



**SCHIFF BAZI İÇEREN ORGANOMETALİK TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK
İNCELENMESİ**

Selinsu DİKİM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selinsu DİKİM

21/06/2023

SCHIFF BAZI İÇEREN ORGANOMETALİK TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE DNA ETKİLEŞİMLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Selinsu DİKİM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2023

ÖZET

Ferrosenkarboksaldehit içeren iki yeni Schiff bazı ve onların Co(III), Ni(II) ve Pt(II) kompleksleri sentezlendi. Schiff bazları ^1H ve ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-GB ve elemental analiz (CHN) ile karakterize edildi. Schiff bazlarının Co(III), Ni(II) ve Pt(II) metal kompleksleri UV-GB ve FT-IR spektrumları değerlendirilerek karakterize edilirken elemental analiz (CHN), iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçüm sonuçları da dikkate alındı. Komplekslerin karakterizasyon değerlendirmelerine göre Pt(II) komplekslerinin diyamanyetik, Co(III) ve Ni(II) komplekslerinin ise paramanyetik olduğu gözlemlendi. Ayrıca (Fc-3A2N-Co) kodlu kompleksin ESR spektrumu alındı ve Lande G faktörü 4,22 olarak belirlendi. Schiff bazlarının ve bunların komplekslerinin tekli *calv-timus* DNA'sı ile bağlanma yeteneği çalışmaları, elektronik absorpsiyon titrasyonu yöntemi ile araştırıldı. Bağlanma etkileşimi çalışması sonucunda, (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co), (vFc-3A2N-Ni)'nin interkalatif bağlanma moduyla DNA ile etkileşime girdiği belirlendi. CT-DNA ile olan bağlanma etkileşimi sonuçlarına göre, (Fc-3A2N-Pt) 'in $K_b=5,4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ değeri ile en yüksek bağlanma sabitine sahip olduğu belirlendi.

Bilim Kodu : 20103

Anahtar Kelimeler : Schiff bazı, metal kompleksi, DNA bağlanma, Ferrosen, ESR

Sayfa Adedi : 67

Danışman : Prof. Dr. Nurşen SARI

SYNTHESIS OF NEW ORGANOMETALIC COMPLEXES INCLUDING SCHIFF
BASE AND INVESTIGATION OF THEIR INTERACTION WITH DNA

(M. Sc. Thesis)

Selinsu DİKİM

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2023

ABSTRACT

Two new Schiff bases containing ferrocenecarboxaldehyde and their Co(III), Ni(II) and Pt(II) complexes were synthesized. Schiff bases were characterized by $^1\text{H-NMR}$, FT-IR, UV-Vis and elemental analysis (CHN). While the Co(III), Ni(II) and Pt(II) metal complexes of Schiff bases were characterized by evaluating their UV-GB and FT-IR spectra, elemental analysis (CHN), conductivity and magnetic susceptibility measurement results were also taken into account. According to the characterization evaluations of the complexes, it was predicted that Pt(II) complexes are diamagnetic, while Co(III) and Ni(II) complexes are paramagnetic. According to the ESR spectrum of the (Fc-3A2N-Co) coded complex, the Lande G factor was found to be 4.22. The binding ability studies of the Schiff Bases and their complexes, with calf-thymus DNA have been explored by the absorption titration method. The binding interaction study reveals that (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co), (vFc-3A2N-Ni) interacted with DNA with intercalative binding mode. According to the results of binding interaction with CT-DNA, it was determined that (Fc-3A2N-Pt) had the highest binding constant with $K_b=5.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$.

Science Code : 20103

Key Words : Schiff base, metal complex, DNA binding, Ferrocene, ESR

Page Number : 67

Supervisor : Prof. Dr. Nurşen SARI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, hiçbir zaman yardımını ve desteğini esirgemeyen, hayatıma yeni bir yön vermemde beni her zaman destekleyen çok kıymetli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Nurşen SARI'ya ve yolumun Nurşen Hocamla kesişmesini sağlayan, beni yüreklendiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bekir SARI'ya saygılarımı sunarım. Manevi desteği için Dr. Öğr. Üyesi Sayın Elvan HASANOĞLU'na teşekkür ederim. Bu günlere gelmemde beni her zaman cesaretlendiren sevgili annem Sevgi DİKİM'e ve sevgili babam Aydın DİKİM'e, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim kardeşim Armoni Yağmur DİKİM'e ve sayesinde bu yola girdiğim kızım Mira Neşe BİNİCİ'ye en içten sevgilerimi sunarım. Bu süreçte her zaman destekleriyle yanımda olan canım dostlarım Berfin ANŞİN ve Selin TABURDAĞITAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Schiff Bazı	3
2.1.1. Schiff bazının uygulama alanları.....	4
2.2. Ferrosen	11
2.2.1. Ferrosen türevlerinin tıptaki uygulamalarına genel bir bakış.....	13
2.2.2. Ferrosenil içeren ilaç türevleri.....	14
2.2.3. Metalosen ilaç tasarlamak	15
2.3. DNA'nın Yapısı ve Özellikleri.....	17
2.3.1. DNA'nın metal komplekslerle etkileşimleri	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Kullanılan Cihazlar.....	23
3.2. Kimyasal Maddeler.....	24
4. DENEYSEL YÖNTEM.....	25
4.1. Schiff Bazlarının Sentezi	25
4.1.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının sentezi (Fc-3A2N)	25
4.1.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının sentezi (vFc-3A2N.)	25

Sayfa

4.2. Co (III) Komplekslerinin Sentezi	26
4.2.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Co(III) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Co)	26
4.2.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Co(III) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Co)	26
4.3. Ni(II) Komplekslerinin Sentezi	27
4.3.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Ni(II) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Ni)	27
4.3.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Ni(II) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Ni)	28
4.4. Pt (II) Komplekslerinin Sentezi	28
4.4.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Pt(II) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Pt).....	28
4.4.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Pt (II) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Pt).....	29
5. SONUÇLAR.....	33
5.1. Schiff Bazları	33
5.1.1. Element analizleri	33
5.1.2. İletkenlik ölçümü.....	33
5.1.3. FT-IR analiz sonuçları	34
5.1.4. UV spektrumları	35
5.1.5. ¹ H-NMR spektrumları	36
5.1.6. Manyetik moment sonuçları	37
5.2. Co (III), Ni(II) ve Pt(II) Merkezli Organometalik Kompleksler	38
5.2.1. Element analizleri	38
5.2.2. İletkenlik ölçümü.....	39
5.2.3. FT-IR analiz sonuçları	40
5.2.4. UV- GB spektrumları	42
5.2.5. Manyetik moment sonuçları	44

	Sayfa
5.2.6. Elektron spin rezonans (ESR)	44
5.2.7. DNA bağlanma çalışması	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	55
EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ	66

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Kimyasal listesi.....	24
Çizelge 4.1. Schiff bazı ve komplekslerin açık yapılarının gösterimi	30
Çizelge 5.1. Schiff bazlarının element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	33
Çizelge 5.2. Sentezlenen Schiff bazları ve bazı referanslar için ölçülen iletkenlik değerleri	33
Çizelge 5.3. Schiff bazlarının ve komplekslerinin belirgin FT-IR frekansları (cm ⁻¹) ve elektronik spektrum verileri (nm).....	34
Çizelge 5.4. Schiff bazlarının ve komplekslerin UV-GB spektrum değerleri	36
Çizelge 5.5. Schiff bazlarının ¹ H-NMR spektrumları.....	37
Çizelge 5.6. Schiff Bazları için etkin manyetik moment(μ_{eff}) değerleri	38
Çizelge 5.7. Co (III), Ni(II) ve Pt(II) merkezli organometalik komplekslerin element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	38
Çizelge 5.8. Sentezlenen Co (III), Ni(II) ve Pt(II) merkezli komplekslerin ve DMSO, KCl için ölçülen iletkenlik değerleri	39
Çizelge 5.9. Kompleksler için etkin manyetik moment(μ_{eff}) değerleri	44
Çizelge 5.10. ESR spektrumunun çalışma koşulları ve Lande g değerleri.....	47
Çizelge 5.11. (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerin + CT-DNA etkileşimine ait bağlanma sabiti parametreleri (K_b ve absorbanstaki değişim).....	51

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Schiff bazının elde edilme mekanizması	3
Şekil 2.2. Schiff bazının biyomedikal alanda uygulamalarının yapıldığını gösteren grafik	5
Şekil 2.3. Salisilaldehit ve İsatın molekülleri	6
Şekil 2.4. Sentezlenen komplekslerin yapıları	7
Şekil 2.5. Sentezlenen organometalik bileşiğin öngörülen geometrik yapısı	7
Şekil 2.6. Cis-platin ve 4-bromo-2-(((3 (metil amino) propil) imino) metil) fenol moleküllerinin yapısı	8
Şekil 2.7. Çitosan Schiff bazının sentetik üretim yolu.....	9
Şekil 2.8. Sentezlenen fenol bileşiklerinin yapısı	9
Şekil 2.9. 4-aminofenazolden sentezlenen Schiff bazları	10
Şekil 2.10. 2-tiyofen-karboksaldehit ve dipropilentriaminden sentezlenen Schiff bazları.....	10
Şekil 2.11. Ferrosen ve Fulvalen moleküllerinin yapısı	11
Şekil 2.12. Pauson ve Kelly tarafından uygulanan sentez rotasıyla Ferrosenin elde edilişi	11
Şekil 2.13. Tamoksifen türevi olan Ferrosifen ve Tamoksifen moleküllerinin yapısı....	12
Şekil 2.14. Ferrokin ve Klorokin moleküllerinin yapısı	12
Şekil 2.15. Ferroseron Molekülü	13
Şekil 2.16. Ferrosenil grupların bağlanma şekli	16
Şekil 2.17. Platensimisin ve Platensimisinden sentezlenen molekül	16
Şekil 2.18. Ferrosen içeren ligantların ilaç olarak davranış mekanizmaları	16
Şekil 2.19. Ferrosen içeren heterometalik bileşiklerin yapıları	17
Şekil 2.20. DNA'nın yapısı, Pürin ve Pirimidin bazları	17
Şekil 2.21. cisplatin, karboplatin ve okzaliplatin molekül yapıları.....	18

Şekil	Sayfa
Şekil 2.22. Akridinyum Tuzları	19
Şekil 2.23. DNA'nın çift sarmal yapısı	20
Şekil 4.1. Ferrosenkarboksaldehit ve 3-amino-2-naftolün tepkimesi	25
Şekil 4.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen ve 3-amino-2-naftolün tepkimesi.....	26
Şekil 4.3. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Co kompleksinin sentez rotası	26
Şekil 4.4. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Co kompleksinin sentez rotası	27
Şekil 4.5. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Ni kompleksinin sentez rotası	27
Şekil 4.6. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Ni(II) kompleksinin sentez rotası	28
Şekil 4.7. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Pt(II) kompleksinin sentez rotası	29
Şekil 4.8. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Pt(II) kompleksinin sentez rotası	29
Şekil 5.1. (Fc-3A2N) Bazına ait FT-IR Spektrumları.....	35
Şekil 5.2. (vFc-3A2N) Bazına ait FT-IR Spektrumları.....	35
Şekil 5.3. (Fc-3A2N) ve (vFc-3A2N) Schiff bazlarına ait UV-GB spektrumları.....	36
Şekil 5.4. Fc-3A2N ve vFc-3A2N Schiff bazlarına ait ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 5.5. (Fc-3A2N-Co) Kompleksine ait FT-IR spektrumu	40
Şekil 5.6. (vFc-3A2N-Co) Komplekslerine ait FT-IR spektrumu	40
Şekil 5.7. (Fc-3A2N-Ni) Kompleksine ait FT-IR spektrumu	41
Şekil 5.8. (vFc-3A2N-Ni) Kompleksine ait FT-IR spektrumu	41
Şekil 5.9. (Fc-3A2N-Pt) Kompleksine ait FT-IR spektrumu.....	41
Şekil 5.10. (vFc-3A2N-Pt) Kompleksine ait FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 5.11. (Fc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Co) komplekslerinin UV-GB spektrumları .	43
Şekil 5.12. (Fc-3A2N-Ni) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinin UV-GB spektrumları ..	43
Şekil 5.13. (Fc-3A2N-Pt) ve (vFc-3A2N-Pt) komplekslerinin UV-GB spektrumları....	43

Şekil	Sayfa
Şekil 5.14. $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ molekülünün ESR spektrumu	45
Şekil 5.15. Ferrosenkarboksaldehit molekülünün ESR spektrumu	45
Şekil 5.16. $(\text{Fc}-3\text{A}2\text{N}-\text{Co})$ kompleksinin ESR spektrumu	46
Şekil 5.17. $(\text{Fc}-3\text{A}2\text{N}-\text{Co})$ kompleksinin ESR spektrumu	46
Şekil 5.18. $(\text{Fc}-3\text{A}2\text{N})$ organometalik Schiff bazı ve komplekslerinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları	48
Şekil 5.19. $(\text{vFc}-3\text{A}2\text{N})$ organometalik Schiff bazı ve komplekslerinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları	49
Şekil 5.20. $(\text{Fc}-3\text{A}2\text{N}-\text{Pt})$, $(\text{vFc}-3\text{A}2\text{N}-\text{Co})$ ve $(\text{vFc}-3\text{A}2\text{N}-\text{Ni})$ komplekslerinin CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafikleri	50
Şekil 6.1. KAYE'ne göre oktahedral alanda $\text{Co}(\text{III})$ komplekslerine ait yarıлма enerji diyagramı.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

pK_a

Asit iyonlaşma sabiti

pK_b

Baz iyonlaşma sabiti

ΔH

Entalpi değişimi

Kısaltmalar

Açıklamalar

3A2N

3-amino-2-naftol

CA

Karbonik anhidraz

Cor-L23

Akciğer kanseri hücresi

CT-DNA

Calf thymus DNA (buzağı timüsü)

DNA

Deoksiribonükleik asit

$ER\alpha^+$

Östrojen reseptörü pozitif

ESR

Elektron spin rezonans

Fc

Ferrosen

HB-100

Meme kanseri hücresi

HeLa

Serviks kanseri Hücresi

HIV

AIDS virüsü

MCF-7

Meme kanseri hücresi

MMCT

Metalden metale yük transferi

P-388

Lenf kanseri

ROS

Reaktif oksijen türleri

SW 1573

Akciğer kanseri hücresi

vFc

(1-kloro-2-formilvinil)ferrosen

1.GİRİŞ

Schiff bazların, anti-enflamatuar, analjezik, antimikrobiyal, antikonvülsan, antitüberküler, antikanser, antioksidan ve antidepresan gibi birçok biyolojik aktiviteyi gösterdiği bilinmektedir. Ferrosen türevleri de, tıpkı Schiff bazlarının tıbbi kimya alanında ilgi gördüğü gibi [1], kataliz, malzeme bilimi [2], alanlarında da ilgi görmektedir. Ferrosen'in tıptaki uygulamalarına bakıldığında toksik bir madde olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç Ferrosen içeren bileşiklerin, hızla büyüyen malzeme ve tıp bilimi alanındaki rollerinin artmasına neden olmuştur.

Çeşitli alanlardaki kayda değer uygulamaları nedeniyle Ferrosen içeren Schiff bazlarının incelenmesi, son 10 yıl içinde yoğun ilgi görmektedir. Monoferrosen yada diferrosen içeren Schiff bazlarının sentezlenmesinin yanı sıra, Ferrosen içeren Schiff bazlarının metal komplekslerinin sentezi ve uygulamaları üzerine araştırmaların sayılı bir kaç grup araştırmacılar tarafından yapıldığı görülmektedir [3- 6]

Hazırlanan tez kapsamında, iki yeni Ferrosen içeren Schiff bazı sentezlenmiş; ^1H , ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis ve elemental analiz (CHN) ile karakterize edilmiştir. Schiff bazlarının Co(III), Ni(II) ve Pt(II) metal kompleksleri sentezlendikten sonra, UV-Vis ve FTIR spektrometreleri ile elemental analiz (CHN), iletkenlik ve magnetik duyarlılık ölçümlerine göre yapılar önerilmiştir. (vFc-3A2N-Co) kodlu ve Pt(II) komplekslerinin diyamanyetik, (Fc-3A2N-Co) kodlu ve Ni(II) komplekslerinin ise paramanyetik olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca, (Fc-3A2N-Co) kodlu komplekse ait ESR spektrumu alınarak, lande g faktörü 4,22 olarak bulunmuştur.

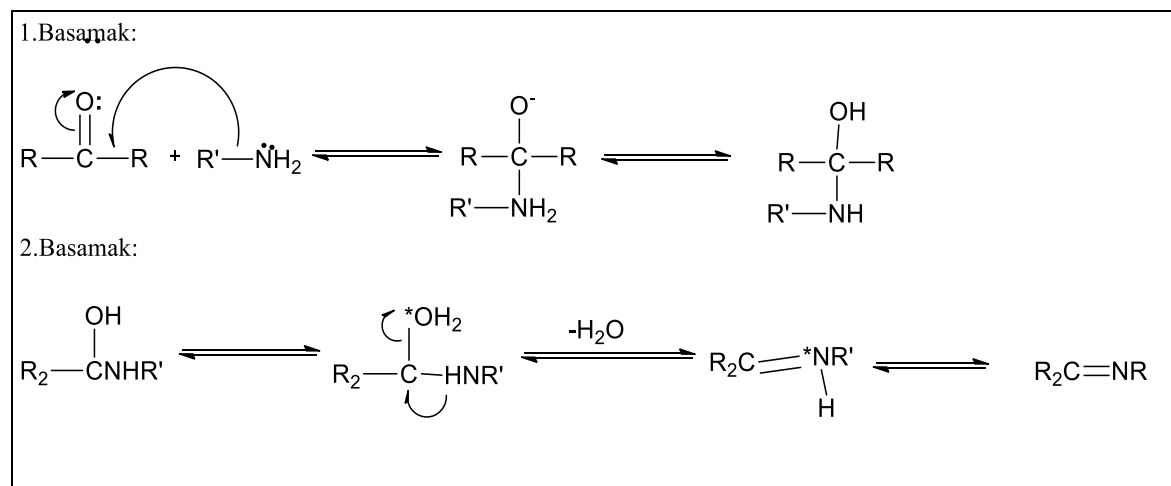
Schiff Bazlarının ve bunların komplekslerinin *calf-timus* DNA'sı ile bağlanma yeteneği çalışmaları, elektronik absorpsiyon titrasyonu yöntemi ile araştırılmıştır. Bağlanma etkileşimi çalışması sonucunda, Fc-3A2N-Pt, vFc-3A2N-Co, vFc-3A2N-Ni 'nin interkalatif bir bağlanma modu aracılığıyla CT-DNA ile etkileşime girdiğini, buna karşın Fc-3A2N-Co, Fc-3A2N-Ni, vFc-3A2N-Pt 'nin sterik etki nedeniyle CT-DNA ile herhangi bir etkileşim göstermediği belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazı

Karbon ve azot atomları arasında çift bağ (bir imin grubu) içeren bileşikler Schiff bazı diğer adıyla Azomethin olarak bilinirler. Schiff bazının sentezi ilk kez 1869'da Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından yapılmıştır. Schiff bazları, primer amin ($R-NH_2$) ve aktif karbonil ($RCOR'$) bileşikleri arasındaki katılma-ayrılma tepkimesi ile hazırlanır. Burada R, R' ya bir alkil ya da bir aril grubudur. Schiff bazlarının ligand olarak güçlü koordinasyon yeteneklerinin olduğu bilinmektedir [7,8] .

Schiff bazları, primer aminler ile aldehit veya ketonların reaksiyonu sonucunda oluşan bileşiklerdir. Oluşum mekanizması, iki basamaklıdır. Birinci basamakta, nükleofilik özelliğe sahip olan amin, karbonil karbonuna katılır. Daha sonra azot bir proton kaybederken oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise, protonlanmış $-OH$ grubu su olarak ayrılır (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Schiff bazının elde edilme mekanizması

Yapılan araştırmalar incelendiğinde Schiff bazları ve metal kompleksleri ile ilgili çalışmaların günümüzde çok ilgi çektiği ve sayılarının hızla arttığı görülmektedir. Özellikle koordinasyon kimyasında, Schiff bazını içeren komplekslerin sentezi ile ilgili çalışmaların önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir [8]. Schiff bazı komplekslerinin katalizör olarak, antimikrobiyal, antifungal etki, insektisitler üzerine sinerjik etki, bitki büyüme düzenleyicisi,

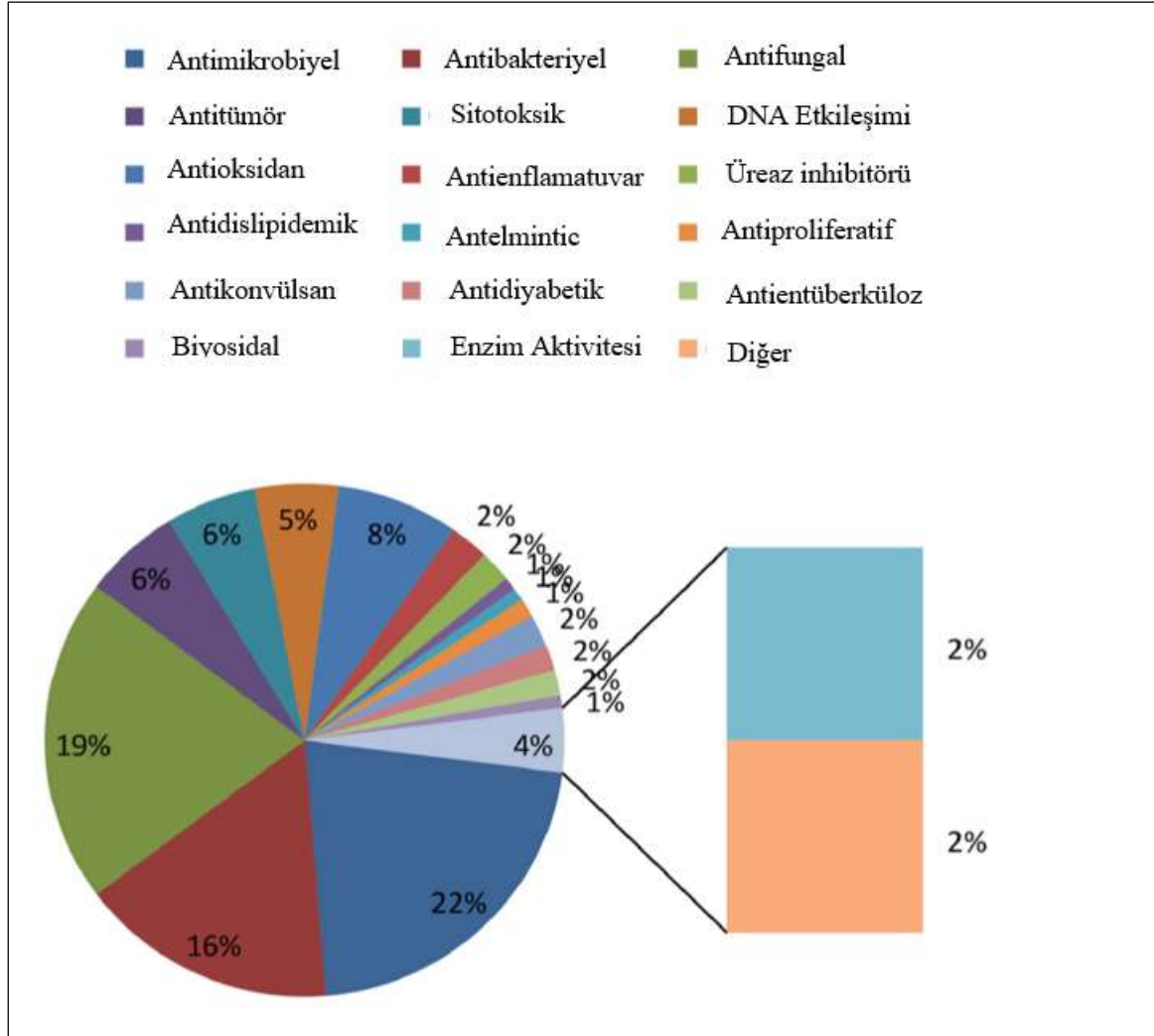
antitümör ve sitotoksik etki, boyar madde gibi bir çok alanda uygulamalarının yapıldığı görülmektedir [9,10].

Schiff bazları, farklı donör atomlara sahip çeşitli metal iyonları ile kompleks oluşturmalarının kolaylığı nedeniyle dikkat çekici ligantlar olarak görülmektedir. Bu sebeple biyoaktif azometin grubunun varlığı çeşitli Schiff bazlarının tıbbi alandaki önemini arttırmıştır. Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin hastalık tedavisinde çok yönlü uygulamaları nedeniyle tıp biliminde yeni bir dönem açtığı yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. İnsan vücudunda eser ve ultra eser miktarda geçiş metal iyonları, Schiff bazlarının metal komplekslerinin kullanımıyla elde edilen yapıların daha güçlü biyolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir.

2.1.1. Schiff bazının uygulama alanları

Azometin grubunun azotu üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti kimyasal ve biyolojik açıdan büyük öneme sahiptir. sp^2 hibriti yapmış azot atomları, hücre bileşenlerinin aktif merkezleri arasında hidrojen bağı oluşturarak hücreye müdahale ederler [11].

Schiff bazları, anti-enflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, antikonvülsan, antitüberküler, antikanser, antioksidan ve antidepresan aktiviteler gibi birçok faydalı biyolojik aktivite göstermektedir.



Şekil 2.2. Schiff bazının biyomedikal alanda uygulamalarının yapıldığını gösteren grafik

Antimikrobiyal uygulamalar

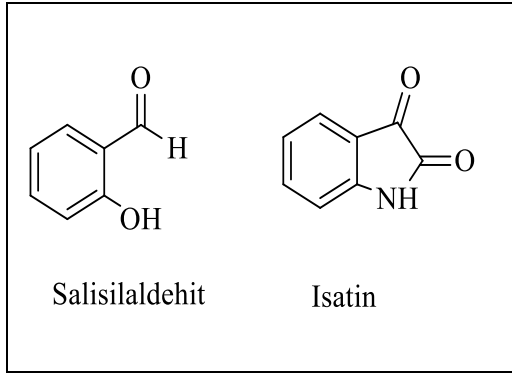
Antibiyotiklere karşı birden fazla dirence sahip olan bakteriler, artan ölüm oranlarına sahip bulaşıcı hastalıklara neden olur. Yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesi, tıpta acil bir ihtiyaç olarak görülmektedir [12]. Schiff bazları umut verici antibakteriyel ajanlar olarak tanımlanır. Son zamanlarda, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığında bir artış olmuştur. Schiff bazlarında bulunan metoksi, halojen ve naftil gruplarının varlığı, mantar öldürücü aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir [13]. Pahontu ve ark. kükürt içeren tiyazol ve benzotiyazol türevlerinden elde edilen Schiff bazlarının, etkili antifungal aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir [14].

Schiff bazlarının kompleksleşmeyle hücre zarından geçme kabiliyetini kolaylaştırmasının nedeni metal iyonunun polaritesini azalttığı, lipofilik grupların (OCH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$, C_6H_5)

varlığı ile toksik özelliklerinin artmasından dolayı olduğu ifade edilmektedir [15]. Ayrıca yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, azot grubu içeren komplekslerin, halojen grubu içeren komplekslere göre daha iyi aktivite gösterdiği görülmüştür [16].

Antiviral uygulamalar

Fareler üzerinde yapılan deneyler sonucunda salisilaldehitten elde edilen Schiff bazlarının MHV adı verilen hepatit virüsü üzerinde etkili olduğu [17], bazı kişilerde MT-4 hücrelerindeki HIV-1 replikasyonunu inhibe edici etkisinin olduğu görülmüştür [18]. Ayrıca Isatin Schiff bazlarının da HIV ve SARS virüslerinin tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir [19].

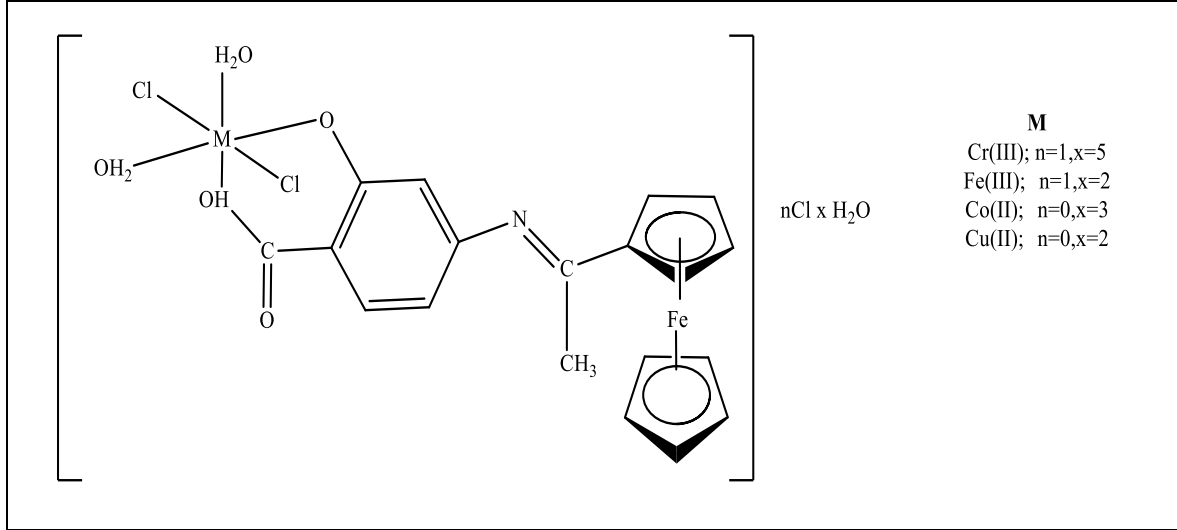


Şekil 2.3. Salisilaldehit ve İsatın molekülleri

Antikanser uygulamalar

Bazı hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve bazende metastaz göstermesi sonucu oluşan bir hastalık sınıfı olan kanser veya malign neoplazm, ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Tedavi için cerrahi müdahale ve kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak mevcut kemoterapötik ilaçların birçok yan etkisi bulunduğu bilinmektedir [20- 21]. Cis-platin gibi platin bazlı kompleksler kanser tedavisi için kullanılmış olsa da, yeteri kadar etkili kemoterapötikler olmadığı ifade edilmektedir. Bu nedenle araştırmacılar antikanser ajanlar olarak platin bazlı olmayan kompleksler geliştirmeye başlamışlardır. Bu amaçla son yıllarda yapılan araştırmalarda Schiff bazı türevlerinin iyi antikanser özelliklere sahip olduğu görülmüş, 4-aminosalisilik asidin, 2-asetilferrosen ile hazırlanan Schiff bazı Cu(II), Co(II) ve Zn(II) komplekslerinin meme kanseri (MCF-7) hücre hattına karşı antikanser aktivitelerini W.H.Mahmoud ve ark. tarafından incelemişlerdir [22]. Mono veya binükleer

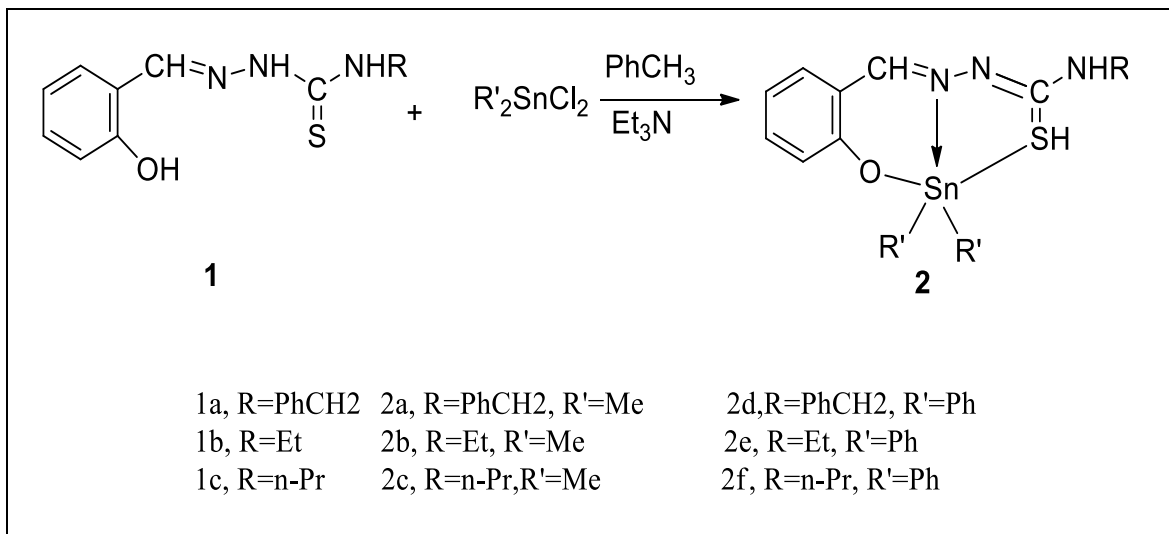
yapıda olan Fe (III), Cu (II), Co (II), Ni (II) ve Zn (II) Schiff bazı komplekslerinin, MCF-7 meme kanseri hücrelerine, insan prostat, yumurtalık ve kolon kanserine karşı Schiff bazından daha etkili olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.4. Sentezlenen komplekslerin yapıları

Antitümör uygulamalar

Lewis ve ark. tarafından antitümör aktivite gösteren bazı Schiff bazından hazırlanan karışık ligandlar ile V(IV) kompleksleri sentezlenmiştir [23]. Schiff bazının Diorgano-Sn(IV) komplekslerinin, yine bazı tümör hücre hatlarına karşı in vitro antitümör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. [24].

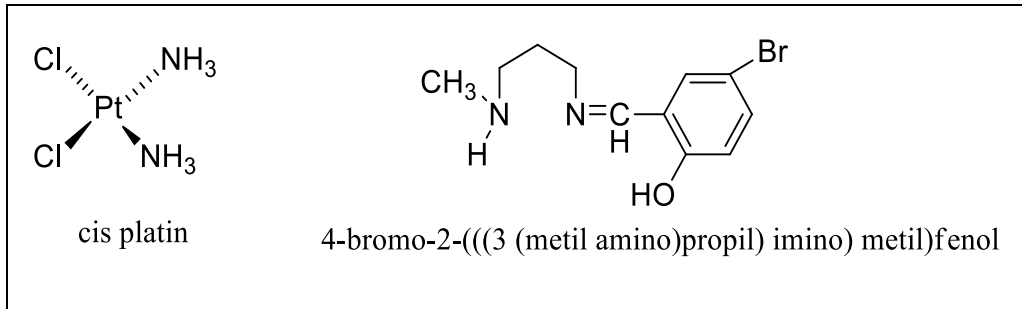


Şekil 2.5. Sentezlenen organo metalik bileşiğin öngörülen geometrik yapısı

2-tiyofenkarboksaldehit ve 2-aminobenzoik asitten hazırlanan Schiff bazının metal komplekslerinin (Şekil 2.5.), hem klinik hem de deneysel tümör kemoterapisinde antitümör aktivite gösterdiği G.G.Mohamed ve ark. tarafından ifade edilmiştir [25]. Ayrıca Neelima ve ark. Co (II), La (III), Vo (IV), Au (III), Cu (II) ve Sn (IV) Schiff bazlarının antitümör aktiviteleri ile ilgili sonuçların ligandlardan daha iyi sonuç gösterdiği, özellikle La(III) ve Au(III) komplekslerinin, sırasıyla prostat karsinoma ve hepatoselüler karsinomaya karşı Schiff bazı ligandlarından daha güçlü olduğunu belirlemişlerdir [26].

Sitotoksik etki uygulamaları

Yapılan araştırmalar incelendiğinde amino asit Schiff bazının Platin (II) kompleksinin sitotoksik etkisinin, hücre hatlarına karşı cis platinden daha iyi etki gösterdiği L.J.Li ve ark. tarafından belirtilmiştir [27]. Salisilaldehitten türetilen üç dişli Schiff bazının Zn(II), Sb(IV) ve Cu(II) komplekslerinin de sitotoksik özelliğe sahip olduğu ifade edilmiştir [28- 29]. 4-bromo-2-(((3-(metil amino)propil)imino)metil)fenol Schiff bazının Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitelerinin in vitro olarak lenfoma asit hücre hatlarına karşı incelenmiş ve bakır kompleksinin, cisplatin ve Schiff-bazı ligandlarından daha fazla sitotoksik etkiye sahip olduğu M. Jayendran ve ark. tarafından açıklanmıştır [30] .

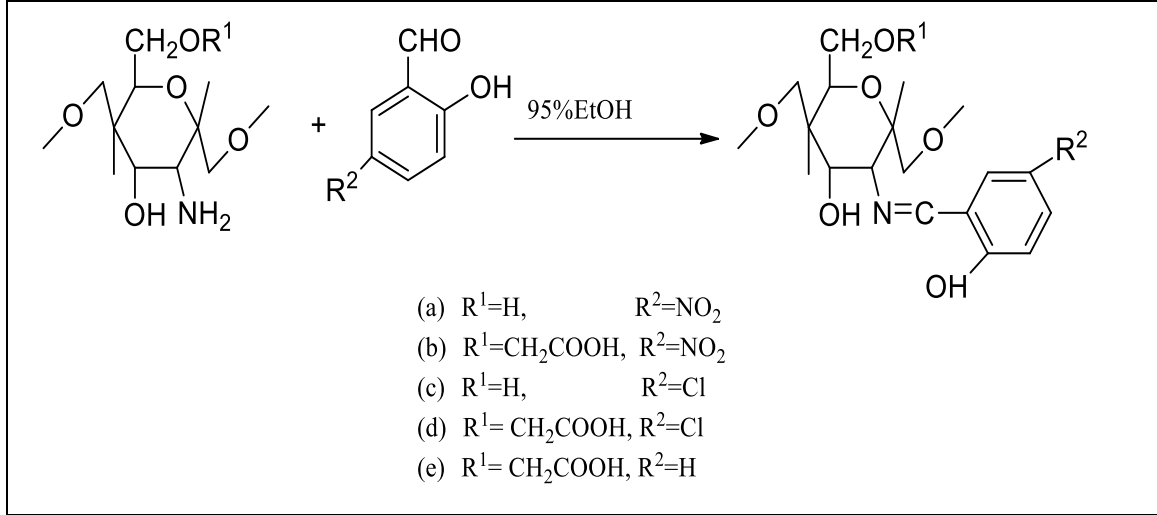


Şekil 2.6. Cis-platin ve 4-bromo-2-(((3 (metil amino) propil) imino) metil) fenol moleküllerinin yapısı

Antioksidan uygulamalar

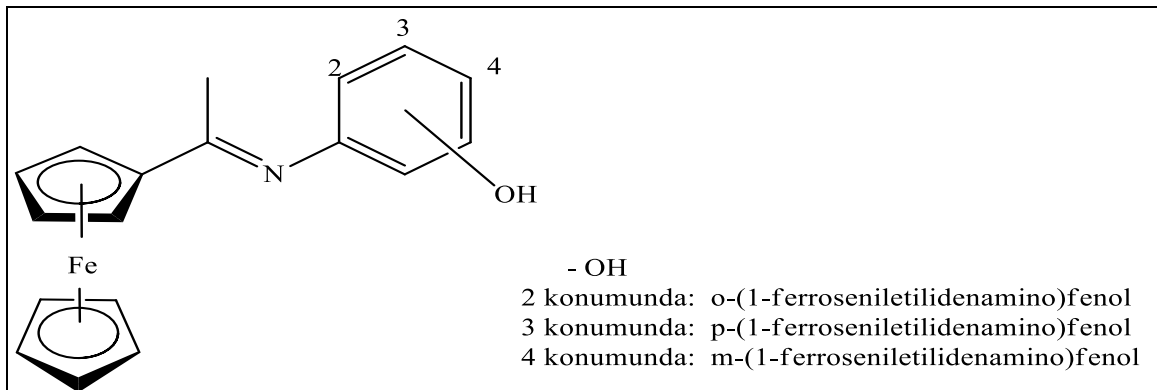
Schiff bazlarının antioksidan özellik göstermesi, araştırmacıların bu konuda yapılan çalışmalara ilgisini arttırmıştır. Bilindiği gibi sentetik antioksidanlar, doğal antioksidanlardan daha etkili ve daha ucuz oldukları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Schiff bazlarından elde edilen metal komplekslerinin, antioksidanlar olarak görev yapan reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkili bir süpürücü olduğu belirtilmiştir. Çitosan ve

karboksimetilçitosan ile hazırlanan beş Schiff bazının, antioksidan aktiviteleri ile süperoksit ve hidroksil radikalının süpürücü özellikleri araştırılmıştır. Schiff bazının konsantrasyonunun artmasıyla süpürücü etkinin arttığı ifade edilmiştir [31].



Şekil 2.7. Çitosan Schiff bazının sentetik üretim yolu

Ferrosenil grubu bağlı o-(1-ferroseniletilidenamino)fenol, m-(1-ferroseniletilidenamino)fenol ve p-(1-ferroseniletiliden amino)fenol bileşiklerinin antioksidan özelliğinin benzen molekülü içeren Schiff bazlarına göre daha belirgin bir artışta olduğu Y.F.Li ve ark. tarafından açıklanmıştır [32].

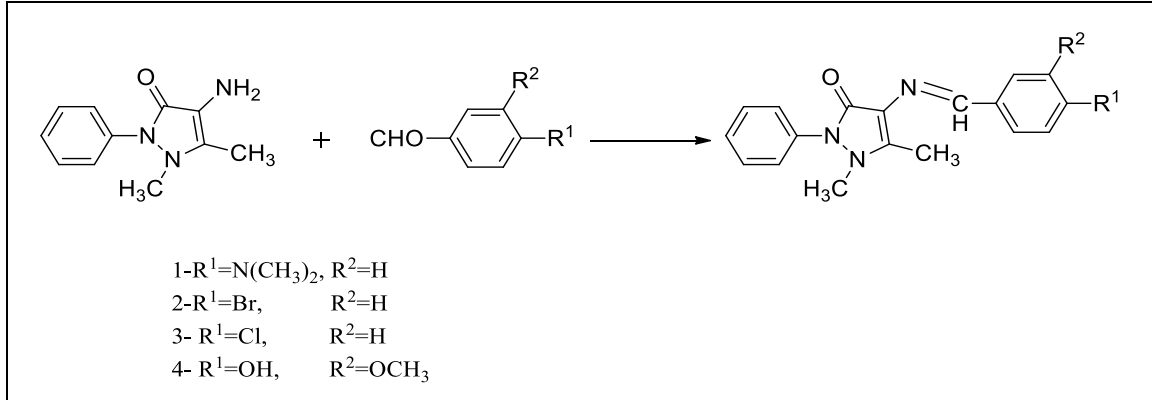


Şekil 2.8. Sentezlenen fenol bileşiklerinin yapısı

Antienflamatuvar ve analjezik uygulamalar

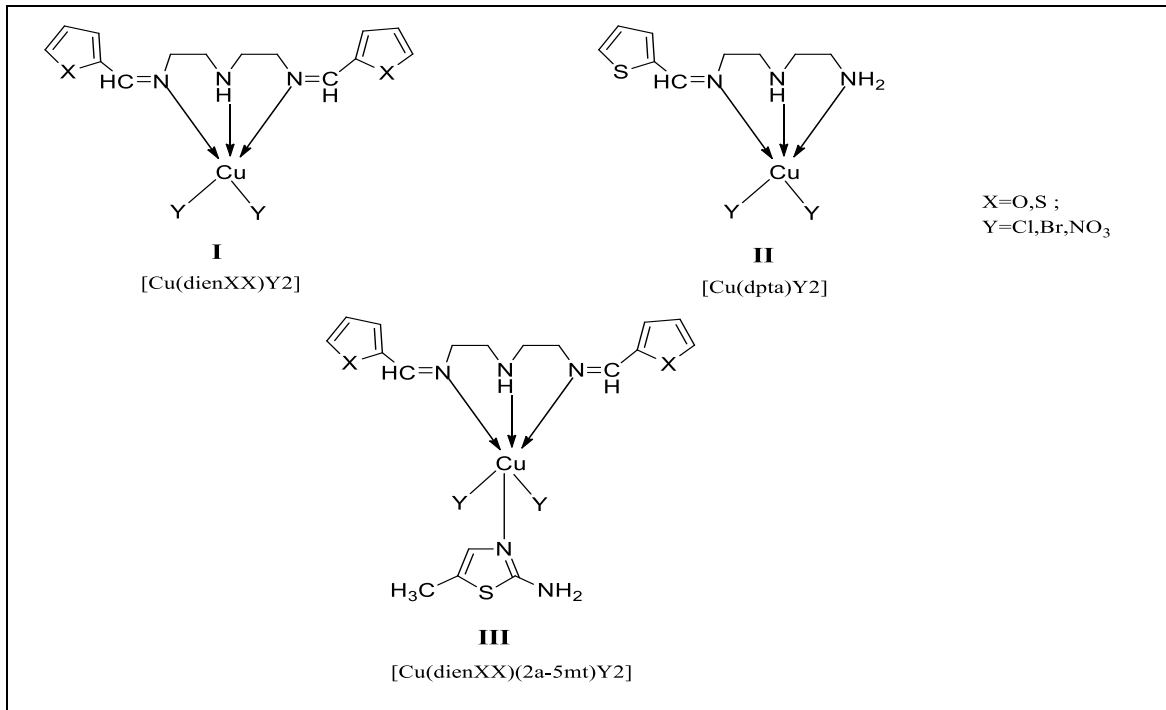
S.Murtaza ve ark.'ın fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 4-aminofenazon (5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on) ile farklı aldehytlerden sentezlenen Schiff bazı

türevlerinin anti-enflamatuvar ve analjezik özellikleri incelenmiştir. Sonuçlar, tüm test bileşiklerinin pençe ödemiini inhibe ettiği görülmüştür [33] .



Şekil 2.9. 4-aminofenazolden sentezlenen Schiff bazları

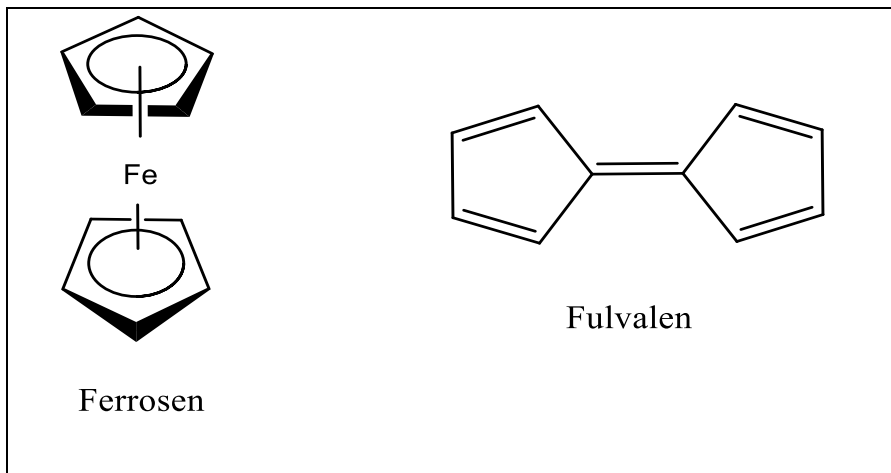
E.Pontiki ve ark.'ının yaptıkları bir çalışmada 2-tiyofen-karboksaldehit ve dipropilentriamin ile sentezlenen Schiff bazının, anti-enflamatuvar etkisi incelenmiş ve karagenan kaynaklı sıçan pençe ödemiini inhibe ettiği belirtilmiştir [34].



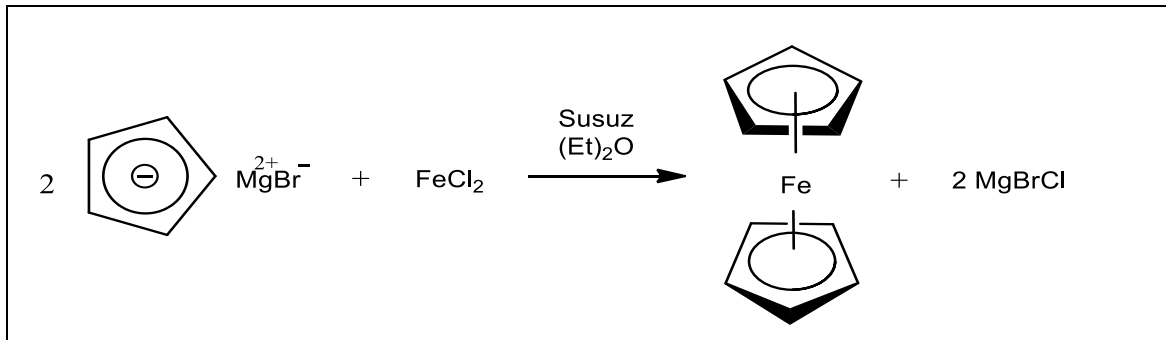
Şekil 2.10. 2-tiyofen-karboksaldehit ve dipropilentriaminden sentezlenen Schiff bazları

2.2. Ferrosen

Ferrosen (Fc, Şekil 2.11) günümüzde en iyi bilinen organometalik bileşiktir. İlk sentezi 1951 yılında yapılmasına karşın [1,35] 1952 yılında karakterize edilebilmiştir. Bu 'sandviç' yapılı kompleksin geçmişi ilginçtir. 1951 yılında, İngiliz kimyacı Pauson ve öğrencisi Kealy, bir Grignard reaktifi olan siklopentadienilmagnezyum bromür ile Demir (II) klorürü etkileştirerek fulvalen sentezlemeye çalışmış fakat bunun yerine Ferroseni sentezlediklerini ifade etmişlerdir (Şekil 2.11) [36].



Şekil 2.11. Ferrosen ve Fulvalen moleküllerinin yapısı

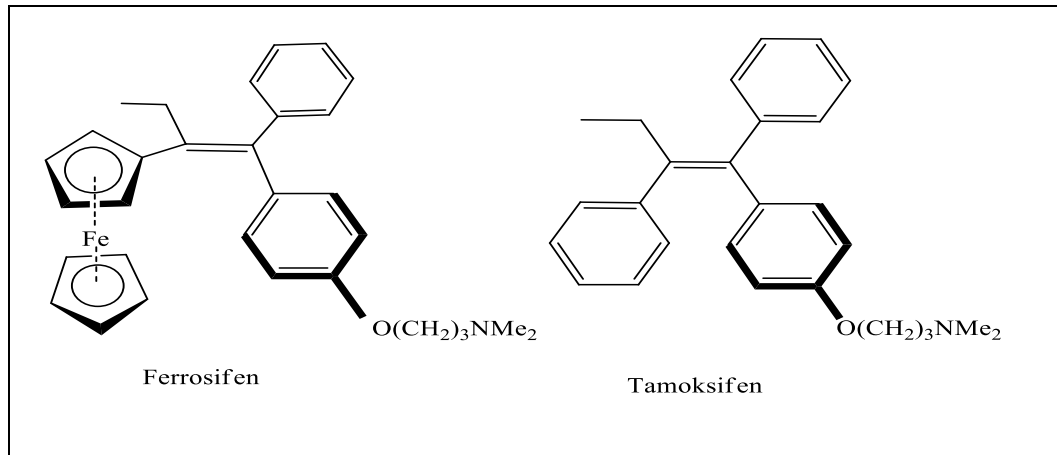


Şekil 2.12. Pauson ve Kelly tarafından uygulanan sentez rotasıyla Ferrosenin elde edilişi

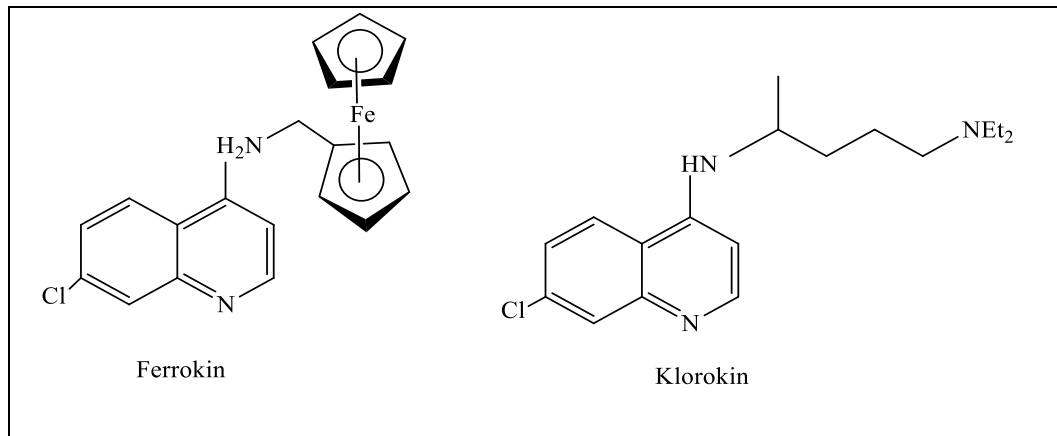
Hava ve suya dayanıklı olan Ferrosen tersinir yükseltgenme göstererek redoks etkinliği yüksek olan ve elektrokimyasal süreçlerde incelenen bileşikler olarak kullanılmaktadır. Ferrosen kolaylıkla Fc^{+} ya dönüşebilen ve böylece kendi içinde elektron aktarımını sağlayan fonksiyonel bir moleküldür. Ferrosen'in kararlılığı ve elektronca zenginliği, bazı katılma tepkimelerini kolayca meydana getirmesini sağlamaktadır. Ferrosen ve türevlerinin fizikokimyasal özelliği nedeniyle, kataliz, malzeme bilimi gibi alanlarda kullanımının tercih

edildiği görülmektedir [37]. Ayrıca Ferrosen ve türevleri tıbbi kimya alanında ilgi görmektedir. Günümüzde ilaç adayları içerisinde Ferrosen içeren ilaçların ilaç listelerinde yer aldığı görülmektedir. Bundan dolayı antikanser, antibakteriyel, antifungal veya antiparazitik ilaç olarak kullanılan Ferrosenil türevlerinin kullanılmasına yönelik gelişmeler üzerine odaklanıldığı görülmektedir. Öyle ki, Ferrosen bileşiklerinden olan ferrosifen ve ferrokin (Şekil 2.13) isimli ilaçların etki mekanizmaları bile bir dereceye kadar aydınlatılmıştır [38] .

Ferrosen türevleri, bazı tıbbi durumlar için ilaç adayı olarak araştırmalarda yer alması sonucunda, Ferroseron'nun anemi tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Ferrokin ise sıtma tedavisinde faz II klinik çalışmalarda kullanılan bir klorokin (Şekil 2.14) türevidir. Antikanser ilaç adayı olan ferrosifen, ileri klinik öncesi değerlendirmelerde rol alan bir tamoksifen (Şekil 2.13) türevidir.



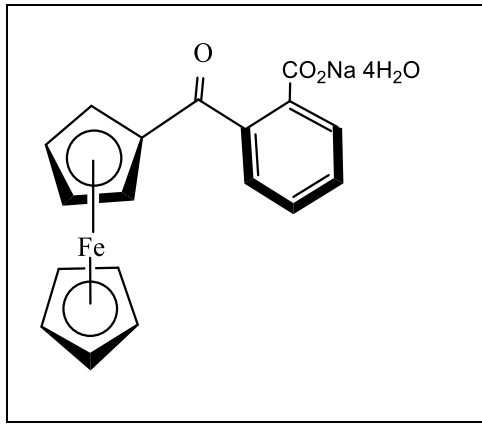
Şekil 2.13. Tamoksifen türevi olan Ferrosifen ve Tamoksifen moleküllerinin yapısı



Şekil 2.14. Ferrokin ve Klorokin moleküllerinin yapısı

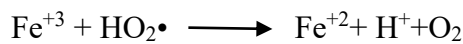
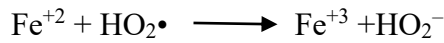
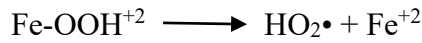
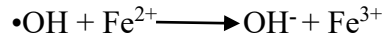
2.2.1. Ferrosen türevlerinin tıptaki uygulamalarına genel bir bakış

Geçmişten günümüze Ferrosen'in tıptaki uygulamalarına bakıldığında toksik bir madde olmadığı belirlenmiştir. 1969 yılında köpekler üzerine yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca ağızdan Ferrosen'in her gün 300 mg/kg, ya da 3 ay boyunca 1000 mg/kg'lık dozun verilmesi sonucunda kan hücrelerde yüksek miktarda demirin bulunduğu belirlenmiştir. 6 aylık Ferrosen yüklemesinden sonra 12-26 ay arasında yapılan kontroller sonrasında herhangi bir yan etkinin olmadığı belirtilmiştir [39]. Ferrosen türevlerinden olan ferroseron (Şekil 2.15), 1970'lerde eski SSCB'de demir eksikliğini (anemi) tedavi etmek için kullanıldığı görülmektedir. Kaynak taramalarına göre, ferroseronun klinik kullanımı için onaylanan ilk Ferrosen türevi ilaç olduğu belirtilmektedir. Ancak, diğer Ferrosen türevlerinin daha etkili olmasından dolayı ferroseronun kullanımından vazgeçilmiştir. Ferrosen türevlerinin lipofilik özelliği sayesinde, ağızdan alınan ferroseronun demir eksikliği tedavisinde etkili olduğu ve diş eti hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı görülmektedir [40].



Ferrosenil türevlerinin antikanser olma yönündeki potansiyelinin değerlendirilmesindeki ilk dönüm noktası, ferrosenyum tuzlarının aktivitesi ile ilgili 1984 yılında yapılan araştırmalarla başladığı görülmektedir [43]. 1997 yılında dönüm noktası olabilecek bir keşif, ferrosenyum bileşiklerinin DNA ile olan etkileşiminin laboratuvar ortamında incelenmesi olmuştur. Ferrosenin hidroksil radikallerini ($\bullet\text{OH}$) üreten bir mekanizma üzerinden DNA'nın bölünmesini gerçekleştirdiği önerilmiştir. Bu mekanizmayı Hiroshi ve ark. Fenton mekanizması olarak tanımlamışlardır [44]. Bu mekanizma önerisinden 3 yıl sonra, hidroksil radikalının ($\bullet\text{OH}$) oluşumu elektron spin rezonans (ESR) ölçümleri ile de desteklenmiştir [45].

Fenton mekanizması [46]



2.2.2. Ferrosenil içeren ilaç türevleri

Kaynaklara göre, 1960'lı yıllarda ilk defa ferrosenil grubunun ilaç olarak dikkate alındığı görülmektedir. Ferrosen türevlerinden olan ferrosenil amfetamin ve ferrosenil difenilhidantoinin antibakteriyel özellikleri incelendiğinde, biyolojik bir aktiviteye sahip olmadığı belirtilmiştir [47]. Ferrosen içeren penisilin ve sefalosporin türevlerinin ise, orta düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu Edwards ve ark. tarafından belirtilmiştir. Kaynaklara göre organometalik bileşiklerinin tıp alanındaki uygulamaların Ferrosifen (Şekil 2.13) [48] ve Ferrokin (Şekil 2.14) [49] ile başladığı görülmektedir. Ferrosifen'in 1996'da

antikanser, Ferrokin'in ise 1997 yıllarında sıtma tedavisinde kullanılabileceği öngörülmüştür.

Ferrokinin

Ferrokinin yapısında bulunan ferrosenil grubun, fenton mekanizmasıyla $\cdot\text{OH}$ radikali meydana getirdiği ifade edilmektedir [50].



Ferrokin bileşiğinin, sıtma parazitlerinin yayılmasında önemli bir etken olan ve kırmızı kan hücrelerine giren merozoitlerin (sıtma parazitlerinin genç formu) oluşumunu engellediği araştırmalar sonucunda görülmüştür [51].

Ferrokin molekülünün lipofilik özellikte olan koful membranlarına hızla nüfuz ederek parçaladığı görülmüştür [38].

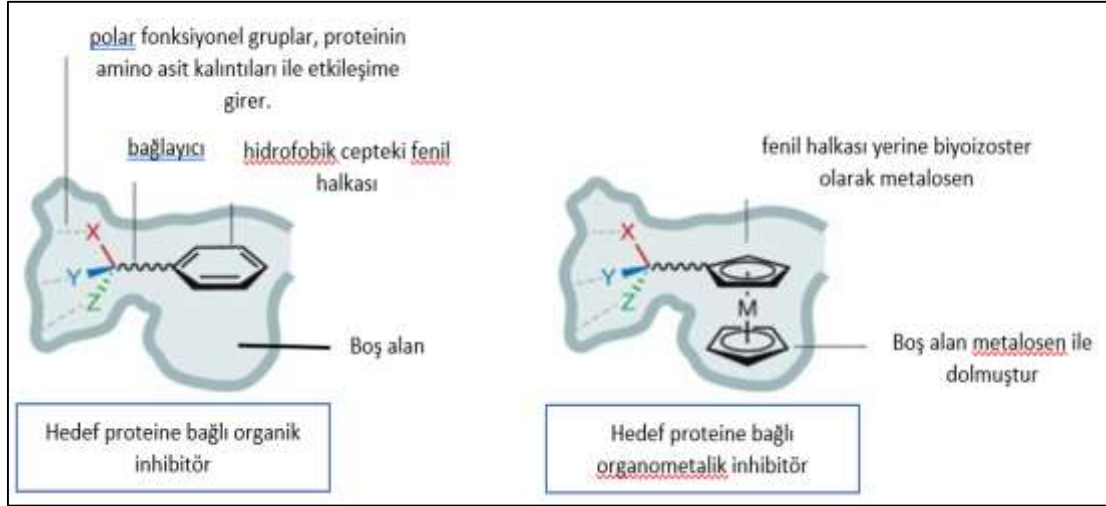
Ferrosifen

Şekil 2.13'de belirtilen tamoksifen molekülündeki fenil grubu yerine bir ferrosenin bağlanmasıyla daha iyi bir ilaç adayı olabileceği düşünüldüğünden Ferrosifen molekülünün kanserli hücrelerin ölümünde etkili olduğu belirlenmiştir [52].

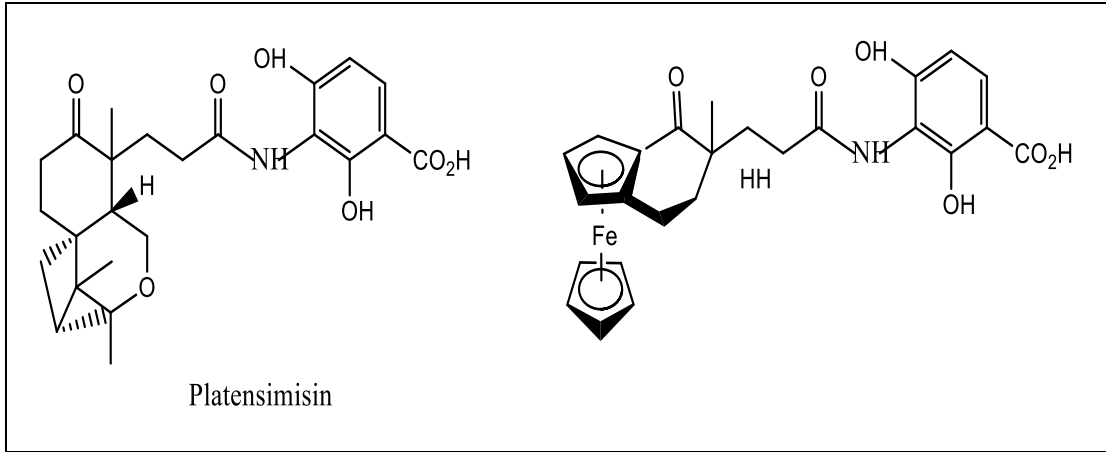
Ferrosifen'in canlı hücreler üzerine toksik etkisi olsa da ilaç adayları içerisinde dikkat çekicidir. Kolayca oksitlenen ferrosifenlerin kanserli hücrelerin büyümesini engellemede sağlıklı hücrelere göre 110-200 kat daha etkili olduğu belirtilmiştir [53]. Dolayısıyla ferrosifen türevleri umut verici antikanser ilaç adayları sınıfına girmektedir.

2.2.3. Metalosen ilaç tasarlamak

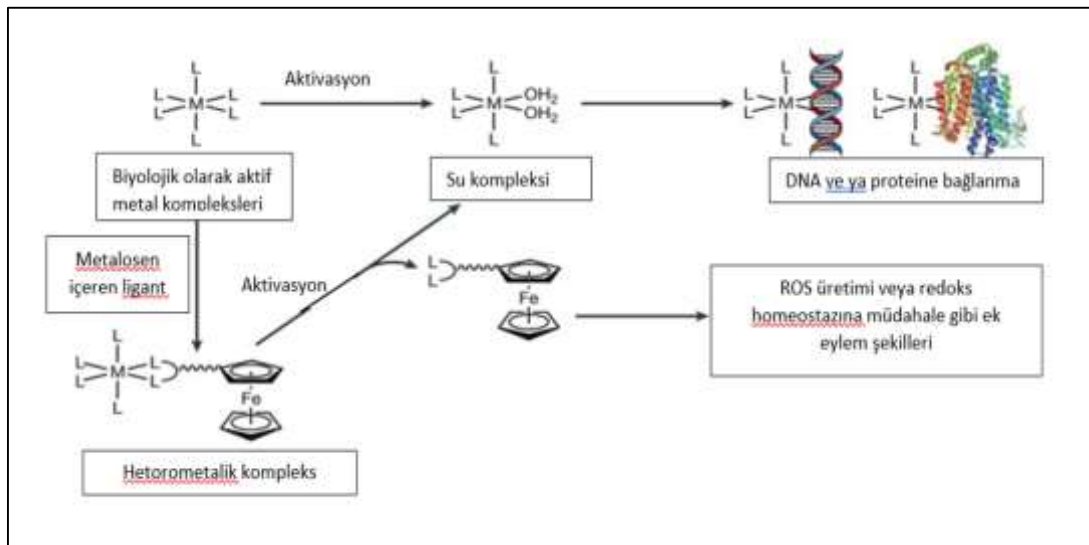
Organometalik bileşiklerin ilaç tasarlanmasında 3 önemli faktörün dikkate alındığı görülmektedir. Birincisi Şekil 2.16'da gösterildiği gibi yapısal benzerlik faktörü (biyoizoster olarak), ikincisi Şekil 2.17'de gösterilen hetero halkalar içeren yapıya bir bileşen olarak eklemesi, üçüncüsü ise ışıkla aktive edilebilen kemoterapi ajanı olarak kullanılması şeklindedir (Şekil 2.18) olduğu kaynaklarda anlaşılmaktadır.



Şekil 2.16. Ferrosenil grupların bağlanma şekli

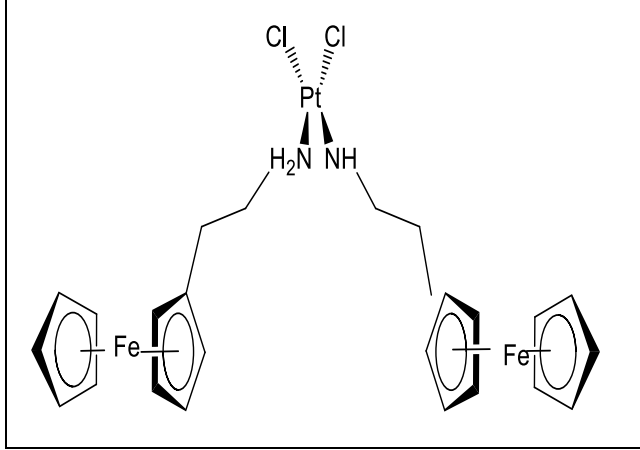


Şekil 2.17. Platensimisin ve Platensimisinden sentezlenen molekül



Şekil 2.18. Ferrosen içeren ligantların ilaç olarak davranış mekanizmaları

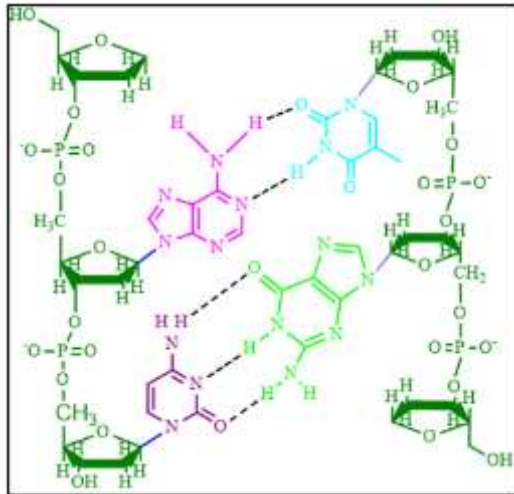
Dikkat çekici bir çalışmanın sonucunda demir ve platin iyonlarını içeren kompleksin (Şekil 2.19) iyi bir antikanser ajan olduğu belirtilmiştir. Bu kompleksin aynı hücre dizilerine karşı hem toksik ve hem de cisplatinden 20 kat daha antikanser ajan olduğu görülmüştür [54].



Şekil 2.19. Ferrosen içeren heterometalik bileşiklerin yapıları

2.3. DNA'nın Yapısı ve Özellikleri

1953 yılında James D. Watson ve Francis Crick, yaptıkları araştırma sonucunda DNA'nın günümüzde de kabul gören üç boyutlu yapısı olan çift sarmal modelini açıklamış ve bu yapının aynı eksen etrafında iki iplikten oluşan, sarmal bir model olduğu ifade edilmiştir.



Şekil 2.20. DNA'nın yapısı, Pürin ve Pirimidin bazları

Çift sarmal olan bu yapıda şeker ve fosfatın yanı sıra pürin ve pirimidin bazları bulunmaktadır. Pürin ve pirimidin bazları DNA'nın yapısında karşılıklı olarak zayıf

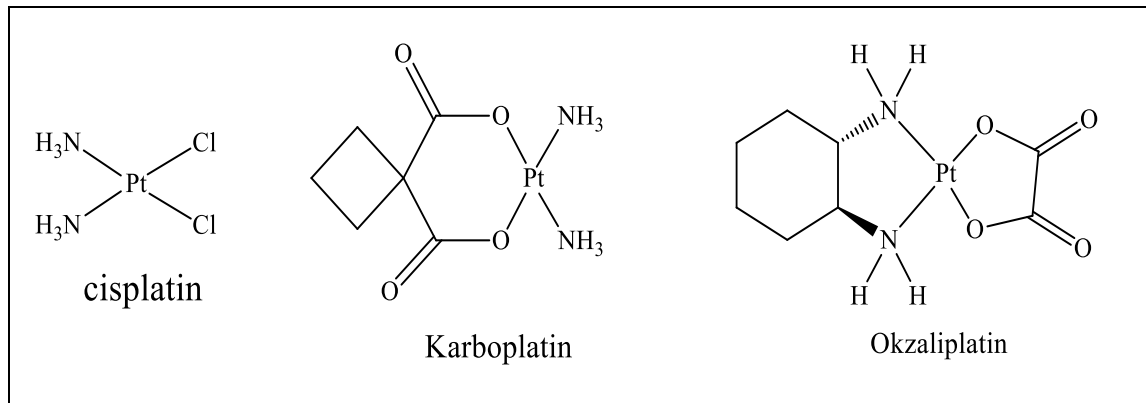
hidrojen bağları sayesinde bir arada bulunurlar. Adenin ve Timin'i ikili, Guanin ve Sitozin'i ise üçlü zayıf hidrojen bağları bir arada tutmaktadır (Şekil 2.20) [55,56].

2.3.1. DNA'nın metal komplekslerle etkileşimleri

DNA'nın yapısındaki baz çiftlerinin inorganik, organik maddelere ve ilaç etken maddelerine seçimli olarak bağlanabilmesi araştırmacıları kemoterapi alanında çeşitli araştırmaların yapılmasına yöneltmiştir. Metal kompleksleri kovalent bağlar ve moleküler arası zayıf etkileşimler (kovalent olmayan) ile DNA'ya bağlanmaktadır. Moleküller arasındaki bağlanma; elektrostatik, interkalasyon, majör ve minör oluk bağlanma olmak üzere 3 grupta incelenmektedir [57].

Kovalent bağlanma

DNA zincirindeki majör olukta yer alan Adenin ve Guanin bazlarının N7 atomuna doğrudan bağlanması ile hücre ölümüne yol açan kovalent bağlanma sürecin gerçekleştiği ifade edilmektedir. Cisplatin bileşiği metal kompleksleri içinde DNA'ya kovalent olarak bağlanmasının en güzel örneği olarak gösterilmektedir. 1967 yılında Rosenberg ve ark. tarafından keşfedilen ve günümüzde de hâlâ kullanılmakta olan cisplatin bileşiği antikanser bir ilaç olarak bilinmektedir [58].



Şekil 2.21. cisplatin, karboplatin ve okzaliplatin molekül yapıları

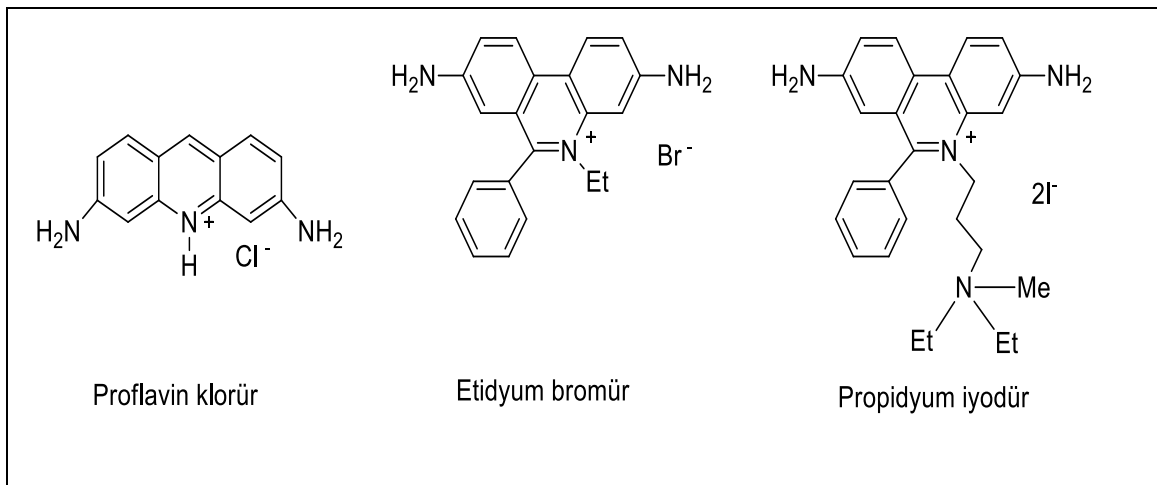
Cisplatinin bileşiğinin sadece kanserli hücreler değil sağlıklı hücrelere de zarar vermesi, toksik olması ve kanser hücrelerinin cisplatine karşı direnç göstermesi nedeniyle daha yüksek seçiciliğe sahip yeni komplekslerin sentezlenmesi ihtiyacını doğurmuştur [59]. Bu yeni sentezlenen kompleksler okzaliplatin ve karboplatindir (Şekil2.21).

Kovalent olmayan bağlanma

DNA molekülü metal kompleksler ile kovalent olmayan etkileşimler yaptığı zaman çift sarmal yapının bozulması, kırılması, açısı ve konformasyonel yapısında değişiklik gibi durumlar ile karşılaşılabilir. Dolayısıyla sentezlenen yeni ilaç etken maddelerinin DNA ile etkileşimlerinin araştırılması ciddi önem kazanmıştır [60]. Kovalent olmayan etkileşimler kendi aralarında sınıflara ayrılmaktadır.

İnterkalasyon

Düzlemsel aromatik moleküllerin DNA'nın komşu iki baz çifti arasına girmesi ile gerçekleşen bağlanma türüdür. Aromatik halka ve baz çiftleri arasındaki π - π etkileşimi ile kararlı hale gelmektedir. İnterkalasyon yoluyla DNA ile etkileşime giren moleküllere interkalatör denir. En bilinen interkalatörler proflavin klorür, etidyum bromür ve propidyum iyodür olmak üzere akridinyum tuzlarıdır (Şekil 2.22) [61].

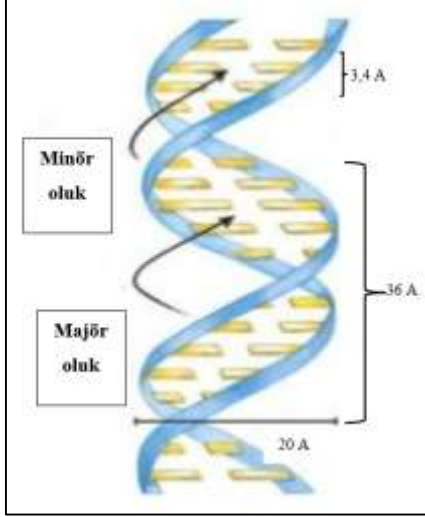


Şekil 2.22. Akridinyum Tuzları

Minör oluk ve majör oluk bağlanması

DNA'nın çift sarmal yapısı itibarıyla minör ve majör olmak üzere iki ayrı oluk türü bulunmaktadır (Şekil 2.23.). Bu olukların şekli ve özellikleri birbirinden farklı olduğundan farklı koşullar altında bir veya birden fazla oluk oluşturabilmektedir [62,63]. İlaç etken maddeleri ve proteinler ile olan uygun bağlanma Van der Waals, hidrofobik ve hidrojen bağı gibi zayıf etkileşimleri ile gerçekleşmektedir.

Protein yapısından küçük moleküller minör oluk ile etkileşime girerken, proteinler gibi makromoleküller majör oluk ile etkileşime girerler.



Şekil 2.23. DNA'nın çift sarmal yapısı

Elektrostatik etkileşimler

Organik katyonik moleküllerin DNA ile spesifik etkileşimleri, fosfat yüklerini nötralize eder ve zıt iyonların salınmasına neden olur. Bu iyon salınımı, bağlanma serbest enerjisine katkı sağlar. Bu tür yük etkileşimlerinin, çözeltinin tuz konsantrasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir. Oluk bağlanması veya interkalasyon modeli monokatyonik moleküller için fizyolojik koşullar altında genellikle daha zayıftır. Bununla birlikte, bu tür bir etkileşim, DNA ile etkileşime giren proteinler de dahil olmak üzere yüksek yüklü moleküllerin bağlanma serbest enerjisine önemli bir katkı sağlamaktadır. DNA ile güçlü etkileşime giren küçük moleküller yapılarında her zaman elektrostatik bileşen içermektedirler. Bu tür moleküller, azalan tuz konsantrasyonuna bağlı DNA ile artan bağlanma kapasitesi gösterirler [64,65]. Hidrojen bağı veya elektrostatik etkileşimler ile DNA'ya bağlanan çok çekirdekli (trinükleer) Pt(II) kompleksinin yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [66,67] .

Elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile DNA bağlanma çalışmaları

DNA ve metal kompleksleri arasındaki etkileşim, ligantta veya metal komplekslerinde bulunan π^* orbitalleri ile DNA'nın nükleik asit baz çiftlerindeki π orbitalleri arasında

gerçekleşebilmektedir. Bu etkileşim metal kompleksi ve DNA içeren sistemlerde absorbans ve dalga boyu değişikliğine neden olmaktadır. π - π^* etkileşimine ait geçiş enerjisi azalırsa bu geçişin dalga boyunda batokromik etki (kırmızıya kayma) gözlenir. Dalga boyunda kırmızıya kayma meydana gelirken, eş zamanlı olarak π - π^* etkileşimin absorbans şiddetinde de azalma gözlenir (hipokromik etki). Bu etkiler genellikle metal kompleksinin DNA'ya interkalasyon yoluyla etkileştiğini gösterir. Absorbans şiddetinde artma (hiperkromik etki) ve dalga boyunda hipsokromik etki (maviye kayma) gözlenmesi halinde DNA ile olan etkileşimin elektrostatik ya da DNA'nın yapısındaki minor/major oluklara bağlanma şeklinde olabileceği ifade edilmektedir. Ligant veya metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabitinin (K_b), aşağıda verilen McGhee-von Hippel eşitliği ile hesaplandığı belirtilmiştir [68].

$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_a - \epsilon_f)}$$

[DNA]: DNA baz çifti konsantrasyonu

ϵ_a : $A_{gözlenen} / [kompleks]$ ile hesaplanan molar sönüm katsayısı değeri

ϵ_b : Kompleksin çözeltideki bağlı formunun molar sönüm katsayısı değeri

ϵ_f : Çözeltideki serbest formdaki kompleksin molar sönüm katsayısı

Eşitlikteki [DNA] değerlerine karşı $[DNA] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun denklemi ile ligant veya metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabiti, K_b , değeri hesaplanmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Gouy terazisi ile magnetik duyarlık

Komplekslerin magnetik duyarlılık ölçümleri 3 mm çapındaki cam tüplerde örnek yüksekliği 1,5 cm'den az olmamak üzere Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde Sherwood Scientific MKI model Gouy terazisi ile yapıldı.

FT-IR (Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometrisi)

Sentezlenen tüm polimerlerin FT-IR spektrumları Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde Mattson-1000 FT-IR model cihaz ile 4000-450 cm^{-1} aralığında yapılmıştır.

^1H ve ^{13}C nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları ODTÜ analiz laboratuvarındaki, Bruker Avance 300 MHz'lik (~ 7 Tesla) spektrometre cihazında ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarındaki 300 MHz'lik Bruker Ultrashield AC300 Plus sıvı NMR ile DMSO kullanılarak yapılmıştır.

Element analizi (C,H,N)

Element analizleri LECO, CHNS-932 elementel analiz cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

İletkenlik ölçümleri

İletkenlik ölçümleri inoLab Cond 730 iletkenlik cihazı ile $26 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'de DMF içerisinde 1×10^{-3} M'lık çözeltileri hazırlanarak yapıldı.

UV-GB spektrometresi

UV-GB Spektrumları UV-1800 ENG240V, soft model spektrofmetresi kullanılarak 11000-200 nm aralığında yapılmıştır.

Erime noktası tayini

Barnstead-Electrothermal-9200 model erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir.

Elektron spin rezonans

JEOL / JESTFA-300 Model X-Band elektron spin rezonans spektrometresi ile $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Ferrosenkarboksaldehit ve (Fc-3A2N-Co) kodlu kompleksin Elektron Spin Rezonans spektrumları Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde alınmıştır.

3.2. Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal maddelerin ismi ve firma bilgileri aşağıdaki çizelgede yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Kimyasal listesi

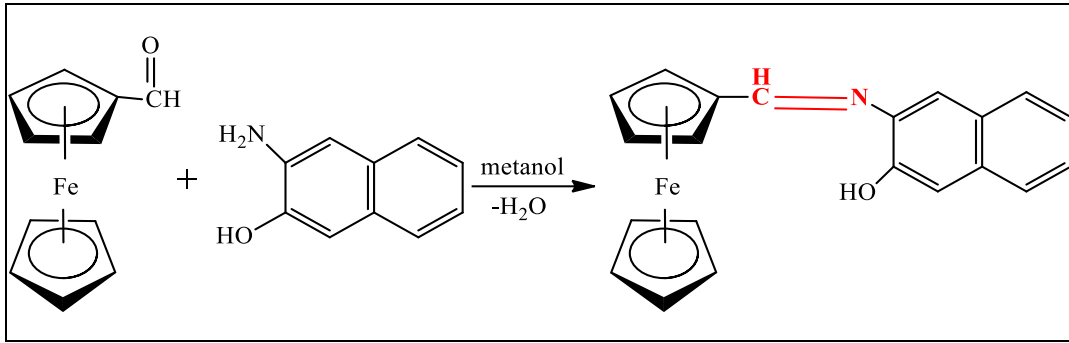
Kodu	Kimyasal Madde	Firma
153530250	Ferrosenkarboksaldehit	Acros
13612	Nikel(II)klorür heksahidrat (95%)	Riedel-de Haën
5417.63.0	3-amino-2-naftol	Aldrich
12085.68.6	(1-kloro-2-formilvinil)ferrosen	
1001332507	Potasyum tetrakloroplatin(II)	
4146082	Etanol	Carlo Erba
1.06012.2500	Metanol	Merck
1.03053.2500	N,N-dimetilformamid	
1.16743.1000	Dimetil süldoksid	
27227	Etil Asetat	Sigma Aldrich
1157891 20706206	Kobalt (II)nitrat heksahidrat	Fluka
123.91.1	1,4 Dioksan	Riedel-de Haen

4. DENEYSEL YÖNTEM

4.1. Schiff Bazlarının Sentezi

4.1.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının sentezi (Fc-3A2N)

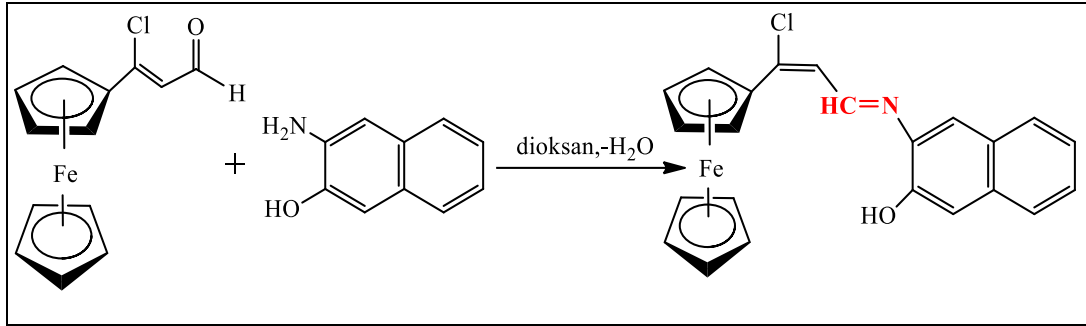
Ferrosenkarboksaldehitten $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,267 g) alınarak 7,5 mL metanolde çözündü. Geri soğutucu altında iki boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtıldı. Üzerine 15 mL metanol içinde çözünen $1,25 \times 10^{-3}$ mol 3-amino-2-naftol (0,198 g) yavaş yavaş ilave edildi. Hazırlanan bu karışım yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Ferrosenkarboksaldehit ve 3-amino-2-naftolün tepkimesi

4.1.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının sentezi (vFc-3A2N)

3-amino-2-naftolden $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,198 g) alınarak 15 mL 1,4dioksanda çözündü. Geri soğutucu altında iki boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtıldı. Üzerine 7,5 mL 1,4dioksan içinde çözünen $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,343 g) 1-kloro-2-formilvinilferrosenden yavaş yavaş ilave edildi. Hazırlanan bu karışım yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım 7 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.2.).

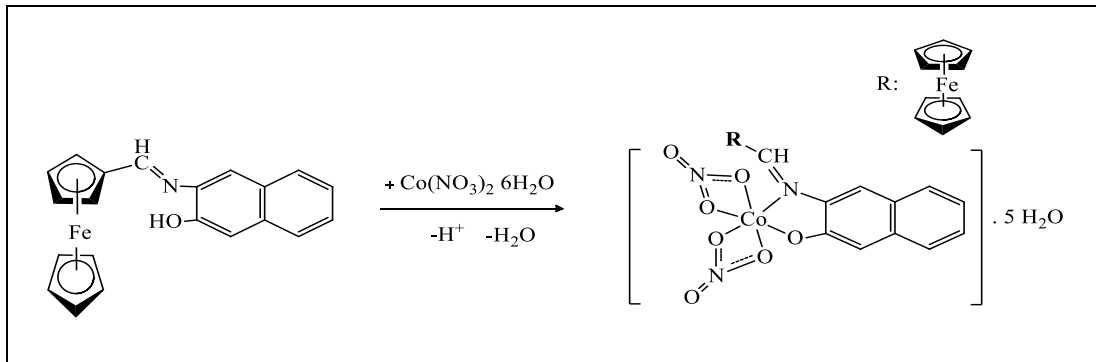


Şekil 4.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen ve 3-amino-2-naftolün tepkimesi

4.2. Co (III) Komplekslerinin Sentezi

4.2.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Co(III) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Co)

$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,535 g) Ferrosenkarboksaldehitten ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,398 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.1.de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL metanolde çözülmüş $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,727 g) Kobalt (II)nitrat hekzahidrat eklenerek yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.3.).

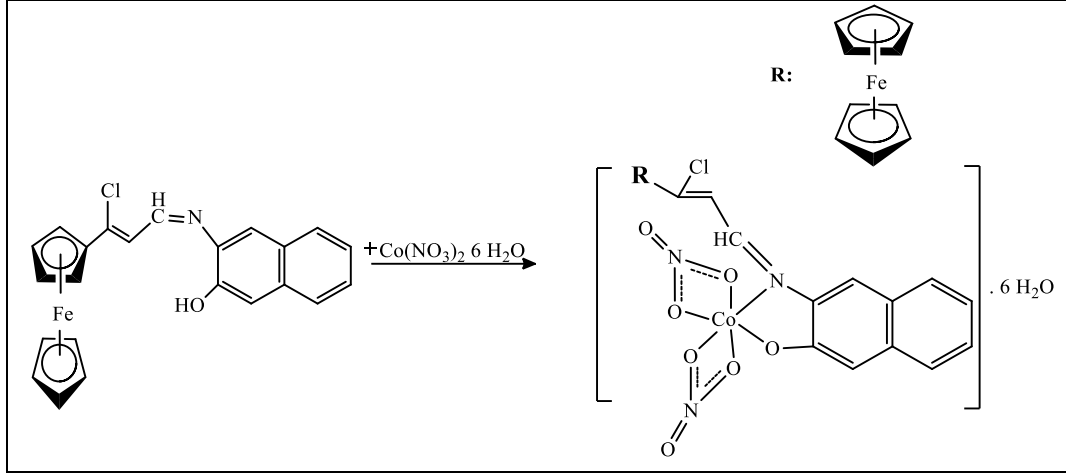


Şekil 4.3. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Co kompleksinin sentez rotası

4.2.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Co(III) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Co)

$1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,343 g) 1-kloro-2-formilvinilferrosen ve $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,198 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.2.de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL 1,4dioksanda çözülmüş $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,363 g) kobalt (II) nitrat hekzahidrat eklenerek

yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.4.).

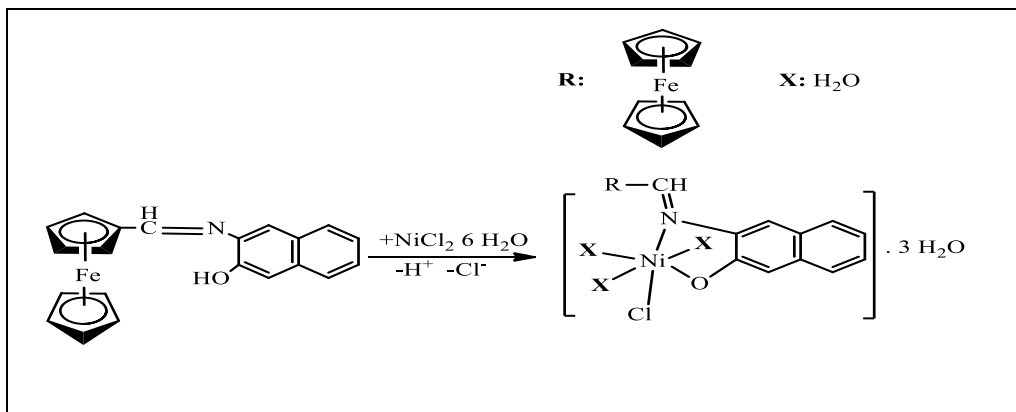


Şekil 4.4. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Co kompleksinin sentez rotası

4.3. Ni(II) Komplekslerinin Sentezi

4.3.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Ni(II) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Ni)

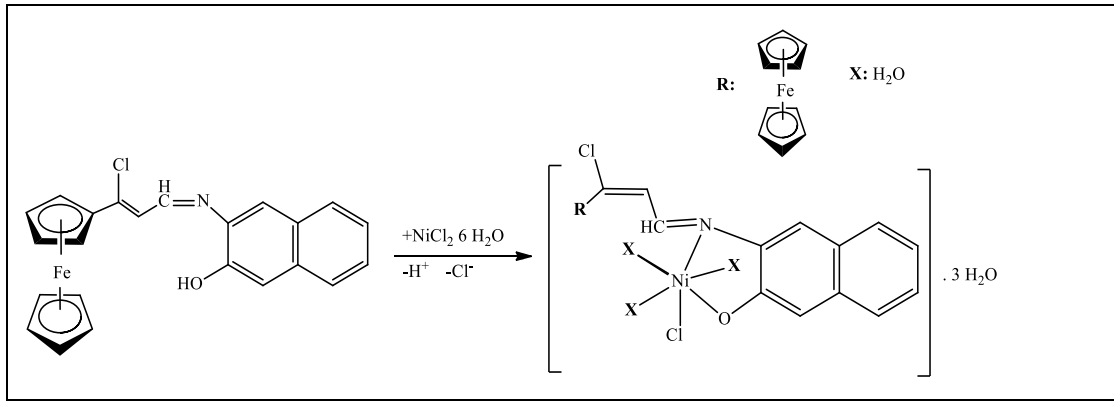
$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,535 g) Ferrosenkarboksaldehitten ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,398 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.1.de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL metanolde çözünmüş $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,594 g) Nikel (II) klorür hekzahidrat eklenerek yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Ni kompleksinin sentez rotası

4.3.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Ni(II) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Ni)

$1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,343 g) 1-kloro-2-formilvinilferrosen ve $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,198 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.2.de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL 1,4 dioksanda çözünmüş $1,25 \times 10^{-3}$ mol (0,594 g) Nikel (II) klorür hekzahidrat eklenerek yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.6.).

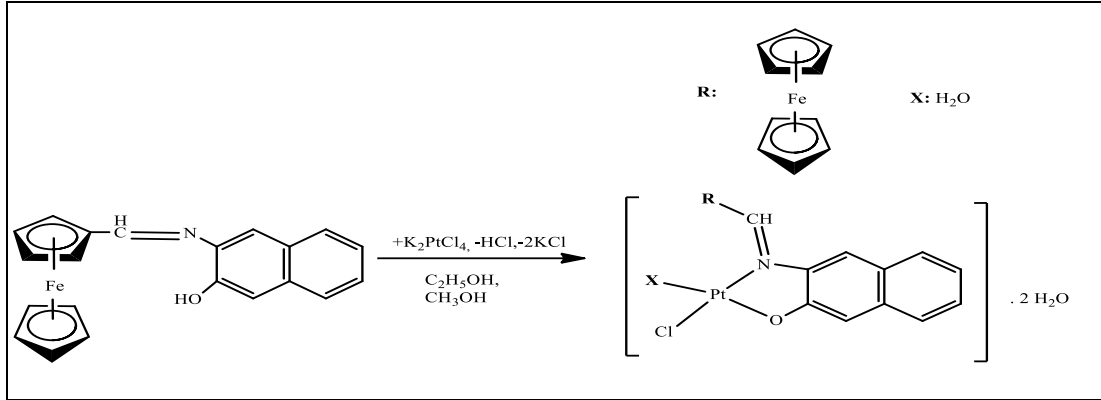


Şekil 4.6. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Ni(II) kompleksinin sentez rotası

4.4. Pt (II) Komplekslerinin Sentezi

4.4.1. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazının Pt(II) kompleksinin sentezi (Fc-3A2N-Pt)

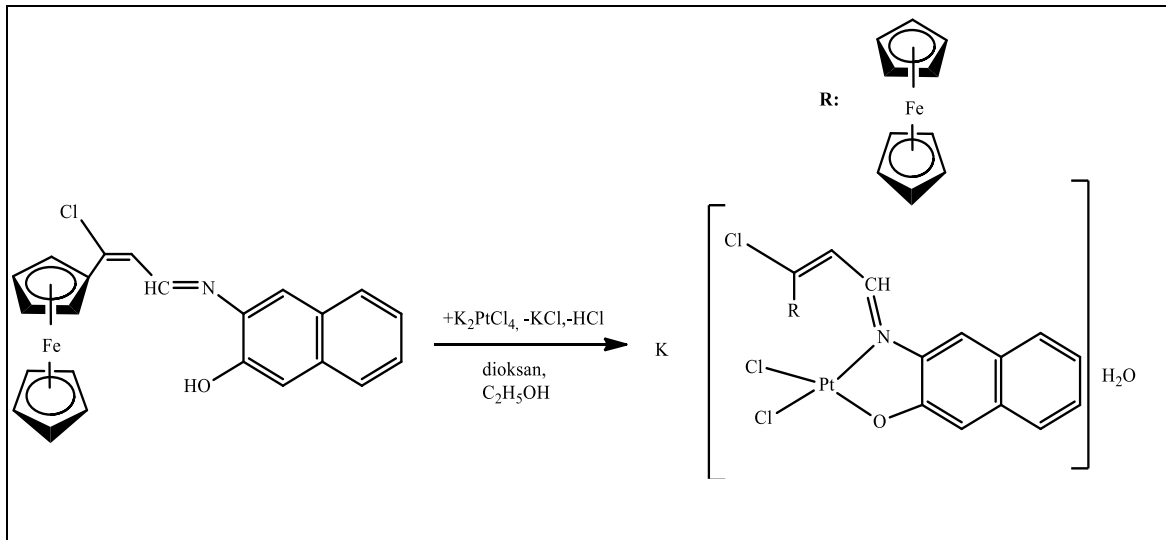
$1,0 \times 10^{-3}$ mol (0,274 g) Ferrosenkarboksaldehitten ve $1,0 \times 10^{-3}$ mol (0,159 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL etanolde çözünmüş $1,0 \times 10^{-3}$ mol (0,410 g) Potasyum tetrakloroplatin (II) eklenerek yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Ferrosenkarboksaldehit içeren Schiff bazından Pt(II) kompleksinin sentez rotası

4.4.2. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazının Pt (II) kompleksinin sentezi (vFc-3A2N-Pt)

1,25 x 10⁻³ mol (0,343 g) 1-kloro-2-formilvinilferrosen ve 1,25x10⁻³ mol (0,198 g) 3-amino-2-naftolden alınarak 4.1.2.de belirtilen şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu karışıma 10 mL 1,4 dioksanda çözünmüş 1,0 x10⁻³ mol (0,410 g) Potasyum tetrakloroplatin(II) eklenerek yaklaşık 2 saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi (Şekil 4.8.).

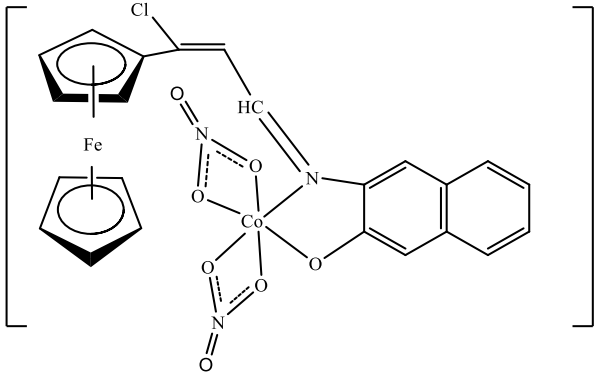
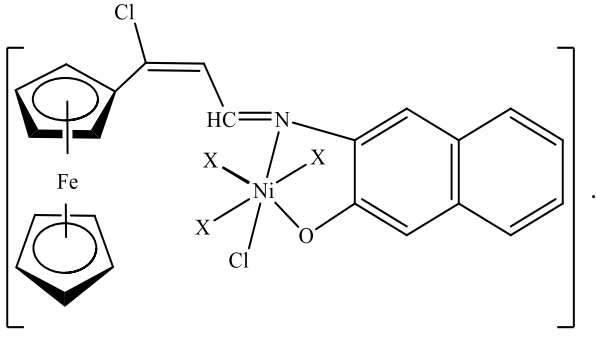
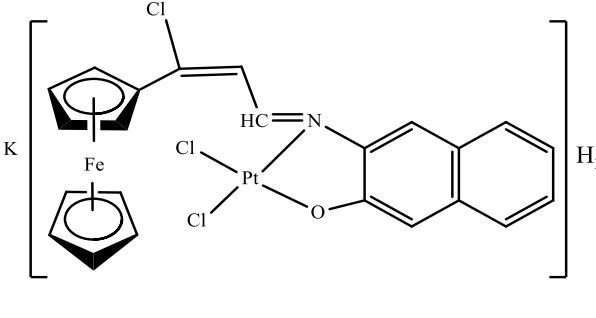


Şekil 4.8. 1-kloro-2-formilvinilferrosen içeren Schiff bazından Pt(II) kompleksinin sentez rotası

Çizelge 4.1. Schiff bazı ve komplekslerin açık yapılarının gösterimi

Sembol (Kapalı Formül)	Açık Yapıları
(Fc-3A2N) (C ₂₁ H ₁₆ NOFe)	
(vFc-3A2N) (C ₂₃ H ₁₈ NCIOFe)	
(Fc-3A2N-Co) (C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₁₂ FeCo)	
(Fc-3A2N-Ni) (C ₂₁ H ₂₇ NCIO ₇ FeNi)	
(Fc-3A2N-Pt) (C ₂₁ H ₂₁ NCIO ₄ FePt)	

Çizelge 4.1. (devam) Schiff bazı ve komplekslerin açık yapılarının gösterimi

(vFc-3A2N-Co) (C₂₃H₂₉N₃ClO₁₃FeCo)	 . 6 H₂O
(vFc-3A2N-Ni) (C₂₃H₂₉NCl₂O₇FeNi)	 . 3 H₂O X: H₂O
(vFc-3A2N-Pt) (C₂₃H₁₉NCl₃O₂FePtK)	 H₂O

5. SONUÇLAR

5.1. Schiff Bazları

5.1.1. Element analizleri

Schiff bazlarının C, H, ve N yüzdeleri Bölüm 3.1.'de belirtildiği gibi belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.1.'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Schiff bazlarının element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül Mol kütlesi (g/mol)	%Analiz Sonucu (Teorik Hesaplanan)			
		C	H	N	Erime noktası (°C) Renk
Fc-3A2N	C ₂₁ H ₁₆ NOFe 354,20	69,90 (71,21)	4,91 (4,55)	4,33 (3,95)	110 Bordo
vFc-3A2N	C ₂₃ H ₁₈ NCIOFe 415,69	66,61 (66,45)	4,33 (4,36)	3,33 (3,37)	75 Siyah

5.1.2. İletkenlik ölçümü

Schiff bazlarının DMSO ortamında iletkenlik ölçümleri Bölüm 4.1.'de belirtildiği şekilde çözeltileri hazırlandıktan sonra iletkenlikleri belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.2.'de verilmiştir.

Çizelge 5.2. Sentezlenen Schiff bazları ve bazı referanslar için ölçülen iletkenlik değerleri

Bileşik	Molar İletkenlik λ_M ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
DMSO	12,8
KCl	221
(Fc-3A2N)	75,8
(vFc-3A2N)	74,4

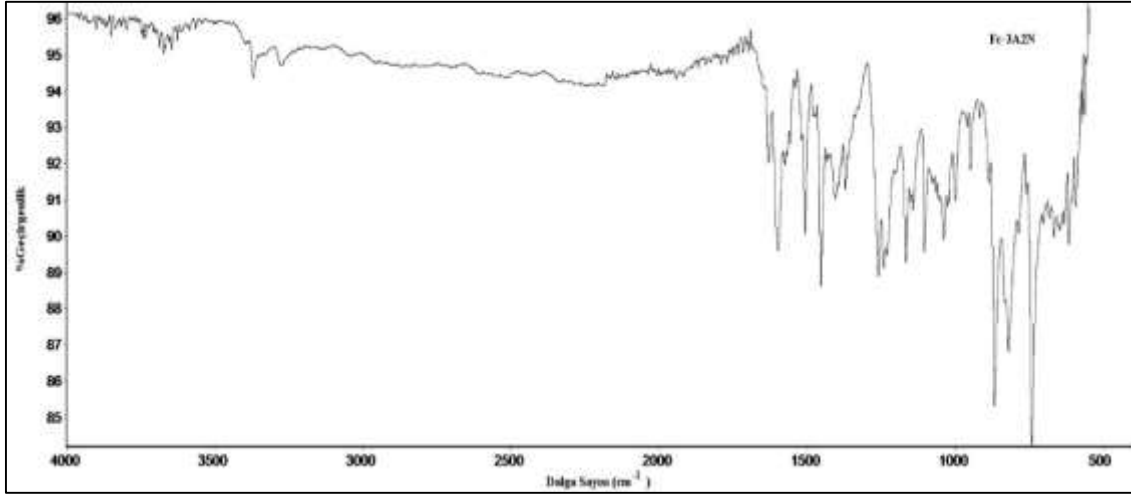
5.1.3. FT-IR analiz sonuçları

Ligantların ve komplekslerin bölüm 3.1.'de anlatıldığı şekilde alınan FT-IR spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.3.'de spektrumlar ise Şekil 5.1. ve Şekil 5.2. 'de verilmiştir.

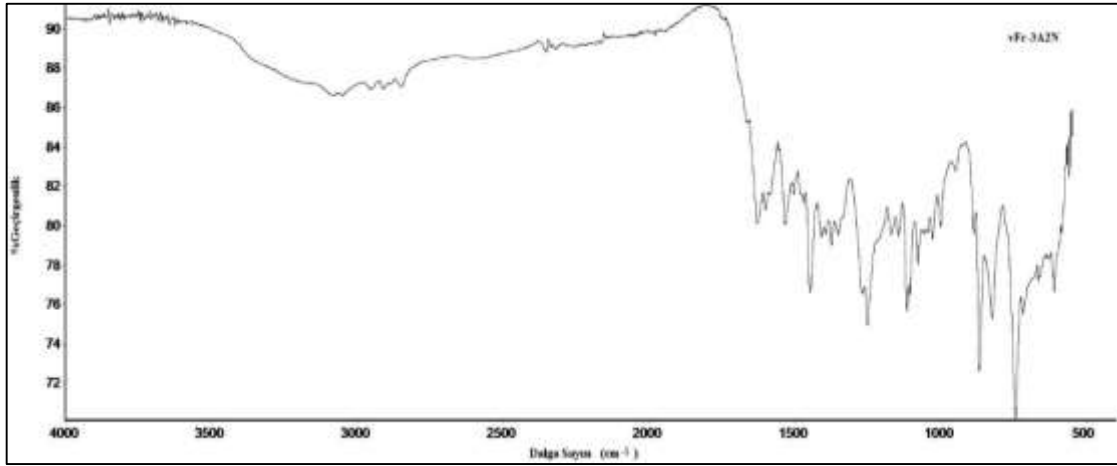
3-amino-2-naftolamin'e aldehitin katılımının meydana geldiğinin en önemli kanıtı, imin titreşim frekanslarının ortaya çıkışına bakılabilir. (Fc-3A2N) ve (vFc- 3A2N) ligantlarına ait imin -CH=N gerilme titreşimleri sırasıyla 1602 cm^{-1} ve 1604 cm^{-1} de gözlenmiştir. Ferrosen'e ait $1453/1410/1378\text{ cm}^{-1}$ 'deki karakteristik pikler de spektrumlarda görülmüştür [69]. Diğer gerilme titreşimleri beklendiği gibi gözlenmiştir.

Çizelge 5.3. Schiff bazlarının ve komplekslerinin belirgin FT-IR frekansları (cm^{-1})

Bileşiğin Sembolü	$\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C-H}}$ (aromatik/alifatik) (cm^{-1})	$\nu_{\text{-CH=N}}$ (cm^{-1})	ν_{Fc} (cm^{-1})
(Fc-3A2N)	3384	3280/2987,2901	1602	1458/1407/1374 743/819/957/1002
(vFc-3A2N)	3205	3059/2918,2853	1604	1454/1408/1373 708/827/1002/1128
(Fc-3A2N-Co)	3380	3059/2971,2892	1597	1453/1410/1378 742/819/1000/1105
(Fc-3A2N-Ni)	3372	3052/2971,2885	1599	1454/1407/1371 742/819/1000/1105
(Fc-3A2N-Pt)	3405	3094/2971,2896	1614	1455/1405/1370 733/816/1002/1107
(vFc-3A2N-Co)	Overlop		1620 (zayıf)	1443-1377(yayvan) 743/820/1000/1105
(vFc-3A2N-Ni)	3389	Gözlenemedi	1600	1446/1409/1337 743/822/1000/1106
(vFc-3A2N-Pt)	3377 (yayvan)	3099/2976,2887	1622	1446/-/1375 749/824/1002/1116



Şekil 5.1. (Fc-3A2N) bazına ait FT-IR spektrumları



Şekil 5.2. (vFc-3A2N) bazına ait FT-IR spektrumları

5.1.4. UV spektrumları

Schiff bazlarının bölüm 3.1. de anlatıldığı gibi alınan UV spektrumlarının sonuçları Çizelge 5.4. ve Şekil 5.3' de verilmiştir.

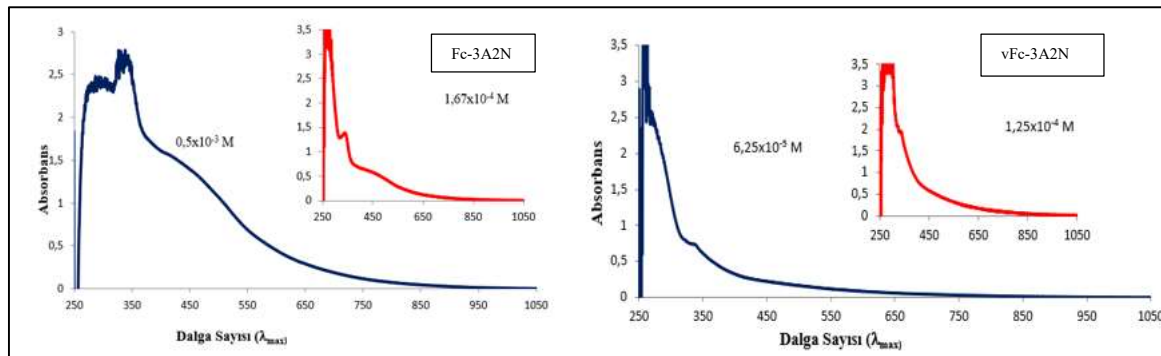
Organometalik ligantların Şekil 5.3'te verilen UV-GB spektrumlarında Ferrosen'e ait ($\pi \rightarrow \pi^*$) ve ($d \rightarrow d$) geçişleri sırasıyla 334-339, 453-476 nm'de kaynaklarda belirtildiği şekilde gözlenmiştir [69]. (vFc-3A2N) kodlu Schiff bazının vinil grubundan dolayı 279 nm'de absorpsiyon piki gözlenmiştir.

Çizelge 5.4. Schiff bazlarının ve komplekslerin UV-GB spektrum değerleri

Bileşik	Fc ($\pi \rightarrow \pi^*$) ($\lambda_{(nm)}/Abs.$)	v($\pi \rightarrow \pi^*$)Fc ($\lambda_{(nm)}/Abs.$)	Fc(d $\rightarrow$ d) ($\lambda_{(nm)}/Abs.$)	M (d $\rightarrow$ d) ($\lambda_{(nm)}/Abs.$)
(Fc-3A2N)	334/1,37	-	453/1,38	-
(vFc-3A2N)	339/1,90	279/2,25	476/0,88	-
(Fc-3A2N-Co)	340/1,48	-	428/1,15	520/0,65
(Fc-3A2N-Ni)	348/0,96	-	470/3,82	513/3,08 600/1,3
(Fc-3A2N-Pt)	339/1,64	-	468/0,17	-
(vFc-3A2N-Co)	338/0,76	282/2,17	G	618/1,73 690/0,82
(vFc-3A2N-Ni)	339/1,24	281/1,34	G	G
(vFc-3A2N-Pt)	345/1,41	280/1,21	G	-

M:Co(III),Ni(II),Pt(II)

G:Gözlenmedi



Şekil 5.3. (Fc-3A2N) ve (vFc-3A2N) Schiff bazlarına ait UV-GB spektrumları

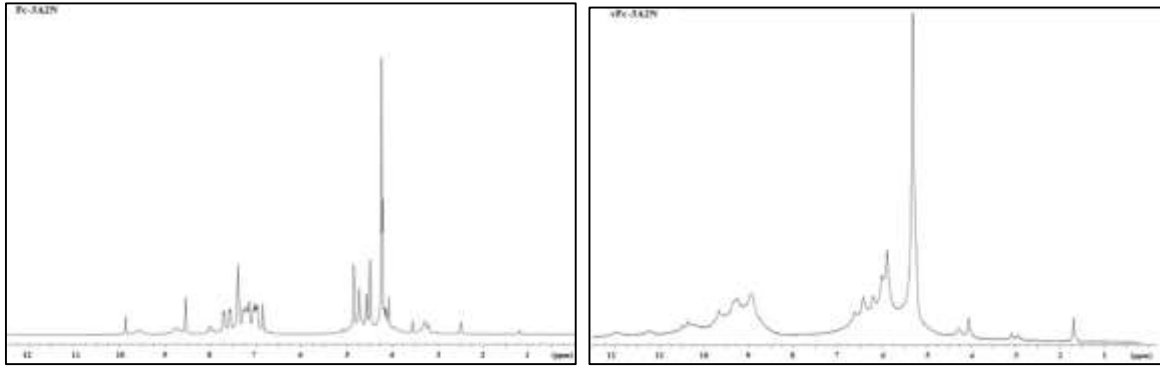
5.1.5. $^1\text{H-NMR}$ spektrumları

(Fc-3A2N) ve (vFc-3A2N) kodlu Schiff bazlarından ait bulgular aşağıdaki Çizelge 5.5.'de tablo halinde verilmiş olup spektrumlar Şekil 5.4 ve Şekil 5.5' de verilmiştir.

(Fc-3A2N) ve (vFc-3A2N) ligantlarına ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenen piklerin kaynaklarla uyum içinde olduğu belirlenmiştir. Schiff bazlarının enol-imin tautomerlerinin olabileceği öngörülmüştür [70].

Çizelge 5.5. Schiff bazlarının ^1H -NMR spektrumları

Bileşik [Sembol]	-OH/ -NH (ppm)	-CH=N (ppm)	-CH (arom) (ppm)	Fc (ppm)	% enol-imin (ppm)
(Fc-3A2N)	9,86 (tekli) 9,58 (yayvan)	8,54 (tekli) 8,75(yayvan)	8,02- 6,85 (çoklu)	4,48-4,84	20-80
(vFc-3A2N)	11,90 (yayvan) 11,76(yayvan)	9,28-9,67	5,80-8,94 (çoklu)	4,05-4,29	Belirlenemedi

Şekil 5.4. Fc-3A2N ve vFc-3A2N Schiff bazlarına ait ^1H -NMR spektrumu

5.1.6. Manyetik moment sonuçları

Komplekslerin bölüm 3.1’de anlatıldığı şekilde yapılan ölçümlerden etkin manyetik momentleri hesaplanmıştır.

Schiff bazlarının Çizelge 5.6. da görüldüğü gibi μ_{eff} değerlerinin düşük olması Ferrosenin diyamanyetik özelliğinden kaynaklandığı söylenebilir.

Çizelge 5.6. Schiff Bazları için etkin manyetik moment(μ_{eff}) değerleri

Bileşik	$X_g (\times 10^{-5})$ (cm^3/g)	$X_M (\times 10^{-3})$ cm^3/mol	μ_{eff} (B.M)
(Fc-3A2N)	0,070	0,26	0,78
(vFc-3A2N)	0,068	0,28	0,82

X_g : Kütlece Manyetik Duyarlılık X_M : Molar Duyarlılık μ_{eff} : Manyetik Duyarlılık

5.2. Co (III), Ni(II) ve Pt(II) Merkezli Organometalik Kompleksler

5.2.1. Element analizleri

Co (III), Ni(II) ve Pt(II) merkezli komplekslerinin C, H, ve N yüzdeleri Bölüm 3.1.'de belirtildiği gibi belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.7.'de verilmiştir.

Çizelge 5.7. Co (III), Ni(II) ve Pt(II) merkezli organometalik komplekslerin element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül Mol kütlesi (g/mol)	%Analiz Sonucu (Teorik Hesaplanan)			
		C	H	N	E.N (°C)
(Fc-3A2N-Co) [Co(Fc-3A2N)(NO ₂) ₂] .5H ₂ O	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₁₂ FeCo 626,22	40,69 (40,28)	3,96 (4,02)	6,83 (6,71)	245- 250
(Fc-3A2N-Ni) [Ni(Fc-3A2N)(H ₂ O) ₃ Cl] .3H ₂ O	C ₂₁ H ₂₇ NCIO ₇ FeNi 555,43	44,51 (45,41)	4,30 (4,90)	2,42 (2,52)	240- 245
(Fc-3A2N-Pt) [Pt(Fc-3A2N)(H ₂ O)Cl] .2H ₂ O	C ₂₁ H ₂₁ NCIO ₄ FePt 637,78	38,11 (39,55)	3,11 (3,32)	2,26 (2,20)	247- 250
(vFc-3A2N-Co) [Co(vFc-3A2N)(NO ₃) ₂] .6H ₂ O	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ ClO ₁₃ FeCo 705,72	39,41 (39,14)	4,16 (4,14)	6,01 (5,95)	255- 260
(vFc-3A2N-Ni) [Ni(Fc-3A2N)(H ₂ O) ₃ Cl] .3H ₂ O	C ₂₃ H ₂₉ NCI ₂ O ₇ FeNi 616,92	42,70 (44,78)	4,25 (4,74)	1,92 (2,27)	252- 255
(vFc-3A2N-Pt) K[Pt(vFc-3A2N)(Cl) ₂] . H ₂ O	C ₂₃ H ₁₉ NCI ₃ O ₂ FePtK 737,79	37,45 (37,44)	2,73 (2,60)	1,68 (1,90)	257- 262

Çizelge 5.7. incelendiğinde önerilen yapılara uygun bir şekilde deneysel ve hesaplanan verilerin uyumlu olduğu görülmektedir. Organometalik kompleksler için öngörülen yapılar Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

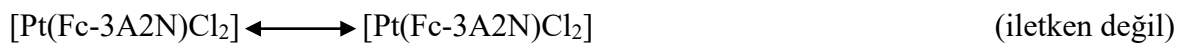
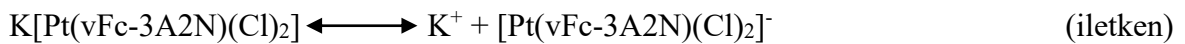
5.2.2. İletkenlik ölçümü

Schiff bazların iletkenlik ölçümleri Bölüm 3.1'da belirtildiği şekilde çözeltilerin hazırlandıktan sonra iletkenlikleri belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.8.'de verilmiştir. DMSO ortamında ölçülen iletkenliklerine göre Schiff bazlarının iletkenlik değerleri aşağıda görülmektedir.

Çizelge 5.8. Sentezlenen Co (III), Ni(II) ve Pt(II) merkezli komplekslerin ve DMSO, KCl için ölçülen iletkenlik değerleri

Bileşik	Molar İletkenlik λ_M ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
DMSO	12,8
KCl	221
(Fc-3A2N-Co)	108
(Fc-3A2N-Ni)	97
(Fc-3A2N-Pt)	61
(vFc-3A2N-Co)	112
(vFc-3A2N-Ni)	136
(vFc-3A2N-Pt)	264

(vFc-3A2N-Pt) kodlu kompleksin iletkenlik sonucuna göre, $\text{K}[\text{Pt}(\text{vFc-3A2N})(\text{Cl})_2]$ yapısında olabileceği element analiz sonuçlarıyla beraber değerlendirilmiştir. Buna göre,

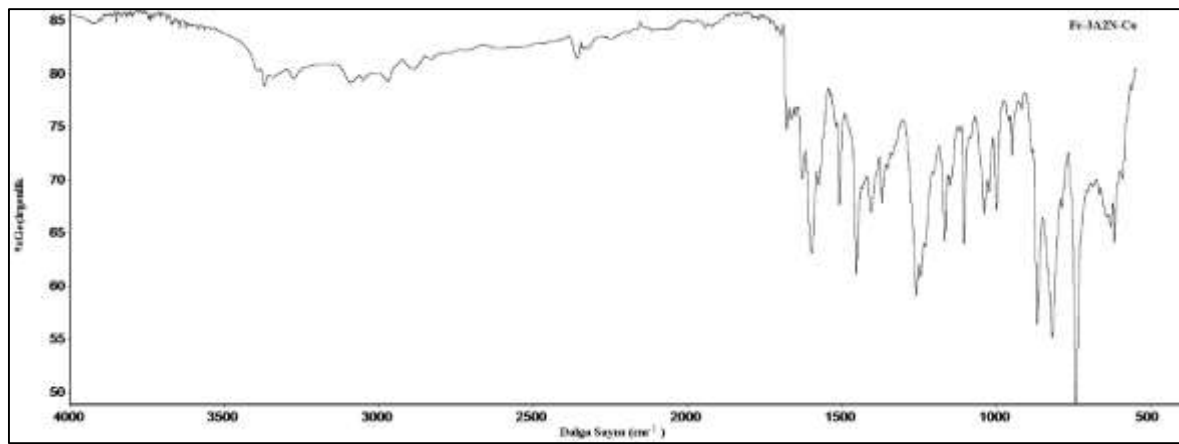


(vFc-3A2N-M) ve (Fc-3A2N-M) (M:Ni(II), Co(III)) kodlu komplekslerin ölçülen iletkenliklerine göre aşağıdaki gibi bir dengenin olabileceği önerilmiştir.

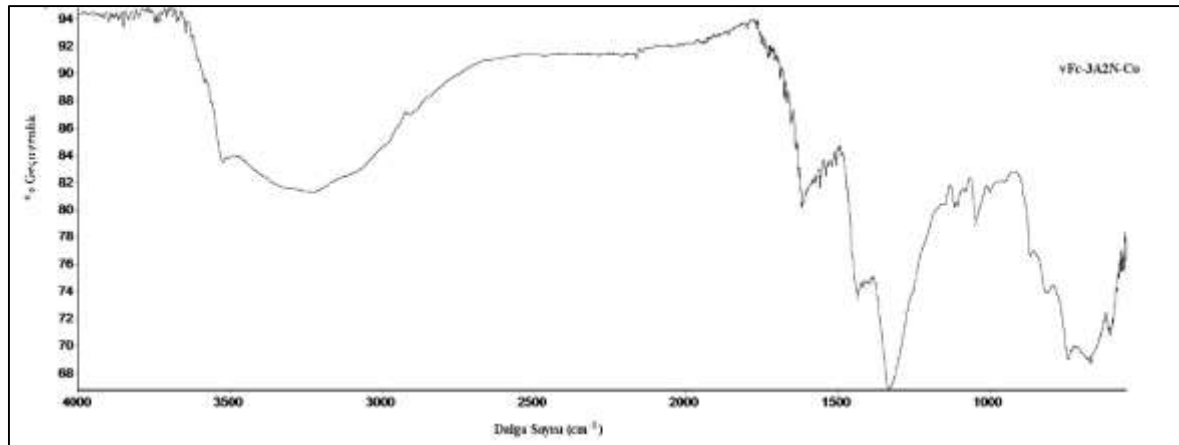


5.2.3. FT-IR analiz sonuçları

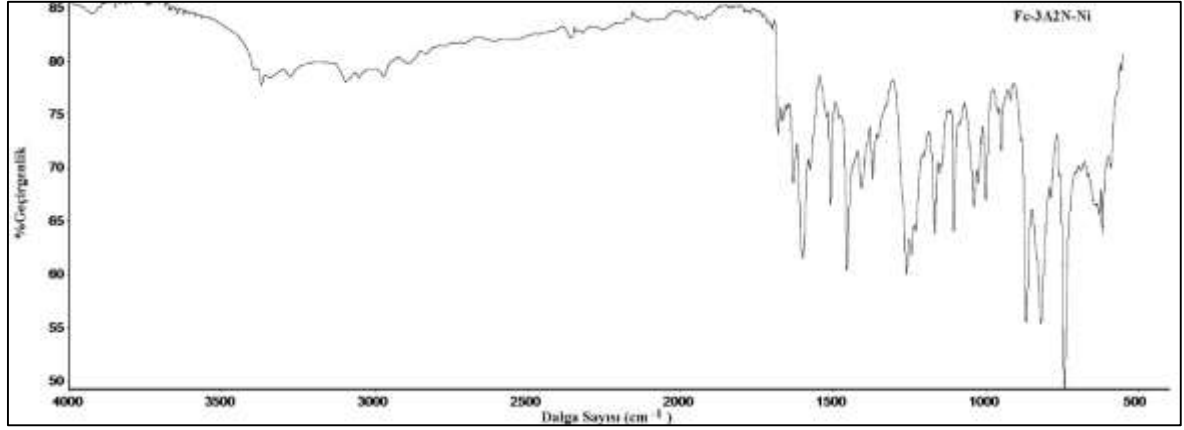
Komplekslerin Bölüm 3.4.'de anlatıldığı şekilde alınan FT-IR spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.3.'de, spektrumlar da Şekil 5.5.-5.10.'da verilmiştir.



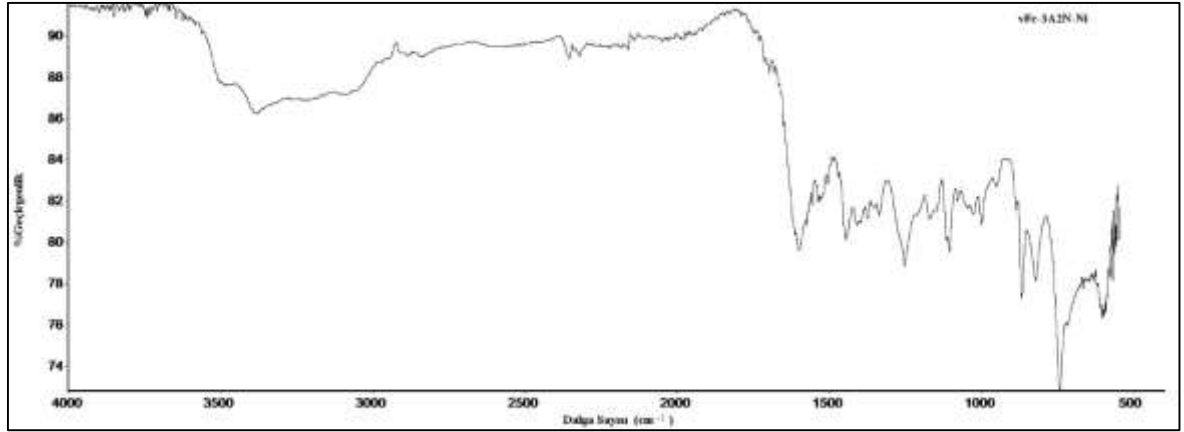
Şekil 5.5. (Fc-3A2N-Co) kompleksine ait FT-IR spektrumu



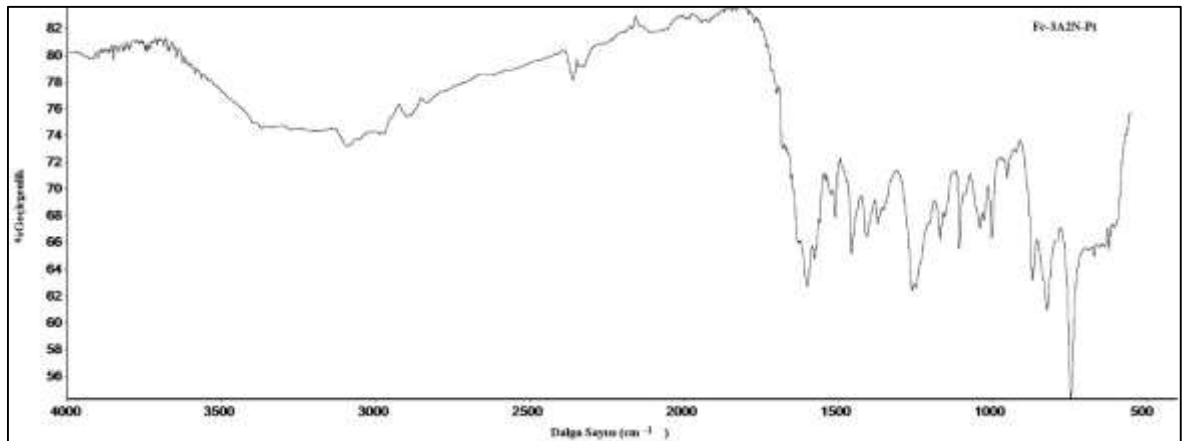
Şekil 5.6. (vFc-3A2N-Co) komplekslerine ait FT-IR spektrumu



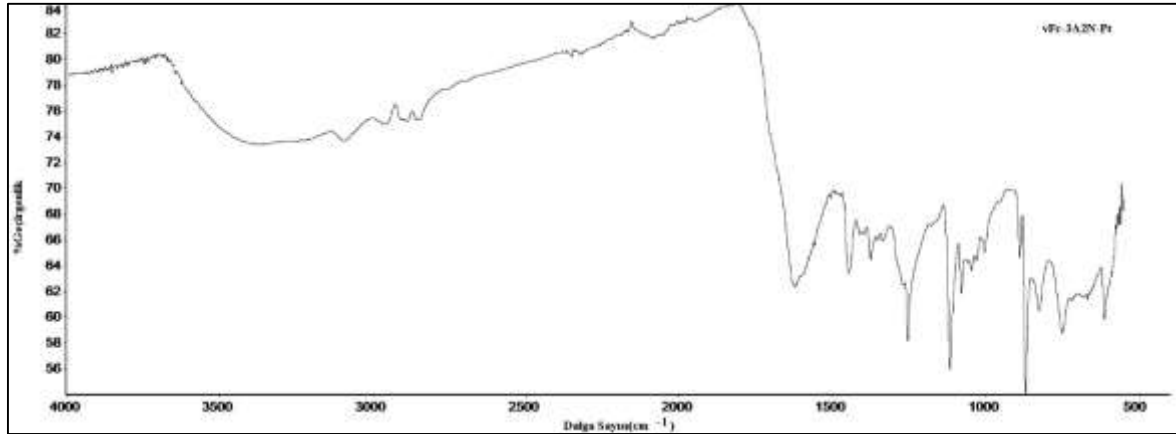
Şekil 5.7. (Fc-3A2N-Ni) kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.8. (vFc-3A2N-Ni) kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.9. (Fc-3A2N-Pt) kompleksine ait FT-IR Spektrumu

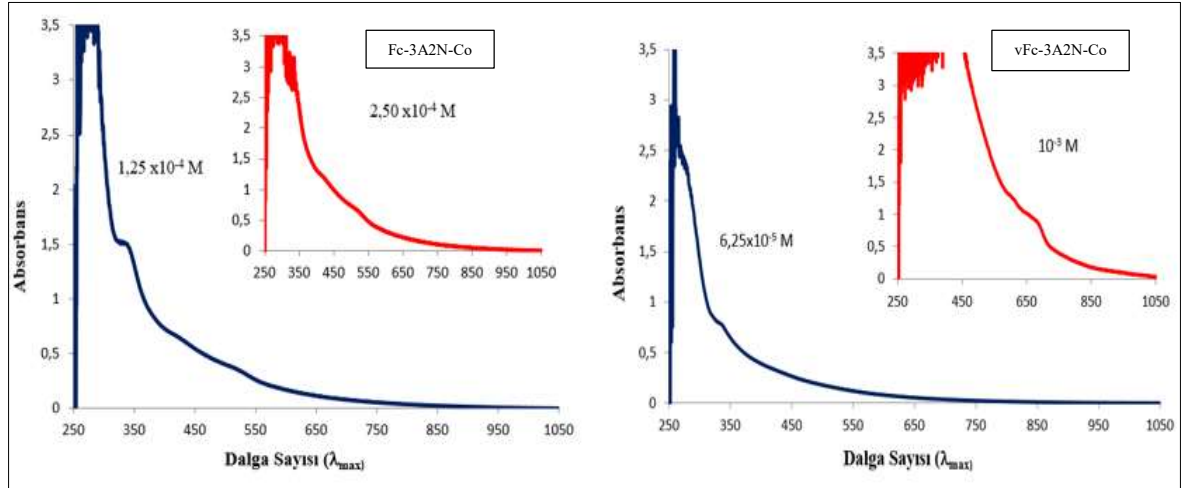


Şekil 5.10. (vFc-3A2N-Pt) kompleksine ait FT-IR Spektrumu

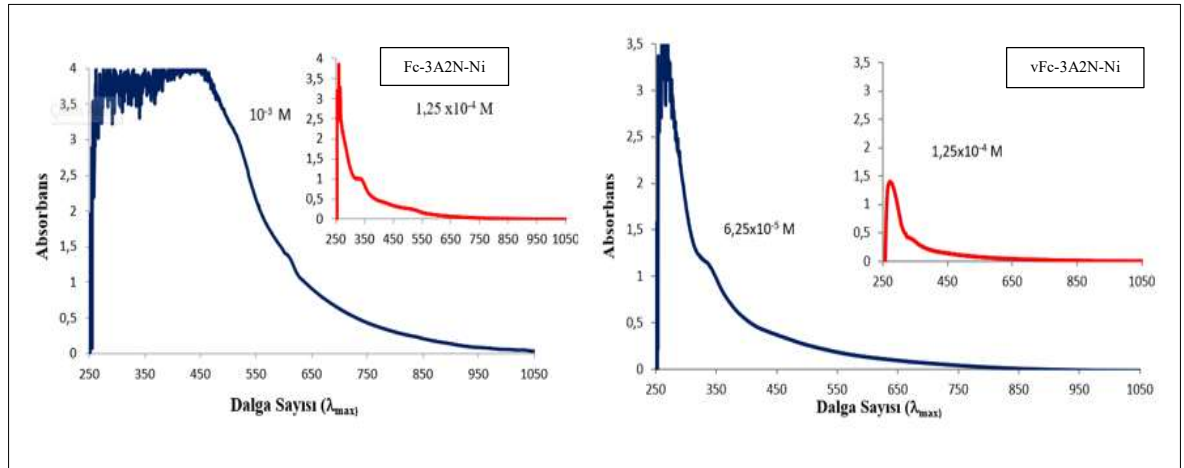
Bütün moleküllerde, kristal suya ait -OH gerilme titreşimleri $3389\text{--}3205\text{ cm}^{-1}$ aralığında yayvan bantlar olarak, aromatik -C-H titreşim bantları $3280\text{--}3052\text{ cm}^{-1}$ aralığında, imin grubuna ait titreşim frekansları ise $1622\text{--}1599\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir [71]. Çizelge. 5.3.'te görüldüğü gibi komplekslerin yapısında bulunan Ferrosenin kimyasal çevresinin farklılaşmasından dolayı Ferrosene ait karakteristik piklerde kaymaların olduğu görülmektedir. Komplekslerin imin titreşim frekanslarında ise (Fc-3A2N-Pt), (vFc3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Pt) kodlu komplekslerde belirgin farklılıklar olduğu, ancak (Fc-3A2N-Co), (Fc-3A2N-Ni) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinde belirgin farklılıkların olmadığı gözlenmiştir. (Fc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Co) komplekslerinin IR spektrumlarında gözlenen $1480\text{--}1460\text{ cm}^{-1}$ ve $1100\text{--}900\text{ cm}^{-1}$ 'deki piklerin, ligantlardan farklı olarak ortaya çıkışı NO_3^- iyonunun merkez iyon ile koordine olduğunu düşündürmüştür.

5.2.4. UV- GB spektrumları

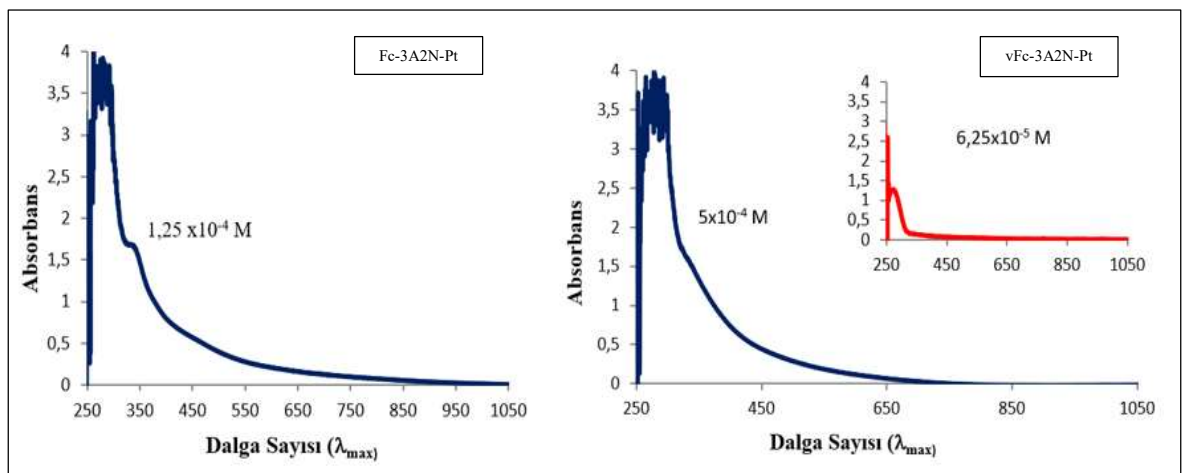
Metal komplekslerinin Bölüm 3.1. de anlatıldığı gibi alınan spektrumlarının sonuçları Çizelge 5.4'de verilmiştir. Komplekslerin elektronik spektrumlarında Schiff bazına ait bantların UV bölgesinde ve şiddetli olarak, metaldeki ($d \rightarrow d$) geçişlerine ait bantlar ise görünür bölgede zayıf olarak gözlenmiştir. ($d \rightarrow d$) geçişlerine ait bantların gözlenebilmesi için daha derişik çözeltiler hazırlanmıştır. İmin grubuna ait ($\pi \rightarrow \pi^*$) geçişine dair bantlara, Ferrosen halkasına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden dolayı bir yorum yapılamamıştır. Ancak organometalik komplekslerdeki Ferrosen halkasına ait ($\pi \rightarrow \pi^*$) ve ($d \rightarrow d$) geçişleri beklendiği görülmüştür. Co(III) ve Ni(II) komplekslerinin d-d geçişlerine ait bantların, sırasıyla $520\text{--}690\text{ nm}$ ve $513\text{--}600\text{ nm}$ 'de omuz şeklinde görülmesi çözünürlük probleminden dolayı olduğu öngörülmüştür.



Şekil 5.11. (Fc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Co) komplekslerinin UV-GB spektrumları



Şekil 5.12. (Fc-3A2N-Ni) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinin UV-GB spektrumları



Şekil 5.13. (Fc-3A2N-Pt) ve (vFc-3A2N-Pt) komplekslerinin UV-GB spektrumları

5.2.5. Manyetik moment sonuçları

Komplekslerin Bölüm 3.1’de anlatıldığı şekilde yapılan ölçümlerden etkin manyetik momentleri hesaplanmış ve Çizelge 5.9 belirtilmiştir. Moment ölçümleri sonucunda Pt(II) komplekslerinin diyamanyetik, Ni(II) ve Co(III) komplekslerinin ise paramanyetik olduğu belirlenmiştir. Co(III) ile Ni(II) komplekslerinin oktahedral yapıda olduğu, Pt(II) komplekslerinin ise kare düzlem yapıda olabileceği önerilmiştir.

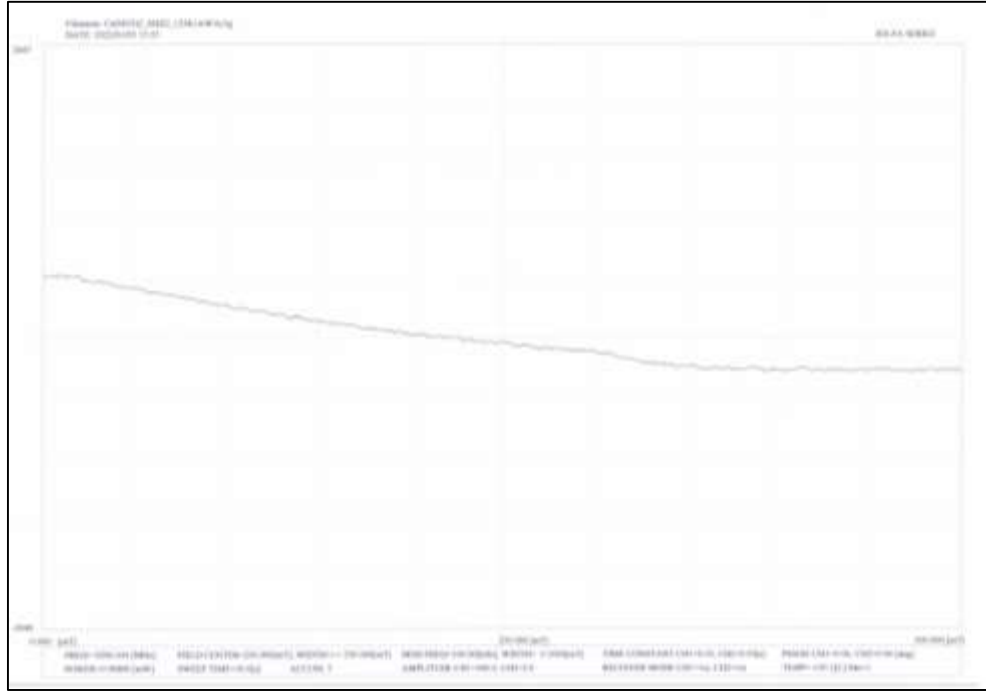
Çizelge 5.9. Kompleksler için etkin manyetik moment(μ_{eff}) değerleri

Bileşik	$X_g (\times 10^{-5})$ (cm ³ /g)	$X_M (\times 10^{-3})$ cm ³ /mol	μ_{eff} (B.M)
(Fc-3A2N-Co)	0,80	5,15	3,49
(Fc-3A2N-Ni)	1,76	9,78	4,02
(Fc-3A2N-Pt)	0,18	1,17	0,88 diyamanyetik
(vFc-3A2N-Co)	0,88	6,23	3,00
(vFc-3A2N-Ni)	1,04	6,43	2,11
(vFc-3A2N-Pt)	0,08	0,62	0,56 diyamanyetik

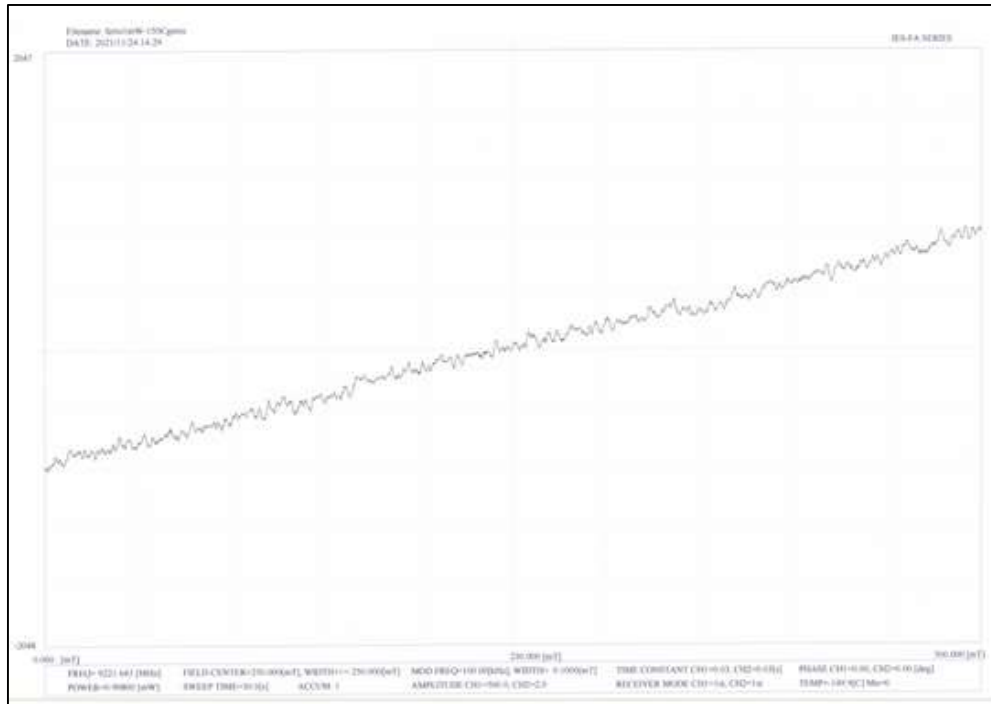
X_g : Kütlece Manyetik Duyarlılık X_M : Molar Duyarlılık μ_{eff} : Manyetik Duyarlılık (*: Ligantlara ait μ_{eff} değerleri çıkartılmıştır.)

5.2.6. Elektron spin rezonans (ESR)

Sentezlenen (Fc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Co) komplekslerindeki Co(II) ve ya Co(III) iyonlarından hangisinin merkez atomu olduğuna karar vermek için (Fc-3A2N-Co) kompleksinin ESR Spektrumları alınmıştır. Sentez sırasında kullanılan Kobalt (II) nitrat heksahidrat ve Ferrosenkarboksaldehit bileşiklerinin ESR spektrumları da alınarak, (Fc-3A2N-Co) kompleksi ile karşılaştırılmıştır. ESR spektrometre cihazı, (9.85 GHz) de X band aralığında, 50 kHz alan modülünde alındı. Co(NO₃).6H₂O, Ferrosenkarboksaldehit ve (Fc-3A2N-Co) kodlu kompleksin ESR spektrumları Şekil 5.14 - 17’da görülmektedir. Kobalt (II) nitrat heksahidrat, Ferrosenkarboksaldehit ve (Fc-3A2N-Co) kodlu kompleksin ESR spektrumların alınması sırasındaki koşullar ve sonuçlar Çizelge 5.10’da verilmiştir.



Şekil 5.14. $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ molekülünün ESR spektrumu



Şekil 5.15. Ferrosenkarboksaldehit molekülünün ESR spektrumu



Şekil 5.16. (Fc-3A2N-Co) kompleksinin ESR spektrumu



Şekil 5.17. (Fc-3A2N-Co) kompleksinin ESR spektrumu

Çizelge 5.10. ESR spektrumunun çalışma koşulları ve Lande g değerleri

	Co(NO ₃). 6H ₂ O	Ferrosen karboksaldehit	(Fc-3A2N-Co)			
CF	250 mT	250 mT	250 mT	(Fc-3A2N-Co)	155,7	(Fc-3A2N-Co)
Sw	250 mT	250 mT	250 mT		100	
Mw	0,1 mT	0,1 mT	0,1 mT		0,1	
Amp	300	300	300		300	
Ac	5	5	5		5	
Sinyal durumu	vermedi	vermedi	Sinyal gözlendi			
lande G	-	-	4			

Co(NO₃)₂·6H₂O ve Ferrosenkarboksaldehit'in ESR spektrumlarından kayda değer sonuçlar elde edilememiştir. Paramanyetik olan (Fc-3A2N-Co) kompleksinin lande değeri G'nin 4 çıkması eşleşmemiş elektronların bulunduğu dair önemli bir sonucu göstermektedir [72,73]. Bu sonuçlar, Co(III) kompleksleri için ön görülen yapılarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

5.2.7. DNA bağlanma çalışması

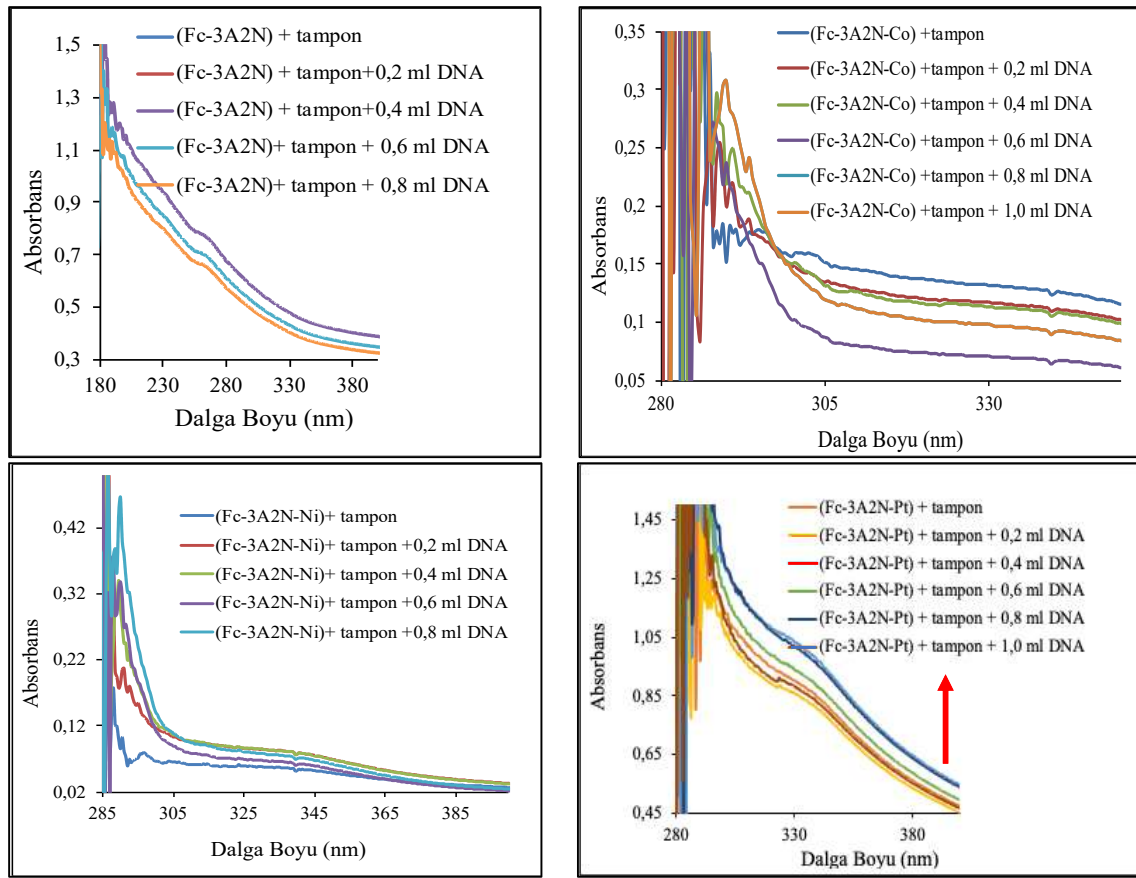
DNA'nın ligant ve kompleks ile olan etkileşimleri en yaygın ve etkili tekniklerden biri olan elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile araştırıldı.

Sigma-Aldrich'ten katı olarak alınan *Single Calf Tymus* DNA (CT-DNA), 5 mM Tris-HCl/50 mM NaCl (pH 7,22) tampon çözeltisi ile oda sıcaklığında çözüldü ve 1 gece +4 °C saklandı. CT-DNA'nın molar derişimi, 259 nm dalga boyuna karşılık gelen maksimum absorbans değeri ve molar absorpsiyon katsayısı ($\epsilon=6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak belirlendi.

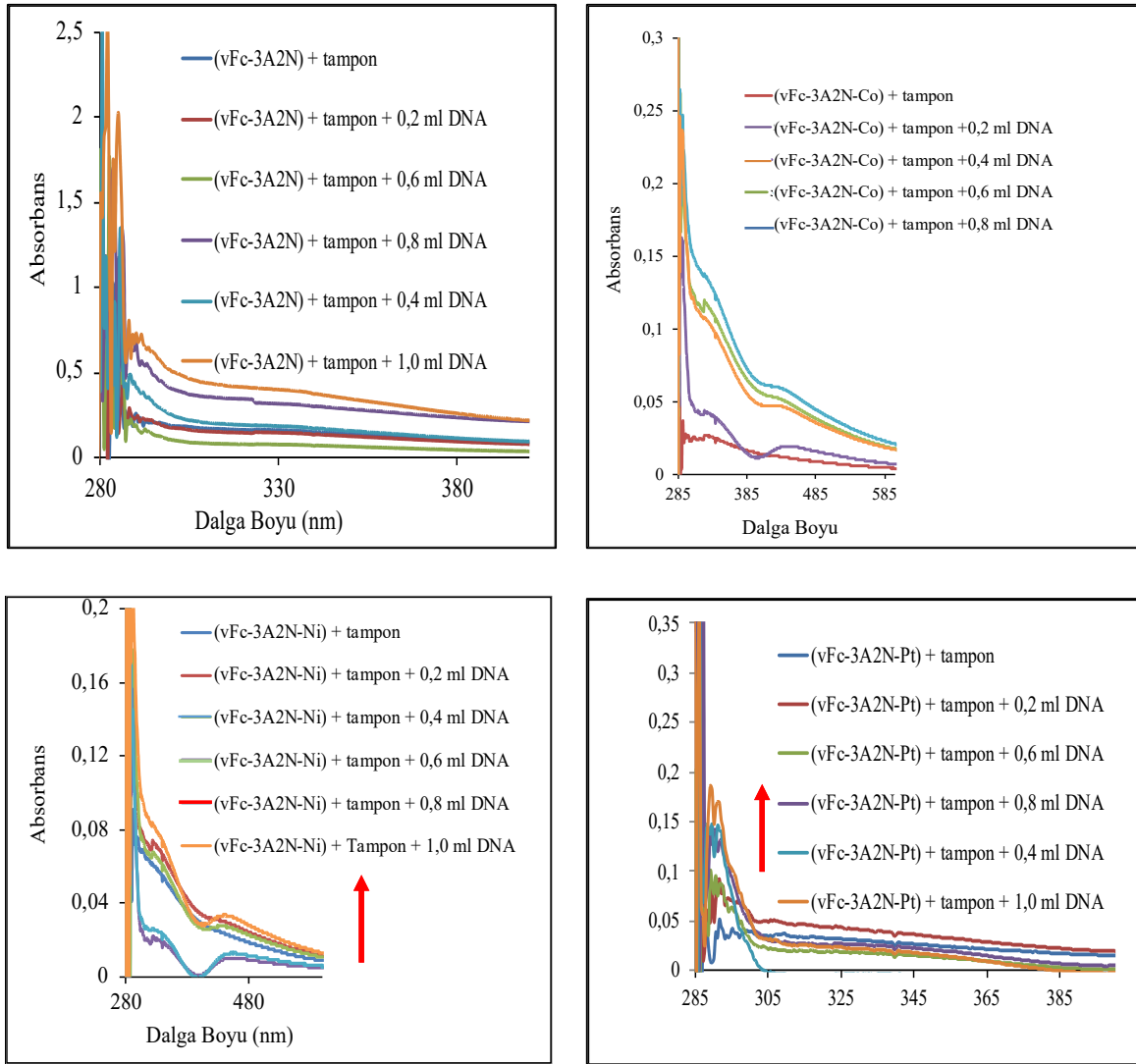
DNA etkileşimleri ile ilgili çalışma sırasında 10 μM konsantrasyonuna sahip organometalik ligant ve kompleks çözeltileri, stok çözeltilerden hazırlandı (10^{-5} M). Ligant ve komplekslerin CT-DNA ile olan etkileşimleri araştırılırken 10 μM konsantrasyonun korunmasına dikkat ederek, artan miktarlarda derişimi bilinen CT-DNA çözeltisinden ($1,0 \times 10^{-7} \text{ M}$) ilave edilmesiyle (0,2 mL; 0,4 mL; 0,6 mL; 0,8 mL; 1,0 mL) bir seri bileşik + CT-

DNA çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler hazırlanırken toplam hacim (2 m) Tris-HCl/NaCl tamponu ile tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltilerin (Fc-3A2N) hariç 280-400 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı.

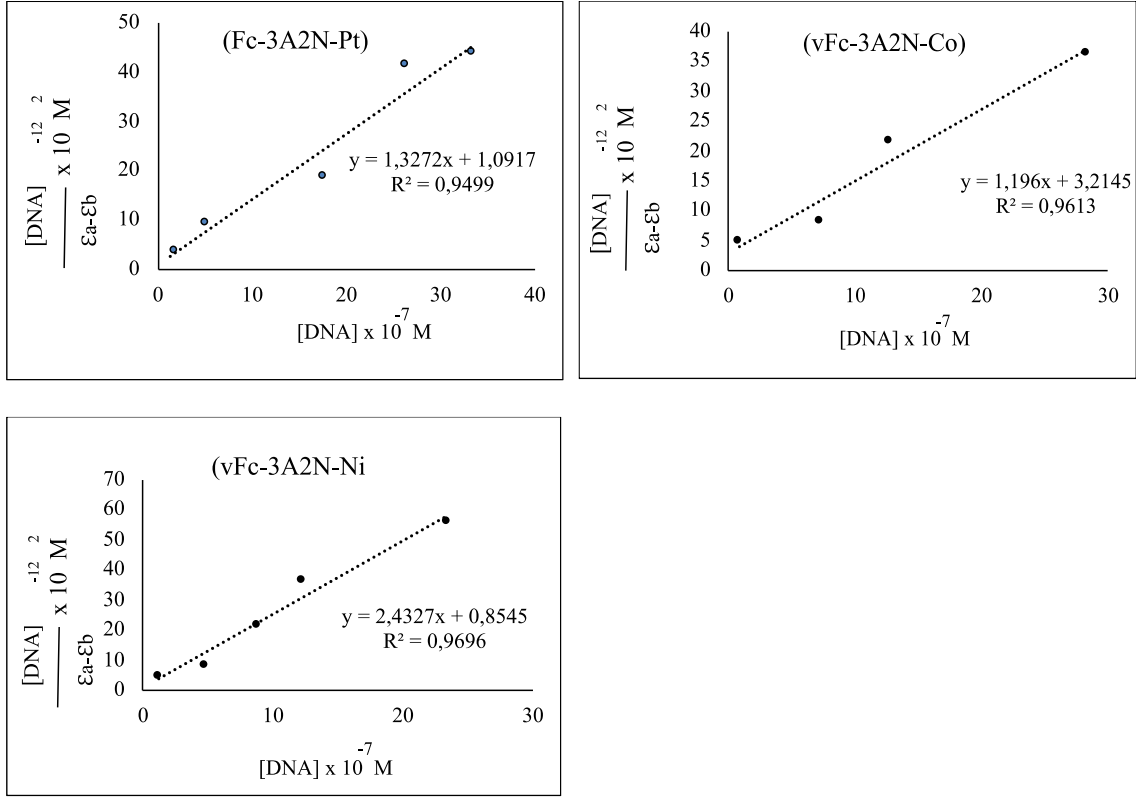
Çalışılan liganların ve komplekslerin *Single CalfTymus* DNA ile olan bağlanmasını gösteren UV-GB spektrumları Şekil 5.18-19’de verilmiştir. Bağlanma sabitleri ise Şekil 5.20 ve Çizelge 5.1’de tablo halinde verilmiştir.



Şekil 5.18. (Fc-3A2N) organometalik Schiff bazı ve komplekslerinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları



Şekil 5.19. (vFc-3A2N) organometalik Schiff bazı ve komplekslerinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları



Şekil 5.20. (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinin CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafikleri

Sentezlenen moleküllerden (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinin CT- DNA'ya bağlanma sabiti

$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ eşitliği kullanılarak bulundu. (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti değerlerini (K_b) bulmak için, $[DNA]$ konsantrasyon değerlerine karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirildi. Oluşan grafikteki doğrunun eğiminden yararlanılarak K_b hesaplandı.

Bulunan K_b değerleri Çizelge 5.11.'de verildi. (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerin CT-DNA ile etkileşimlerini gösteren elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, CT-DNA ekledikçe absorbans değerlerinde artma ve dalga boyu değerlerinde 2-5,5 nm kadar maviye kayma gözlemlendi. Bu sonuç çalışılan bileşiklerin CT-DNA ile olası etkileşime girme modunun elektrostatik veya DNA yapısında bulunan minör/majör oluklara bağlanma şeklinde olduğu sonucuna varıldı.

Çizelge 5.11. (Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerin + CT-DNA etkileşimine ait bağlanma sabiti parametreleri (K_b ve absorbanstaki değişim)

Bileşik	Absorbansdaki Değişim türü	K_b (M^{-1}) 10^2
Fc-3A2N	belirlenemedi	-
vFc-3A2N	belirlenemedi	-
Fc-3A2N-Co	belirlenemedi	-
Fc-3A2N-Ni	belirlenemedi	-
Fc-3A2N-Pt	$\Delta\lambda_{335-337}$: 2 nm Hipsokromik etki (Maviye kayma)	54
vFc-3A2N-Co	$\Delta\lambda_{443-447}$: 5 nm Hipsokromik etki (Maviye kayma)	2,1
vFc-3A2N-Ni	$\Delta\lambda_{449-454,5}$: 5,5 nm Hipsokromik etki (Maviye kayma)	8,9
vFc-3A2N-Pt	belirlenemedi	-

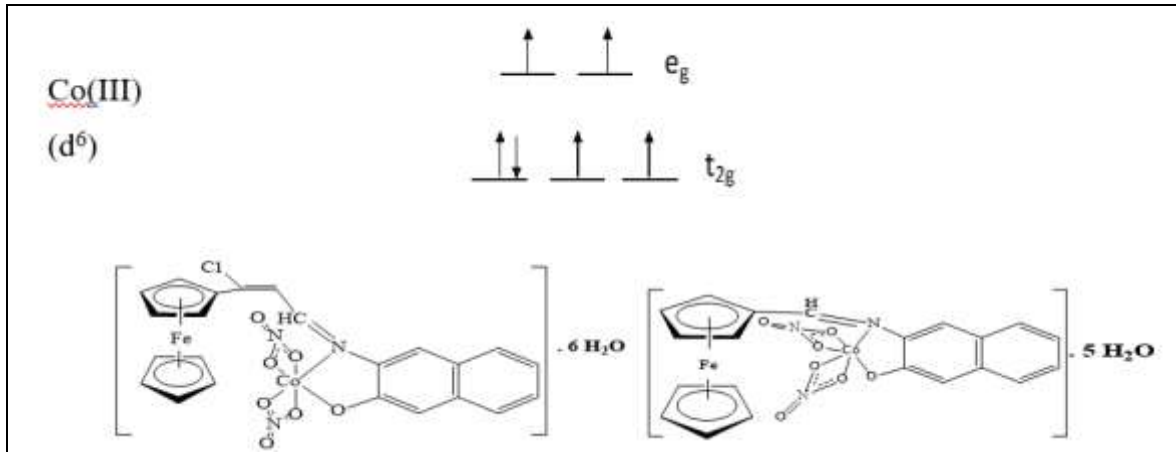
6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organometalik Schiff bazlarının erime noktası (Fc-3A2N)>(vFc-3A2N) şeklindedir. Bu sonuç vinilferrosen karboksaldehitin erime noktasının (75°C) ferrosenkarboksaldehitin erime noktasından (110 °C) düşük olmasından kaynaklanabilir.

İki yeni organometalik Schiff bazlarına ait komplekslerin bozunma sıcaklıkları arasında Pt(II)>Co(III)>Ni(II) şeklinde bir sıranın olduğu görülmüştür.

Komplekslerin ve Schiff bazların FT-IR spektrumları ile karşılaştırıldığında Schiff bazlarında gözlenen 1600 cm^{-1} 'deki imin grubuna ait piklerin, komplekslerde 1666 cm^{-1} 'de ortaya çıkması kompleksleşmenin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

d^6 yapısında olan (Fc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Co) komplekslerinin paramanyetik olması (vFc-3A2N) ve (Fc-3A2N) ligantlarının oktahedral alanda zayıf alan ligandı olarak davrandığı bulunmuştur (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. KAYE'ne göre oktahedral alanda Co(III) komplekslerine ait yarılma enerji diyagramı

(Fc-3A2N-Pt), (vFc-3A2N-Co) ve (vFc-3A2N-Ni) komplekslerinin DNA bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında, (Fc-3A2N-Pt) kompleksinin bağlanma sabitinin büyük olması kare düzlem yapıdan dolayı olabileceği ön görülmüştür.

DNA bağlanma çalışmaları hakkında ön bilgiler sayesinde, sentezlenen tüm yeni organometalik bileşiklerin DNA kırınım, antibakteriyal, antimikrobiyal ve mayaya karşı

etkileri incelendiğinde ilaç olarak araştırılması muhtemel yapılar olabileceğini önermekteyiz. Ayrıca, ligantların çeşitli alanlar için sensör olma özelliği kuvvetle muhtemel olduğundan canlı ve endüstri kimyasında kullanılan enzimlere duyarlı yeni sensör tasarımlarında uygun yapılar olduğunu önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Patra, M., and Gasser, G. (2017). The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry*, 1(9), 1-12.
2. Laszlo, P., and Hoffmann, R. (2000). Ferrocene: Ironclad history or rashomon tale. *Angewandte Chemie International*, 39(1), 123–124.
3. Alterhoni, E.A.S.A.(2019). *Synthesis and characterization of some transition metal complexes of substituted Schiff bases and benzimidazoles containing ferrocene and phenol*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul, 14-18.
4. Houlton, A., Jasim, N., Roberts, R. M. G., Silver, J., Cunningham, D., McArdle, P. and Higgins, T. (1992). Molecular materials containig donor and acceptor groups. Synthesis, structure and spectroscopic properties of ferrocenyl Schiff bases. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (14), 2235–2241.
5. Silver, J., Miller, J. R., Houlton, A. and Ahmet, M. T. (1994). Influence of electronic conjugation and steric effects on the crystal structures of imino- and hydrazido-derivatives of ferrocenecarbaldehyde. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (23), 3355–3360.
6. Pal, S. K., Krishnan, A., Das, P. K. and Samuelson, A. G. (2000). Schiff base linked ferrocenyl complexes for second-order nonlinear optics. *Journal of Organometallic Chemistry*, 604(2), 248–259.
7. Al Zoubi, W., Al-Hamdani, A. A. S. and Kaseem, M. (2016). Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: a review. *Applied Organometallic Chemistry*, 30(10), 810–817.
8. Beynek, N., McPartlin, M., Murphy, B. P. and Scowen, I. J. (1998). Ligand control of molecular helicity in the coordination of toxic heavy metal ions: crystal structure of a monohelical cadmium(II) complex. *Polyhedron*, 17(11–12), 2137–2140.
9. Yusuff, D., and Sreekala, R. (1992). Mixed ligand five coordinate cobalt(II) complexes of a polymer-bound schiff base derived from 2-aminobenzimidazole. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 30, 2595-2599.
10. Wang, R., Chen, H., Yan, W., Zheng, M., Zhang, T. and Zhang, Y. (2020). Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190, 109-112.
11. Uddin, M. N., Ahmed, S. S. and Alam, S. M. R. (2020). REVIEW: Biomedical applications of Schiff base metal complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(23), 3109–3149.
12. Rice, L. B. (2006). Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochemical Pharmacology*, 71(7),991-995

13. Sundriyal, S., Sharma, R. ve Jain, R. (2006). Current advances in antifungal targets and drug development. *Current Medicinal Chemistry*, 13(11), 1321–1335.
14. Pahontu, E., Julea, F., Rosu, T., Purcarea, V., Chumakov, Y., Petrenco, P. and Gulea, A. (2015). Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(4), 865–878.
15. Raman, N., Johnson Raja, S. and Sakthivel, A. (2009). Transition metal complexes with Schiff-base ligands: 4-aminoantipyrine based derivatives-a review. *Journal of Coordination Chemistry*, 62(5), 691-709.
16. Kumar, S., Dhar, D. N. and Saxena, P. N. (2009). Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 68(3), 181–187.
17. Sriram, D., Yogeewari, P., Myneedu, N. S. ve Saraswat, V. (2006). Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(8), 2127–2129.
18. Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G. and De Clercq, E. (2000). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with triazole. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 50(1), 55–59.
19. Patel, D. R., Patel, P., Desai, K., Purohit, P., Nimavat, K. ve Vyas, A. (2012). Synthesis of new heterocyclic schiff base, thiazolidinone and azetidinone compounds and their antibacterial activity and anti –hiv activities. *Heterocyclic Letters*, 2, 99–105.
20. DeVita, V. T., Lawrence, T. S. and Rosenberg, S. A. (2008). *Devita, Hellman, And Rosenberg's Cancer: Principles & Practice Of Oncology* (İkinci Baskı). Filadelfiya: Lippincott Williams & Wilkins, 8 0-84
21. Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J. (2017). *Robbins Basic Pathology E-Book*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 133–142.
22. Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G. and Mohamed, G. G. (2020). Cyclometalated complexes containing ferrocenyl Schiff base: Preparation, characterization, DFT calculations, application in cancer and biological researches and MOE studies. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(5), 5390-5405.
23. Lewis, N. A., Liu, F., Seymour, L., Magnusen, A., Erves, T. R., Arca, J. F., and Holder, A. A. (2012). Title: Synthesis, characterisation, and preliminary in vitro studies of vanadium(IV) complexes with a schiff base and thiosemicarbazones as mixed ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 4, 664-667.
24. Yin, D. D., Jiang, Y. L. and Shan, L. (2001). Synthesis, characterization of diorganotin(IV) Schiff base complexes and their in vitro antitumor activity. *Chinese Journal of Chemistry*, 19(11), 1136–1140.
25. Mohamed, G. G., Omar, M. M. and Hindy, A. M. M. (2005). Synthesis, characterization and biological activity of some transition metals with Schiff base derived from 2-thiophene carboxaldehyde and aminobenzoic acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(4–5), 1140–1150.

26. Neelima, Poonia, K., Siddiqui, S., Arshad, M. and Kumar, D. (2016). In vitro anticancer activities of Schiff base and its lanthanum complex. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 155, 146–154.
27. Li, L. J., Wang, C., Tian, C., Yang, X. Y., Hua, X. X. and Du, J. L. (2013). Water-soluble platinum(II) complexes of reduced amino acid Schiff bases: Synthesis, characterization, and antitumor activity. *Research on Chemical Intermediates*, 39(2), 733-746.
28. Lashanizadegan, M. and Jamshidbeigi, M. (2012). Synthesis and reactivity in inorganic, metal-organic, and nano-metal chemistry synthesis of N,N'-bis[4-(benzeneazo)salicylaldehyde] 4-methyl-1,2-phenylenediamine and its transition metal complexes synthesis of N,N-bis[4-(benzeneazo)salicylaldehyde] 4-methyl-1,2-phenylenediamine and its transition metal complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 42(4), 507–512.
29. Tofazzal, M., Tarafder, H., Ali, M. A., Wee, D. J., Azahari, K., Silong, S. and Crouse, K. A. (2000). Complexes of a tridentate ONS Schiff base, synthesis and biological properties. *Transition Metal Chemistry*, 25(4), 456-460.
30. Jayendran, M., Begum, P. M. S. and Kurup, M. R. P. (2020). Structural, spectral and biological investigations on Cu(II) and Zn(II) complexes derived from NNO donor tridentate Schiff base: Crystal structure of a 1D Cu(II) coordination polymer. *Journal of Molecular Structure*, 1206, 127682.
31. Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Yu, H., Wang, P., Li, C. and Li, P. (2005). The synthesis and antioxidant activity of the Schiff bases of chitosan and carboxymethyl chitosan. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(20), 4600–4603.
32. Li, Y. F. and Liu, Z. Q. (2011). Ferrocenyl Schiff base as novel antioxidant to protect DNA against the oxidation damage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1–2), 158–163.
33. Murtaza, S., Akhtar, M. S., Kanwal, F., Abbas, A., Ashiq, S. and Shamim, S. (2017). Synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S359–S372.
34. Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D. and Chaviara, A. T. (2008). Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activities of Copper (II) Schiff mono-base and Copper(II) Schiff base coordination compounds of dien with heterocyclic aldehydes and 2-amino-5-methyl-thiazole. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(6), 1011–1017.
35. Miller, A., Tebboth, J. A. and Tremaine, F. (1952). 114.Dicyclopentadienyliron. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2(2), 632-635.
36. Kaya C. (2011). *İnorganik Kimya*. (Üçüncü Baskı, Cilt 1). Ankara: Palme Yayıncılık, 9-13.
37. Štěpnička, P. (2008). *Ferrocenes*. (Üçüncü Baskı). UK: John Wiley & Sons, 177-279.

38. Chavain, N., Vezin, H., Dive, D., Touati, N., Paul, J.-F., Buisine, E. and Biot, C. (2008a). Investigation of the Redox Behavior of Ferroquine, a New Antimalarial. *Molecular Pharmaceutics*, 5(5), 710–716.
39. Yeary, R. A. (1969). Chronic toxicity of dicyclopentadienyliron (ferrocene) in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15(3), 666–676.
40. Jaouen, G., and Michele, S. (2006). *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*. (Üçüncü Baskı). UK: John Wiley & Sons, 76-79.
41. Gill, T. J., and Mann, L. T. (1966). Studies on synthetic polypeptide antigens. XV. The immunochemical properties of ferrocenyl-poly Glu-58Lys-36Tyr-6 (no. 2) conjugates. *The Journal of Immunology*, 96(5), 906–912.
42. Fiorina, V. J., Dubois, R. J., & Brynes, S. (1978). Ferrocenyl polyamines as agents for the chemoimmunotherapy of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21(4), 393-395.
43. Köpf-Maier, P., Köpf, H. and Neuse, E. W. (1984). Ferrocenium salts—the first antineoplastic iron compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 23(6), 456–457.
44. Tamura, H. and Miwa, M. (1997). DNA cleaving activity and cytotoxic activity of ferricenium cations. *Chemistry Letters*, 26(11), 1177–1178.
45. Osella, D., Ferrali, M., Zanello, P., Laschi, F., Fontani, M., Nervi, C. and Cavigliolo, G. (2000). On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 306(1), 42–48.
46. Chamarro, E., Marco, A. and Esplugas, S. (2001). Use of fenton reagent to improve organic chemical biodegradability. *Water Research*, 35(4), 1047–1051.
47. Loev, B. and Flores, M. (1961). Ferrocene derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 26(9), 3595.
48. Top, S., Tang, J., Vessieres, A., Carrez, D., Provote, C. and Jaouen, G. (1996). Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics. *Chemical Communications*, 8, 955-956.
49. Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A., Brocard, J. S., Domarle, O., Blampain, G., and Lebibi, J. (1997). Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of a new ferrocene-chloroquine analogue. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(23), 3715- 3718.
50. Dubar, F., Slomianny, C., Khalife, J., Dive, D., Kalamou, H., Guérardel, Y., and Biot, C. (2013). The ferroquine antimalarial conundrum: redox activation and reinvasion inhibition. *Angewandte Chemie*, 125(30), 7844–7847.
51. Dive, D. and Biot, C. (2014). Ferroquine as an oxidative shock antimalarial. *Current Topics in Medical Chemistry*, 14, 1684–1692.
52. Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737–738.

53. Michard, Q., Jaouen, G., Vessieres, A. and Bernard, B. A. (2008). Evaluation of cytotoxic properties of organometallic ferrocifens on melanocytes, primary and metastatic melanoma cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(11), 1980–1985.
54. Talancón, D., López, C., Font-Bardía, M., Calvet, T., Quirante, J., Calvis, C., Messeguer, R., Cortés, R., Cascante, M., Baldomà, L., and Badia, J. (2013). Diastereomerically pure platinum(II) complexes as antitumoral agents.: The influence of the mode of binding {(N), (N,O)– or (C,N)}– of (1S,2R)[(η⁵-C₅H₅)Fe{(η⁵-C₅H₄)CHNCH(Me)CH(OH)C₆H₅}] and the arrangement of the auxiliary ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 118, 1–12.
55. Celal, T. (2005). *Biyokimya*. (Beşinci Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık, 156-163.
56. Smith, J. A., Keene, F. R., Li, F. and Collins, J. G. (2013). Noncovalent DNA binding of metal complexes. *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications*, 3, 709–750.
57. Hannon, M. J. (2007). Supramolecular DNA recognition. *Chemical Society Reviews*, 36(2), 280–295.
58. Rosenberg, B., Renshaw, E., Vancamp, L., Hartwick, J. and Drobnik, J. (1967). Platinum-Induced filamentous growth in escherichia coli. *Journal of Bacteriology*, 93(2), 716–721.
59. Wang, D., Zhu, G., Huang, X. and 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*, 107(21), 9584–9589.
60. İnci, D. (2018). *Bakır(II) ve palladyum(II) iyonlarının fenantrolin türevleri ve amino asitler ile oluşturduğu komplekslerin sentezi, karakterizasyonu, DNA/protein etkileşimlerinin ve biyolojik özelliklerinin araştırılması*, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 30-35.
61. Strekowski, L. and Wilson, B. (2007). Noncovalent interactions with DNA: An overview. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 623(1–2), 3–13.
62. Arnott, S. (1986). Major groove or minor groove? *Nature*, 320(6060), 313.
63. Oguey, C., Foloppe, N. and Hartmann, B. (2010). Understanding the sequence-dependence of DNA groove dimensions: Implications for DNA interactions. *PLOS ONE*, 5(12), e15931.
64. Record, M. T., Anderson, C. F. and Lohman, T. M. (1978). Thermodynamic analysis of ion effects on the binding and conformational equilibria of proteins and nucleic acids: the roles of ion association or release, screening, and ion effects on water activity. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 11(2), 103–178.
65. Manning, G. S. (1978). The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 11(2), 179–246.

66. Mangrum, J. B. and Farrell, N. P. (2010). Excursions in polynuclear platinum DNA binding. *Chemical Communications*, 46(36), 6640–6650.
67. Komeda, S., Moulaei, T., Woods, K. K., Chikuma, M., Farrell, N. P. and Williams, L. D. (2006). A third mode of DNA binding: Phosphate clamps by a polynuclear platinum complex. *Journal of the American Chemical Society*, 128(50), 16092–16103.
68. Kim, S.K. and Norden, B. (1993). Methyl green, A DNA major-groove binding drug, *FEBS Letters*, 315(1), 61–64.
69. David, E., Krishnan, T., and Palanisami, N., (2018). Ferrocene-appended donor- π -acceptor Schiff base: Structural, nonlinear optical, aggregation-induced emission and density functional theory studies. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(11), 1-12.
70. Robert, S., and Francis, W., (2006), *Spectrometric Identification of Organometallic Compounds* (Altıncı Baskı), UK: John Wiley & Sons, 153.
71. Sarı N. (1999), *Bazı Heterosiklik Aldehitler ile Aminoasitlerden Yeni Schiff bazlarının ve Cu(II), Ni(II) Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 100-120.
72. Bakir, J. A., and El-Dissouky, J. A., (2005). Synthesis, spectroscopic and the biological activity studies of thiosemicarbazones containing ferrocene and their copper(II) complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 58(12), 1029-1038.
73. Galyametdinov, Y. G., Kadkin, O. N., Prosvirin, A. V., and Kazan, A. K. Z. (1994). Liquid crystalline heteronuclear complexes with a ferrocene-containing Schiff's base. *Russian Chemical Bulletin*, 43(5), 887-891.

EKLER

EK-1. Uluslar Arası Kongre için Hazırlanan Özet

AKDENİZ SUMMIT

7th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS



SCHIFF BAZI İÇEREN ORGANOMETALİK TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Günümüzde ilaç adayları arasında Ferrosen ve türevlerinin yer almasının nedeni, Ferrosen içeren ilaçların, ilaç listelerinde yer almasından dolayıdır. Çünkü, antikanser, antibakteriyel, antifungal, antimalarya veya antiparazitik gibi alanlardaki ilaçlarda Ferrosen türevlerinin yer alması, bu tür türevlerin çeşitlenmesi üzerine araştırmaların yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Öyle ki, Ferrosen içeren ilaçların bazılarının etki mekanizmaları dahi bir dereceye kadar aydınlatılmıştır. Yapılan araştırmalar incelendiğinde Ferrosen'in tıbbi olarak toksik bir madde olmadığı ifade edilmektedir. Bu nedenle son yıllarda özellikle çok modellenli hedefleme için multimetalik ferrosen içeren kompleksler üzerine ilginin arttığı ve bununla beraber araştırma sayılarında da önemli artışların olduğu görülmektedir.

Sunulan bu çalışmamız, iki farklı adımda ferrosen türevlerinin sentezini içermektedir. İlk önce, Ferrosen içeren Schiff bazları (Fc-3A2N, vFc-3A2N) katılma ve ayrılma tepkimesine göre sentezlenmiştir. Daha sonra, Ferrosen içeren bu Schiff bazlarının Pt(II) kompleksleri kalıp metoduna göre sentezlenmiştir. Her iki adımda sentezlenen moleküller yeni olup detaylı bir karakterizasyon yapılarak uygun yapılar önerilmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının yapıları FT-IR, ¹H-NMR, UV-GB spektrumları ve element analizleri ile aydınlatılmıştır. Multimetalik ferrosen'e model olan ferrosen türevli Pt(II) komplekslerinin yapılarının önerilmesine FTIR, UV-GB spektrumları, iletkenlik ve magnetik duyarlılık ölçümleri, ve element analizlerinden faydalanarak yapılmıştır.

Ferrosen türevli liganda ait FTIR spektrumlarında gözlenen yaklaşık 1630 cm⁻¹ dek piklerin ortaya çıkışı Schiff bazının oluştuğuna dair önemli bir delil olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmenin ardından, diğer karakterizasyonlar yapılmıştır. Kare düzlem yapıda olan iki çekirdekli Pt(II) komplekslerine ait M:L oranının 1:1 olduğu iletkenlik ölçümlerinden, komplekslerin kristal suya sahip olabileceği ise, TGA analizleri sonucuna göre karar verilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Schiff bazı, Ferrosen, çift çekirdek

EK-2. Uluslararası Kongre Sözlü Sunum Sertifikası

www.akdenizkongresi.org



CERTIFICATE
OF ATTENDANCE

THIS CERTIFICATE IS PROUDLY PRESENTED TO

[Blank space for recipient name]

In oral presentation, recognition and appreciation of research contribution to
AKDENİZ 7th INTERNATIONAL CONGRESS ON APPLIED SCIENCES
March 12- 13, 2022 Mersin
with the paper entitled
"Schiff Bazı İçeren Organometalik Türevli Bileşiklerin Sentezi Ve Karakterizasyonu"

[Blank space for signature]



www.ubakkongre.org



EK-3. Uluslar Arası Kongre için Hazırlanan Özet



IDUSMAC 2022
Özet Kitap / Abstract Book
Uluslararası Dumlupınar Fen ve Matematik Kongresi
International Dumlupınar Science and Mathematics Congress



Schiff Bazı İçeren Organometalik Türevli Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Üzerine Etkileşiminin İncelenmesi

Özet

Günümüzde ilaç adayları arasında Ferrosen ve türevlerinin yer almasının nedeni, Ferrosen içeren ilaçların, ilaç listelerinde yer almasıdır. Çünkü antitanser, antibakteriyel, antifungal, antimalarya veya antiparazitik gibi alanlardaki ilaçlarda Ferrosen türevlerinin yer alması, bu tür türevlerin çeşitlenmesi üzerine araştırmaların yaygınlaşmasını sağlamaktadır. Öyle ki, Ferrosen içeren ilaçların bazılarının etki mekanizmaları dahi bir dereceye kadar aydınlatılabilmektedir. Yapılan araştırmalar incelendiğinde Ferrosen'in tıbbi olarak toksik bir madde olmadığı ifade edilmektedir. Bu nedenle son yıllarda özellikle çok modelli hedefleme için multimetalik ferrosen içeren kompleksler üzerine ilginin arttığı ve bununla beraber araştırma sayılarında da önemli artışların olduğu görülmektedir.

Sunulan bu çalışmamız, iki farklı adımda ferrosen türevlerinin sentezini içermektedir. İlk önce, Ferrosen içeren Schiff bazları (Fc-3A2N, vFc-3A2N) katılma ve ayrılma tepkimesine göre sentezlenmiştir. Daha sonra, Ferrosen içeren bu Schiff bazlarının Co(III) kompleksleri kalıp metoduna göre sentezlenmiştir. Her iki adımda sentezlenen moleküller yeni olup detaylı bir karakterizasyon yapılarak uygun yapılar önerilmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının yapıları FT-IR, ¹H-NMR, UV-GB spektrumları ve element analizleri ile aydınlatılmıştır. Multimetalik ferrosen'e model olan ferrosen türevli Co(III) komplekslerinin yapılarının önerilmesi FTIR, UV-GB spektrumları, iletkenlik, magnetik duyarlılık ölçümleri, elektron spin rezonans ve element analizlerinden faydalanarak yapılmıştır.

Ferrosen türevli liganda ait FT-IR spektrumlarında gözlenen yaklaşık 1630 cm⁻¹ dek piklerin ortaya çıkışı Schiff bazının oluştuğuna dair önemli bir delil olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmenin ardından, diğer karakterizasyonlar yapılmıştır. İki çekirdekli Co(III) komplekslerine ait M:L oranının 1:1 olduğu iletkenlik ölçümlerinden, komplekslerin kristal suya sahip olabileceği ise element analizleri sonucuna göre karar verilmiştir. Sentezlenen komplekslerin DNA üzerine etkisi UV-GB ile incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, Ferrosen, çift çekirdek

EK-4. Uluslararası Kongre Sözlü Sunum Sertifikası





Gazili olmak ayrıcalıktır