. K., Bhowmick, T., Ramakumar, S., Nethajia, M., Chakravarty, A. R. 2008. DNA cleavage in red light promoted by copper (II) complexes of α -amino acids and photoactive phenanthroline bases. *Dalton Transactions*, 48: 6966-6976.

Patra, A. K., Roy, S., Chakravarty, A. R. 2009a. Synthesis, crystal structures, DNA binding and cleavage activity of L-glutamine copper (II) complexes of heterocyclic bases. *Inorganica Chimica Acta*, 362(5): 1591-1599.

Patra, A. K., Bhowmick, T., Roy, S., Ramakumar, S., Chakravarty, A. R. 2009b. Copper (II) complexes of L-arginine as netropsin mimics showing DNA cleavage activity in red light. *Inorganic Chemistry*, 48(7): 2932-2943.

Patthy, L. 1999. Protein Evolution: Published Blackwell Publishing, 281 pp.

Pazderski, L., Tousek, J., Sitkowski, J., Kozerski, L., Szlyk, E. 2007. Experimental and quantum-chemical studies of ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR coordination shifts in Pd(II) and Pt(II) chloride complexes with methyl and phenyl derivatives of 2,2'-bipyridine and

1,10-phenanthroline. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 45: 1045-1058.

Peters, T. Jr., Blumenstock, F. A. 1967. Copper-binding Properties of Bovine Serum Albumin and Its Amino-terminal Peptide Fragment. *Journal of Biological Chemistry*, 242: 1574-1578.

Peters, T. Jr. 1984. The Impact of Protein Chemistry on the Biomedical Science. New York, Academic Press, 55 pp.

Peters, T. Jr. 1985. Serum Albumin. *Advances in Protein Chemistry*, 37: 161-245.

Pettit, L.D. 1984. Critical Survey Of Formation Constants of Complexes of Histidine, Phenylalanine, Tyrosine, L-Dopa and Tryptophan. *Pure and Applied Chemistry*, 56(2): 247-292.

Plimmer, R. H. A. 1912. In: Plimmer, R.H.A. and Hopkins, F.G. (eds.), The chemical composition of the proteins. Monographs on biochemistry. Part I. Analysis, 2nd edn, Longmans, Green and Co, London, 82 pp.

Podsiadly, H., Karwecka, Z. 2009. Complexes of vanadium(III) with aromatic amino acids and L-proline in aqueous solution. *Polyhedron*, 28: 1568–1572.

Powell, D. H., Helm, L., Merbach, A. E. 1991. ^{17}O nuclear magnetic resonance in aqueous solutions of Cu^{2+} : The combined effect of Jahn-Teller inversion and solvent exchange on relaxation rates. *Journal of Chemical Physics*, 95(12): 9258-9265.

Prasanth, S., Raj, D. R., Vineeshkumar, T. V., Thomas, R. K., Sudarsanakumar, C. 2016. Exploring the interaction of L-cysteine capped CuS nanoparticles with bovine serum albumin (BSA): a spectroscopic study. *RSC Advance*, 6: 58288-28295.

Prisecaru, A., McKee, V., Howe, O., Rochford, G., McCann, M., Colleran, J., Pour, M., Barron, N., Gathergood, N., Kellett, A. 2013. Regulating Bioactivity of Cu^{2+} Bis-1,10-phenanthroline Artificial Metallonucleases with Sterically Functionalized Pendant Carboxylates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (21): 8599-8615.

Psomas, G. 2008. Mononuclear metal complexes with ciprofloxacin: Synthesis, characterization and DNA-binding properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102: 1798-1811.

Pyle, A. M., Rehmann, J. P., Meshoyrer, R., Kumar, C. V., Turro, N. J., Barton, J. K. 1989. Mixed-ligand complexes of ruthenium(II): factors governing binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 111: 3051-3058.

Pyle A. M., Barton J. K. 1990. Probing Nucleic Acids with Transition Metal Complexes. *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry*, 38: 413-475.

Qin, Y., Zhang, Y., Yan, S., Ye, L., 2010. A comparison study on the interaction of hyperoside and bovine serum albumin with Tachiya model and Stern-Volmer equation.

Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 75: 1506-1510.

Rajendiran, V., Karthik, R., Palaniandavar, M., Evans, H., Periasamay, V. S., Akbarsha, M. A., Srinag, B. S., Krishnamurthy, H. 2007. Mixed-ligand copper (II)-phenolate complexes: effect of coligand on enhanced DNA and protein binding, DNA cleavage, and anticancer activity. *Inorganic Chemistry*, 46: 8208-8221.

Ramakrishnan, S., Palaniandavar, M. 2008. Interaction of rac -[Cu(diimine)₃]²⁺ and rac -[Zn(diimine)₃]²⁺ complexes with CT DNA: effect of fluxional Cu(II) geometry on DNA binding, ligand-promoted exciton coupling and prominent DNA cleavage. *Dalton Transactions*, 3866-3878.

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. *Inorganic Chemistry*, 48: 1309-1322.

Ramakrishnan, S., Suresh, E., Riyasdeen, A., Akbarsha, M. A., Palaniandavar, M. 2011. Interaction of rac -[M(diimine)₃]²⁺ (M = Co, Ni) complexes with CT DNA: role of 5,6-dmp ligand on DNA binding and cleavage and cytotoxicity. *Dalton Transactions*, 40: 3245-3256.

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.

Reddy, P. R., Manjula, P. 2009. Synthesis, Characterization, and DNA-Binding Studies of Mononuclear Copper(II)-Phenanthroline-Tyrosine Complex. *Chemistry & Biodiversity*, Vol. 6(1): 71-78.

Reddy, P. R., Shilpa, A., Raju, N., Raghavaiah, P. 2011. Synthesis, structure, DNA binding and cleavage properties of ternary amino acid Schiff base-phen/bipy Cu(II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105: 1603-1612.

Reddy, P. R., Raju, N. 2012. Synthesis and characterization of novel square planar copper(II)-dipeptide-1,10-phenanthroline complexes: Investigation of their DNA binding and cleavage properties. *Polyhedron*, 44: 1-10.

Reed, R. G., Putnam, F. W., Peters, T. Jr. 1980. Sequence of Residues 400-403 of Bovine Serum Albumin. *Biochemical Journal*, 191: 867-868.

Reichmann, M. E., Rice, S. A., Thomas, C. A., Doty, P. 1954. A further examination of the molecular weight and size of desoxypentose nucleic acid. *Journal of American*

Chemical Society, 76(11): 3047-3053.

Rosenberg, B., Vancamp, L., and Krigas, T. 1965. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-699.

Rosenberg, B., Renshaw, E., Vancamp, L., Hartwick, Drobnik, J. J. 1967. Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 93(2): 716-721.

Rosenberg, B., Van Camp, L., Trasko, J. E., Mansour, V. H. 1969. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agent. *Nature*, 222: 385-386.

Rosenberg, B. 1980. In metal ions in biological systems. New York, 196 pp.

Rosenberg, B. 1999. Platinum complexes for the treatment of cancer: why does the search go on. In: Lippert B.: Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a leading Anticancer Drug. Zurich, Switzerland. Verlag Helvetica Chimica Acta, Postfach CH-8042 Zurich, Switzerland, 27 pp.

Ruch, R. J., Cheng, S. J., Klaunig, J. E. 1989. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10(6): 1003-1008.

Sammes, P. G., Yahioğlu, G. 1994. 1,10- Phenanthroline: a versatile ligand. *Chemical Society Reviews*, 23: 327-334.

Schaap, W. B., McMasters D. L. 1961. A Polarographic Study of Mixed-ligand Complex Formation; Complexes of Copper and Cadmium with Oxalate ion and Ethylenediamine. *Journal of American Chemical Society*, 83(23):4699-4706.

Schilt, A. A., Smith, G. F. 1956. Acid dissociation constants of 1,10-phenanthrolines. *Journal of Physical Chemistry*, 60: 1546-1548.

Schilt, A. A., Dunbar, W. E. 1974. Acid Dissociation Constants of mono- and Diprotonated Species of some Polyalkyl Substituted 1,10- Phenanthrolines and the Peculiar Effects of 2,9-Dialkyl Substituents. *Tetrahedron*, 30: 401-403.

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

Seedher, N., Bhatia, S. 2006. Reversible binding of celecoxib and valdecoxib with human serum albumin using fluorescence spectroscopic technique. *Pharmacological Research*, 54 (2): 77-84.

Seng, H-L., Wang, W-S., Kong, S-M., Ong, H-K. A., Win, Y-F., Rahman, R. N. Z. R. A., Chikira, M., Leong, W-K., Ahmad, M., Khoo, A. S-B., Ng, C-H. 2012. Biological and cytoselective anticancer properties of copper(II)-polypyridyl complexes

modulated by auxiliary methylated glycine ligand, *Biometals*, 25,1061-1081.

Sessler, J. L., Sathiosatham, M., Doerr, K., Lynch, V. and Abboud, K. A. 2000. AG-Quartet Formed in the Absence of a Templating Metal Cation: A New 8-(N, N-dimethylaniline) guanosine Derivative. *Angewandte Chemie*, 112(7): 1356-1359.

Sewald, N. J. H. 2002. Peptides: Chemistry and Biology, Wiley-VCH, 147 pp.

Sharma, S., Toupet, L., Ahmad, M., Arjmand, F. 2016. Synthesis, characterization, and crystal structure of RNA targeted L- and D-phenylalanine-(1,10-phen)-copper(II) conjugate complexes: comparative *in vitro* RNA binding profile of enantiomers and their biological evaluation by morphological studies and antibacterial activity. *RSC Advance*, 6: 79372-79382.

Shehata, M. R. 2001. Mixed ligand complexes of diaquo(2,2'-bipyridine)palladium(II) with cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid and DNA constituents. *Transition Metal Chemistry*, 26: 198-204.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Abdel-Shakour, F. H., van Eldik, R. 2009. Equilibrium studies on complex-formation reactions of $\text{Pd}[(2-(2\text{-aminoethyl})\text{pyridine})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ with ligands of biological significance and displacement reactions of DNA constituents. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 3912-3920.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Osman, A. A., AbedelKarim, A. T. 2011. Speciation studies on the complex formation reactions of $[\text{Pd}(\text{N,N-diethyl ethylendiamine})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ with some bio-relevant ligands and displacement reaction by mercaptoethylamine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79: 1226-1233.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Ragab, M. S. 2012a. The interaction of $[\text{Pd}(\text{N,N-dimethylaminopropylamine})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ with dicarboxylic acids and inosine: Thermodynamic model for carboplatin drug. *Central European Journal of Chemistry*, 10(4): 1253-1261.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Ragab, M. S. 2012b. Synthesis and structural characterization of $\text{Pd}(\text{N,N-dimethylaminopropylamine})\text{Cl}_2$ complex-The interaction with bio-relevant ligands with reference to the effect of cysteine on the deactivation of metal-based drug. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96: 809-814.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Ali, S. 2012c. Thermodynamics of the interaction of $\text{Pd}(\text{dmen})(\text{H}_2\text{O})_2^{2+}$ with bio-relevant ligands with reference to the deactivation of metal-based drug by thiol ligands. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 91: 383-388.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Mabrouk, M. A., van Eldik, R. 2016. Synthesis, X-ray structure, DFT and thermodynamic studies of mono- and binuclear palladium(II) complexes involving 1,4-bis(2-hydroxyethyl)piperazine, bio-relevant ligands and 4,4'-

bipiperidine. *Journal of Coordination Chemistry*, 69(3): 522-540.

Shehata, M. R., Shoukry, M. M., Ragab, M. S., van Eldik, R. 2017. Synthesis, Characterization, Speciation, DNA Cleavage, and Cytotoxic Studies of the Pd[2-(2-Aminoethyl)-1-methylpyrrolidine]Cl₂ Complex with Reference to Carboplatin. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1877-1887.

Shouchun, Z., Xiaogai, C., Yun, C., Jianliang, Z. 2011. Synthesis, Crystal Structure and DNA Cleavage Activity of a Ternary Copper(II) Complex of Dipyrido[3,2-d':2',3'-f]-quinoxaline and Glycine. *Chinese Journal of Chemistry*, 29(1): 65-71.

Shoukry, E. M. 2009. Equilibrium and Kinetic Investigations of the Interaction of Model Platinum(II) Complex with DNA Constituents in Reference to the Antitumour Activity: Complex-Formation Reactions of [Pd(N,N-diethylethylenediamine)(H₂O)₂]²⁺ with Ligands of Biological Significance and Displacement Reactions of DNA Constituents. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2009: 1-10.

Shoukry, M. M., Al-Najjar, A. A., Hosny, W. M., Mahgoub, A. E., Abdelhadi, A. K., Khalf-Alaa, P. A. 2011. Thermodynamics of the reactions of [Pd(Et₄en)(H₂O)₂]²⁺ with ligands of biological significance: deactivation of based-drug by the sulfurcontaining biomolecules. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(6): 563-573.

Shoukry, M. M., Hassouna, M. M., Mahmoud, R. K. 2012. Palladium(II) complex taken as a model of an antitumour agent: Synthesis and equilibrium investigation involving biologically relevant ligands, *Comptes Rendus Chimie*, 15: 356-364.

Siebert, H., Siebert, A. 1970. Hexacyanopalladium(IV)-säure und Hexacyanopalladate(IV). *ZAAC - Journal of Inorganic and General Chemistry*, 378(2): 160-167.

Sigman, D. S. 1986. Nuclease activity of 1,10-phenanthroline-copper ion. *Accounts of Chemical Research*, 19: 180-186.

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

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

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

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 Crystallographica*, C49: 890-893.

Solomons, G. T. W., Fryhle, C. B. 2004. Organic Chemistry, United States of America, John Wiley & Sons, 325 pp.

Srinivasan, G., James, C. M., Krzycki, J. A. 2002. Pyrrolysine encoded by UAG in Archaea: charging of a UAG-decoding specialized tRNA. *Science*, 296(5572):1459-1462.

Suppan, P., Ghoneim, N. 1998. Solvatochromism. University of Fribour. Switzerland, the royal society of chemistry, 124 pp.

Takahara, P. M., Rosenzweig, A. C., Frederick, C. A., Lippard, S. J. 1995. Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin, *Nature*, 377: 649-652.

Tanaka, M., Tabata, M. 2009. Stability Constants of Metal(II) Complexes with Amines and Aminocarboxylates with Special Reference to Chelation. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 82 (10):1258-1265.

Tarchiani, G., Vitale, S. 1964. Inorganic arsenic in therapy (with particular attention to antileukemic therapy). *Clinical Therapeutics*, 31: 101-116.

Thomas, A. M., Nethaji, M., Mahadevan, S., Chakravarty, A. R. 2003. Synthesis, crystal structure, and nuclease activity of planar mono-heterocyclic base copper(II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 94: 171-178.

Tian, F-F., Jiang, F-L., Han, X-L., Xiang, C., Ge, Y-S., Li, J-H., Zhang, Y., Li, R., Ding, X-L., & Liu, Y. 2010. Synthesis of a Novel Hydrazone Derivative and Biophysical Studies of Its Interactions with Bovine Serum Albumin by Spectroscopic, Electrochemical, and Molecular Docking Methods. *Journal of Physical Chemistry B*, 114: 14842-14853.

Tian, F-F., Li, J-H., Jiang, F-L., Han, X-L., Xiang, C., Ge, Y-S., Li, L-L., Liu, Y. 2012. The adsorption of an anticancer hydrazone by protein: an unusual static quenching mechanism. *RSC Advances*, 2: 501-513.

Wang, D., Lippard, S. J. 2005. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(4): 307-320.

Wang, Y-Q., Zhang, H-M., Zhang, G-C. 2006. Studies of the interaction between palmatine hydrochloride and human serum albumin by fluorescence quenching method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 1041-1046.

Wang, D., Zhu, G. Y., Huang, X. H., Lippard, S. J. 2010. X-ray structure and mechanism of RNA polymerase II stalled at an antineoplastic monofunctional platinum-DNA adduct. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107(21): 9584-9589.

Wang, A. J., Zhang, H., Gao, J. L., Xuan, X. P. 2016. Four Novel Metal-Organic

Frameworks Based on 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-Phenanthroline: Syntheses, Structures, and Thermal Properties. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 42(4): 278-284.

Waring, M. J. 1965. Complex formation between ethidium bromide and nucleic acids. *Journal of Molecular Biology*, 13: 269-282.

Watson, J. D., Crick, F. H. C. 1953. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171: 737-738.

Wesselinova, D., Neykov, M., Kaloyanov, N., Toshkova, R., Dimitrov, G. 2009. Antitumour activity of novel 1,10-phenanthroline and 5-amino-1,10-phenanthroline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 2720-2723.

Westheimer, F. H. 1968. Pseudo-rotation in the hydrolysis of phosphate esters. *Accounts of Chemical Research*, 1(3): 70-78.

Woodward, C., Freiser, H. 1968. Mixed ligand complex formation in the extraction of zinc in the presence of 8-quinolinol and 1,10-phenanthrolines. *Analytical Chemistry*, 40(2): 345-350.

Wu, X., Tamm, M. 2014. Transition metal complexes supported by highly basic imidazolin-2-iminato and imidazolin-2-imine N-donor ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 260: 116-138.

Wünsch, U. J., Murphy, K. R., Stedmon, C. A. 2015. Fluorescence Quantum Yields of Natural Organic Matter and Organic Compounds: Implications for the Fluorescence-based Interpretation of Organic Matter Composition. *Frontiers in Marine Science*, 2(98): 1-15.

Xiang, C., Li, D.-W., Qi, Z.-D., Jiang, F.-L., Ge, Y.-S., Liu, Y. 2013. Synthesis of F16 conjugated with 5-fluorouracil and biophysical investigation of its interaction with bovine serum albumin by a spectroscopic and molecular modeling approach. *Luminescence*, 28: 865-872.

Vauquelin, L. N., Robiquet, P. J. 1806. La découverte d'un nouveau principe végétal dans le suc des asperges. *Annales de Chimie (in French)*, 57: 88-93.

Verendel, J. J., Pàmies, O., Diéguez, M., Andersson, P. G. 2014. Asymmetric Hydrogenation of Olefins Using Chiral Crabtree-type Catalysts: Scope and Limitations. *Chemical Reviews*, 114(4): 2130-2169.

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. *Journal of the American Chemical Society*, 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.

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.

Yodoshi, M., Okabe, N. 2008. Structures and Interaction with DNA of Ternary Palladium(II) Complexes: [Pd(Gly)(X)] (Gly=Glycine; X=2,2'-Bipyridine, 1,10-Phenanthroline and 2,2'-Bi-pyridylamine). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(7): 908-914.

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.

Zaghal, M. H., Bani Saeed, M. S., Abdel Hamid, A. A. G., Ali, B. F. 2015. Bis-Chelated Pd(II)-Amino Acid Complexes: Substitution Reactions of cis-Dichlorobis(benzonitrile)Palladium(II) with Amino Acids. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 45: 164-172.

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, Y., Akilesh, S., Wilcox, D. E. 2000. Isothermal Titration Calorimetry Measurements of Ni(II) and Cu(II) Binding to His, GlyGlyHis, HisGlyHis, and Bovine Serum Albumin: A Critical Evaluation. *Inorganic Chemistry*, 39: 3057-3064.

Zhang, Y., Wilcox, D. E. 2002. Thermodynamic and Spectroscopic Study of Cu(II) and Ni(II) Binding to Bovine Serum Albumin. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 7: 327-337.

Zhang, S., Chun, X., Chen, Y., Zhou, J. 2011a. Synthesis, Crystal Structure and DNA Cleavage Activity of a Ternary Copper(II) Complex of Dipyrido[3,2-d:2',3'-f]-quinoxaline and Glycine. *Chinese Journal of Chemistry*, 29: 65-71.

Zhang, L. N., Wu, F. Y., Liu, A. H. 2011b. Study of the interaction between 2,5-di-[2-(4-hydroxy-phenyl)ethylene]-terephthalonitril and bovine serum albumin by fluorescence spectroscopy. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79: 97-103.

Zorbas, H., Keppler, B. K. 2005. Cisplatin damage: are DNA repair proteins saviors or traitors to the cell? *Chembiochem*, 6(7): 1157-1166.

Zutphen, S., Reedijk, J. 2005. Targeting platinum anti-tumour drugs: Overview of strategies employed to reduce systemic toxicity. *Coordination Chemistry Review*, 24: 2845-2853.

EKLER

- EK 1** Aminoasitlerin protonlanma sabitleri (log K)
- EK 2** Fenantrolin türevlerinin protonlanma sabitleri (log K)
- EK 3** Cu(II):fenantrolin türevi (4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen) koordinasyon türlerinin kararlılık sabitleri (log β)
- EK 4** Cu(II):aminoasit (tirozin ve glisin) koordinasyon türlerinin kararlılık sabitleri (log β)
- EK 5** Cu(II) iyonun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin oluşum sabitleri (log β)
- EK 6** Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki asitlik sabitleri
- EK 7** Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin tyr ve gly amino asitleri ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin in 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki basamak kararlılık (oluşum) sabitleri (log β)
- EK 8** Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimleri sonucu elde edilen DNA bağlanma sabiti değerleri ve erime sıcaklıkları

EK 1 Aminoasitlerin protonlanma sabitleri (log K)

Ligandlar	Protonlanma Sabitleri			Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
	log K ₁	log K ₂	log K ₃			
L-tirozin	9,90	9,18	2,52	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark. 1985
	10,14	9,03	1,88	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Pettit ve ark. 1982
	-	8,94	2,22	-	35°C, 0,2 M KNO ₃	Yogi ve ark. 1994
	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 Köseoğlu 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	
	-	8,91	1,95		25°C, 0,3 M NaClO ₄	
	-	9,04	1,97	-	25°C, 0,5 M NaClO ₄	Gharib ve ark. 2004
	-	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	İnci var ark. 2014
	10,16	9,02	2,43	BEST	25°C, 0,1 M KNO₃	Bu çalışmada
Glisin	9,57	2,33	-	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M KCl	Gaccioli ve ark. 2005
	9,58	2,34		BEST	25°C, 0,1 M KCl	Altun ve Köseoğlu 2005
	9,74	2,35	-	-	20°C, 0,1 M NaClO ₄	Baştuğ ve ark. 2011
	9,51	3,41	-	MINIQUAD	25°C, 0,1 M NaNO ₃	El-Sherif ve ark. 2013
	9,38	2,37	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve Köseoğlu 2005
	9,45	2,33	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
	9,42	2,28	-	BEST	25°C, 0,1 M KNO₃	Bu çalışmada

EK 2 Fenantrolin türevlerinin ligandların protonlanma sabitleri (log K)

Ligandlar	Protonlanma Sabitleri		Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
	log K ₁	log K ₂			
4-mphen	5,52	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
	5,23	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Brandt ve Gullstom 1952
	5,26	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Banks ve ark. 1959
5-mphen	5,23	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Fahsel ve ark. 1966
	5,23	-	-	25°C, 0,2 M KCl	Charton 1966
	5,26	-1,60	-	25°C, 0,1 M KCl	McBryde 1965
	5,18	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
dmphen	5,94	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yasuda ve ark. 1956
	5,95	-	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
	5,89	-	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci var ark. 2014
tmphen	6,48	-0,70	-	25°C, 0,1 M KCl	Schilt ve Dunbar 1974
	6,31	-	-	25°C, 0,002 M KCl	Schilt ve Smith 1956
	6,42	-	-	25°C, 0,1 M KCl	Woodward ve Freiser 1968
	6,42	-	-	25°C	Freiser 1968
	6,33	1,71	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 3 Cu(II):fenantrolin türevi (4-mphen, 5-mphen, dmphen ve tmphen) koordinasyon türlerinin kararlılık sabitleri ($\log \beta$)

Ligandlar	$\log \beta_{MA}$	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
4-mphen	6,96	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
5-mphen	8,35	-	-	Tanaka ve Tabata 2009
	6,66	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
dmphen	7,57	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
	8,76	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Brisbin ve ark. 1963
tmphen	8,49	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 4 Cu(II):aminoasit (tirozin ve glisin) koordinasyon türlerinin kararlılık sabitleri ($\log\beta$)

Ligandlar	$\log\beta_{MB}$	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
tirozin	10,22	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Yamauchi ve ark. 1985
	10,64	-	25°C, 0,1 M KNO ₃	Pettit ve ark. 1982
	7,96	-	35°C, 0,2M KNO ₃	Yogi ve ark. 1994
	7,80	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Demirelli ve Köseoğlu 2005
	-	SUPERQUAD	25°C, 0,1 M KNO ₃	Zhang ve ark. 1998
	7,73	-	25°C, 0,1 M NaClO ₄	Molchanov ve ark. 2010
	7,80	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve ark. 2014
glisin	8,14	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Altun ve Köseoğlu 2005
	8,19	HYPERQUAD	25°C, 0,1 M KCl	Gaccioli ve ark. 2005
	8,34	-	20°C, 0,1 M NaClO ₄	Baştuğ ve ark. 2011
	8,21	MINIQUAD	25°C, 0,1 M NaNO ₃	El-Sherif ve ark. 2013
	8,12	MINIQUAD	25°C, 0,1 M NaCl	Aljahdali ve ark. 2014
	8,20	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada

EK 5 Cu(II) iyonun fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin oluşum sabitleri ($\log \beta$)

Kompleks	$\log\beta_{MAB}$	$\Delta\log K$	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
Cu:nphen:tyr	13,82	+ 1,12			
Cu:phen:tyr	16,70	+ 2,02	BEST	25°C, 0,1 M KCl	İnci ve Aydın 2014
Cu:dmphen:tyr	16,99	+ 1,62			
Cu:4-mphen:tyr	16,31	+ 1,55			
Cu:4-mphen:gly	16,83	+ 1,67			
Cu:5-mphen:tyr	15,68	+1,50			
Cu:5-mphen:gly	16,36	+1,22	BEST	25°C, 0,1 M KCl	Bu çalışmada
Cu:dmphen:tyr	16,99	+2,04			
Cu:dmphen:gly	17,81	+1,62			
Cu:tmphen:tyr	18,54	+2,45			
Cu:tmphen:gly	19,14	+2,25			

EK 6 Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki asitlik sabitleri

Kompleks	$\text{p}K_{a1}$	$\text{p}K_{a2}$	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
$[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,6	7,3	-	-	Hohmann ve ark. 1991
$[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	3,91	8,39	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2001
$[\text{Pd}(\text{DMPA})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	7,84	9,34	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{dmen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,29	9,45	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{BHEP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,95	7,87	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2016
$[\text{Pd}(\text{MAMP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,69	10,08	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Karim ve ark. 2017
$[\text{Pd}(\text{Ph}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,08	8,96	SUPERQUAD	37°C 0,1 M NaNO_3	Ammar ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{AEP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,59	9,71	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2009
$[\text{Pd}(\text{Pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,81	8,46	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2003
$[\text{Pd}(\text{AMBI})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,69	8,09	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2006
$[\text{Pd}(\text{DAP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,96	8,95	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2010
$[\text{Pd}(\text{DMPA})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	7,84	9,34	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{Me}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,54	9,47	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Mohamed ve ark. 2001
$[\text{Pd}(\text{deen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,46	9,70	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{DHP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,61	9,92	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{DEEN})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,11	9,69	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2009
$[\text{Pd}(\text{AEMP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,04	10,78	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2017
$[\text{Pd}(\text{AMBI})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,69	8,09	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	5,03	9,61	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	3,94	8,15	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	3,97	11,23	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	3,62	8,23	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,05	11,87	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	4,12	11,12	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada

EK 7 Fenantrolin türevli $[\text{PdA}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ akua komplekslerinin tyr ve gly amino asitleri ile oluşturduğu karışık ligant komplekslerinin in 0,1 M KNO_3 ve 25°C 'deki basamak kararlılık (oluşum) sabitleri ($\log\beta$)

Kompleks	Gly	Tyr	Kullanılan program	Sıcaklık ve iyonik ortam	Kaynakça
$[\text{Pd}(\text{dmen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,25	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{BHEP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,06	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2016
$[\text{Pd}(\text{MAMP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,30	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Karim ve ark. 2017
$[\text{Pd}(\text{Ph}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	14,13	-	SUPERQUAD	37°C 0,1 M NaNO_3	Ammar ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{AEP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,33	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2009
$[\text{Pd}(\text{Pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,95	14,61	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2003
$[\text{Pd}(\text{AMBI})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,71	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2006
$[\text{Pd}(\text{DAP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	11,12	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2010
$[\text{Pd}(\text{Me}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	11,79	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Mohamed ve ark. 2001
$[\text{Pd}(\text{deen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,53	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{DHP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,41	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2012
$[\text{Pd}(\text{DEEN})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,33	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2009
$[\text{Pd}(\text{AEP})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	10,74	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shehata ve ark. 2017
$[\text{Pd}(\text{AMBI})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,71	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	El-Sherif ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,33	-	MINIQUAD	25°C 0,1 M NaNO_3	Shoukry ve ark. 2011
$[\text{Pd}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,56	9,41	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(4\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	10,02	9,78	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(5\text{-mphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	9,74	9,32	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(\text{dmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	11,31	10,25	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada
$[\text{Pd}(\text{tmphen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	12,18	11,69	BEST	25°C, 0,1 M KNO_3	Bu çalışmada

EK 8 Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimleri sonucu elde edilen DNA bağlanma sabiti değerleri ve erime sıcaklıkları

Kompleks	logK_b	logK_{sv}	logK_{app}	T_m	Kaynakça
[Cu(dmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	5,25	6,74	5,53	5,4	İnci ve ark. 2015a
[Cu(phen) ₂ (H ₂ O)](NO ₃) ₂	3,51	4,77	6,02	4,1	İnci ve ark. 2015b
[Cu(phen) ₂ Cl ₂]6H ₂ O	4,28	-	5,82	-	Liu ve ark. 2013
[Cu(dmphen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·H ₂ O	5,19	5,04	4,20	1,4	İnci ve ark. 2015a
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]NO ₃ ·2H ₂ O	3,28	4,21	5,31	1,2	İnci ve ark. 2015b
[Cu(tyr)(phen)]ClO ₄	3,60	-	-	-	Ramakrishnan ve ark. 2009
[Cu(tyr)(py-phen)]ClO ₄	3,99	-	-	-	Ramakrishnan ve ark. 2009
[Cu(phen)(tyr)(H ₂ O)]	3,57	3,59	-	-	Reddy ve Manjula, 2009
[Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]NO ₃ ·1.5H ₂ O	4,09	-	-	-	Zhang ve ark. 2011
[Cu(ala)(phen)(H ₂ O)]NO ₃	4,43	-	6,20	1,2	Chetana ve ark. 2009
[Cu(ala)(py-phen)(H ₂ O)]ClO ₄	4,96	-	6,77	1,5	Chetana ve ark. 2009
[Cu(gln)(phen)(H ₂ O)]ClO ₄	4,58	-	5,80	2,0	Patra ve ark. 2009
[Cu(gln)(py-phen)(ClO ₄)]	5,59	-	6,68	2,7	Patra ve ark. 2009
[Cu(leu)(phen)(H ₂ O)]NO ₃	3,71	-	5,67	2,4	Rao ve ark. 2008
[Cu(leu)(py-phen)(H ₂ O)]ClO ₄	4,02	-	6,06	3,2	Rao ve ark. 2008
[Cu(ile)(phen)(H ₂ O)]NO ₃	3,35	-	5,76	2,7	Rao ve ark. 2008
[Cu(ile)(py-phen)(H ₂ O)]ClO ₄	4,28	-	5,99	3,0	Rao ve ark. 2008
[Cu(L-trp)(phen)(H ₂ O)]NO ₃	4,34	-	5,38	1,5	Patra ve ark. 2008
[Cu(L-trp)(py-phen)(H ₂ O)]NO ₃	5,63	-	6,45	2,3	Patra ve ark. 2008
[Cu(L-phe)(phen)(H ₂ O)]NO ₃	5,56	-	6,03	1,7	Patra ve ark. 2008
[Cu(L-phe)(py-phen)(H ₂ O)]NO ₃	5,79	-	6,75	2,8	Patra ve ark. 2008
[Pd(gly)(phen)]Cl·4H ₂ O	-	-	5,43	-	Yodoshi ve Okabe, 2008
[Pd(phen)(L-asp)]3H ₂ O	4,50	-	-	-	Enjun ve ark. 2009
[Pd(phen)(methylglycine)]NO ₃	-	3,65	-	5	Ajloo ve ark. 2015
[Pd(phen)(propylglycine)]NO ₃	-	4,05	-	7	Ajloo ve ark. 2015
[Pd(phen)(amylglycine)]NO ₃	-	4,26	-	7,5	Ajloo ve ark. 2015
[Pd(phendione)(isopentylglycine)]NO ₃	5,06	4,06	-	6	Farhangian ve ark. 2017
[Cu(4-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O	3,30	4,30	6,10	3,1	Bu çalışmada
[Cu(5-mphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O	2,91	3,49	-	2,6	Bu çalışmada
[Cu(tmphen) ₂ (NO ₃)]NO ₃ ·H ₂ O	5,32	6,92	6,74	7,4	Bu çalışmada
[Cu(py-phen) ₂ (NO ₃)]NO ₃	3,95	4,63	6,30	6,2	Bu çalışmada
[Cu(4-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄	3,98	3,08	4,62	1,3	Bu çalışmada
[Cu(5-mphen)(tyr)(H ₂ O)]ClO ₄ ·1.5H ₂ O	3,70	2,96	4,49	1,2	Bu çalışmada
[Cu(tmphen)(tyr)(NO ₃)]1.5H ₂ O	5,37	5,21	6,92	4,8	Bu çalışmada
[Cu ₂ (py-phen) ₂ (tyr) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	3,34	3,48	5,15	3,7	Bu çalışmada
[Cu(py-phen)(gly)(H ₂ O)]1.5H ₂ O	3,66	3,66	5,70	4,5	Bu çalışmada
[Cu(dmphen)(gly)(NO ₃)(H ₂ O)]	3,83	3,82	5,36	6,6	Bu çalışmada
[Pd(phen) ₂](NO ₃) ₂	3,82	4,77	6,73	9,7	Bu çalışmada
[Pd(5-mphen) ₂](NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	3,59	3,54	-	1,5	Bu çalışmada
[Pd(tmphen) ₂](NO ₃) ₂	4,42	5,07	6,80	14,6	Bu çalışmada
[Pd(phen)(tyr)]NO ₃ ·H ₂ O	2,87	3,65	5,22	10,5	Bu çalışmada
[Pd(5-mphen)(tyr)]NO ₃	2,82	3,64	5,42	10,8	Bu çalışmada
[Pd(phen)(gly)]NO ₃ ·3H ₂ O	3,30	3,68	5,40	11,6	Bu çalışmada

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) (2000-2004)
Lisans :Uludağ Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü (2005-2009)
Yüksek Lisans :Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim dalı (2010-2013)
Doktora :Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim dalı (2013-2018)
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl :-
İletişim (e-posta) :kmydyg@gmail.com

Yayınlar

- 1. İnci, D., Aydın, R., Huriyet H., Vatan, O., Zorlu Y., Çinkılıç, N. 2018.** Cu(II) tyrosinate complexes containing methyl substituted phenanthrolines: Biomacromolecular interactions, ROS generation and cytotoxicities against MCF-7 and Caco-2 cancer cells, *Applied Organometallic Chemistry*, Gönderildi.
- 2. İnci, D., Aydın, R., Huriyet H., Zorlu Y., Çinkılıç, N. 2018.** A newly synthesized Cu(II) pyrazino[2,3-f][1,10]phenanthroline complexes as potential anticancer candidates, *Applied Organometallic Chemistry*, 32(4): e4309. DOI: 10.1002/aoc.4309.
- 3. İnci, D., Aydın, R., Vatan, O., Zorlu Y., Çinkılıç, N. 2018.** New binary copper(II) complexes containing *intercalating ligands: DNA interactions, an unusual static quenching mechanism of BSA and cytotoxic activities*, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. DOI: 10.1080/07391102.2017.1404936.
- 4. İnci, D., Aydın, R., Vatan, O., Sevgi, T., Yılmaz, D., Zorlu Y., Yerli, Y., Demirkan, E., Çinkılıç, N. 2017.** Synthesis and crystal structures of novel copper(II) complexes with glycine and substituted phenanthrolines: Reactivity towards DNA/BSA and *in vitro* cytotoxic and antimicrobial evaluation, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 22(1): 61-85.
- 5. İnci, D., Aydın, R. 2017.** Potentiometric Studies on Complexation of Cu(II) ion with Methyl / Nitro-Substituted 1,10-Phenanthrolines and Selected Amino Acids, *Journal of Solution Chemistry*, 46(1): 124-138.
- 6. İnci, D., Aydın, R., Sevgi, T., Zorlu Y., Demirkan, E. 2017.** Synthesis, crystal structure, stability studies, DNA/albumins interactions and antimicrobial activities of two novel Cu(II) complexes with amino acids and 5-nitro-1,10-phenanthroline, *Journal of Coordination Chemistry*, 70(3): 512-543.

- 7. İnci, D., Zorlu Y., Aydın, R. 2016.** Affinity of a new copper(II) complex to DNA/BSA and antioxidant /radical scavenging activities: Crystal structure of [Cu(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)(Leucine)(NO₃)(H₂O)], *Journal of Coordination Chemistry*, 69(18): 2677-2696.
- 8. İnci, D., Aydın, R., Vatan, O., Yılmaz, D., Gençkal, H. M., Zorlu Y., Cavaş, T. 2015.** Binary and ternary new water soluble copper(II) complexes of L-Tyrosine and substitute 1,10-phenanthroline: Effect of substitution on DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145: 313-324.
- 9. İnci, D., Aydın, R., Yılmaz, D., Gençkal, H. M., Vatan, O., Çinkılıç, N., Zorlu Y. 2015.** New water-soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and Ltyrosine: synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136(Part B): 761-770.
- 10. Gençkal, H. M., İnci, D., Aydın, R., İrez, G. 2014.** Synthesis, characterisation and equilibrium studies of 1-(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-ethanone oxime and the copper(II) complex of its open-chain tautomer, *Russian Journal of General Chemistry*, 84(11): 2240-2247.
- 11. İnci, D., Aydın, R. 2014.** Stabilities of the Ternary Complexes of Copper(II) with Substituted 1,10-Phenanthrolines and Some Amino Acids in Aqueous Solution, *Journal of Solution Chemistry*, 43(4): 711-726.
- 12. 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.

Kongre bildirileri

- 1. Oral, N., Huriyet, H., İnci, D., Vatan, Ö., Bektaş, M., Çinkılıç, N., Cavaş, T., Aydın, R.** Investigation of Anticancer Activity in Various Cell Lines of Newly Synthesized Copper Complexes, *International Journal on Mathematic, Engineering & Natural Sciences*, 21-22 Nisan 2018, Mardin. (Sözlü sunum)
- 2. İnci, D., Aydın, R., Huriyet H., Vatan, Ö., Zorlu Y., Çinkılıç, N.** Metil Sübstitüe Fenantrolinleri İçeren Cu(II) Tirozinat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA/BSA Etkileşimlerinin ve Sitotoksitelerinin Araştırılması. 29. *Ulusal Kimya Kongresi*, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 10-14 Eylül 2017, Ankara. (Poster sunum)
- 3. İnci, D., Aydın, R., Vatan, Ö., Huriyet H., Zorlu Y., Çinkılıç, N.** Suda Çözünebilen Düzlemsel Ligandlı Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA/BSA Etkileşimlerinin ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması. 29. *Ulusal Kimya Kongresi*, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 10-14 Eylül 2017, Ankara. (Poster sunum)
- 4. Oral, N., Gülfidanlı, M., İnci, D., Huriyet, H., Vatan, Ö., Aydın, R., Cavaş, T.,**

Çinkılıç, N. Yeni Sentezlenmiş Bakır Komplekslerinin Çeşitli Hücre Hatlarında Antikanser Aktivitesinin Araştırılması. *VI. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 15-16 Mart 2017, Bursa. (Poster sunum)

5. İnci, D., Aydın R., Zorlu, Y. Cu(II) İyonunun Glisin ve Sübstitüe Fenantrolin Ligandları ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Sulu Çözeltideki Kararlılıklarının, DNA Etkileşimlerinin ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması. *V. Ulusal (Uluslar arası katılımlı) Anorganik Kimya Kongresi*, Mersin Üniversitesi, 22-25 Nisan 2015, Mersin. (Poster sunum)

6. İnci, D., Aydın R., Zorlu, Y. Bazı Amino Asitler ve 5-nitro-1,10-fenantrolinin Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu Karışık Ligant Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Sulu Çözeltideki Kararlılıklarının, DNA Etkileşimlerinin ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması. *V. Ulusal (Uluslar arası katılımlı) Anorganik Kimya Kongresi*, Mersin Üniversitesi, 22-25 Nisan 2015, Mersin. (Poster sunum)

7. Şenel, P., İnci, D., Aydın R., Zorlu, Y. L-Triptofan ve 4,7-dimetil-1,10-fenantrolinin Cu(II) İyonu ile Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksinin Sentezi, Karakterizasyonu, DNA Etkileşimlerinin ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması. *V. Ulusal (Uluslar arası katılımlı) Anorganik Kimya Kongresi*, Mersin Üniversitesi, 22-25 Nisan 2015, Mersin. (Poster sunum)

8. Yılmaz, D., Vatan, Ö., Çinkılıç, N., Cavaş, T., İnci, D., Aydın R. Bakır (II) İyonunun Karışık Ligant Komplekslerinin In Vitro Sitotoksik, Genotoksik ve Apoptotik Etkilerinin MCF-7 ve Caco-2 Kanser Hücre Hatlarında Belirlenmesi. *22. Ulusal Biyoloji Kongresi*, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 23-27 Haziran 2014, Eskişehir. (Poster sunum)

9. Kiraz, S., İnci, D., Aydın R. Cu(II) İyonunun Askorbik Asit ile Oluşturduğu Komplekslerin Potansiyometrik ve Spektroskopik Yöntemler ile Araştırılması. *V. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, İstanbul Üniversitesi, 17-19 Mayıs 2014, İstanbul. (Poster sunum)

10. İnci, D., Aydın, R., Gençkal, HM., Çinkılıç, N., Yılmaz, D., Vatan, Ö., Zorlu Y. Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage Properties and Cytotoxic Activity of Binary and Ternary Copper(II) Complexes with 5-Nitro-1,10-phenanthroline and L-Tyrosine. *44th World Chemistry Congress*, 11 - 16 August 2013, İstanbul. (Poster sunum)

11. Aydın R., İnci, D. Potentiometric Study of Binary and Ternary Complexes of Cu(II), Substitued 1,10-Phenanthroline and Amino Acids. *44th World Chemistry Congress*, 11 - 16 August 2013, İstanbul. (Poster sunum)

12. Aydın R., İnci, D., Gençkal, HM., Çinkılıç, N., Vatan, Ö., Yılmaz, D., Zorlu Y. Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage and Cytotoxic Activity of Binary and Ternary Copper(II) Complexes. *44th World Chemistry Congress*, 11 - 16 August 2013, İstanbul. (Poster sunum)

- 13. Aydın R., İnci, D.** Bakır(II) İyonunun Biyolojik Ligandlar ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılıklarının Belirlenmesi. *III. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 12-14 Kasım 2013, Bursa. (Poster sunum)
- 14. Aydın R., İnci, D.** Sulu Çözeltide Amino Asitlerin Oluşturduğu Karışık Ligant Kompleksleri. *III. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 12-14 Kasım 2013, Bursa. (Poster sunum)
- 15. Aydın R., İnci, D., Gençkal, HM., Çinkılıç, N., Vatan, Ö., Yılmaz, D., Cavaş, T.** Amino Asitlerin Metal Komplekslerinin Sentezi , DNA ile Etkileşimlerinin ve Sitotoksitelerinin Araştırılması. *III. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 12-14 Kasım 2013, Bursa. (Poster sunum)
- 16. Gençkal, HM., İnci, D., Aydın R., İrez, G.** Sulu Çözelti Denge Çalışmaları. *III. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 12-14 Kasım 2013, Bursa. (Poster sunum)
- 17. İnci, D., Aydın, R.** 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*, Uludag University, 13-15 Eylül 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 18. İnci, D., Aydın, R.** Stabilities Of Binary and Ternary Complexes Formed Of Cu(II) Ion With L-Tyrosine And Polypyridyl Bases. *3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences*, Uludag University, 13-15 Eylül 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 19. İnci, D., Aydın, R., Mutlu, H., Zorlu, Y.** Synthesis and Characterization Of Copper(II) Polypyridyl Complexes Containing L-Tyrosine. *3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences*, Uludag University, 13-15 Eylül 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 20. İnci, D., Aydın, R., Çinkılıç, N., Mutlu, H.** Copper(II) Complexes Containing L-Tyrosine and Polypyridyl Bases: DNA-Binding Properties and Cytotoxicities. *3rd PAK-TURK Conference On Chemical Sciences*, Uludag University, 13-15 Eylül 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 21. Mutlu, H., İnci, D., Pazarlı, N., İrez, G., Aydın, R.** 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*, Uludag University, 13-15 Eylül 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 22. Aydın R., İnci, D., Mutlu, H.** Anti kanser Aktivite Gösterebilen Yeni Komplekslerin Sentezi ve DNA ile Etkileşimlerinin Araştırılması. *II. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme ve Ar-Ge Günleri*, Uludağ Üniversitesi, 13-15 Kasım 2012, Bursa. (Poster sunum)
- 23. Aydın, R., İnci, D.** Biyolojik Sistemlerde Önemli Olan Bazı Maddelerin Metal İyonları İle Oluşturduğu Koordinasyon Bileşikleri. *I. Uludağ Üniversitesi Bilgilendirme*

ve Ar-Ge Günleri, Uludağ Üniversitesi, 15-16 Kasım 2011, Bursa. (Poster sunum)

24. İnci, D., Aydın, R. Lantan(III) İyonunun Katekolaminler İle Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılıklarının Belirlenmesi. *III. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi, 19-22 Mayıs 2011, Çanakkale.* (Poster sunum)

Yer aldığı projeler

1. “*Bakır(II), Nikel(II) ve Çinko(II) iyonlarının Sübstitüe Fenantrolinler ve Triptofan ile Oluşturduğu Komplekslerin Spektroskopik Karakterizasyonu*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: HDP(F)-2016/22, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

2. “*Bakır(II), Nikel(II) ve Çinko(II) iyonlarının Sübstitüe Fenantrolinler, Triptofan ve Glutamin ile Oluşturduğu Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu, Kararlılıklarının, Kompleks-DNA Etkileşimlerinin ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: OUAP(F)-2015/16, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

3. “*Cu(II) İyonunun L-Amino Asitler ve Fenantrolin Türevleri ile Oluşturduğu Karışık Ligand Komplekslerinin Sentezlenmesi, Kompleks-DNA Etkileşiminin ve Sitotoksitelerinin Araştırılması*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: KUAP(F)-2012/76, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

4. “*İki Değerli Metal İyonlarının Aromatik Aminler ve Katekol veya Amino Grubu İçeren Ligandlar ile Oluşturduğu Karışık Ligand Komplekslerinin Sentezlenmesi, Yapılarının, Kararlılıklarının ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: UAP(F)-2011/71, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

5. “*Yeni Oksim Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Geçiş Metal İyonları ile Oluşturdukları İkili ve Karışık Ligand Kompleksleri*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: UAP(F)-2011/72, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

6. “*Katekolamin Türevi Ligandların Bazı Metal İyonları ile Oluşturduğu Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılıklarının İncelenmesi*”, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi, Proje No: F-2006 /62, Yardımcı araştırmacı, Tamamlandı.

Ödüller

1. Türk Eğitim Vakfı, *Doktora Bursu*, 2013-2015.
2. TÜBİTAK-2211-C *Öncelikli Alanlara Yönelik Yurtiçi Doktora Bursu*, 2015-2018.