



**YENİ BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİTKİ GLUTATYON
REDÜKTAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

Kübra Begüm VENEDİK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2015

Kübra Begüm VENEDİK tarafından hazırlanan “YENİ BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİTKİ GLUTATYON REDÜKTAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüritarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Kimya, Gazi Üniversitesi

.....

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Başkan : Prof. Dr. Bülent DÜZ
Kimya, Hacettepe Üniversitesi

.....

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP
Kimya, Gazi Üniversitesi

.....

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez SavunmaTarihi: 13/08/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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.

.....
Kübra Begüm VENEDİK
13/08/2015

YENİ BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BİTKİ GLUTATYON REDÜKTAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Kübra Begüm VENEDİK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2015

ÖZET

Bu çalışmada 9 tane yeni kapalı formülü CuL_nX_2 olan (n: 2 veya 4, X: Br, L: 2-aminopiridin (1), 2-aminopirimidin (2), 2-amino-1,3,5- triazin (3), 2-guanidobenzimidazol (4), 1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen) (5), 1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol) (6), 2-guanidinobenzotiyazol (7), 4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin, 4-(2-tiyofen) (8), 4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin, 4-(4-imidazol) (9)) bakır (II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları spektrofotometrik (LC-MS, FTIR) ve iletkenlik yöntemi ile aydınlatılmıştır. Bunların kloroplastan izole edilen bitki glutatyon redüktaz enzimi üzerindeki etkileri (IC_{50}) florometrik yöntem ile belirlenmiştir. En yüksek glutatyon redüktaz inhibitör aktivitesini bis{1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol)}bakır(II) bromür kompleksi göstermiştir. Ayrıca, komplekslerin karbonik anhidraz (CA) ve fotosistem (II) (PS II) inhibitör aktiviteleri Rus ortaklar tarafından (TÜBİTAK Projesi No: 212T089) çalışılmıştır.

Bilim Kodu : 201.01.005
Anahtar Kelimeler : Cu(II) kompleksleri, glutatyon redüktaz, inhibisyon, karbonik anhidraz, IC_{50}
Sayfa Adedi : 98
Danışman : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

SYNTHESIS OF NEW COPPER (II) COMPLEXES AND INVESTIGATION OF
THEIR PLANT GLUTATHIONE REDUCTASE ENZYME ACTIVITIES

(M. Sc. Thesis)

Kübra Begüm VENEDİK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2015

ABSTRACT

In this study, nine new Cu(II) complexes with molecular formula CuL_nX_2 ((n: 2 or 4, X: Br, L: 2-aminopyridine (1), 2-aminopyrimidine (2), 2-amino-1,3,5-triazine (3), 2-guanidobenzimidazole (4), 1,3,5-triazinone(1,2-a)benzimidazole-2-amine, 3,4-dihydro-4-(2-thiophene) (5), 1,3,5-triazinone(1,2-a)benzimidazole-2-amine, 3,4-dihydro-4-(4-imidazole) (6), 2-guanidinobenzotriazole(7), 4H-1,3,5-triazinone(2,1-b)benzothiazole-2-amine, 4-(2-thiophene) (8), 4H-1,3,5-triazinone(2,1-b)benzothiazol-2-amine, 4-(4-imidazole) (9)) were synthesized and their structure were identified with spectrophotometric methods (LC-MS, FTIR) elemental analysis and conductivity measurements. Their effect (IC_{50}) on plant glutathione reductase enzyme isolated from chloroplast were determined by fluorometric method. 1,3,5-triazinone(1,2-a)benzimidazole-2-amine, 3,4-dihydro-4-(4-imidazole) copper (II) bromide showed the highest glutathione reductase inhibitory activity. In addition, photosystem (II) and carbonic anhydrase (CA) inhibitory activities of the complexes was studied by Russian partners (TÜBİTAK Project No: 212T089).

Science Code : 201.01.005

Key Words : Cu (II) complexes, glutathione reductase, inhibition,
carbonic anhydrase , IC_{50}

Page Number : 98

Supervisor : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışması sırasında, ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli katkılarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a teşekkür ederim. Bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Mehmet Sayım KARACAN, Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN, Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP, Dr. Serhat MAMAŞ, Dr. Turgay TUNÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarımda her zaman desteklerini gördüğüm çok değerli dostlarım ve arkadaşlarımdan, İrem AKSU, Ömer ŞAHİN, Sedat SEL, Mehmet YAKAN ve Esra BAKAN'a teşekkür ederim.

Bugüne kadar her zaman yanımda olan, her durumda desteklerini gördüğüm sevgili babam Ender VENEDİK, sevgili annem Serap VENEDİK, sevgili abim Dinçer VENEDİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	7
2.1. Pestisitler	7
2.1.1. Pestisitlerin sınıflandırılması	9
2.2. Herbisitler	10
2.2.1. Herbisitlerin sınıflandırılması	12
2.3. Oksidatif Stres	18
2.4. Glutatyon (GSH)	18
2.5. Glutatyon Redüktaz (GR)	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Materyaller	23
3.2. Kullanılan Cihazlar	23
3.3. Komplekslerin İletkenlik Ölçümü	24
3.4. Ispanaktan Glutatyon Redüktaz (GR) Enziminin İzole Edilmesi	24
3.5. GR Enzim Aktivitesinin Ölçümü	25
3.6. Ispanaktan İzole Edilen GR Enziminin İnhibisyonunun Floresans Spektroskopisi ile Tayini	26

	Sayfa
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
4.1. Tetrakis(2-Aminopiridin)Bakır(II) Bromür (1)	27
4.2. Tetrakis(2-Aminopirimidin)Bakır(I) Bromür (2)	27
4.3. Tetrakis(2-Amino-1,3,5-Triazin)Bakır(II) Bromür (3)	28
4.4. Bis(2-Guanidobenzimidazol)Bakır(II) Bromür (4)	28
4.5. Bis(2-Guanidinobenzotiyazol)Bakır(II) Bromür(5)	29
4.6. Bis{1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(2-Tiyofen)} Bakır(II) Bromür(6)	29
4.7. Bis{1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(4-İmidazol)} Bakır(II) Bromür(7)	30
4.8. Bis{4h-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(2-Tiyofen)}Bakır (I) Bromür (8)	31
4.9. Bis{4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(4-İmidazol)}Bakır (II) Bromür (9)	31
4.10. 1,3, 5-Triazino[1, 2-A] Benzimidazol-2-Amin,3, 4-Dihidro-4- (2-Tiyofen) (6L)	32
4.11. 1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(4-İmidazol) (7I)	32
4.12. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(2-Tiyofen) (8L)	33
4.13. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(4-İmidazol) (9L)	33
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	35
5.1. Sentezlenen Komplekslerin Karakterizasyonu	35
5.1.1. [CuL ₄]Br ₂ (L: 2-aminopiridin) (1) kompleksinin karakterizasyonu	35
5.1.2. [CuL ₄]Br ₂ (L: 2-aminopirimidin) (2) kompleksinin karakterizasyonu	37
5.1.3. [CuL ₄]Br ₂ (L: (2-amino-1,3,5- triazin) (3) kompleksinin karakterizasyonu	39
5.1.4. [CuL ₂]Br ₂ (L:2-guanidobenzimidazol) (4) kompleksinin karakteri zasyonu	41

Sayfa

5.1.5. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2(\text{L}: 2\text{-benzotiyazolguanidin})$ (5) kompleksinin karakterizasyonu	43
5.1.6. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2(\text{L}: 1, 3, 5\text{-Triazino}[1, 2\text{-a}] \text{ benzimidazol-2-amin}, 3, 4\text{-dihidro-4- (2- tiyofen)})$ (6) kompleksinin karakterizasyonu	45
5.1.7. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2(\text{L}: 1, 3, 5\text{-Triazino}[1, 2\text{-a}] \text{ benzimidazol-2-amin}, 3, 4\text{-dihidro-4-(4-imidazol)})$ (7) kompleksinin karakterizasyonu	47
5.1.8. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2(\text{L}: 4\text{H-}1, 3, 5\text{-Triazino}[2, 1\text{-b}] \text{ benzotiyazol-2-amin}, 4\text{-(2-tiyofen)})$ (8) kompleksinin karakterizasyonu	49
5.1.9. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2(\text{L}: 4\text{H-}1, 3, 5\text{-Triazino}[2, 1\text{-b}] \text{ benzotiyazol-2-amin}, 4\text{-(4-imidazol)})$ (9) kompleksinin karakterizasyonu	51
5.2. Sentezlenen Ligantların Karakterizasyonu	53
5.2.1. $1, 3, 5\text{-Triazino}[1, 2\text{-a}] \text{ benzimidazol-2-amin}, 3, 4\text{-dihidro-4-(2-tiyofen)}$ (6L) ligandının karakterizasyonu	53
5.2.2. $1, 3, 5\text{-Triazino}[1, 2\text{-a}] \text{ benzimidazol-2-amin}, 3, 4\text{-dihidro-4-(4-imidazol)}$ (7L) ligandının karakterizasyonu	55
5.2.3. $4\text{H-}1, 3, 5\text{-Triazino}[2, 1\text{-b}] \text{ benzotiyazol-2-amin}, 4\text{-(2-tiyofen)}$ (8L) ligandının karakterizasyonu	58
5.2.4. $4\text{H-}1, 3, 5\text{-Triazino}[2, 1\text{-b}] \text{ benzotiyazol-2-amin}, 4\text{-(4-imidazol)}$ (9L) ligandının karakterizasyonu	60
5.3. Bileşiklerin Floresans Spektroskopisi ile IC_{50} Değerlerinin Tayini	62
5.4. Bileşiklerin PSII ve CA İnhibisyon Etkilerinin Belirlenmesi	63
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	71
KAYNAKLAR	73
EKLER.....	79
EK-1. 1L nolu ligandın IR spektrumu	80
EK-2. 1 nolu kompleksin IR spektrumu.....	81
EK-3. 2L nolu ligandın IR spektrumu	82
EK-4. 2 nolu kompleksin IR spektrumu.....	83
EK-5. 3L nolu ligandın IR spektrumu	84

	Sayfa
EK-6. 3 nolu kompleksin IR spektrumu.....	85
EK-7. 4L nolu ligandın IR spektrumu	86
EK-8. 4 nolu kompleksin IR spektrumu.....	87
EK-9. 5L nolu ligandın IR spektrumu	88
EK-10. 5 nolu kompleksin IR spektrumu.....	89
EK-11. 6L nolu ligandın IR spektrumu	90
EK-12. 6 nolu kompleksin IR spektrumu.....	91
EK-13. 7L nolu ligandın IR spektrumu	92
EK-14. 7 nolu kompleksin IR spektrumu.....	93
EK-15. 8L nolu ligandın IR spektrumu	94
EK-16. 8 nolu kompleksin IR spektrumu.....	95
EK-17. 9L nolu ligandın IR spektrumu	96
EK-18. 9 nolu kompleksin IR spektrumu.....	97
ÖZGEÇMİŞ	98

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Sentezi gerçekleştirilen kompleksler ve ligandlar	3
Çizelge 2.1. 1999-2002 yıllarında Türkiye’de en yoğun kullanılan herbisitler ve herbisit tüketimindeki payları	11
Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin listesi	23
Çizelge 3.2. Yapı aydınlatılmada kullanılan cihazlar	23
Çizelge 5.1. 1L nolu ligand ve 1 nolu kompleksin IR verileri	35
Çizelge 5.2. 2L nolu ligand ve 2 nolu kompleksin IR verileri	37
Çizelge 5.3. 3L nolu ligand ve 3 nolu kompleksin IR verileri	39
Çizelge 5.4. 4L nolu ligand ve 4 nolu kompleksin IR verileri	41
Çizelge 5.5. 5L nolu ligand ve 5 nolu kompleksin IR verileri	43
Çizelge 5.6. 6L nolu ligand ve 6 nolu kompleksin IR verileri	45
Çizelge 5.7. 7L nolu ligand ve 7 nolu kompleksin IR verileri	47
Çizelge 5.8. 8L nolu ligand ve 8 nolu kompleksin IR verileri	49
Çizelge 5.9. 9L nolu ligand ve 9 nolu kompleksin IR verileri	51
Çizelge 5.10. 6L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹ H NMR verileri	53
Çizelge 5.11. 6L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹³ C-NMR verileri	54
Çizelge 5.12. 7L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹ H NMR verileri	56
Çizelge 5.13. 7L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹³ C-NMR verileri	56
Çizelge 5.14. 8L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹ H NMR verileri	58
Çizelge 5.15. 9L nolu liganda ait deneysel ve teorik ¹ H NMR verileri	60
Çizelge 5.16. Bileşiklerin floresans spektroskopisi ile elde edilen IC ₅₀ değerleri	62
Çizelge 5.17. Bileşiklerin inhibisyon etkilerinin karşılaştırılması	64

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Pestisit türlerine göre Dünya’da tarım ilacı kullanımı	8
Şekil 2.2. Pestisit türlerine göre Türkiye’de tarım ilacı kullanımı	9
Şekil 2.3. 2,4-D (2,4-diklorofenoksi asetik asit)’nin 2D yapısı	12
Şekil 2.4. PS II inhibitörleri, C1 grubu	14
Şekil 2.5. PS II inhibitörleri, C2 ve C3 grubu	15
Şekil 2.6. Asetolaktat sintaz (ALS) inhibitör örnekleri	16
Şekil 2.7. Asetil-CoA karboksilaz(ACCase) inhibitör örnekleri	16
Şekil 2.8. İndirgenmiş glutatyon yapısı, GSH, (L-γ-glutamil-L-sisteinil-glisin) ..	18
Şekil 2.9. GSH /GSSG dönüşümü	19
Şekil 2.10. Hücre içi GSH seviyesinin korunmasındaki prosesler	20
Şekil 2.11. GSSG’ nin GR katalizli indirgenme mekanizması	21
Şekil 3.1. Floresans şiddeti-zaman grafiği	26
Şekil 4.1. 1 nolu kompleksin 2D yapısı	27
Şekil 4.2. 2 nolu kompleksin 2D yapısı	27
Şekil 4.3. 3 nolu kompleksin 2D yapısı	28
Şekil 4.4. 4 nolu kompleksin 2D yapısı	28
Şekil 4.5. 5 nolu kompleksin 2D yapısı	29
Şekil 4.6. 6 nolu kompleksin 2D yapısı	29
Şekil 4.7. 7 nolu kompleksin 2D yapısı	30
Şekil 4.8. 8 nolu kompleksin 2D yapısı	31
Şekil 4.9. 9 nolu kompleksin 2D yapısı	31
Şekil 4.10. 6L nolu ligandın 2D yapısı	32
Şekil 4.11. 7L nolu ligandın 2D yapısı	32

Şekil	Sayfa
Şekil 4.12. 8L nolu ligandın 2D yapısı	33
Şekil 4.13. 9L nolu ligandın 2D yapısı	33
Şekil 5.1. 1 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	36
Şekil 5.2. 1 nolu kompleksin 3-D yapısı	36
Şekil 5.3. 2 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	38
Şekil 5.4. 2 nolu kompleksin 3-D yapısı	38
Şekil 5.5. 3 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	40
Şekil 5.6. 3 nolu kompleksin 3-D yapısı	40
Şekil 5.7. 4 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	42
Şekil 5.8. 4 nolu kompleksin 3-D yapısı	42
Şekil 5.9. 5 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	44
Şekil 5.10. 5 nolu kompleksin 3-D yapısı	44
Şekil 5.11. 6 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	46
Şekil 5.12. 6 nolu kompleksin 3-D yapısı	46
Şekil 5.13. 7 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	48
Şekil 5.14. 7 nolu kompleksin 3-D yapısı	48
Şekil 5.15. 8 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	50
Şekil 5.16. 8 nolu kompleksin 3-D yapısı	50
Şekil 5.17. 9 nolu kompleksin LC-MS spektrumu	52
Şekil 5.18. 9 nolu kompleksinin 3-D yapısı	52
Şekil 5.19. 6L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu	53
Şekil 5.20. 6L nolu ligandın ^{13}C -NMR spektrumu	54
Şekil 5.21. 6L nolu ligandın LC-MS spektrumu	55
Şekil 5.22. 6L nolu ligandın 3-D yapısı	55

Şekil	Sayfa
Şekil 5.23. 7L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu	56
Şekil 5.24. 7L nolu ligandın ^{13}C -NMR spektrumu	57
Şekil 5.25. 7L nolu ligandın LC-MS spektrumu	57
Şekil 5.26. 7L nolu ligandın 3-D yapısı	58
Şekil 5.27. 8L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu	59
Şekil 5.28. 8L nolu ligandın LC-MS spektrumu	59
Şekil 5.29. 8L nolu ligandın 3-D yapısı	60
Şekil 5.30. 9L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu	61
Şekil 5.31. 9L nolu ligandın LC-MS spektrumu	61
Şekil 5.32. 9L nolu ligandın 3-D yapısı	62
Şekil 5.33. 1 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	65
Şekil 5.34. 2 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	66
Şekil 5.35. 3 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	66
Şekil 5.36. 4 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	67
Şekil 5.37. 5 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	67
Şekil 5.38. 6 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	68
Şekil 5.39. 7 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	68
Şekil 5.40. 8 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	69
Şekil 5.41. 9 nolu kompleksin IC_{50} grafiği	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
DMSO	Dimetilsülfoksit
U	Gerilme titreşimi
IC₅₀	Enzim aktivite derişimi
DDT	Diklorodifenoltrikloroetan

Kısaltmalar	Açıklama
B3LYP	LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Glutasyon Disülfür
LC-MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri

1. GİRİŞ

Dünyadaki nüfusun hızla artışıyla, tarımsal üretimde birim alandan kısa sürede mümkün olan en fazla verimi elde etmek insanoğlunun her dönemde önemli hedeflerinden biridir. Mücadele edilmediği takdirde kültür bitkileri içerisindeki yabancı otların verdiği verim zararı %90'lara kadar ulaşabilmektedir (Lacey, 1985). Herbisitler, yabancı otlarla mücadelede kolay uygulanabilir olması, hızlı etki etmesi ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle, en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Günümüzde yaklaşık 150 tane herbisit etken maddesi, çeşitli ülkelerde yüzlerce farklı ticari isim altında satılmaktadır (Cobb ve Reade, 2010).

EPA verilerine göre 2011 yılında dünyada en fazla kullanılan pestisit grubu %37 oran ile herbisitler oluşturmaktadır (Kiely ve ark, 2004).

Delen ve arkadaşlarının bildirdiğine göre Türkiye'de 2008 yılında en fazla tüketilen pestisit grubunu 5,5 bin ton ile herbisitler olmuştur (Delen ve ark, 2010).

Ancak, aynı etki mekanizmasına sahip herbisitlerin aynı tarlada veya bölgede sürekli kullanılması yabancı otların herbisitlere karşı zamanla direnç geliştirmesine neden olmaktadır. Herbisit uygulanmasından sonra, bir yabancı ot biyotipinde doğal olarak oluşan mutasyonlar dayanıklılık mekanizması olarak tanımlanmaktadır. İlk herbisit direnci 1970'de bildirilmiştir. Günümüzde 224'den fazla (95 dar ve 129 geniş yapraklı) yabancı ot türünün herbisitlere karşı dayanıklılık oluşturduğu rapor edilmiştir (Heap, 2014).

Herbisitler bitkide sağlıklı yürüyen bir mekanizmayı bozarak veya yavaşlatarak, yabancı bitkinin etkisiz hale getirir veya öldürürler. Örneğin, triazinler, fenoksiler, triazinonlar, triazolinonlar, urasiller, diüronlar, benzothiadiazinonlar, fenil karbamatlar, üreler, amitler gibi geleneksel fotosistem II inhibitörleri, fotosentetik elektron transfer basamaklarından birini engelleyerek fotosentez mekanizmasına etki ederler (Govindjee ve Rye, 1986).

Diğer herbisitler, genel olarak bitki enzim inhibitörleridir. Bunlar çeşitli gruplar altında sınıflandırılmışlardır: Amino asit biyosentez inhibitörleri, asetohidroksiasit sentaz (AHAS) inhibitörleri, glutamin sentaz (GS) inhibitörleri, asetil-CoA karboksilaz (ACC) inhibitörleri v.s. gibi.

Yeni herbisitlerin geliştirilmesinde potansiyel hedeflerden biri glutatyon redüktaz enzimidir, bitkilerde oksidatif stres oluşturarak yabancı otların ölümüne neden olurlar. Oksidatif stresin insanlarda kanser, kalp yetmezliği, damar tıkanması, Parkinson ve Alzhemier gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir.

Geçmiş yıllardan beri inorganik maddeler herbisit olarak kullanılmıştır Nitekim, bakır(II) sülfat (göztaşı) zirai ilaçlamada halen kullanılmaktadır. Rus-Türk ortak projemizde (Proje No: 108T317) yaptığımız çalışmalarda, bakır(II) komplekslerinin çok iyi PSII ve bitki karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak davrandığı belirlenmiştir. Bu bağlamda, sunduğumuz projede yeni triazin-sülfonilüreler ile birlikte bakır(II) komplekslerinin de sentezlenmesi hedef alınmıştır.

Tezin kapsamı, yeni Cu(II) kompleksleri sentezlemek, yapılarını aydınlatmak ve bitki glutatyon redüktaz enzimi üzerindeki etkilerini incelemektir. Bu çalışma ikinci Rus-Türk ortak projesinin (Proje No: 212T089) bir parçasıdır. Sentezlenen bileşiklerin PSII ve karbonik anhidraz inhibitör etkileri Rus ortaklar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin ve ligandların listesi aşağıda verilmektedir.

A) Bakır(II) kompleksleri

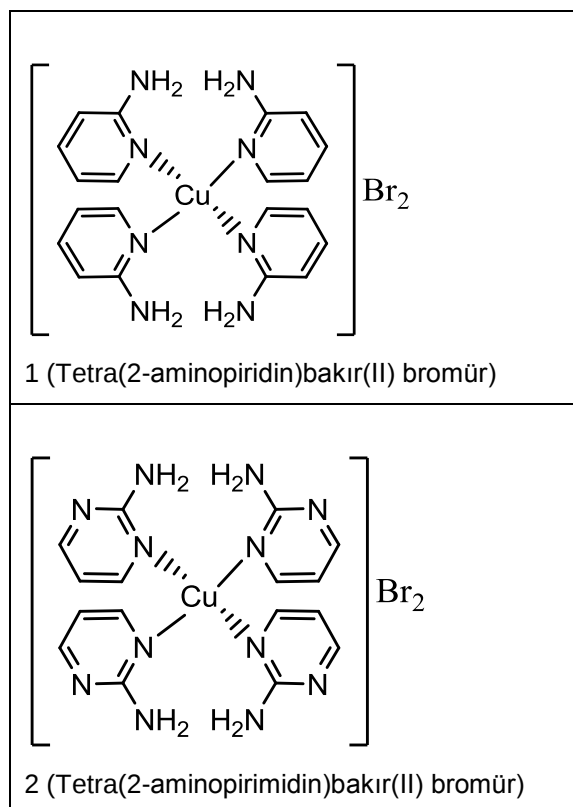
- 1) Tetra(2-aminopiridin)bakır(II) bromür
- 2) Tetra(2-aminopirimidin)bakır(II) bromür
- 3) Tetra(2-amino-1,3,5-triazin)bakır(II) bromür
- 4) Bis(2-guanidobenzimidazol)bakır(II) bromür
- 5) Bis(2-guanidinobenzotiyazol)bakır(II) bromür

- 6) Bis{1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen)}bakır(II) bromür
- 7) Bis{1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol)}bakır(II) bromür
- 8) Bis{4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen)}bakır(II) bromür
- 9) Bis{4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol)}bakır(II) bromür

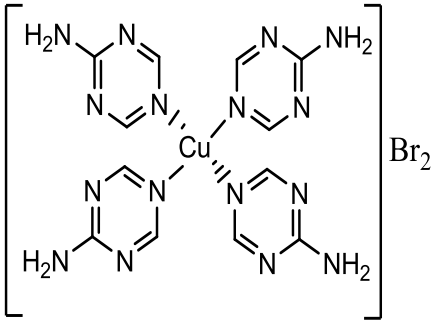
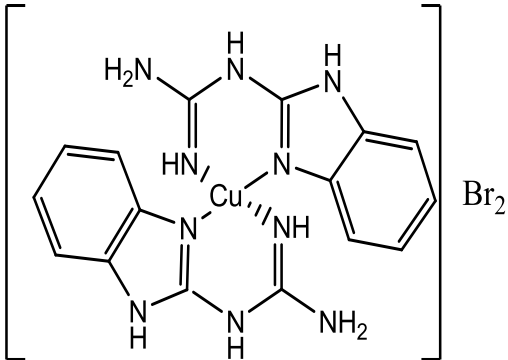
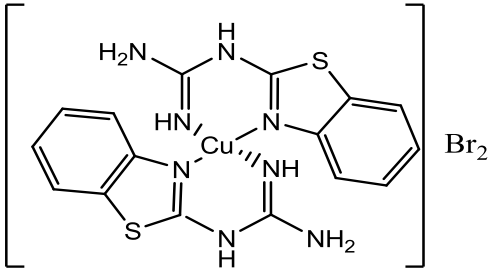
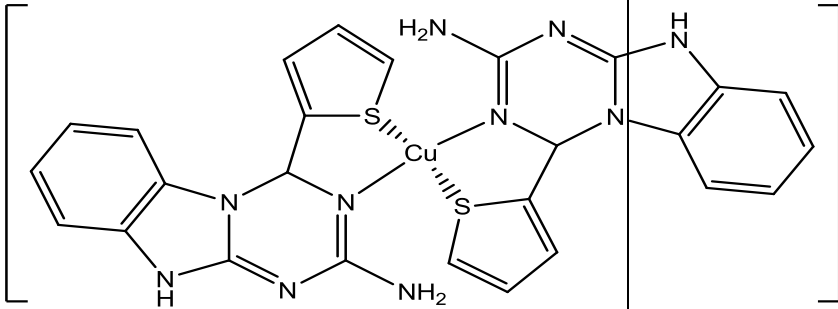
B) Orijinal ligandlar

- 6L) 1,3,5-Triazino(1,2-a) benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen)
- 7L) 1,3,5-Triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol)
- 8L) 4H-1,3,5-Triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen)
- 9L) 4H-1,3,5-Triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol)

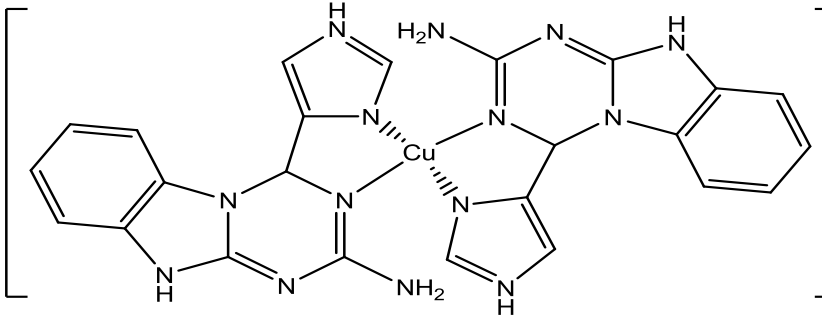
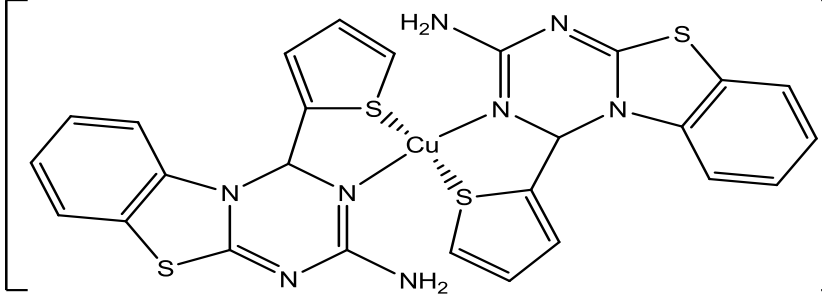
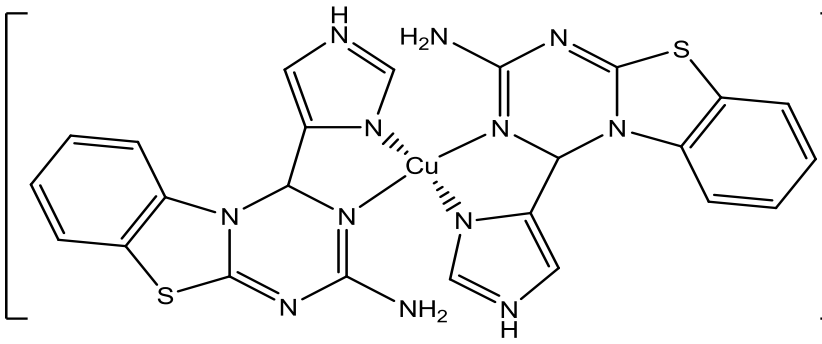
Çizelge 1.1. Sentezi gerçekleştirilen kompleksler ve ligandlar



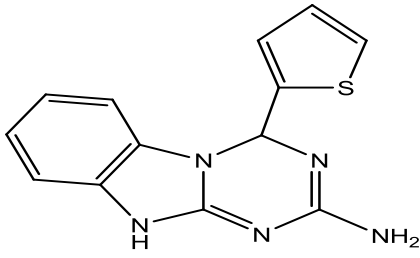
Çizelge 1.1.(devam) Sentezi gerçekleştirilen kompleksler ve ligandlar

 3 (Tetra(2-amino-1,3,5-triazin)bakır(II) bromür)	
 4 (Bis(2-guanidobenzimidazol)bakır(II) bromür)	
 5 (Bis(2-guanidinobenzotiyazol)bakır(II) bromür)	
 6 (Bis{1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen)}bakır(II) bromür)	

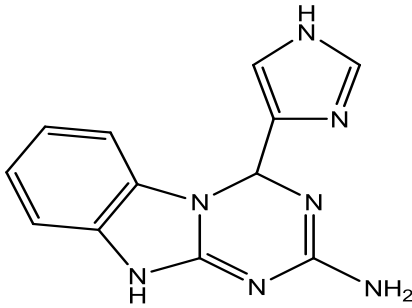
Çizelge 1.1.(devam) Sentezi gerçekleştirilen kompleksler ve ligandlar

 7 (Bis{1,3,5-triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol)}bakır(II) bromür)	Br ₂
 8(Bis{4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(2tiyofen)}bakır(II) bromür)	Br ₂
 9 (Bis{4H-1,3,5-triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol)}bakır(II) bromür)	Br ₂

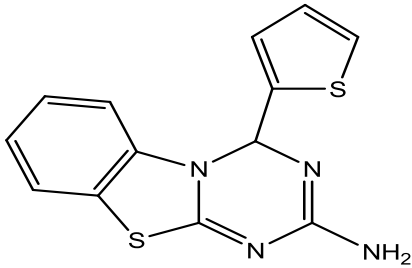
Çizelge 1.1.(devam) Sentezi gerçekleştirilen kompleksler ve ligandlar



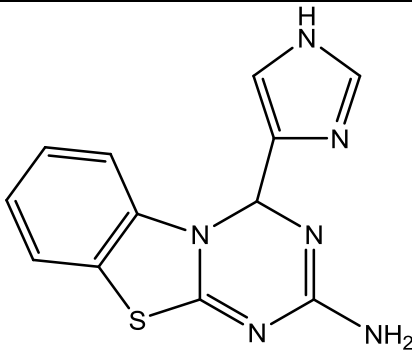
6L (1,3,5-Triazino(1,2-a) benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen))



7L (1,3,5-Triazino(1,2-a)benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol))



8L (4H-1,3,5-Triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen))



9L(4H-1,3,5-Triazino(2,1-b)benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol))

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Pestisitler

Pestisitler insan ve hayvan vücudu ile bitkiler üzerinde veya çevresinde yaşayan, besin kaynaklarının üretim, depolanma ve tüketimi sırasında besin değerini düşüren ya da zarara uğratan böcek, kemirici, yabancı ot, mantar gibi canlı formlarının yıkıcı etkilerini azaltmak için kullanılan maddelerdir (Stetter, 2002). Pestisit kimyasal bir madde, virüs ya da bakteri gibi biyolojik bir ajan olabilir. Günümüzde zirai mücadele yöntemlerinin %95'ini kimyasal mücadele oluşturmaktadır.

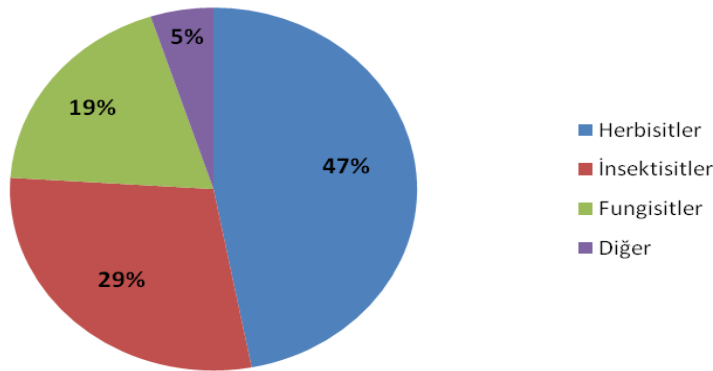
Pestisitlerin kullanımı 20. yüzyıla ilişkilendirilmekle birlikte bunların mevcudiyeti çok eski çağlara kadar uzanmaktadır. Kükürdün insektisit ve fungusit olarak kullanımı Roma dönemine uzanır. Yine inorganik kurşun, arsenik ve bakır bileşikleri uzun zamandan beri fungusit ve insektisit olarak kullanılmıştır. Bazı bitkilerin köklerinden elde edilen derris, nikotin ve piretrin kimyasalları kullanılan ilk doğal organik pestisitlerdir. Hellebore (*Helleborus niger*, *Helleborus orientalis* ve *Veratrum album*) bitkisinin fare, sıçan ve böceklerin kontrolü için M.Ö. 100 yılında kullanıldığı bilinmektedir. 'Mineral yağ' M.S. 1300 yıllarında develerde 'Uyuz hastalığına' karşı kullanılmıştır. Tütün ekstraktlarının M.S. 1690'da kontak insektisiti olarak kullanıldığı, dumanlarının ise M.S. 1773'de fumigant olarak kullanıldığı literatürde mevcuttur (Ağar, 1991). Pestisitlerin özellikle organoklorlu ve organofosfatlı bileşiklerin, en çok da DDT (diklorodifenoltrikloroetan)'nin yaygın bir şekilde kullanılması II. Dünya Savaşı'ndan sonra başlamıştır.

İlk organik klorlu insektisit olan DDT 1874'de sentezlenmiş, insektisit özelliği Paul Muller tarafından 1939'da keşfedilmiştir. İlk organik fosfatlı insektisit TEPP (tetraetilpirofosfat) Bernard Shrader tarafından 1938'de, ilk ditiyokarbamat fungusidi olan 'Zineb', Heuberger ve Manns tarafından 1943'de, ilk herbisit olan 'Amonyum sulfamat', Dupont tarafından 1945'de, ilk karbamat herbisiti 'Phoropaum', Templeman ve Sexton tarafından yine 1945'de, ilk dikarboksimid fungusiti olan 'Captan', Kittlesan tarafından 1949'da keşfedilmiş ve piyasaya

sunulmuştur. İlk repellent etkili 'Deet' 1955'de, ilk mikrobiyal insektisit olan 'Bacillus thuringiensis' 1938'de kullanılmaya başlanmıştır. İlk bitki gelişme düzenleyicisi 'Etilen ve Asetilen' 1937'de keşfedilmiştir.

2000 yılı itibariyle dünyada 10 firma toplam pestisit ticareti hacminin %90'ına sahiptir ve bu ticaretten 27 milyon dolarlık pay almaktadırlar. Bunlar Bayer-Novartis, Monsanto, Du Pont, Zeneca, AgrEvo, Rhône-Poulenc, Cyanamid, DowAgro ve Basf firmalarıdır.

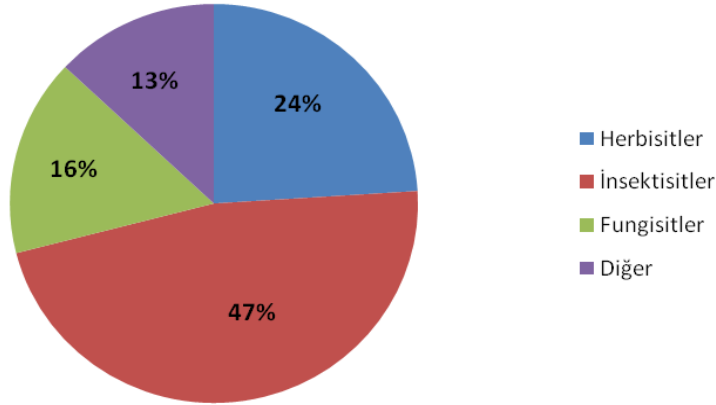
Dünyada buğday, mısır, çeltik, pamuk, soya gibi bazı önemli kültür bitkilerinde ürün kaybı yaklaşık %67,15 olup, bunun %13,78'i hastalıklardan %21,75'i zararlılardan ve %31,62'si ise yabancı otlardan kaynaklanmaktadır (Derke ve ark., 1994). Dünya pestisit tüketimi 2001 yılında 3,2 milyon tona ulaşmıştır. Toplam dünya pazar değeri ise 38 milyon dolardır. Bu tüketimin yaklaşık %85'i tarım sektöründendir. Pestisit tüketiminin %75'i gelişmiş ülkelere aittir. Gelişmiş ülkelerden ABD, Batı Avrupa ve Japonya ilk sıralarda yer almaktadır. Herbisitler tarım ilaçları içinde %47'lik bir payla birinci sırayı almaktadır. Bunu %29 ile insektisitler izlemekte, fungusitlerin ise %19'luk bir payı bulunmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pestisit türlerine göre Dünya'da tarım ilacı kullanımı

Türkiye'de birim alana düşen pestisit miktarı birçok dünya ülkesine göre oldukça azdır. Türkiye'deki pestisit kullanımının bölgelere göre dağılımı incelendiğinde modern tarımın ve seracılığın gelişmiş olduğu Ege ve Akdeniz bölgelerinde daha

fazladır. Kullanılan pestisitlerin %47'sini insektisit, %24'ünü herbisit, %16'sını fungusit, %13'ünü de diğer gruplar oluşturmaktadır. 2010 itibariyle, Türkiye'de tarım ilacı tüketimi yaklaşık 33 bin ton, yıllık satış tutarı 250 milyon \$ civarındadır (Tiryaki, 2010).



Şekil 2.2. Pestisit türlerine göre Türkiye'de tarım ilacı kullanımı

2.1.1. Pestisitlerin sınıflandırılması

Pestisitler, görünüş, fiziksel yapı ve formülasyon şekillerine göre, etkiledikleri zararlı ve hastalık grubu ile bunların biyolojik dönemine göre, içerdikleri aktif maddenin cins ve grubuna göre, zehirlilik derecesine ve kullanım tekniğine göre çok değişik şekillerde sınıflandırılırlar. En popüler sınıflandırma şekilleri kullanıldıkları zararlı gruplarına ve yapısındaki aktif madde grubuna göre yapılan sınıflandırmalardır (Toros, 1995; Öncüer, 1999).

Pestisitlerin etkiledikleri zararlı gruplarına göre sınıflandırması aşağıda verilmektedir.

- Böcekleri öldüren (insektisit)
- Fungusları (mantarları) öldüren (fungusit)
- Fungusların faaliyetini durduran (fungustatik)
- Yabancı otları öldüren (herbisit)
- Akarları, örümcekleri öldüren (akarisit)

- Bakterileri öldüren (bakterisit)
- Yaprak bitlerini öldüren (afisit)
- Kemirgenleri öldüren (rodentisit)
- Nematodları öldüren (nematosisit)
- Yumuşakçaları öldüren (mollussisit)
- Algleri öldüren (algisit)
- Kuşları öldüren (auensit)
- Kaçırıcılar (repellentler)
- Çekiciler (atraktanlar)
- Bitki gelişim düzenleyiciler

Aktif madde gruplarına göre en çok kullanılan kimyasallar şunlardır.

- Organofosfatlar (OC)
- Organoklorinler (OC)
- Karbamatlar (C)
- Pretroitler (PY)
- Klorofenoksiler
- Parakuat ve dikuatlar

2.2. Herbisitler

Herbisitler zararlı otları kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal maddelerdir. Kolay uygulanması ve çabuk etki etmesi nedeniyle, tarımsal ürünleri yabancı otlardan korumak, kaliteli üretimi güvence altına almak için en çok tercih edilen yöntem, herbisit kullanımıdır. Herbisitler, bitkilerin kök ve yapraklarından alınırlar, bitkide spesifik olarak etkilediği yapıya (organ, doku, hücre vb.) iletilirler, bitkinin gelişmesini kontrol altına alır ya da bitkiyi öldürürler (Maurino, 1999).

Bordo Bulamacı'nın asma mildiyösü hastalığına karşı kullanılışı sırasında, 1896 yılında bu bulamacın bağlardaki yabancı otları da öldürdüğü dikkati çekmiş ve bu tarihten itibaren kültür bitkisi içerisindeki yabancı otlara karşı kimyasal mücadele üzerinde çalışmalar başlamıştır. 1900 yılından itibaren de sülfürik asit, demir

sülfat, bakır nitrat, sodyum arsenit, sodyum klorat, sodyum nitrokresilat, amonyak ve bazı potasyum tuzları herbisit olarak kullanılmıştır. II. Dünya Savaşı'ndan sonra büyüme maddesi (hormon) tabiatlı herbisitler üzerindeki çalışmalar büyük gelişmeler göstermiştir.

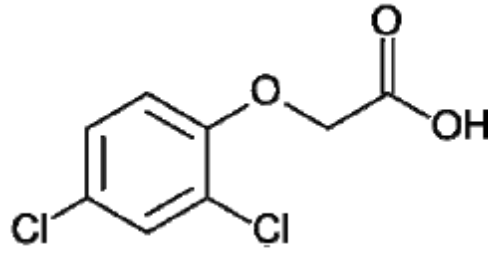
1940'larda, geniş yapraklı yabancı otları kontrol eden ilk organik herbisit 2,4-D (2,4-diklorofenoksi asetik asit) marketlerde satılmaya başlanmıştır. 1960'larda, preherbisit olan *trifluralin* ve *atrazin*, 1974'de dünyanın en önemli herbisiti olan *glifosat* (Roundup) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde, 22 farklı etki şekline sahip 200'den fazla herbisit marketlerde yer almaktadır.

Türkiye'de 1999-2002 yıllarında en çok kullanılan 5 herbisit ve herbisit tüketimindeki payları Çizelge 2.1'de verilmektedir.

Çizelge 2.1. 1999-2002 yıllarında Türkiye'de en yoğun kullanılan herbisitler ve herbisit tüketimindeki payları

Herbisit	Yıllara göre herbisit tüketimindeki payları (%)			
	1999	2000	2001	2002
2,4-D	45,28	44,34	47,49	33,62
Trifluralin	27,02	27,86	2,21	24,60
Molinat	7,10	6,44	3,69	3,50
Propanil	4,54	3,62	-	-
Glifosat izopropilamin	4,10	6,94	9,08	7,57
Metaloklor	-	-	-	5,10
TOPLAM	88,04	89,20	85,85	74,39

2,4-D (2,4-diklorofenoksi asetik asit) bitki büyüme hormonları olan oksinleri taklit ederek bitki dokularında uzun süre kalan bir kimyasaldır. Bitki büyümesini hızlandırır. Bitkilerin iletim sistemlerinin anormal büyümesi nedeniyle bloke olmasına ve ölmelerine neden olur (Hess, 1993).



Şekil 2.3. 2,4-D (2,4-diklorofenoksi asetik asit)'nin 2D yapısı

2,4-D ilk kez bitki büyüme regülatörü olarak 1942 yılında Zimmerman ve Hithoock tarafından geliştirilmiş ve ancak yapılan tarla denemelerinde geniş yapraklı yabancı otlara karşı seçici herbisit özelliği gösterdiği 1944 yılında Hammer ve Tukes tarafından bulunmuştur (Yönten, 2006). İlk keşfedildiğinden bu yana dünya çapında en yaygın olarak kullanılan herbisittir. Serbest asit, tuz ve amin formları bulunan 2,4-D'nin serbest asit formu oda şartlarında hızlı buharlaşma eğiliminde olduğundan ticari olarak kullanılamaz. 2,4-D genelde amin ve ester tuzları şeklinde kullanılır. Her iki formda geniş yapraklı yabancı otlara etkilidir; ancak ester formu daha uçucu olduğundan karışık bitki tarımının yapıldığı alanlarda rüzgar yardımıyla taşınarak diğer kültür bitkilerine zarar verebilir. Ester formları, geniş alanlarda hububat tarımı yapılan tarım alanlarında tercih edilir. Amin formları daha az etkili olmakla birlikte, uçucu olmamaları sebebiyle karışık tarım yapılan alanlarda güvenle kullanılır. Amerika, tarımsal amaçlar dışında, Vietnam savaşında 2,4-D ve 2,4,5-T karışımını bitki örtüsünü kurutmak için kullanmıştır (Westing, 1979). 2,4-D bitkilerin yapraklarına uygulanır, ancak kök ve gövdeden de absorbe olur. Bu kimyasalın topraktaki yarı ömrü 1-2 haftadır, suda ise 1-3 haftayı bulur.

2.2.1. Herbisitlerin sınıflandırılması

Herbisitler çeşitli başlıklar altında sınıflandırılabilir. Aşağıda bazı örnekler verilmektedir.

Kullanım amaçlarına göre

Seçici olmayan herbisitler (total): Toprak üzerinde bütün bitkileri öldürürler. (örn: PARAQUAT, GLİFOSAT, GLUFOSİNAT)

Seçici herbisitler (selektif): Kültür bitkilerine zarar vermeden diğerlerini öldürür. (örn: DICAMBA, 2,4-D)

Uygulama dönemlerine göre

Ekim veya dikim öncesi kullanılan herbisitler (Preplant)

Çıkış öncesi kullanılan herbisitler (Preemergence)

Çıkış sonrası kullanılan herbisitler (Postemergence)

Bitki bünyesinde taşınma özelliklerine göre

Kontakt etkili herbisitler: Bitki ile temas ettiği kısımda etkilidir, diğer organlara taşınmaz. Senelik yabancı otlara uygulanır. (örn: PARAQUAT, BENTAZON)

Sistemik etkili herbisitler: Bitki ile temas eden dokulardan giriş yapar ve diğer organlarına taşınır. (örn: GLİFOSAT, DICAMBA, 2,4-D geniş yapraklılara, ATRAZİN, SIMAZİN dar yapraklılara)

Uygulama metodlarına göre

Yaprağa atılan herbisitler: Aktif madde yapraklarda soğurulur. Postemergence, (örn: GLİFOSAT, DICAMBA, 2,4-D)

Toprağa atılan herbisitler: Aktif madde köklerden soğurulur. Preemergence, (örn. ATRAZİN)

Kimyasal yapısına göre

İnorganik bileşikler: Amonyum sülfat, amonyum sülfamat, amonyum tiyosiyanat, kalsiyum siyanamid, bakır sülfat 1960'lı yıllarda ise arsenik içerikli inorganik herbisitler yaygın olarak kullanılmış olsa da bu kimyasalların hedefsiz olarak tüm canlılara zarar vermesi nedeni ile günümüzde zorunlu olmadıkça kullanılmamaktadır.

Organik bileşikler: Günümüzde en çok organik herbisitler kullanılmaktadır.

Etki şekline göre

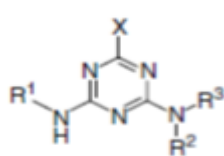
Fotosentez (PS II) inhibitörleri: HRAC (Herbicide Resistance Action Committee)'nin yaptıkları sınıflandırmaya göre 3 e ayrılırlar:

C1: triazinler, triazinonlar, triazolinonlar, urasiller ve fenilkarbamatlar

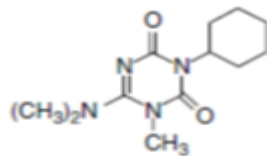
C2: arilüreler ve amitler

C3: nitriller, benztotiyadiazinonlar ve fenilpiridazinler

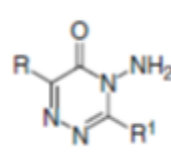
Fotosistem II inhibitörleri, fotosentez çevriminde elektron transferini engeller(Govindjee ve Rye, 1986). Bu durum fotosentez mekanizmasını yavaşlatır ve elektron transfer olmak yerine klorofil molekülü üzerinde birikir, hücrede yükseltgenme tepkimesi meydana gelir, sonuçta bitki enerji ihtiyacını karşılayamaz ve ölür (Moreland,1980). Çoğunlukla toprağa uygulanırlar; doğrudan ksilem boruları ile yapraklara taşınıp hücrelerin fotosentez bölgesinde birikirler. Yüksek enerjili ve hasar verici ürünlerin oluşumuyla klorofil ve beraberinde yaprak dokusu tahrip olur ve yaprakların rengi sararır.



1,3,5-triazin

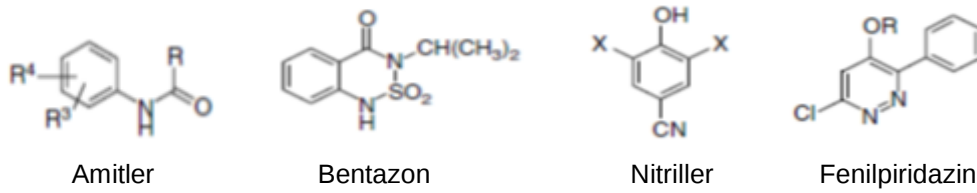


1,3,5-triazindion



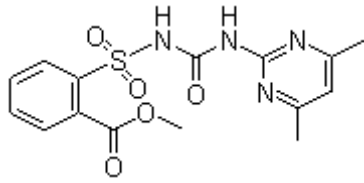
1,2,4-triazinon

Şekil 2.4. PS II inhibitörleri, C1 grubu

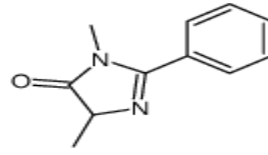


Şekil 2.5. PS II inhibitörleri, C2 ve C3 grubu

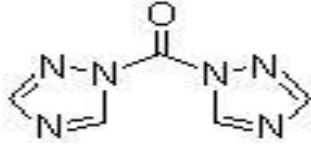
Asetolaktat sintaz (ALS) inhibitörleri: 1980'li yıllarda piyasaya sürülmüştür (Larelle ve diğ., 2003). Yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedenleri; düşük kullanım oranı, düşük memeli toksisitesi, geniş spektrumda yabancı otların kontrol edilmesi ve değişik kültür bitkilerine bağlı olan uygulama dönemindeki esneklik ve bu herbisitlerin formülasyonlarının yapraktan ve topraktan uygulanabilir olması şeklinde sıralanabilir. Dezavantajı ise yabancı otlara karşı kolay direnç oluşturmalarıdır (Prado ve diğ., 2004). ALS inhibitörü herbisitler 5 kimyasal sınıfa ayrılırlar. imidazolinonlar (IMI), pirimidiniltiyobenzoat (PTB), sulfonilamino-karboniltriasolinonlar (SCT), sulfonilüreler (SU) ve triazolopirimidinler (TP). Bunlar içinde SU ve IMI ise yabancı ot mücadelesinde en yaygın kullanılan grubu oluşturmaktadır (Mallory-Smith ve Retzinger, 2003). ALS inhibitörleri bitkilerde; leusin, izoleusin ve valin adı verilen aminoasitlerin biyosentezini inhibe etmek suretiyle gelişimlerini engellemektedir. Uygulama yapılan bitkilerin, birkaç saat içinde büyüme faaliyetleri durmakta, optimum gelişme koşulları sağlanınca da, bu bitkilerde en geç 10 gün içerisinde meristematik dokularda kloroz ve nekroz oluşumu meydana gelmektedir. Genç yapraklarda solgunluk gözlemlenmekte ayrıca kırmızılaşma ve buruşma oluşabilmektedir. Uygulama tarihinden 7-21 gün sonra bitkilerde ölüm gerçekleşmektedir. Herbisitlerin parçalanmasında ışık önemli olmakla birlikte yarılanma ömrü 25 den 90 güne kadar değişmektedir. Ayrıca bu grup herbisitlerin parçalanmasında mikroorganizmalar önemli rol almakta ve bu toprak mikroorganizmaları içerisinde ise actinomycetesler, fungus ve bakteriler oldukça önem arz etmektedir.



Sülfometuron metil (DuPont)



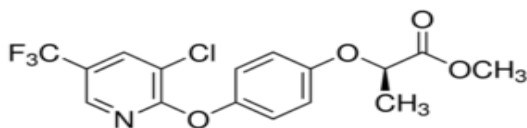
3-Phenyl-1,5-dimethyl-imidazolinon-2



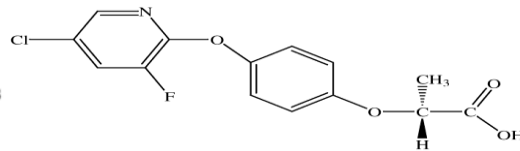
1,1'- karbonil- di(1,2,4- triazol)

Şekil 2.6. Asetolaktat sintaz (ALS) inhibitör örnekleri

Asetil-CoA karboksilaz (ACCase) inhibitörleri: Asetil CoA karboksilaz enzim aktivitesini inhibe ederek lipid biyosentezini durduran herbisitlerdir. İlk kez 1981'de Hoppe tarafından rapor edilmiştir. Bitkilerde iki farklı enzime iki farklı kimyasal grup etkilidir. Ariloksifenoksi propiyonatlar (AOPP) ve sikloheksandionlar (CHD). Örnek olarak, diclofop, fluazifop, sethoxydim, quizalofop-Pethyl, clethodim gibi herbisitler verilebilir. Bu gruptaki herbisitler, ksilem ve floem ile tüm bitki dokularına taşınarak hücrelerde büyüme ve metabolik işlevler için gerekli olan önemli membran lipidlerinin biyosentezini durdururlar.



Haloksifop-P-metil



Klodinafop

Şekil 2.7. Asetil-CoA karboksilaz(ACCase) inhibitör örnekleri

Selüloz biyosentez inhibitörleri: Yüksek bitkilerde selüloz biyosentezi hücre büyümesi ve bölünmesi için hayati öneme sahiptir. Farklı kimyasal gruplar bu sentez mekanizmasını etki etmektedir. Örneğin, dichlobenil, isoxaben, flupoxam, indaziflam. Bu herbisitlerin çalışma mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, selüloz yapısına glikozun katılmasını engeller. Böylelikle, bitki hücre oluşumunu engeller.

Fitoen desatüraz inhibitörleri: Karotenoidler, bütün fotosentetik organizmalarda bulunan ve yağda çözünen pigmentlerdir. Yüksek bitkilerde kloroplastlarda bulunan karotenoidler, genellikle klorofil ile maskelenmektedir. Sonbaharda bitkinin yaşlanmasıyla kloroplastlar parçalanmakta ve sarı-portakal renkteki karotenoidler ortaya çıkmaktadır. Norflurazon, fluridone, amitrol, clomazone, mesotrione gibi herbisitler fitoen desatüraz aşamasında veya bilinmeyen bir mekanizma ile hücrelerde karotenoid sentezini engelleyerek klorofil pigmentlerini fotooksidasyondan korunmasız bırakırlar; toprağa uygulanır ve bitki kökleri ile emildikten sonra ksilemde taşınarak bitki yapraklarına iletilir. Bu durum yaprakların rengini kaybetmesine neden olur. Semptomları albino veya ağarmış yaprak görünümüdür.

5-enolpiruvilşikimat-3-fosfat sentaz (EPSP) inhibitörü: Bu enzim, fosfoenolpiruvatı sikimik-3-fosfata dönüştüren sikimik asit üretiminin anahtar enzimlerindenidir. Bitkilerde birçok aromatik aminoasitleri üretim yoludur. Bu enzim hayvanlarda bulunmadığından EPSP'yi inhibe eden herbisitler insanlara zarar vermez. Dünyaca ünlü Roundup herbisitinin etken maddesi "glifosat", bitkilerde aromatik amino asitlerin sentezlenmesini engeller.

Dihidropteroat sentetaz inhibitörü : Asulam, folik asit sentezi için önemli bir enzim olan dihidropteroat sentetazı inhibe eder. Folik asit pürinlerin, primidinlerin ve bazı amino asitlerin metil grubunu temin ettiğiinden, eksikliğinde bitkilerde nükleik asit sentezi ve bazı amino asitlerin sentezi engellenmiş olur.

Fotosistem-I inhibitörleri : Paraquat en yaygın kullanılan herbisitlerdendir. Seçici olmayan bu herbisit, temas ettiği yeşil dokularda fotosentezi engelleyerek hızlı bir şekilde zarar verir. Işığa maruz kalan bitkilerde fotosistem I'de elektron akısını durdurarak fotosentezi engeller.

Protoporfibrinojen oksidaz (PPO) inhibitörleri: Laktifen, oksadiazon, pentoksazon gibi herbisitle, singlet oksijen oluşumuna neden olarak hücre membran lipitlerinin yapısına zarar verir. Yapraklarda bronzlaşma gözlenir. Apoptozis ve hücre ölümü sonunda bitki ölür.

Hücre bölünme inhibitörleri: Trifluralin, DCPA, dithiopyr, orizalin, pronamide, pendimethalin, napropamit gibi herbisitler, mikrotübüllerin birleşmesini, mikrotübüllerin organizasyonunu ve mitozu engeller. Semptomları büyümenin durması ve kök uçlarının şişmesidir.

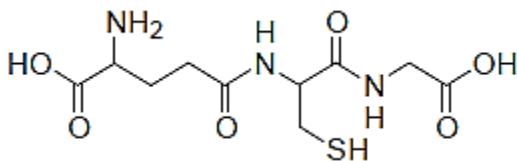
2.3. Oksidatif Stres

Oksijen metabolizmasının doğal yan ürünleri olan reaktif oksijen türleri, (ROS) toksik moleküllerdir, bunlara, singlet oksijen, peroksitler (H_2O_2 , O_2^{2-}) radikaller ($\bullet OH$, ($\bullet O_2^-$ vs) örnek olarak verilebilir. Canlılar bu reaktif oksijen türlerinin etkilerini nötralize edebilecek antioksidan savunma sistemine sahiptir (Barber ve Harris, 1994; Evans ve Burdon, 1994). ROS ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine kayması sonucu “oksidatif stress” meydana gelir. Hücre içindeki ROS’ler proteinler, lipitler, yağlar ve nükleik asitlerde hasara neden olurlar (Hansen ve ark., 2006; Keyse ve ark., 1997).

Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik toksisitenin önemli bir mekanizmasıdır ve son yıllarda araştırmaların odağı haline gelmiştir. Glutasyon canlılarda oksidatif stresi önlemede önemli bir rol oynar. Bitkilerde oksidatif stres, UV ışınları, kuraklık, hava kirleticilerine maruz kalma, yüksek sıcaklık ve herbisit gibi etkenlerle meydana gelmektedir. Oksidatif stres bitkilerde hasarlara ve yıkımlara neden olduğu için her yıl üretimlerde büyük kayıplara neden olmaktadır.

2.4. Glutasyon (GSH)

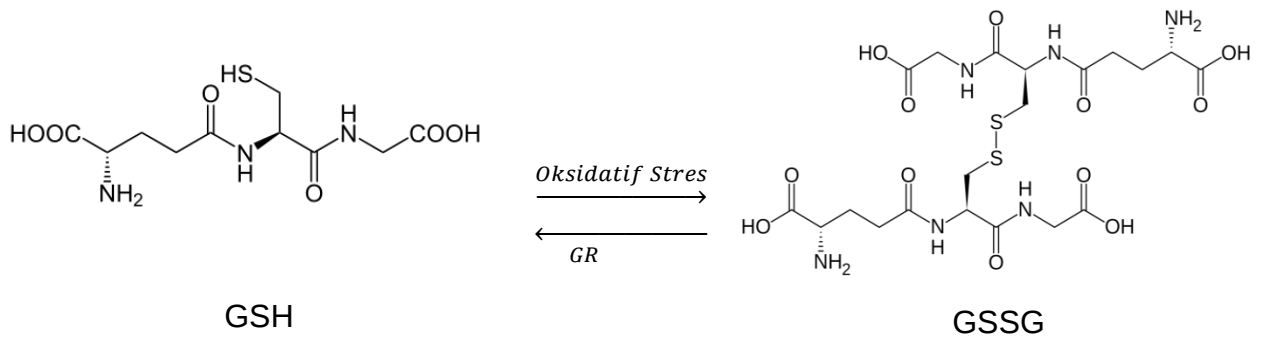
Glutasyon ilk kez 1888 yılında Roy Paihade isimli bilim adamı tarafından maya hücresinde keşfetmiş ve 1921’de Hopkins tarafından saflaştırılmıştır (Şekil 2.5).



Şekil 2.8. İndirgenmiş glutasyon yapısı, GSH, (L-γ-glutamil-L-sisteinil-glisin)

Yapısı 1939'da aydınlatılmış olan Glutatyon (L- γ -glutamil-L-sistein-L-glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir (Meister, 1988). Glutatyon hemen hemen bütün memeli, prokaryot ve ökaryot hücrelerinde milimolar düzeyinde bulunan, protein yapısında olmayan bir tiyol bileşiğidir. Bir tripeptit olan glutatyon, temel biyolojik indirgenme reaktifi olarak hücre içi redoks dengesini sağlar ve hücreleri reaktif oksijen türlerine karşı korur. Ayrıca DNA sentezi ve amino asit taşınması gibi fizyolojik süreçlerde de görev alırlar (Patsoukis ve Georgiou, 2004).

Hücre içindeki derişimi 0,5-10 mM arasındadır. Bu bileşiğin karakteristik özelliği tiyol grubu ve γ -glutamil peptit bağıdır. Glutatyonun tiyol fonksiyonu ise hem nükleofil hem indirgen (antioksidan) olarak davranır (Pullela ve ark., 2006; Patsoukis ve Georgiou, 2005). Glutatyon, oksidatif stres etkisi ile yükseltgenirken yüksetgenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enzimi ile indirgenir. Glutatyonun koruyucu etkisi için ortamdaki GSH/GSSG oranı önemlidir. Canlı hücrelerinde, ROS açığa çıktığında GSH enzimatik veya enzimatik olmayan tepkimelerle glutatyon disülfür'e (GSSG) yükseltgenir. Hücreyi oksidatif strese karşı korumak için GSH/GSSG oranı insan eritrositlerinde (~ 500:1) ve yarı ömrü 4 gündür.

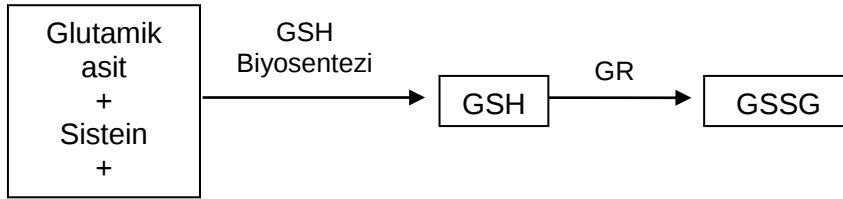


Şekil 2.9. GSH /GSSG dönüşümü

Hücre içindeki GSH seviyesi iki yolla muhafaza edilir:

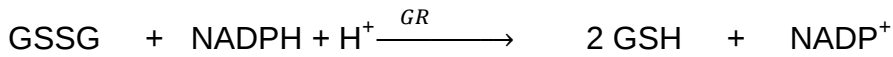
GSH'ın amino asitlerinden de novo biyosentezi ;

GSSG' nin indirgenmesi: GSH sentezi iki adımda oluşur. İlk adımda, γ -glutamilsistein sintaz (GCS) enzimi ile glutamik asit ve sistein birbirine bağlanır (hız belirleyen basamak), ikinci adımda, glutatyon sintetaz (GS) enzimi ile glisin katılır.



Şekil 2.10. Hücre içi GSH seviyesinin korunmasındaki prosesler

GSSG'nin indirgenmesi için NADPH ve Glutatyon redüktaz (GR) enzimi gerekir. Bu tepkimede; NADPH elektron verici ve glutatyon redoks taşıyıcı, GR de katalizör olarak rol oynar (Henderson ve ark., 1987; Fairlamb ve ark., 1985).

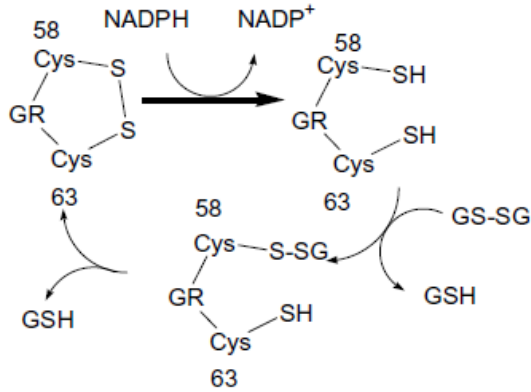


2.5. Glutatyon Redüktaz (GR)

Glutatyon redüktaz (GR), bitkilerde elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanarak, yükseltgenmiş glutatyon disülfitin (GSSG) indirgenmiş glutatyon (GSH) indirgenmesini katalizleyen önemli bir hücre içi antioksidan enzimdir.

GR (EC 1.6.4.2) dimerik flavin adenin dinükleotit (FAD) içeren aktif sitesinde redoks-aktif disülfür bulunan enzimdir, indirgen olarak nikotinamid adenine dinükleotit fosfat (NADPH) kullanarak GSSG'nin GSH'a indirgenmesini katalizler. İndirgenme NADPH'ın GR'a bağlanması ile başlar. Sonra NADPH'dan FAD'ye hidrür transferi olur. İndirgenmiş flavin kısmı Cys58 ve Cys63 arasındaki aktif disülfür bağı indirger. Cys63 GSSG'nin disülfür üzerindeki nükleofilik saldırıyı kontrol eder, karışık disülfür bağı oluşturur ve bir molekül GSH salınır. Karışık

disülfür bağı üzerine Cys63 nükleofilik saldırısı ile enzimin disülfür bağı yeniden yapılır ve diğer GSH molekülü serbest kalır.



Şekil 2.11. GSSG' nin GR katalizli indirgenme mekanizması

Literatürde, bitkilerdeki GR enzime etki eden faktörlere (Mg azalması, yüksek ışık şiddeti, Cd fazlalığı gibi) ait pek çok çalışma mevcuttur (Cakmak ve Marschner, 1992; Ding ve ark., 2009). Ancak bitkilere GR inhibitörü olarak etki eden bileşiklere ait çok az çalışma vardır. Örneğin polifenoller gibi bazı herbisitlerin bitkideki GR inhibitör etkileri incelenmiştir (Zhang ve ark., 1997).

Yapılan bir çalışmada proteinin yapısında bulunan ve enzimatik reaksiyonlar için gerekli olan sülfhidril gruplarına bakırın güçlü bir şekilde bağlanması sonucunda toksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Yruela, 2005). Burada toksik etkinin bakırın dozuna bağlı olduğu görülmüştür. Sitozol içerisine bakırın taşınmasını takiben, glutatyon gibi serbest tiyoller ve SH enzim grupları ile bakır reaksiyona girebilir ve bu durum hücre bölünmelerine ve enzim aktif bölgelerine bozucu etki gösterebilir (Stauber ve Florence, 1987). Hücrelerin içerisinde çok miktarda bulunan GSH'ın fizyolojik fonksiyonların çoğunda ve ağır metallerin glutatyon redoks döngüsüyle toksik etkilerinin azaltılması gibi önemli fonksiyonları vardır (Hultberg ve ark., 2001). Bakırın birincil toksik etkisi, indirgenmiş GSH ve Cu arasındaki hücre içi reaksiyonları sonucunda düşük GSH/GSSG oranı ve mitosisin bastırılması ile sonuçlanır.



Hücre gelişimi evresinde nükleous içerisinde GSH düzeyinin arttığı ve hücre üreme fazı sırasında da GSH'ın gerekli olduğu belirlenmiştir (Margaret ve ark., 2008). Ayrıca Cu tarafında GR enzimi inhibe edildiği zaman GSSG birikmesine bağlı olarak protein sentezi durabilir ve bu durum dönüşüm içerisinde hücre bölünmesini inhibe ettiği belirlenmiştir (Sharutin ve ark., 2001).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan maddelerin listesi, markası ve katalog numarası Çizelge 3.1 de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin listesi

Adı	Üretici Firma	Katalog No
2-Aminopiridin	Aldrich	A77989
2-Aminopirimidin	Aldrich	A78608
2-Amino-1,3,5-triazin	Aldrich	S720445
2-Guanidobenzimidazol	Aldrich	G11802
2-İmidazolkarboksaldehit	Aldrich	272000
2-Tiyofenkarboksaldehit	Aldrich	T32409
2-Aminotiyofenol	Aldrich	274240
Disiyandiamit	Aldrich	D76609
Etilalkol	Aldrich	32221
Metilalkol	Aldrich	24229
Dimetilsülfoksit	Merck	8.029012.2500
GSSG	Aldrich	103239-24-3
NADPH	Aldrich	2646-71-1

3.2. Kullanılan Cihazlar

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar, modelleri ve yeri Çizelge 3.2 de verilmektedir.

Çizelge 3.2. Yapı aydınlatılmada kullanılan cihazlar

CİHAZLAR	Marka/Model	Bulunduğu yer
Erime noktası tayini	Gallen Kamp	GÜ Fen Fak.
IR Spektrometresi	Mattson-1000	GÜ Fen Fak.
UV-Vis. Spektrometresi	T80+ PG Instruments Ltd	GÜ Fen Fak.
LC-MS	AGILLENT 1100 MSD	GÜ Eczacılık Fak.

Çizelge 3.2. (devam) Yapı aydınlatılmada kullanılan cihazlar

NMR Spektrometresi	Bruker Ultrashield 300 MHz	GÜ Fen Fak.
Floresans Spektroskopisi	Hitachi F7000 Florimetre	GÜ Fen Fak.
Potansiyometre	CHI 760d	GÜ Fen Fak.
Ultra sanrifüj	Sigma 3-30K	GÜ Fen Fak.

3.2. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

0,001 M Yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) çözeltisinin hazırlanması (stok): Yükseltgenmiş glutatyon sodyum tuzundan (656 g/mol) 0,0033 g alınıp, ultra saf su içerisinde çözülerek hacmi 5 mL'ye tamamlanmıştır. Çözelti ortamına $2,5 \times 10^{-5}$ M olacak şekilde eklenmiştir.

0,001 M indirgenmiş β -nikotinamid adenin dinükleotid 2-fosfat sodyum tuzu (NADPH) çözeltisinin hazırlanması (stok): İndirgenmiş β -nikotinamidadenin dinükleotid-2-fosfat sodyum tuzundan (833,3 g/mol) 0,042 g alınıp, ultra saf su içerisinde çözülerek hacmi 5 mL'ye tamamlanmıştır. Çözelti ortamına $2,5 \times 10^{-5}$ M olacak şekilde eklenmiştir.

0,02 M (pH 7,2) fosfat tamponun hazırlanması: 0,3119 g NaH_2PO_4 ve 0,2245 g Na_2HPO_4 tuzları ultra saf su içinde çözülüp hacmi 100 mL' ye tamamlanmıştır. Çözeltinin pH 'ı pH metre ile kontrol edilmiştir.

3.3. Komplekslerin İletkenlik Ölçümü

İletkenlik ölçümleri 10^{-3} M MgCl_2 'ün 30 mL DMSO çözeltisi referans alınarak yapıldı. DMSO'da çözülerek 10^{-3} M çözeltisi hazırlanan komplekslerin iletkenlik değerleri tüm komplekslerin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir.

3.4. Ispanaktan Glutatyon Redüktaz (GR) Enziminin İzole Edilmesi

Literatürde Glutatyon Redüktaz enziminin bitkilerden izolasyonu ile ilgili pek çok yöntem mevcuttur. Bu çalışmada Rao vd. (1995) tarafından önerilen yöntem ıspanak bitkisine uygulanmıştır. Yöntem aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

- 1) 100 g ispanak alınarak yaprakları saplarından ayrılır, yaprakları 0,5-1 cm uzunlukta kesilir, bir havana konarak üzerini kapatacak kadar sıvı azot eklenir ve iyice ezilerek küçük parçalara ayrılır.
- 2) Üzerine 100 mM 100 ml pH = 7,2 fosfat tamponu, 20 mg Na₂EDTA ve 1g PVP konularak 18000 g'de , +4 °C'ta 20 dakika santrifüj edilir.
- 3) Çökelek süzgeç kâğıdından süzülerek atılır.
- 4) Süzüntü tekrar 18000 g'de , +4 °C'ta 5 dakika santrifüj edilir. Çökeleği atılır.
- 5) Enzim içeren çözelti 1,5 mL lik tüplere konup -20°C' de saklanır.

3.5. GR Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Küvetlere belirli derişimlerde NADPH, GSSG konu ve üç dakika inkübasyon yapıldıktan sonra enzim çözeltisi eklenerek spektrofotometreye yerleştirildi. Başlangıçta ve 30 saniyede bir olmak üzere üç dakika boyunca absorbans değerleri kaydedildi (Frisch ve Gaussian, 2003). Enzim ünitesi hesaplanırken aşağıdaki formül kullanıldı. Hesaplamalar sonucu izole edilen GR enziminin aktivitesi 0,011 u/mL olarak bulundu.

$$\frac{E_{\bar{U}}}{mL} = \frac{\Delta OD}{6,22} \times \frac{V_T}{V_E}$$

1 enzim ünitesi 1 mikromol substratı 1 dakikada katalizleyen enzim miktarı olarak bilindiğinden, bu miktar NADPH'ın derişimindeki azalmaya yani absorbansındaki azalmaya eşittir.

$E_{\bar{U}}/mL$: 1 mL' deki enzim ünitesi

ΔOD : Bir dakikadaki absorbans değışimi

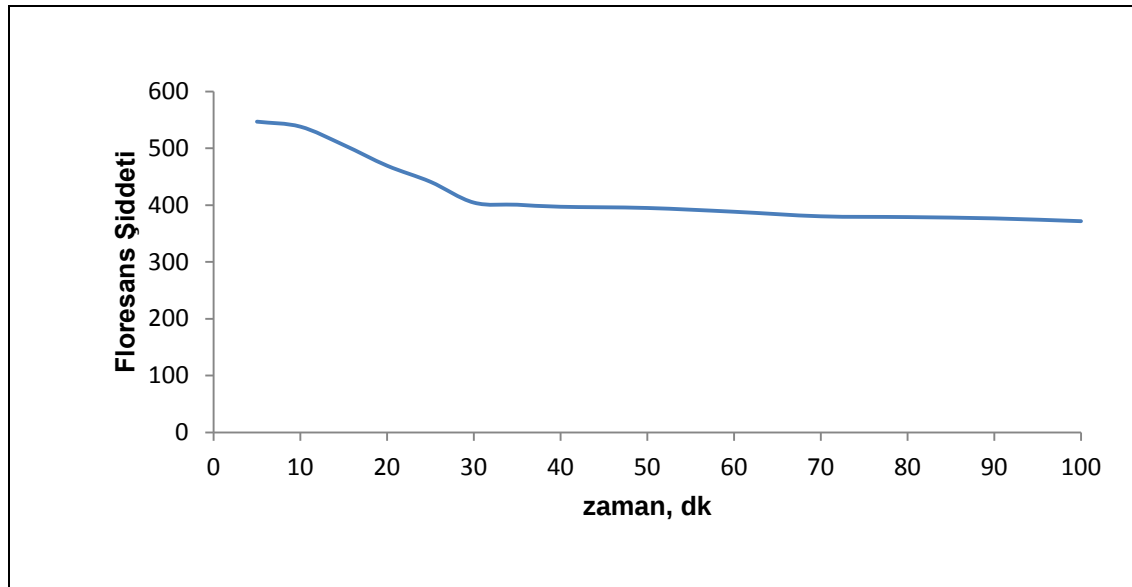
6,22: 1 mM NADPH'ın oluşturduğu absorbans değeri (ekstinksiyon katsayısı) ($mM^{-1} \times cm^{-1}$)

V_T : Ölçümün yapıldığı toplam küvet hacmi

V_E : Ölçümün yapıldığı küvete ilave edilen enzim numunesinin hacmi

3.6. İspanaktan İzole Edilen GR Enziminin İnhibisyonunun Floresans Spektroskopisi ile Tayini

Enzim inhibisyon ölçümleri için Floresans spektroskopisi ile GSH tayini yönteminden yararlanılmıştır (Rousar vd., 2012). Çalışma dalga boyunu belirlemek için 340 ile 550 nm arasında tarama yapılmış ve GSH'ın maksimum emisyon yaptığı 440 nm çalışma dalga boyu olarak belirlenmiştir. İnkübasyon süresini belirlemek için çizilen floresans şiddeti-zaman grafiği Şekil 3.1 de verilmektedir. Numune çözeltisinde $2,5 \cdot 10^{-5}$ M GGSG, $2,5 \cdot 10^{-5}$ M NADPH, 0,022 unit GR enzimi, 6 farklı derişimlerdeki kompleks çözeltisi ($1,10^{-8}$ M; $2,5 \cdot 10^{-8}$ M; $5,10^{-8}$ M; $5,10^{-7}$ M; $2,5 \cdot 10^{-6}$ M; $5 \cdot 10^{-6}$ M) ve fosfat tamponu (pH= 7,2) bulunmaktadır. Toplam hacim 3 mL'dir. Karışım 30 dakika inkübe edilir ve 440 nm'de GSH pikindeki azalma miktarları belirlenir. İnhibitör konulmadan elde ettiğimiz pik şiddeti referans olarak alınır. Floresans şiddetini %50 azaltan inhibitör derişimi IC_{50} olarak belirlenir.



Şekil 3.1. Floresans şiddeti-zaman grafiği

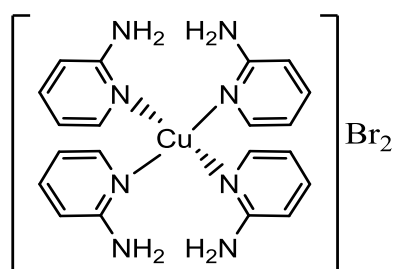
3.7. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Bu çalışmada sentezlenen tüm komplekslerin en kararlı yapıları Gaussian 03W paket programı ve Gauss View 3,0 grafik ara yüzü kullanılarak hesaplanmıştır. Geometri optimizasyonlarının yapılmasında DFT/B3LYP/LANL2DZ temel seti kullanılmıştır.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

İlk 5 Bakır(II) kompleksleri hazır ligandlar ile sentezlenmiştir. Sonraki 4 komplekslerin ligandları (6L-9L) ilk kez tez çalışması kapsamında sentezlenmiştir.

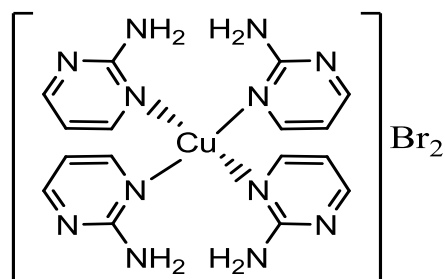
4.1. Tetrakis(2-Aminopiridin)Bakır(II) Bromür (1)



Şekil 4.1. 1 nolu kompleksin 2D yapısı

2-aminopiridin (1L) (0,282 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütülamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel altında 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{20}H_{24}Br_2CuN_8$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3442, 1553, 1490, 1110. LC-MS: $m/z = 595,06$ (M^+). Element analizi: C:40,05; H:4,03; Br:26,64; Cu:10,59; N:18,68.

4.2. Tetrakis(2-Aminopirimidin)Bakır(II) Bromür (2)

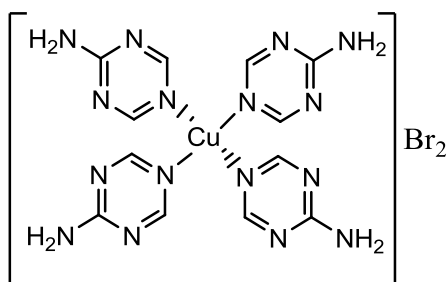


Şekil 4.2. 2 nolu kompleksin 2D yapısı

2-aminopirimidin (2L) (0,285 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak

tetrabütülamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyelde 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{16}H_{20}Br_2CuN_{12}$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3388, 1690, 1592, 1138. LC-MS: $m/z = 474,13$ (M^+). Element analizi: C:31,83; H:3,34; Br:26,47; Cu:10,52; N:27,84.

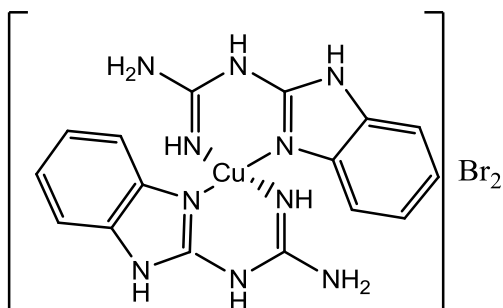
4.3. Tetrakis(2-Amino-1,3,5-Triazin)Bakır(II) Bromür (3)



Şekil 4.3. 3 nolu kompleksin 2D yapısı

2-amino-1,3,5-triazin (3L) (0,0288 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütülamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{12}H_{16}Br_2CuN_{16}$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3391, 1698, 1594, 1152. LC-MS: $m/z = 447,298$ (M^+). Element analizi: C:23,72; H:2,65; Br:26,30; Cu:10,46; N:36,88.

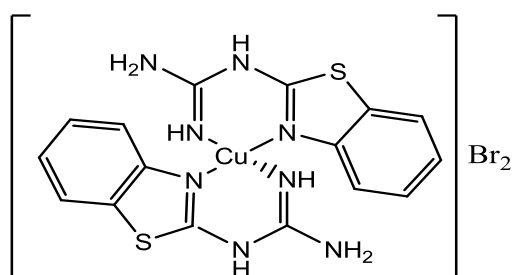
4.4. Bis(2-Guanidobenzimidazol)Bakır(I) Bromür (4)



Şekil 4.4. 4 nolu kompleksin 2D yapısı

2-guanidobenzimidazol (4L) (0,0526 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütülamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek gri renkli kompleks elde edildi. $C_{17}H_{22}Br_2CuN_{10}$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3438, 3340, 1680, 1594, 1258. LC-MS: $m/z = 444,40$ (M^+). Element analizi: C:34,62; H:3,76; Br:27,10; Cu:10,77; N:23,75.

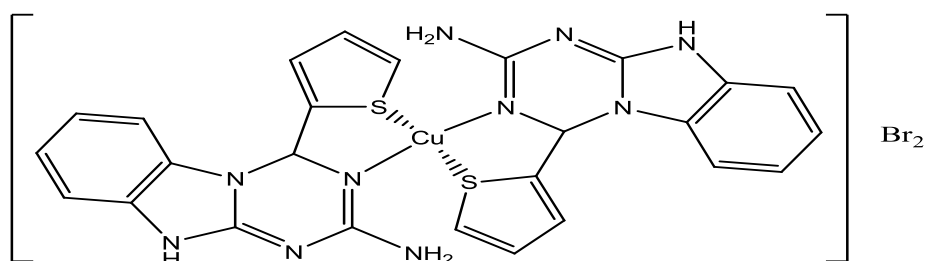
4.5. Bis(2-Guanidinobenzotiyazol)Bakır(II) Bromür(5)



Şekil 4.5. 5 nolu kompleksin 2D yapısı

(2- benzotiyazolguanidin) (5L) (0,058 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütülamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek kahve renkli kompleks elde edildi. $C_{16}H_{20}Br_2CuN_8S_2$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3438, 3299, 1649, 1466, 1258. LC-MS: $m/z = 446,14$ (M^+). Element analizi: C:32,73; H:3,23; Br:25,62; Cu:10,19; N:17,96; S:10,28.

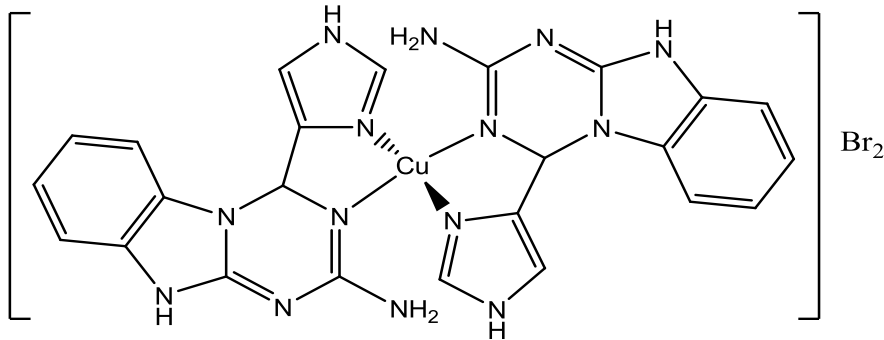
4.6. Bis{1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(2-Tiyofen)} Bakır(II) Bromür(6)



Şekil 4.6. 6 nolu kompleksin 2D yapısı

1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen) (6L) (0,081 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütilamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek kahve renkli kompleks elde edildi. $C_{26}H_{22}Br_2CuN_{10}S_2$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3421, 3234, 1697, 1584, 1229, 989. LC-MS: $m/z = 573,25 (M^+)$. Element analizi: C:40,98; H:2,91; Br:20,97; Cu:8,34; N:18,38; S:8,42.

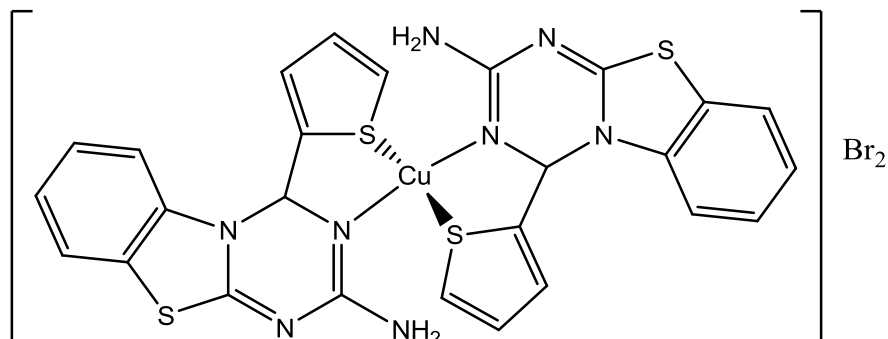
4.7. Bis{1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(4-İmidazol)} Bakır(II) Bromür(7)



Şekil 4.7. 7 nolu kompleksin 2D yapısı

1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol) (7L) (0,076 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütilamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{24}H_{22}Br_2CuN_{10}$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3402, 3251, 1600, 1552, 1263. LC-MS: $m/z = 566,58 (M^{+2})$. Element analizi: C:39,49; H:3,04; Br:21,90; Cu:8,71; N:26,87.

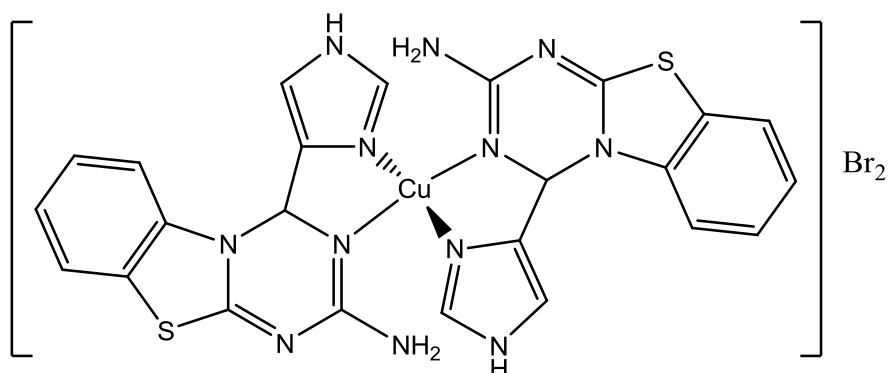
4.8. Bis{4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(2-Tiyofen)}Bakır(II) Bromür (8)



Şekil 4.8. 8 nolu kompleksin 2D yapısı

4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin, 4-(2-tiyofen) (8L) (0,0086 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütilamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{26}H_{20}Br_2CuN_8S_4$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3429, 3286, 1699, 1561, 1229, 867. LC-MS: $m/z = 675,68$ (676,02) (M^{+1}). Element analizi: C:39,23; H:2,53; Br:20,07; Cu:7,98; N:14,08; S:16,11.

4.9. Bis{4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(4-İmidazol)}Bakır(II) Bromür (9)

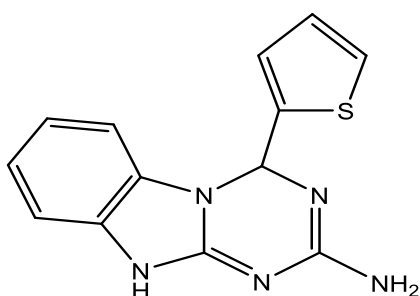


Şekil 4.9. 9 nolu kompleksin 2D yapısı

4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol) (9L) (0,0081 g) 30 mL metil alkolde çözüldü. Kurban anot olarak bakır çubuk, katot olarak Pt levha

elektrot (1cmx1cm), taşıyıcı elektrolit olarak tetrabütilamonyum bromür kullanıldı. 5V potansiyel uygulandı, 10 saat akım geçirildi. Karışım oda koşullarında bekletilerek yeşil renkli kompleks elde edildi. $C_{24}H_{20}Br_2CuN_{12}S_2$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3423, 3262, 1687, 1531, 1263. LC-MS: $m/z = 675,67 (M^+)$. Element analizi: C:37,73; H:2,64; Br:20,92; Cu:8,32; N:22,00; S:8,39.

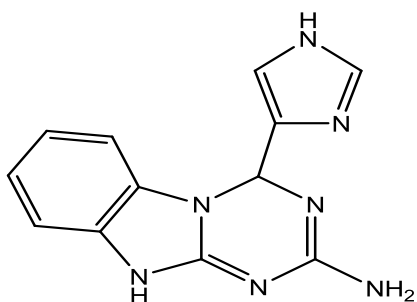
**4.10. 1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(2-Tiyofen)
(6L)**



Şekil 4.10. 6L nolu ligandın 2D yapısı

1,75 g 2-guanidobenzimidazol metil alkolde çözülerek hazırlanan çözelti üzerine 0,93 mL 2-tiyofen karboksilik aldehit çözeltisi ve 2-3 damla piperidin ilave edildi. Elde edilen karışım 5 gün 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Karışım oda koşullarında bekletilerek beyaz renkli ligant elde edildi. $C_{13}H_{11}N_5S$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3428, 3251, 1620, 1512, 1232, 721. LC-MS: $m/z = 270,06 (M^+)$. Element analizi: C:57,97; H:4,12; N:26,00; S:11,91.

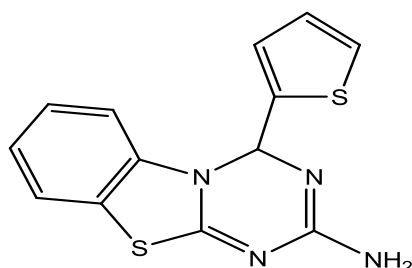
4.11. 1,3,5-Triazino[1,2-A]Benzimidazol-2-Amin,3,4-Dihidro-4-(4-İmidazol) (7L)



Şekil 4.11. 7L nolu ligandın 2D yapısı

0,175 g 2-guanidobenzimidazol metil alkolde çözülerek hazırlanan çözelti üzerine yine metil alkolde çözülen 0,096 g 2-imidazolkarboksialdehit çözeltisi ve 2-3 damla piperidin ilave edildi. Elde edilen karışım 7 gün 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Karışım oda koşullarında bekletilerek beyaz renkli ligant elde edildi. $C_{12}H_{11}N_7$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3409, 3268, 1628, 1504, 1204. LC-MS: $m/z = 254,11$ (M^+).Element analizi: C:56,91; H:4,38; N:38,71.

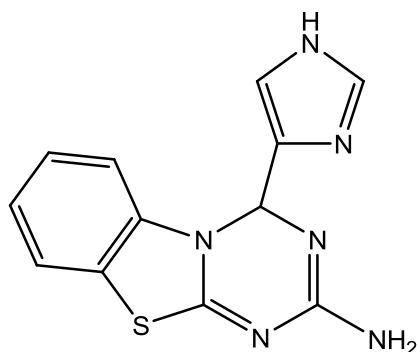
4.12. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(2-Tiyofen) (8L)



Şekil 4.12. 8L nolu ligandın 2D yapısı

0,192 g 2- benzotiyazolguanidin 25 mL metil alkolde çözüldü. Üzerine 0,093 ml 2-tiyofenkarboksialdehit ve 1-2 damla piperidin eklendi. Karışım 60 °C' de geri soğutucu üzerinde 8 gün karıştırıldı ve turuncu renkli ürün elde edildi. $C_{13}H_{10}N_4S_2$: IR (KBr, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3434, 3296, 1605, 1518, 1202, 726.LC-MS: $m/z = 287,04$ (M^+). Element analizi: C:54,52; H:3,52; N:19,56; S:22,39.

4.13. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-B]Benzotiyazol-2-Amin,4-(4-İmidazol) (9L)



Şekil 4.13. 9L nolu ligandın 2D yapısı

0,192 g 2-benzotiyazolguanidin 25 mL metil alkolde çözüldü. Üzerine 0,096 g 2-imidazolkarboksialdehit ve 1-2 damla piperidin eklendi. Karışım 60 °C' de geri soğutucu üzerinde 5 gün karıştırıldı ve turuncu renkli ürün elde edildi. $C_{12}H_{10}N_6S$: IR (KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3412, 3296, 1639, 1509, 1249. LC-MS: $m/z = 270,31$ (M^+). Element analizi: C:53,32; H:3,73; N:31,09; S:11,86.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1. Sentezlenen Komplekslerin Karakterizasyonu

5.1.1. $[\text{CuL}_4]\text{Br}_2$ (L: 2-aminopiridin) (1) kompleksinin karakterizasyonu

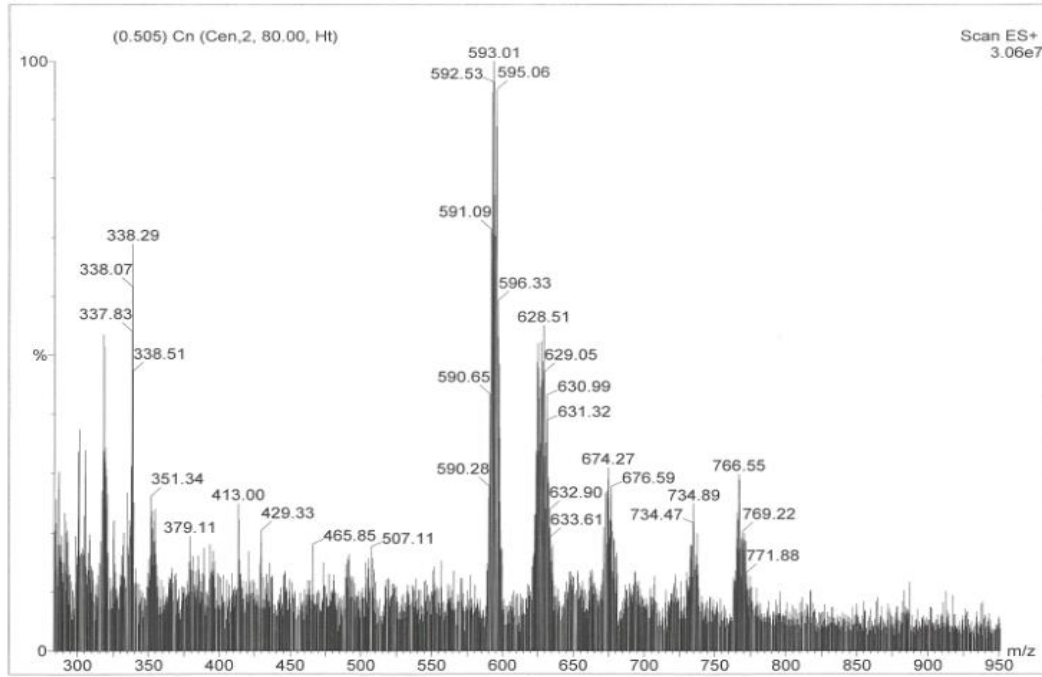
2-aminopiridin ligandı (1L) ile sentezlenen $[\text{CuL}_4]\text{Br}_2$ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.1. 1L nolu ligand ve 1 nolu kompleksin IR verileri

(cm^{-1})	1L	1
ν_{NH_2}	3446	3442
ν_{CC}	1550	1490
$\nu_{\text{C=N}}$	1631	1553
$\nu_{\text{C-N}}$	1105	1110

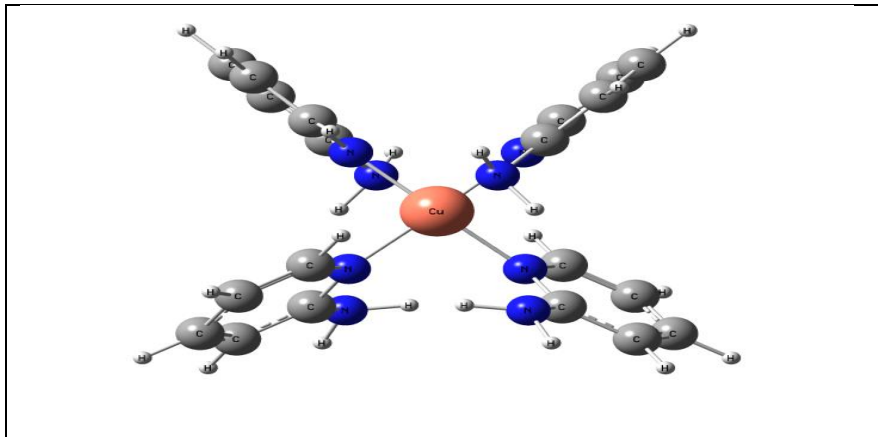
IR spektrumlarında serbest ligandın 3446 cm^{-1} de gözlenen NH_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile belirgin bir kayma gözlenmemiştir (3442 cm^{-1}). Buna karşılık ligandın 1550 ve 1631 cm^{-1} de gözlenen halka gerilme titreşimleri (ν_{CC} ve ν_{CN}) kompleks oluşumu ile düşük frekansa kaymaktadır (1490 ve 1553 cm^{-1}). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna piridin halkası üzerindeki N atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 1 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda $595,06 \text{ akb'}$ de gözlenen pik, $[\text{CuL}_4]\text{Br}_2$ kompleksine aittir ve bu veriler kompleksin $[\text{CuL}_4]\text{Br}_2$ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.1. 1 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. Kompleks karedüzlemdir ve şekli aşağıda verilmektedir.



Şekil 5.2. 1 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.2. [CuL₄]Br₂ (L: 2-aminopirimidin) (2) kompleksinin karakterizasyonu

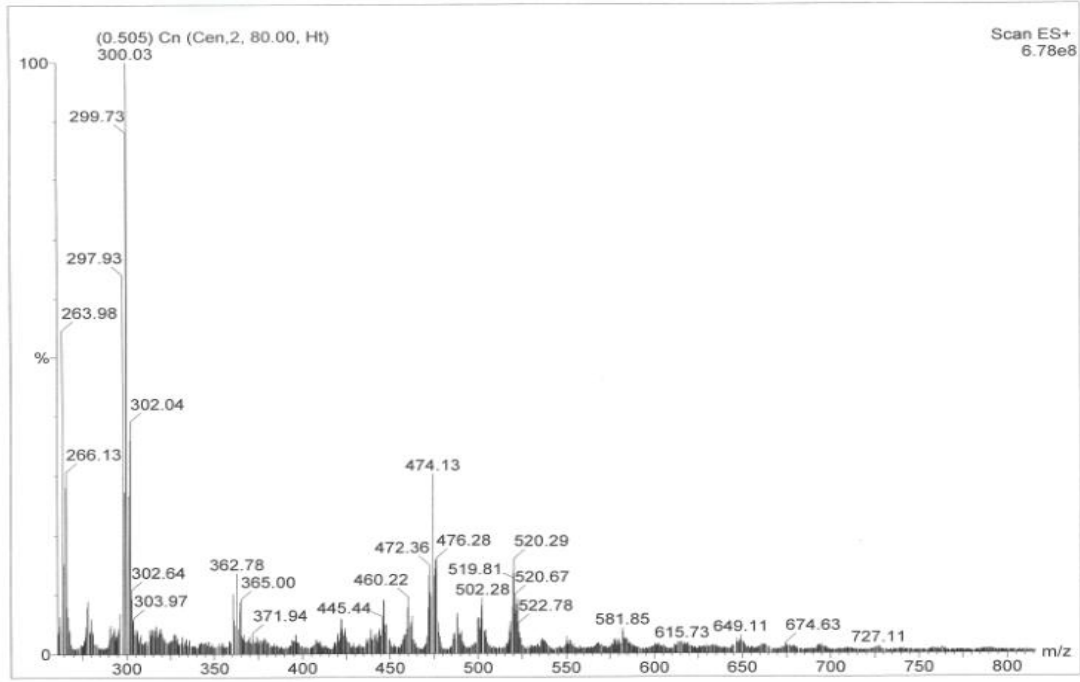
2-aminopirimidin (2L) ligandı ile sentezlenen [CuL₄]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.2. 2L nolu ligand ve 2 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	2L	2
ν_{NH_2}	3380	3388
ν_{CC}	1520	1592
$\nu_{C=N}$	1617	1690
ν_{C-N}	1150	1138

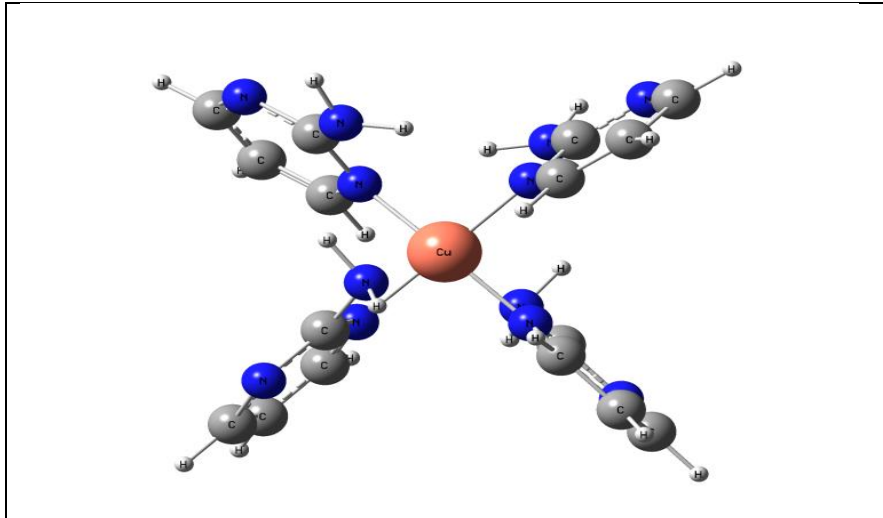
IR spektrumlarında serbest ligandın 3380 cm⁻¹ de gözlenen NH₂ gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile belirgin bir şekilde düşük dalga sayısına kaymamaktadır (3388 cm⁻¹). Buna karşılık ligandın piridin halkasında gözlenen halka gerilme titreşimleri (ν_{CC} ve ν_{CN}) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1592 ve 1690 cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna pirimidin halkasındaki N atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 2 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 474,13 akb'de gözlenen pik, [CuL₄]⁺ (+CH₃OH) katyonuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₄]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.3. 2 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. Kompleks karedüzlemdir ve şekli aşağıda verilmektedir.



Şekil 5.4. 2 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.3. [CuL₄]Br₂ (L: (2-amino-1,3,5- triazin) (3) kompleksinin karakterizasyonu

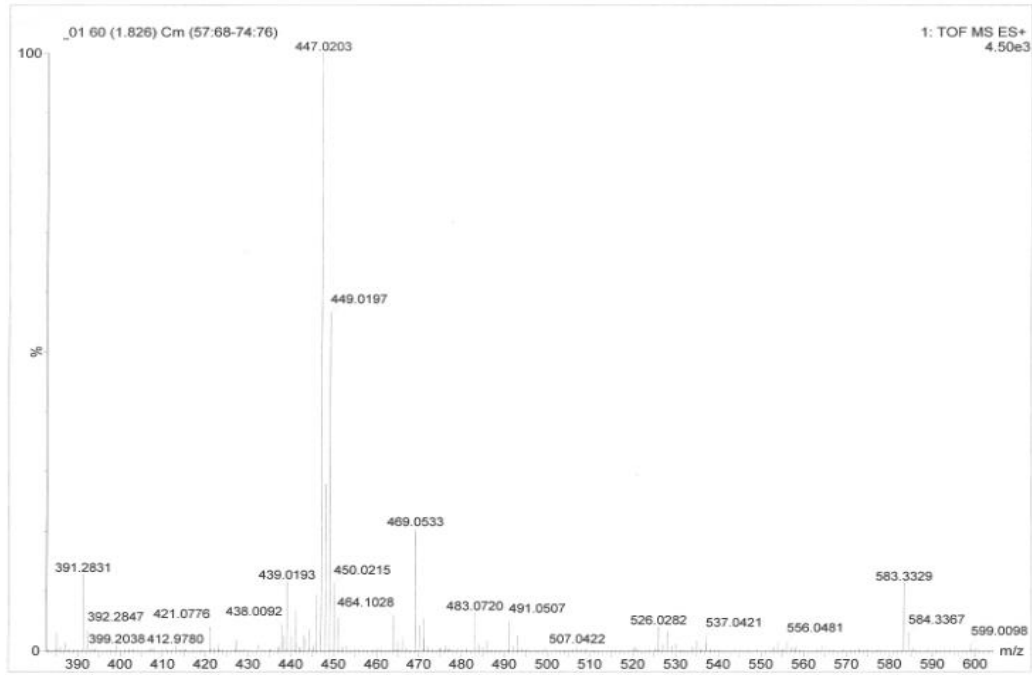
2-amino-1,3,5-triazin (3L) ligandı ile sentezlenen [CuL₄]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.3. 3L nolu ligand ve 3 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	3L	3
ν_{NH_2}	3386	3391
ν_{CC}	1523	1594
$\nu_{C=N}$	1650	1698
ν_{C-N}	1160	1152

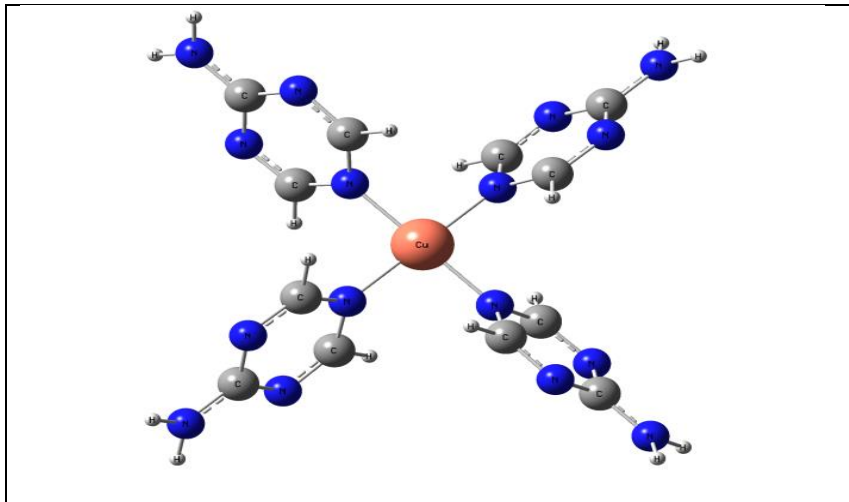
IR spektrumlarında serbest ligandın 3386 cm⁻¹ de gözlenen NH₂ gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile belirgin bir şekilde düşük dalga sayısına kaymamaktadır (3391 cm⁻¹). Buna karşılık ligandın 1523 ve 1650 cm⁻¹ de gözlenen halka gerilme titreşimleri (ν_{CC} ve ν_{CN}) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1594 ve 1698 cm⁻¹). 3nolu komplekste 3 tane N atomu mevcuttur. Cu atomuna NH₂ grubuna p-konumunda bulunan N donör atomundan bağlanmaktadır.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 3 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 447,02 akb'de gözlenen pik, [CuL₄]⁺ katyonuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₄]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.5. 3 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. Kompleks karedüzlemdir ve şekli aşağıda verilmektedir.



Şekil 5.6. 3 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.4. [CuL₂]Br₂ (L:2-guanidobenzimidazol) (4) kompleksinin karakteri zasyonu

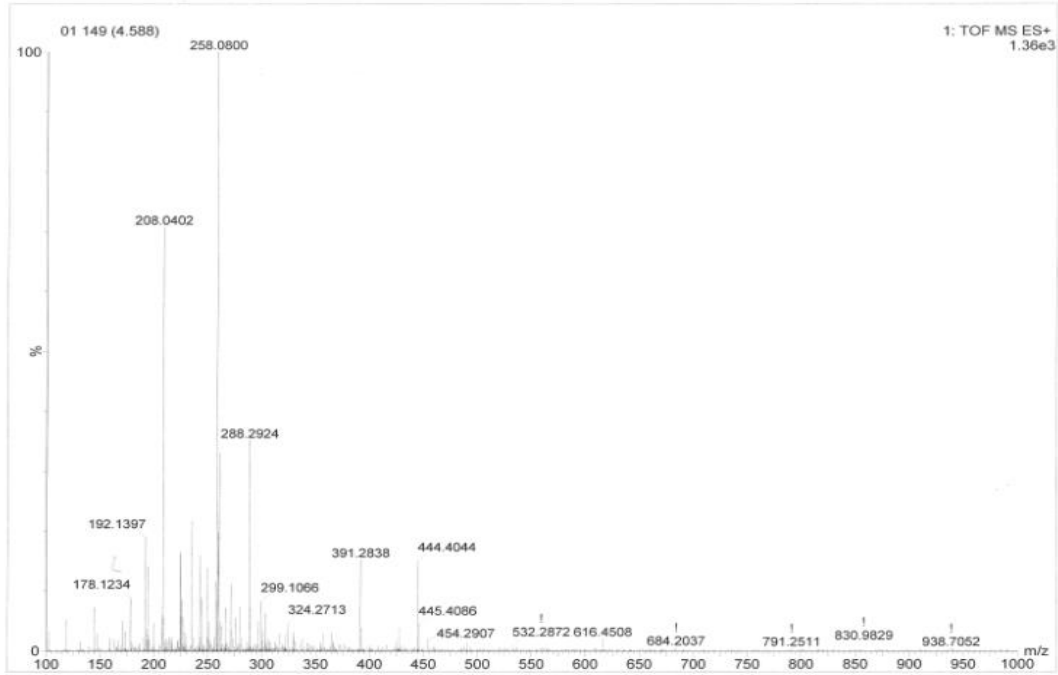
2-guanidobenzimidazol (4L) ligandı ile sentezlenen [CuL₂]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumları aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.4. 4L nolu ligand ve 4 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	4L	4
ν_{NH_2}	3461	3438
ν_{CC}	1534	1594
$\nu_{C=N}$	1622	1680
ν_{C-N}	1247	1258
ν_{N-H}	3111	3340

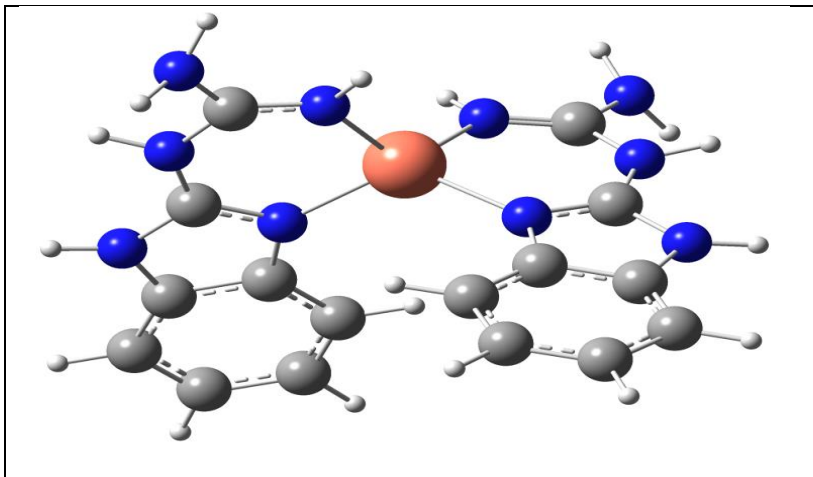
IR spektrumlarında serbest ligantta NH₂ gerilme titreşimleri (3461 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3438 cm⁻¹) belirlenmiştir. NH gerilme titreşimleri ise (3111 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile belirgin bir şekilde yüksek frekansa kaymaktadır (3340 cm⁻¹). Ayrıca ligandın aromatik halkalarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri (1534 ve 1622 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1594 ve 1680 cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna guanidinin NH₂ grubunun N ve benzimidazol grubunun N atomlarından bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 4 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 444,40 akb'de gözlenen pik, [CuL₂]⁺(+CH₃OH) kationuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₂]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.7. 4 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

4nolu bileşik *cis* konumunda tetrahedral yapıya sahiptir. Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. Kompleks tetrahedraldır ve şekli aşağıda verilmektedir.



Şekil 5.8. 4 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.5. [CuL₂]Br₂(L:2-benzotiyazolguanidin) (5) kompleksinin karakteri zasyonu

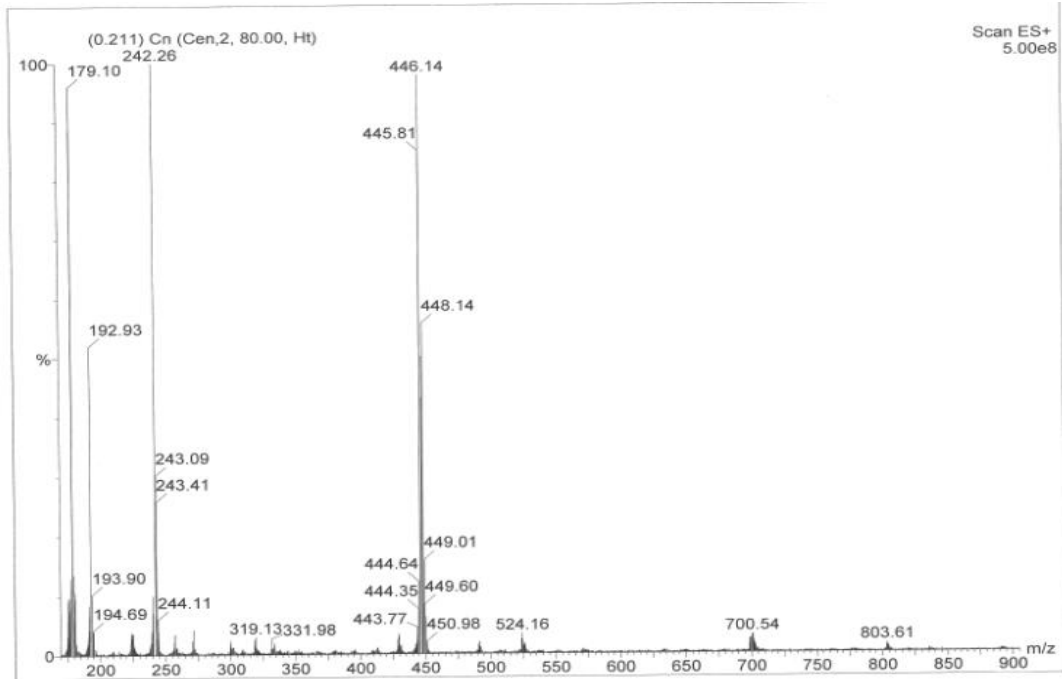
2-benzotiyazolguanidin (5L) ligandı ile sentezlenen [CuL₂]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.5. 5L nolu ligand ve 5 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	5L	5
ν_{NH_2}	3420	3438
ν_{CC}	1443	1466
$\nu_{C=N}$	1597	1649
ν_{C-N}	1210	1258
ν_{N-H}	3387	3299

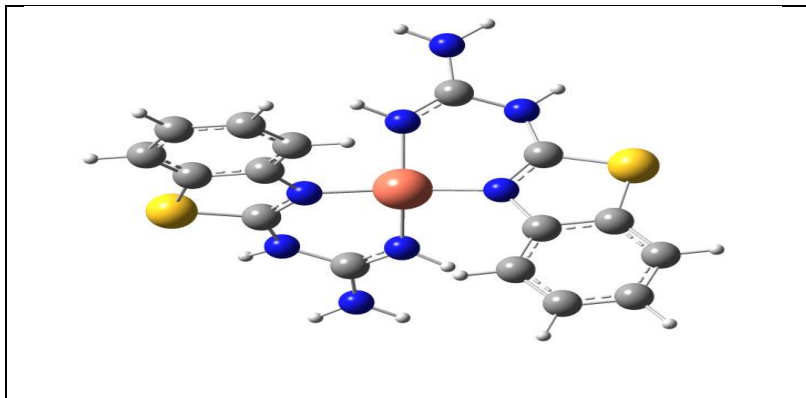
IR spektrumlarında serbest ligantta NH₂ gerilme titreşimleri (3420 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3438 cm⁻¹) belirlenmiştir. NH gerilme titreşimleri ise (3387 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile belirgin bir şekilde düşük frekansa kaymaktadır (3299 cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna guanidinin NH₂ grubunun N atomundan bağlandığı söylenebilir. Ayrıca ligandın aromatik halkarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri (1443 ve 1597 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1466 ve 1649 cm⁻¹). Bu veriler Cu atomuna halkadaki donör atomlarından birinden bağlandığını söylemek mümkündür.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 5 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 446,14 akb'de gözlenen pik, [CuL₂]⁺ katyonuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₂]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.9. 5 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin hem en düşük enerjili geometrisini belirlemek hem de halkadaki hangi donör atomundan bağlandığını tayin etmek için farklı donör atomların bağlı komplekslerin geometri optimizasyonları Gaussian 03 programı kullanılarak yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır ve 5'li halka üzerindeki N donör atomundan bağlı geometrinin daha düşük enerjiye sahip olduğu belirlenmiştir. Kompleksin en düşük enerjili 3D yapısı aşağıda verilmektedir. Görüldüğü gibi tetrahedral komplekste ligandlar trans konumdadır, ligand Cu atomuna guanidin grubunun N donör atomu ile 5'li halkadaki N donör atomundan bağlanmaktadır.



Şekil 5.10. 5 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.6. $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2$ (L: 1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin, 3,4-dihidro-4-(2-tiyofen)) (6) kompleksinin karakterizasyonu

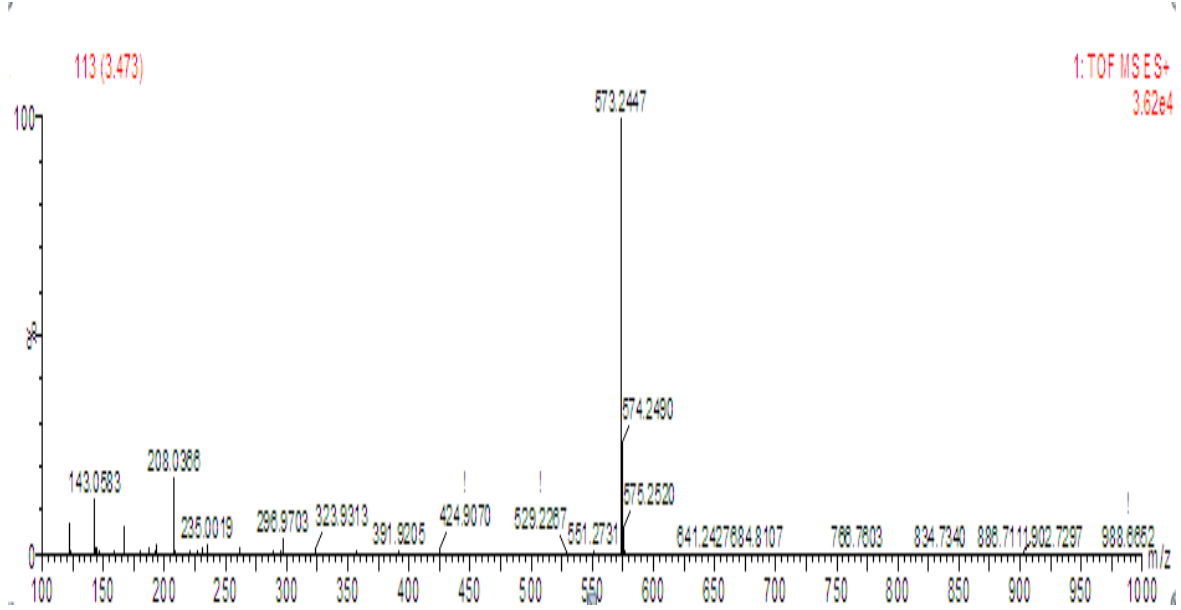
1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen) (6L) ligandı ile sentezlenen $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2$ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.6. 6L nolu ligand ve 6 nolu kompleksin IR verileri

(cm^{-1})	6L	6
ν_{NH_2}	3428	3421
ν_{CC}	1512	1584
$\nu_{\text{C=N}}$	1620	1697
$\nu_{\text{C-N}}$	1232	1229
$\nu_{\text{N-H}}$	3251	3234
$\nu_{\text{C-S}}$	721	989

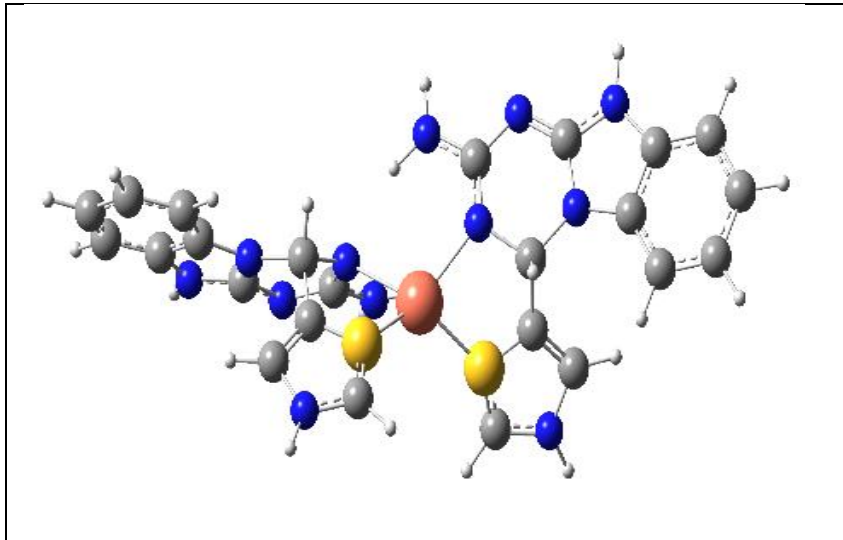
IR spektrumlarında serbest ligantta NH_2 gerilme titreşimleri (3428 cm^{-1}) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3421 cm^{-1}) belirlenmiştir. 5li halka üzerindeki NH gerilme titreşimleri de (3251 cm^{-1}) kompleks oluşumu ile kaymaya uğramamıştır (3234 cm^{-1}). Ligandın aromatik halkalarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri (1512 ve 1620 cm^{-1}) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1584 ve 1697 cm^{-1}). Ayrıca ligandın $\nu_{\text{C-S}}$ titreşimleri (721 cm^{-1}) komplekste yüksek frekansa kaymıştır (989 cm^{-1}). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna tiyazol grubunun S atomu ile 6'lı halkanın N atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 6 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 573,25 akb'de gözlenen pik, $[\text{CuL}_2]^+$ katyonuna aittir. Bu veriler kompleksin $[\text{CuL}_2]\text{Br}_2$ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.11. 6 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. 6nolu bileşik tetrahedral ve karedüzlem arasında bir geometriye sahiptirler. Basılmış bir tetrahedral görüntüsü sergilemektedirler.



Şekil 5.12. 6 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.7. [CuL₂]Br₂ (L:1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol)) (7) kompleksinin karakterizasyonu

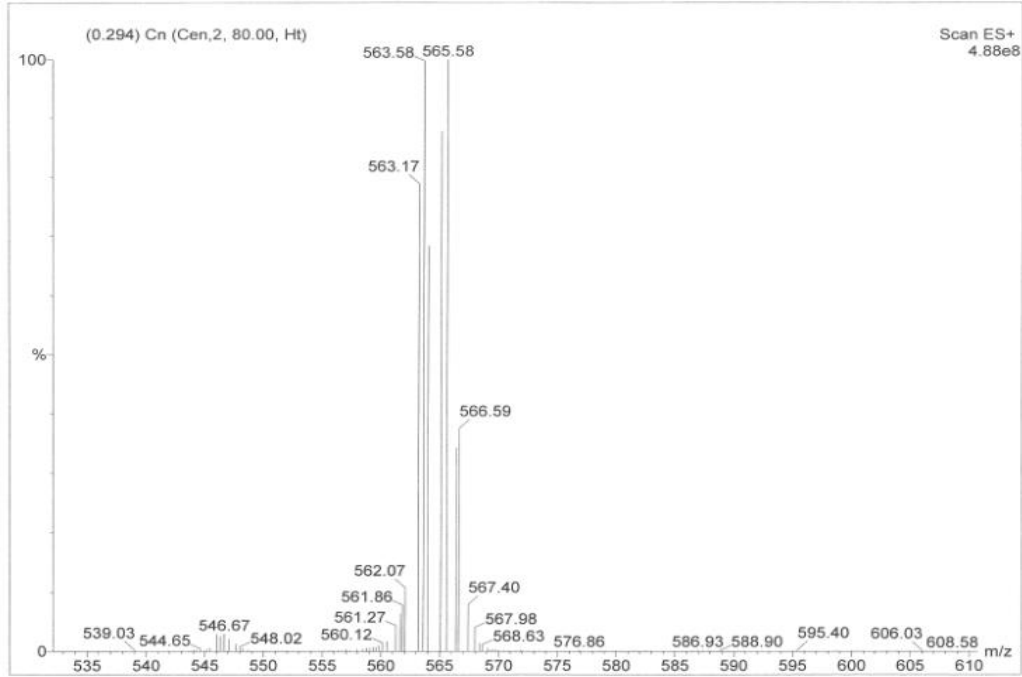
1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol) (7L) ligandı ile sentezlenen [CuL₂]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.7. 7L nolu ligand ve 7 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	7L	7
ν_{NH_2}	3409	3402
ν_{CC}	1504	1552
$\nu_{C=N}$	1628	1600
ν_{C-N}	1204	1263
ν_{N-H}	3268	3251

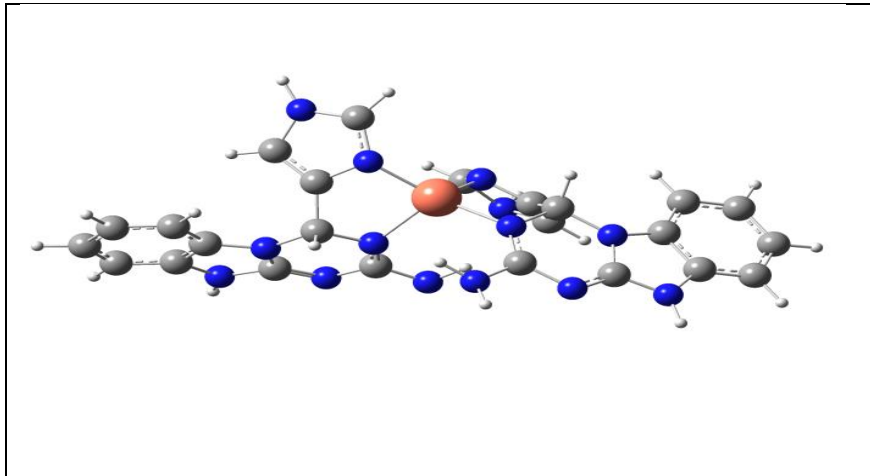
IR spektrumlarında serbest ligantta NH₂ gerilme titreşimleri (3409 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3402 cm⁻¹) belirlenmiştir. NH gerilme titreşimleri ise (3268 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile kaymamıştır (3251 cm⁻¹). Ayrıca ligandın aromatik halkalarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri (1504 ve 1628 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1552 ve 1600 cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna benzimidazol grubunun N atomu ile 5'li halkadaki N donör atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 7 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 566,58 akb'de gözlenen pik, [CuL₂]⁺ katyonuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₂]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.13. 7nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. 7nolu bileşik tetrahedral ve karedüzlem arasında bir geometriye sahiptirler. Basılmış bir tetrahedral görüntüsü sergilemektedirler.



Şekil 5.14. 7 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.8. [CuL₂]Br₂ (L: 4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen)) (8) kompleksinin karakterizasyonu

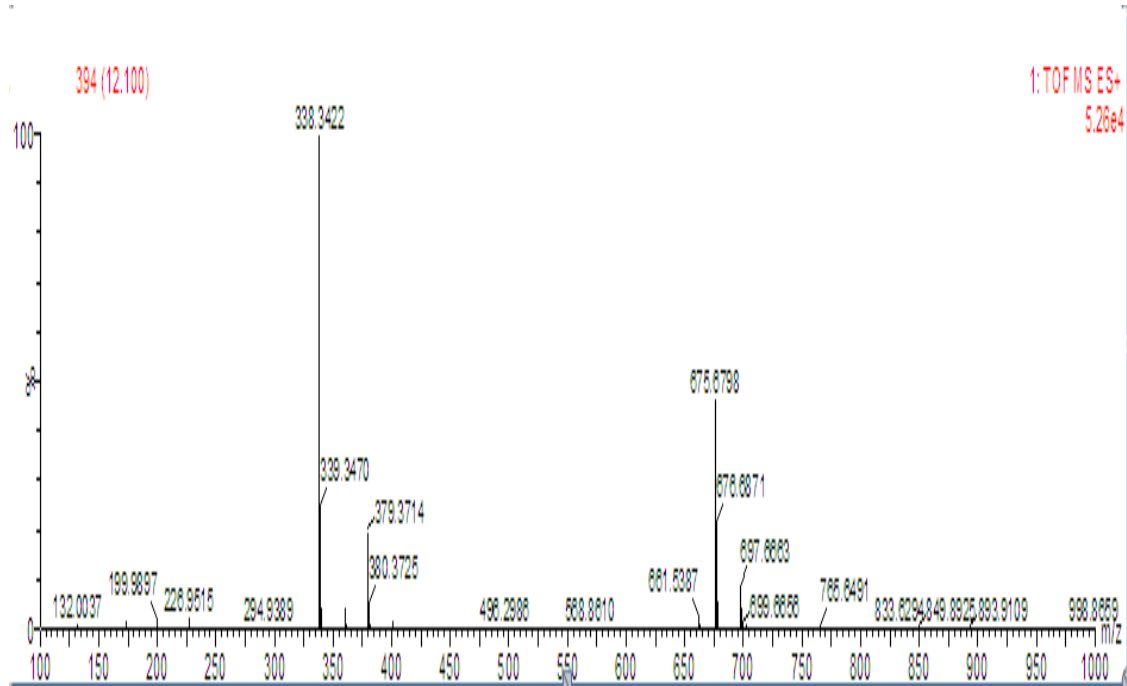
4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen) (8L) ligandı ile sentezlenen [CuL₂]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.8. 8L nolu ligand ve 8 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	8L	8
ν_{NH_2}	3434	3429
ν_{CC}	1518	1561
$\nu_{C=N}$	1605	1699
ν_{C-N}	1202	1229
ν_{N-H}	3296	3286
ν_{C-S}	726	867

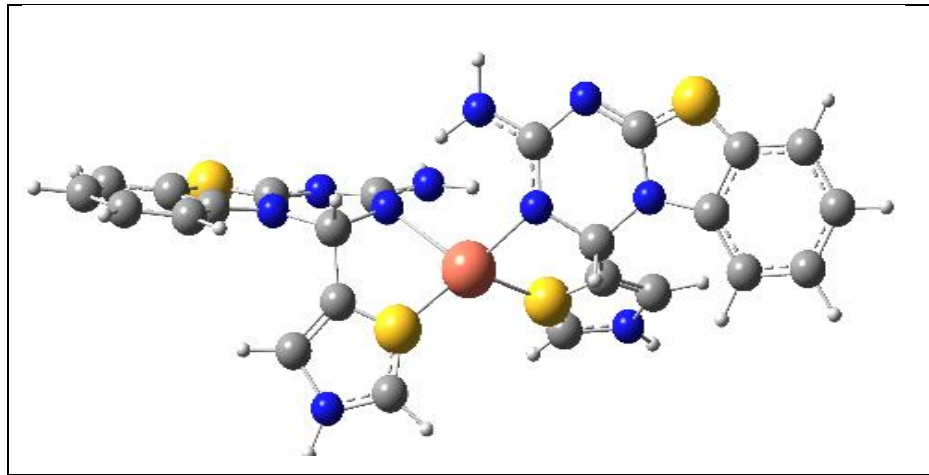
IR spektrumlarında serbest ligantta NH₂ gerilme titreşimleri (3434 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3429 cm⁻¹) belirlenmiştir. NH gerilme titreşimleri de (3296 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile kaymaya uğramamıştır (3286 cm⁻¹). Ligandın aromatik halkalarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri ise (1518 ve 1605 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1561 ve 1699 cm⁻¹). Ayrıca ligandın ν_{C-S} titreşimleri (721 cm⁻¹) komplekste yüksek frekansa kaymıştır (867cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna tiyozal grubunun S ve 6'lı halkanın N atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 8 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 676,68 akb'de gözlenen pik, [CuL₂]⁺(+CH₃CN) kationuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₂]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.15. 8 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. 8nolu bileşik tetrahedral ve karedüzlem arasında bir geometriye sahiptirler. Basılmış bir tetrahedral görüntüsü sergilemektedirler.



Şekil 5.16. 8 nolu kompleksin 3-D yapısı

5.1.9. [CuL₂]Br₂ (L:4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol)) (9) kompleksinin karakterizasyonu

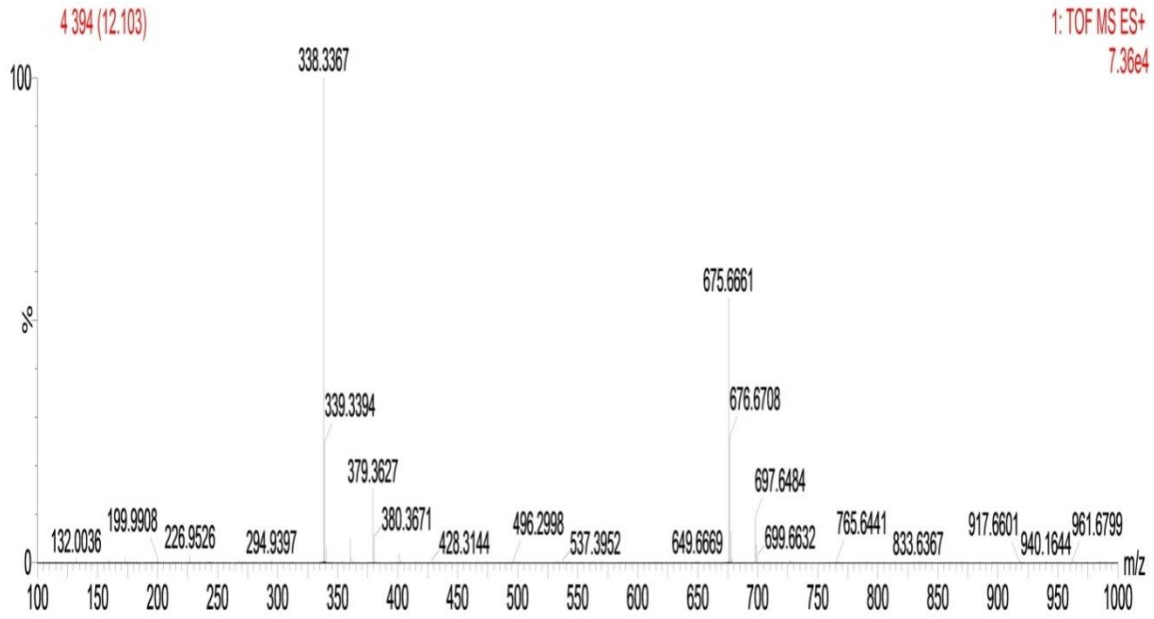
4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol) ligandı (9L) ile sentezlenen [CuL₂]Br₂ kompleksine ait FT-IR çizelgesi ve LC-MS spektrumu aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.9. 9L nolu ligand ve 9 nolu kompleksin IR verileri

(cm ⁻¹)	9L	9
ν_{NH_2}	3412	3423
ν_{CC}	1509	1531
$\nu_{C=N}$	1639	1687
ν_{C-N}	1249	1263
ν_{N-H}	3296	3262

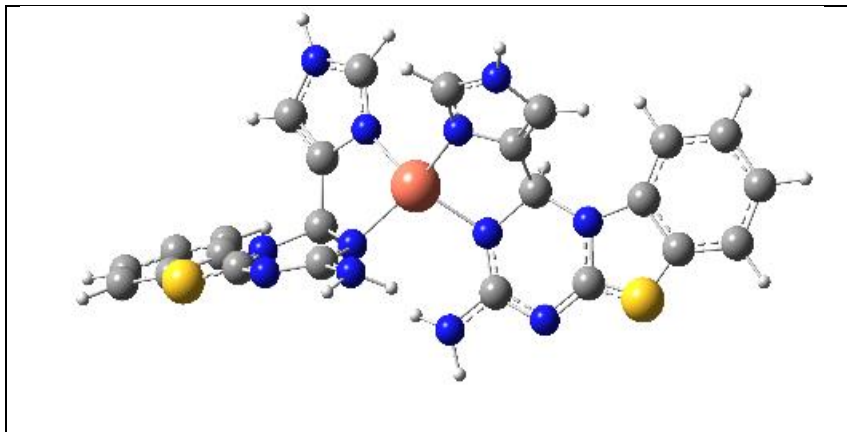
IR spektrumlarında serbest ligantta NH₂ gerilme titreşimleri (3412 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile çok fazla bir kaymaya uğramadığı (3423 cm⁻¹) belirlenmiştir. NH gerilme titreşimleri ise (3296cm⁻¹) kompleks oluşumu ile kaymamıştır (3262 cm⁻¹). Ancak ligandın aromatik halkalarındaki ν_{CC} ve ν_{CN} titreşimleri (1509 ve 1639 cm⁻¹) kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kaymaktadır (1531 ve 1687 cm⁻¹). Bu verilere dayanarak ligandın Cu atomuna imidazol grubunun N ve 6'lı halkanın N atomundan bağlandığı söylenebilir.

DMSO'da çözülerek hazırlanan 9 nolu kompleksin iletkenlik değerleri kompleksin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir. LC-MS spektrumunda 675,67 akb'de gözlenen pik, [CuL₂]⁺(+CH₃CN, + CH₃OH) kationuna aittir. Bu veriler kompleksin [CuL₂]Br₂ kapalı formülüne sahip olduğunu gösterir.



Şekil 5.17. 9 nolu kompleksin LC-MS spektrumu

Bileşiğin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır. 9nolu bileşik tetrahedral ve karedüzlem arasında bir geometriye sahiptirler. Basılmış bir tetrahedral görüntüsü sergilemektedirler.



Şekil 5.18. 9 nolu kompleksinin 3-D yapısı

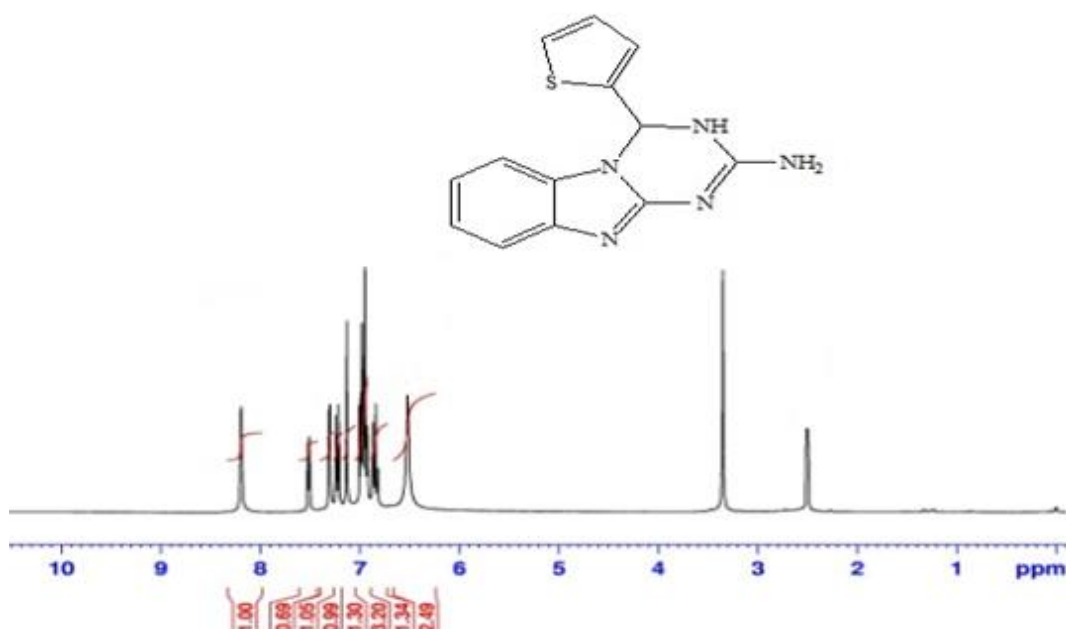
5.2. Sentezlenen Ligantların Karakterizasyonu

5.2.1. 1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(2-tiyofen) (6L) ligandının karakterizasyonu

Sentezi gerçekleştirilen liganda (6L) ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarının deneysel ve teorik verileri (ChemDraw'dan elde edilmiştir) çizelge 5.10 ve çizelge 5.11'de verilmiştir.

Çizelge 5.10. 6L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^1H NMR verileri

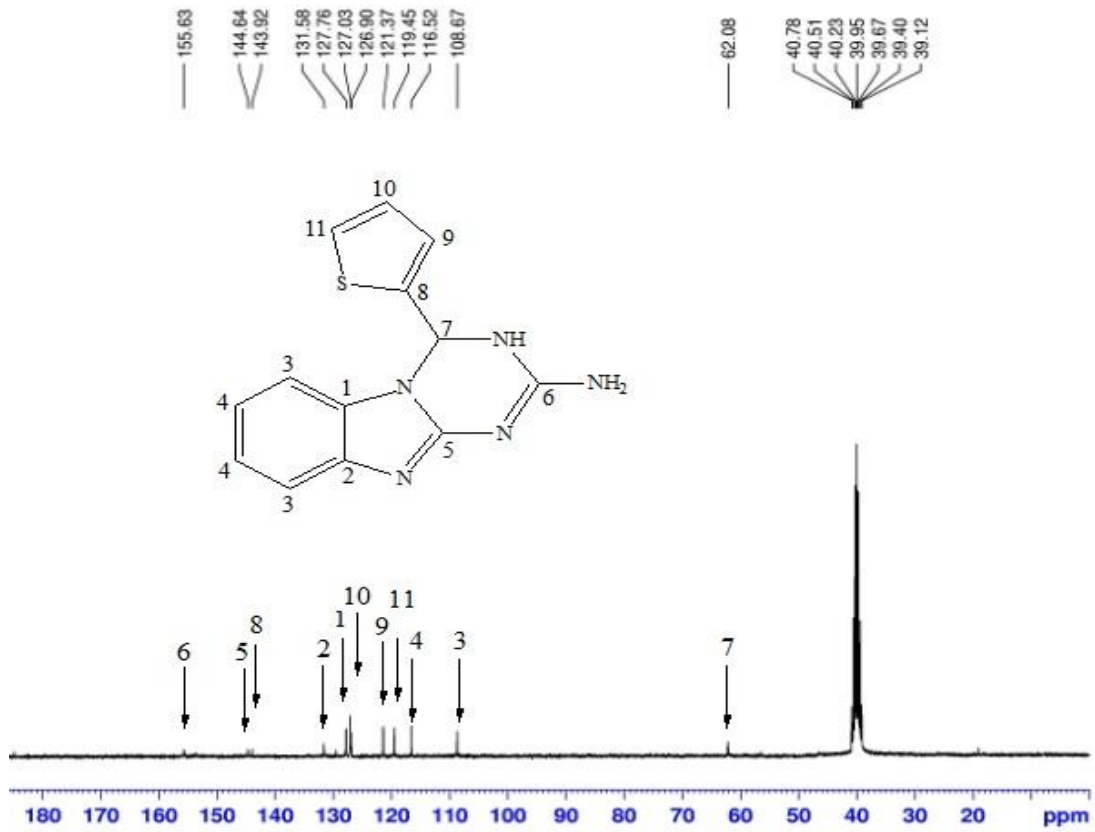
^1H -NMR		6L (ppm)	Teorik 6L (ppm)
NH ₂	Amin	6,64	6,81
(C-H)Ar	Benzen	6,68	6,56
	Benzen	6,94	6,86
	Benzen	7,01	7,23
	Benzen	7,23	7,33
	2-tiyofen	7,46	7,35
	2-tiyofen	6,91	6,83
	2-tiyofen	6,99	6,94



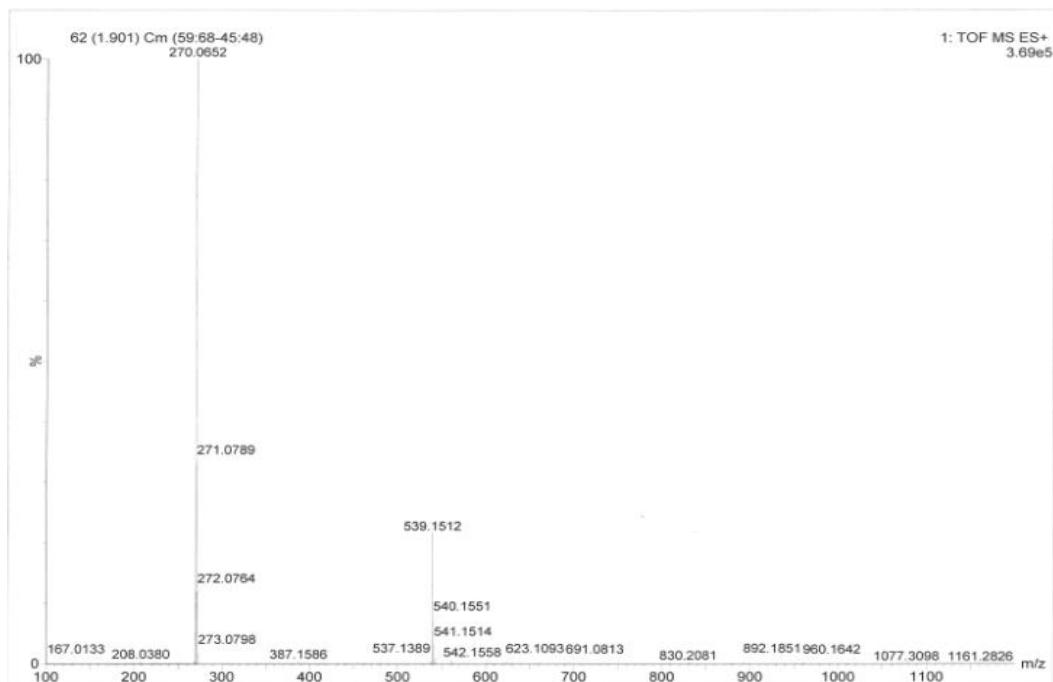
Şekil 5.19. 6L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu

Çizelge 5.11. 6L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^{13}C -NMR verileri

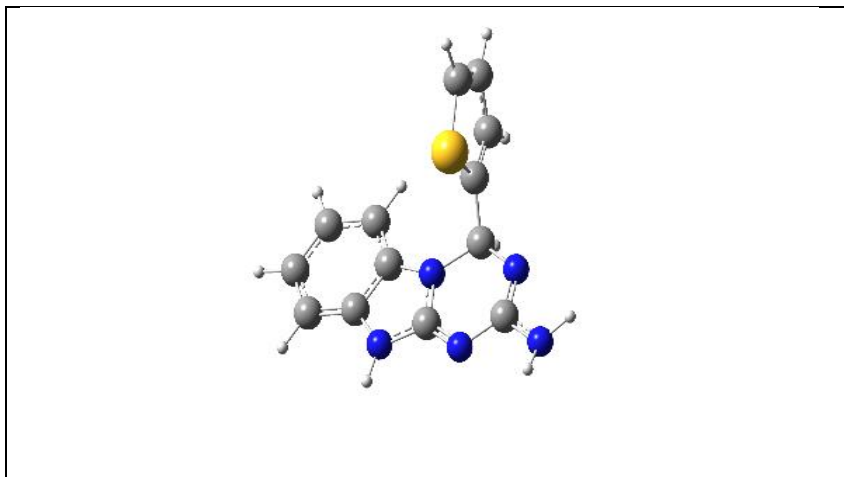
^{13}C -NMR		6L (ppm)	Teorik 6L (ppm)
(C-H)Ar	Benzen	129	130
	Benzen	132	133
	Benzen	112	118
	Benzen	118	120
	2-tiyofen	142	139
	2-tiyofen	123	126
	2-tiyofen	128	127
	2-tiyofen	119	124
C=N	imin	148	152
		156	153

Şekil 5.20. 6L nolu ligandın ^{13}C -NMR spektrumu

LC-MS spektrumunda 270,06 akb'de gözlenen pik 6L ligandına aittir.



Şekil 5.21. 6L nolu ligandın LC-MS spektrumu



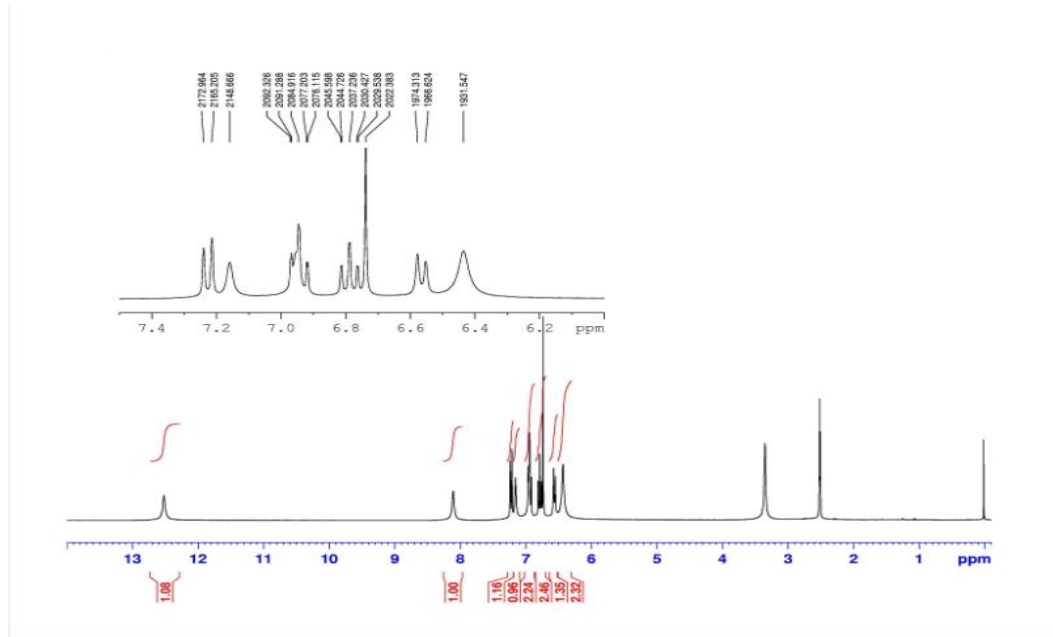
Şekil 5.22. 6L nolu ligandın 3-D yapısı

5.2.2. 1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amin,3,4-dihidro-4-(4-imidazol) (7L) ligandının karakterizasyonu

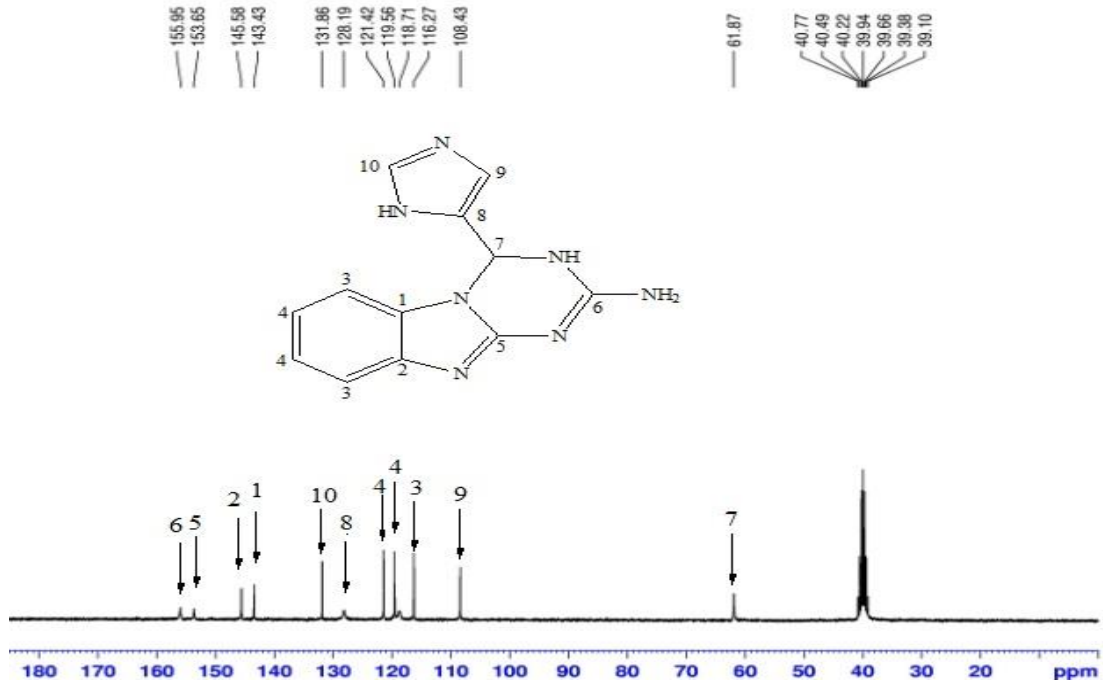
Sentezi gerçekleştirilen liganda (7L) ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spekturumlarının deneysel ve teorik verileri çizelge 5.12 ve çizelge 5.13’de verilmiştir.

Çizelge 5.12. 7L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^1H -NMR verileri

^1H -NMR		7L (ppm)	Teorik 7L (ppm)
NH_2	Amin	6,58	6,81
NH	İmidazol	12,87	13,00
	Guanidin	6,2	5,1
(C-H)Ar	Benzen	6,59	6,56
	Benzen	6,78	6,86
	Benzen	6,81	7,23
	Benzen	6,99	7,32
	İmidazol	8,36	8,73
	İmidazol	7,38	7,66

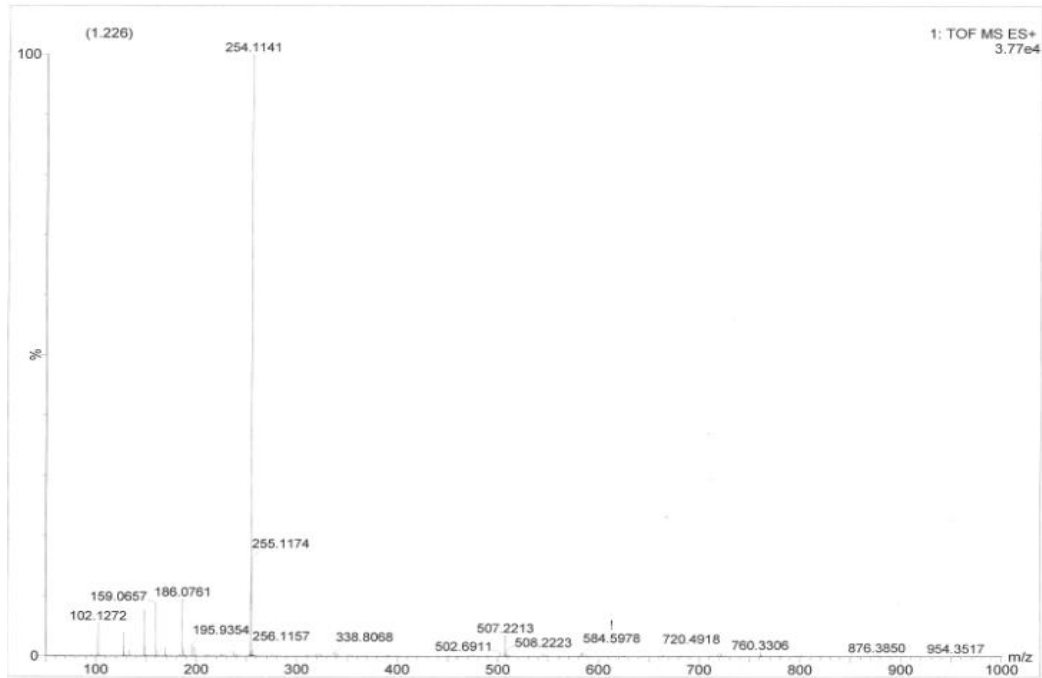
Şekil 5.23. 7L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumuÇizelge 5.13. 7L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^{13}C -NMR verileri

^{13}C -NMR		7L (ppm)	Teorik 7L (ppm)
(C-H)Ar	Benzen	121	117
	Benzen	120	119
	Benzen	141	130
	Benzen	143	133
	Benzen	117	118
	Benzen	119	120
	İmidazol	132	136
	İmidazol	128	122
	İmidazol	110	119
C=N	İmin	154	152
		156	153

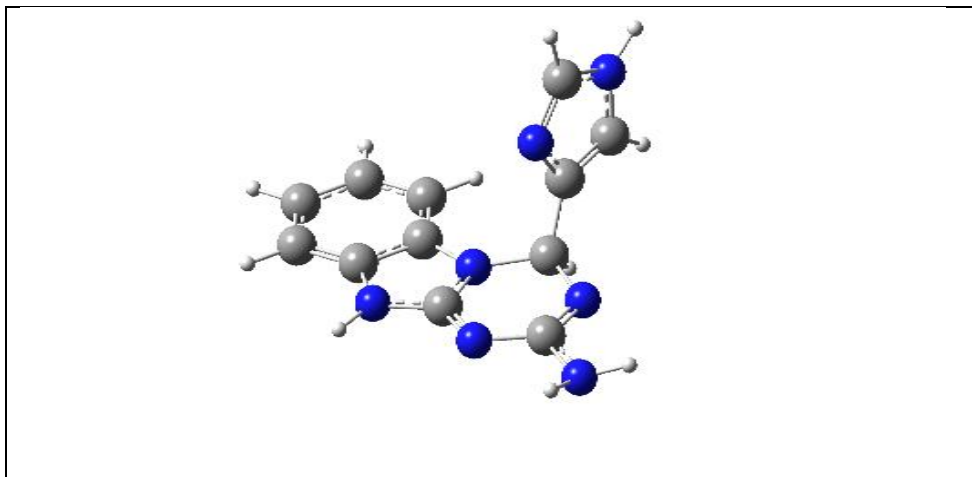


Şekil 5.24. 7L nolu ligandın ^{13}C -NMR spektrumu

LC-MS spektrumunda 254,11 akb'de gözlenen pik 7L ligandına aittir.



Şekil 5.25. 7L nolu ligandın LC-MS spektrumu



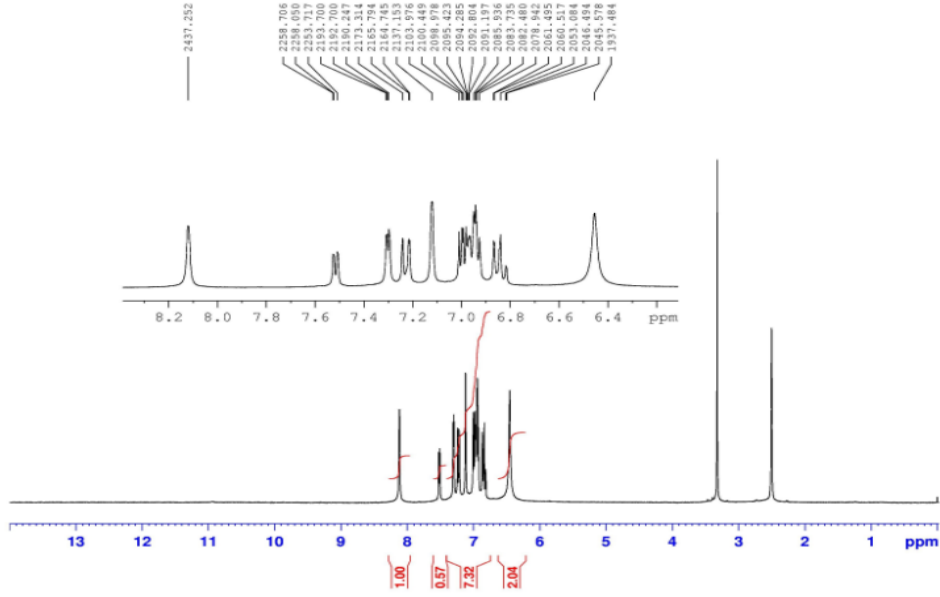
Şekil 5.26. 7L nolu ligandın 3-D yapısı

5.2.3. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(2-tiyofen) (8L) ligandının karakterizasyonu

Sentezi gerçekleştirilen liganda (8L) ait ^1H NMR spekturumunun deneysel ve teorik verileri çizelge 5.14'de verilmiştir.

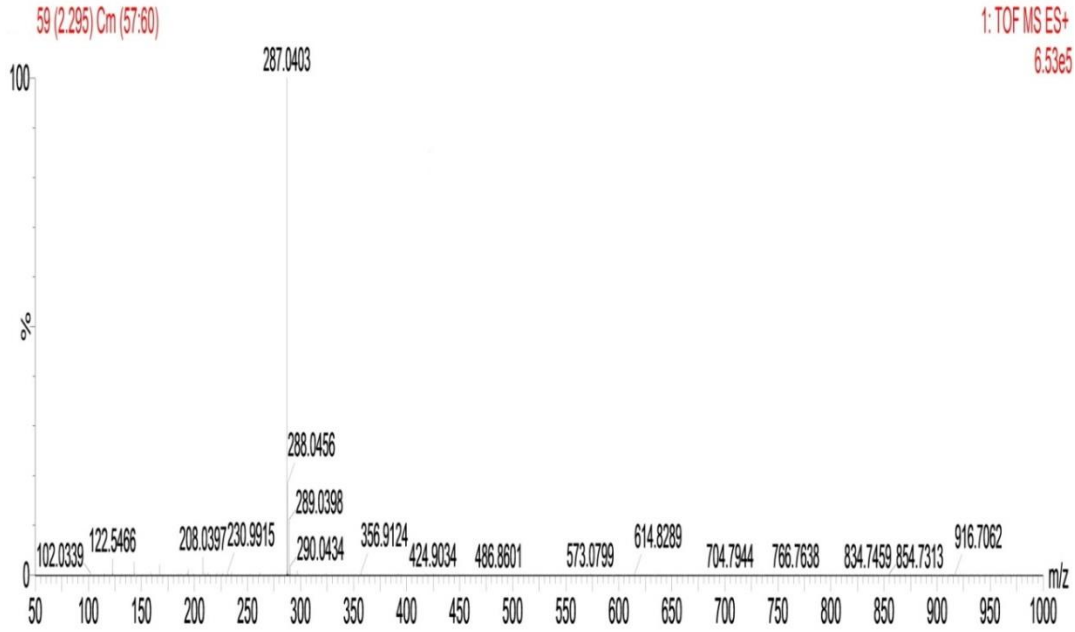
Çizelge 5.14. 8L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^1H NMR verileri

^1H -NMR		8L (ppm)	Teorik 8L (ppm)
NH ₂	Amin	6,67	6,81
(C-H)Ar	Benzen	7,10	7,08
	Benzen	7,29	7,30
	Benzen	7,41	7,38
	Benzen	7,55	7,66
	2-tiyofen	7,42	7,35
	2-tiyofen	6,81	6,83
	2-tiyofen	6,87	6,94

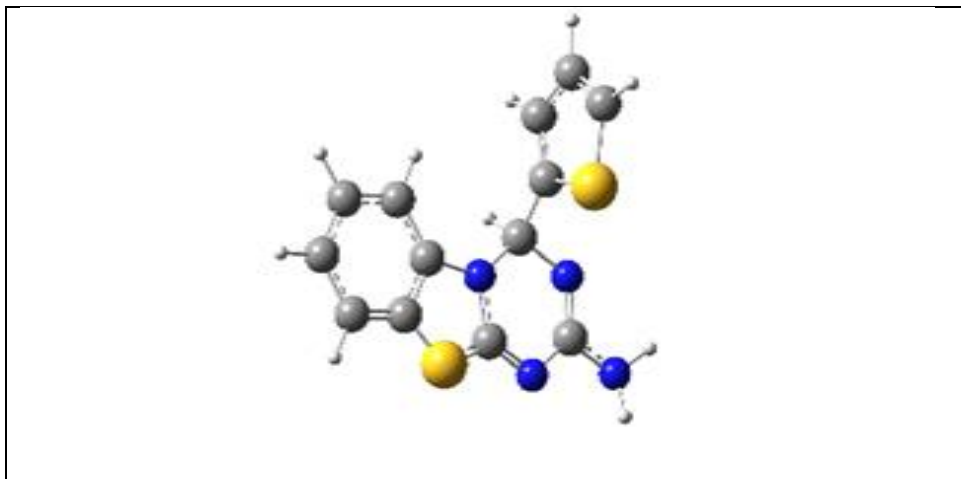


Şekil 5.27. 8L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu

LC-MS spektrumunda 287,04 akb'de gözlenen pik 8L ligandına aittir.



Şekil 5.28. 8L nolu ligandın LC-MS spektrumu



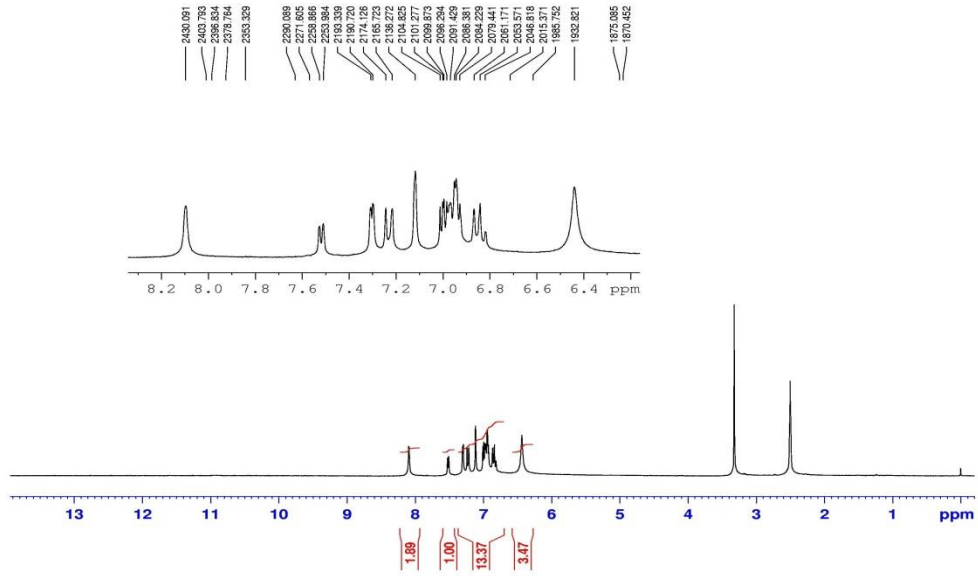
Şekil 5.29. 8L nolu ligandın 3-D yapısı

5.2.4. 4H-1,3,5-Triazino[2,1-b]benzotiyazol-2-amin,4-(4-imidazol)(9L) ligandının karakterizasyonu

Sentezi gerçekleştirilen liganda (9L) ait ^1H NMR spekturumunun deneysel ve teorik verileri çizelge 5.15'te verilmiştir.

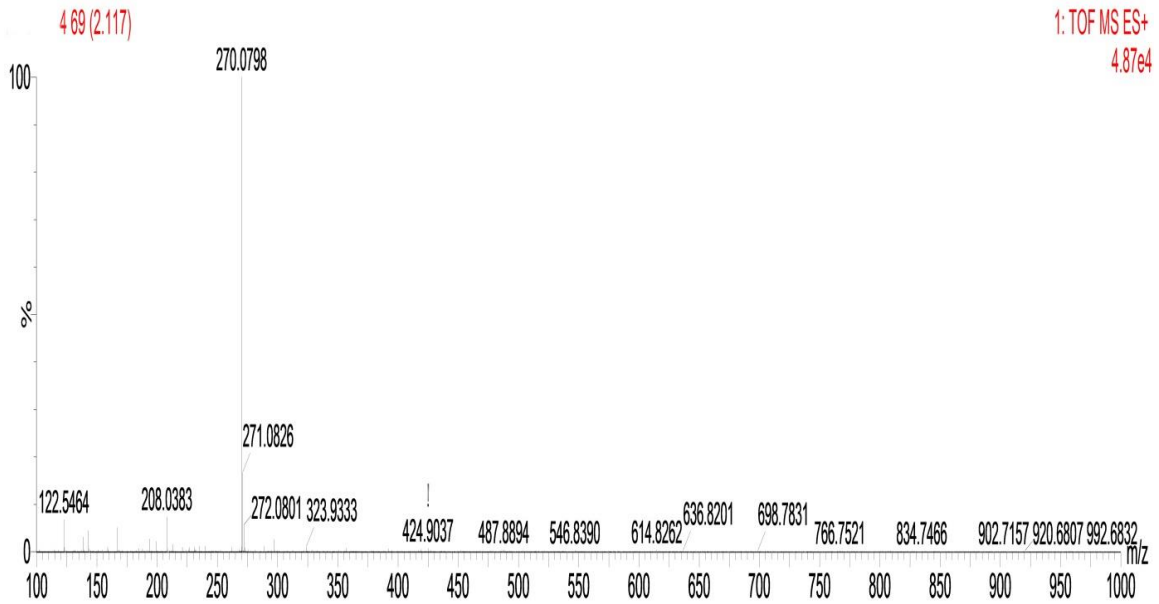
Çizelge 5.15. 9L nolu liganda ait deneysel ve teorik ^1H NMR verileri

^1H -NMR		9L (ppm)	Teorik 9L (ppm)
NH ₂	Amin	8,34	8,56
(C-H)Ar	Benzen	7,27	7,30
	Benzen	7,12	7,08
	Benzen	7,54	7,38
	Benzen	7,59	7,66
	İmidazol	7,99	8,73
	İmidazol	7,54	7,66

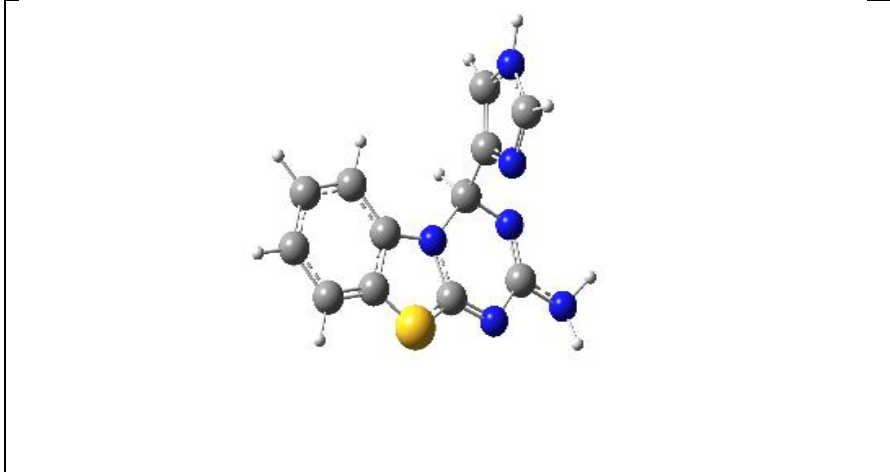


Şekil 5.30. 9L nolu ligandın ^1H -NMR spektrumu

LC-MS spektrumunda 270,09 akb'de gözlenen pik 9L ligandına aittir.



Şekil 5.31. 9L nolu ligandın LC-MS spektrumu



Şekil 5.32. 9L nolu ligandın 3-D yapısı

5.3. Bileşiklerin Floresans Spektroskopisi ile IC₅₀ Değerlerinin Tayini

Enzim inhibisyon ölçümleri için ortamdaki derişimleri $2,5 \cdot 10^{-5}$ M GGSG, $2,5 \cdot 10^{-5}$ M NADPH, fosfat tamponu (pH=7,2) ve 0,022 unit enzim içeren çözelti ve farklı derişimlerde ($1 \cdot 10^{-8}$ M - $5 \cdot 10^{-6}$ M arası 5 değer) inhibitör çözeltisi eklenip 30 dakika karanlıkta inkübe edilmiştir. Bu çözeltinin 340 ile 550 nm arasında emisyon taraması yapılmış ve 440 nm'de GSH'a ait pikin izlenmesine karar verilmiştir. Bu ölçümlerden yararlanarak, floresans şiddetine karşı inhibitör derişim grafikleri çizilmiştir. İnhibitör eklenmeden ölçülen floresans şiddetinin yarısına ulaşıldığında elde edilen derişim değeri IC₅₀ değeri olarak belirlenmiştir (Çizelge 5.16).

Çizelge 5.16. Bileşiklerin floresans spektroskopisi ile elde edilen IC₅₀ değerleri

Bileşik	IC ₅₀ (µM) (Florometrik)
1	1,050
2	0,085
3	0,025
4	0,925
5	1,350
6	0,037
7	0,025
8	0,282
9	0,191
6L	0,324
7L	0,423
8L	0,528
9L	0,673

En iyi aktiviteyi guanidobenzimidazol ligandının türevine ait 7 ve 3 nolu Cu(II) kompleksi göstermektedir (IC_{50} : 0,025 μ M). Guanidobenzimidazol ligandının Cu(II) kompleksi (4) daha düşük aktivite göstermiştir (IC_{50} :0,925).

İkinci en iyi aktiviteyi 6 nolu Cu(II) kompleksi göstermektedir.

(1,2,3) nolu Cu(II) komplekslerinde halkadaki N donör atom sayısı arttıkça aktivite artmaktadır. Bunların arasında N sayısı fazla olan 3 nolu bileşik göstermektedir.

Guanidobenzimidazol ligandı ve türevlerinin kompleksleri (4,6,7) genel olarak guanidobenzotiazazol ligandı ve türevlerinin komplekslerinden daha iyi inhibisyon etkisi sergilemektedir. Liganтта ki NH grubunun yerini S atomunun alması ile aktiviteyi az da olsa azaltmaktadır.

Genel olarak sentezlediğimiz ligandların GR inhibisyon aktiviteleri Cu(II) komplekslerinden daha düşüktür.

5.4. Bileşiklerin PSII ve CA İnhibisyon Etkilerinin Belirlenmesi

Bileşiklerin doygun çözeltilerinin (~10mM) fotosentetik inhibitör aktiviteleri, TÜBİTAK Projesi (212T089) kapsamında Rus ortaklar tarafından, XE-PAM Florometresi ile PS II'daki klorofillerin floresans değişim miktarının ölçülmesiyle belirlenmiştir. Bunun için PS II içinde altkloroplast membran fragmentinde PS II klorofil floresans verimindeki (ΔF) değişim tayin edilmiştir. Kontrol çözeltisine nazaran ΔF değerinin baskılanması (F_v/F_0) oranı ile ifade edilir. F_v/F_0 oranındaki azalış bileşikler daha iyi PSII inhibitörü olduğu anlamına gelir. Sentezlediğimiz bileşiklerin ΔF değerleri Çizelge 5.17'de verilmektedir.

Çizelge 5.17. Bileşiklerin inhibisyon etkilerinin karşılaştırılması

Bileşik	% inhibisyon F_v/F_0	% inhibisyon CA (PSII)
1	38,4	98,0
2	29,3	98,0
3	23,9	100
4	33,8	100
5	63,4	100
6	6,3	100
7	1,1	100
8	67,6	100
9	69,2	100
6L	-	60
7L	-	66
8L	-	46
9L	-	38

Bileşiklerin hepsi PSII inhibitör etkisi göstermektedir. En iyi aktiviteyi 7 nolu, ikinci en iyi aktiviteyi 6 nolu bakır (II) kompleksi göstermektedir.

Halka üzerinde N donör atom sayısı arttıkça PSII inhibisyon aktivitesi artmaktadır.

Guanidobenzimidazol ligandının Cu(II) kompleksi (4) beklenilenin aksine düşük aktivite göstermiştir (%33). Guanidobenzotiazazol Cu(II) kompleksi (5) ise, 4 nolu kompleksten daha düşük aktivite göstermiştir (%63).

Guanidobenzimidazol ligandının halka kapanması ile oluşturdukları komplekslerin (6,7) PS II aktiviteleri yüksektir fakat guanidobenzotiazazol ligandının halka kapanması ile oluşturdukları komplekslerin (8,9) PS II aktiviteleri düşüktür.

Rus ortaklarımız tarafından yapılan bileşiklerin karbonik anhidraz inhibisyon aktivite sonuçları çizelge 5.17'de verilmektedir.

Karbonik anhidraz inhibisyon etkisini belirlemek için karbondioksitin bikarbonat iyonuna hidrasyon tepkimesi izlenmiştir.

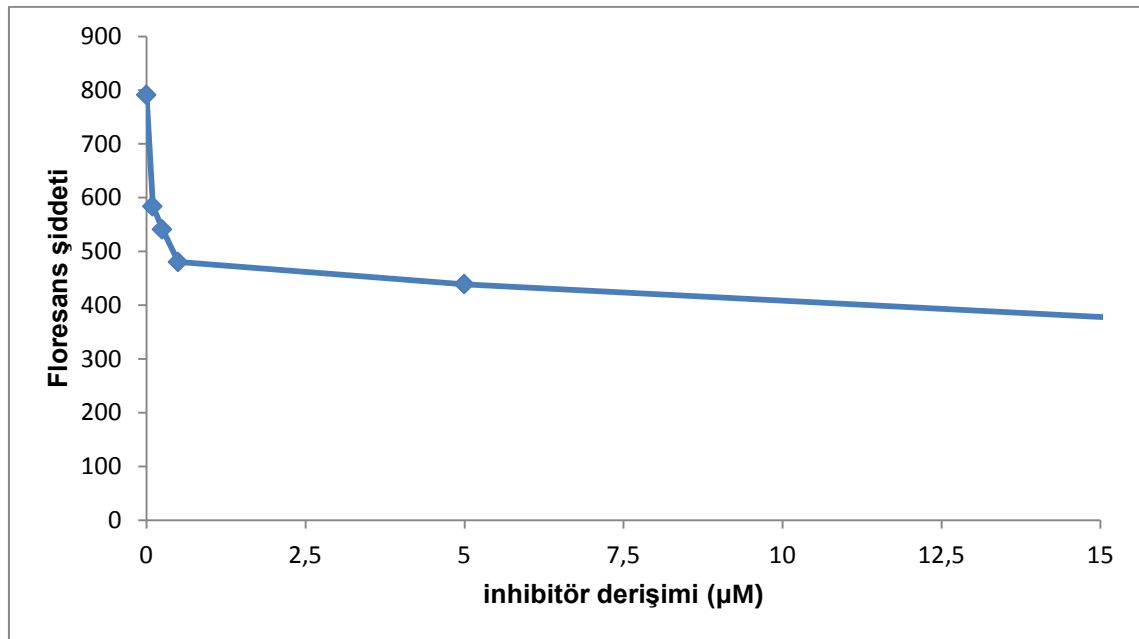
% inhibisyon değeri arttıkça, CA inhibisyon aktivitesi artmaktadır.



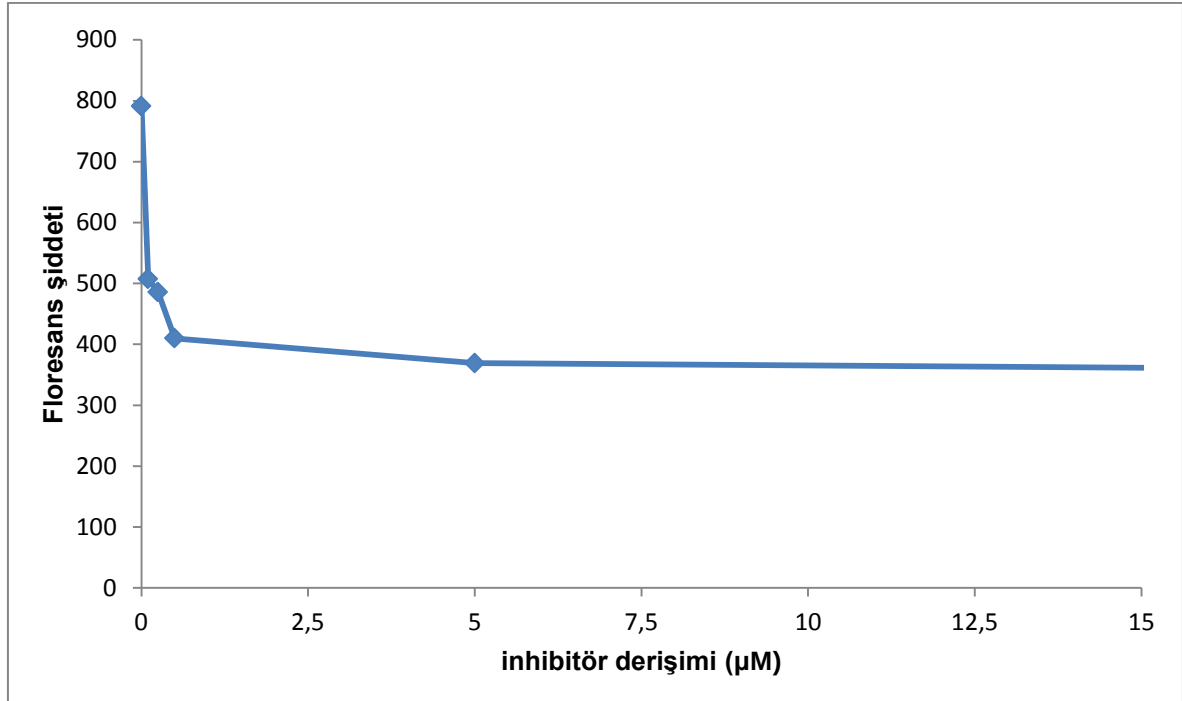
Çizelge 5.17 incelendiğinde bileşiklerin PSII numunesindeki karbonik anhidraz inhibisyon etkileri hakkında şunları söylemek mümkündür:

Genel olarak Cu(II) kompleksleri çok iyi CA inhibisyon aktivitesi göstermektedir (3-9).

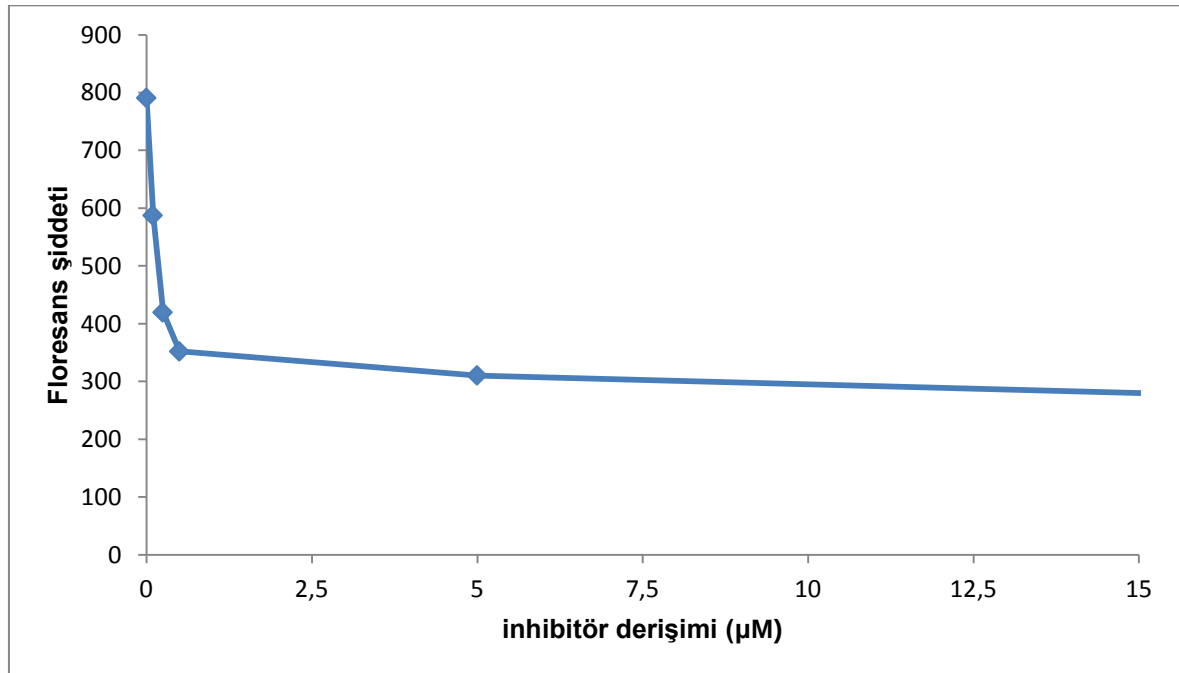
Sentezlediğimiz ligandların CA aktivitesi bakır(II) komplekslerinininkinden daha düşüktür.



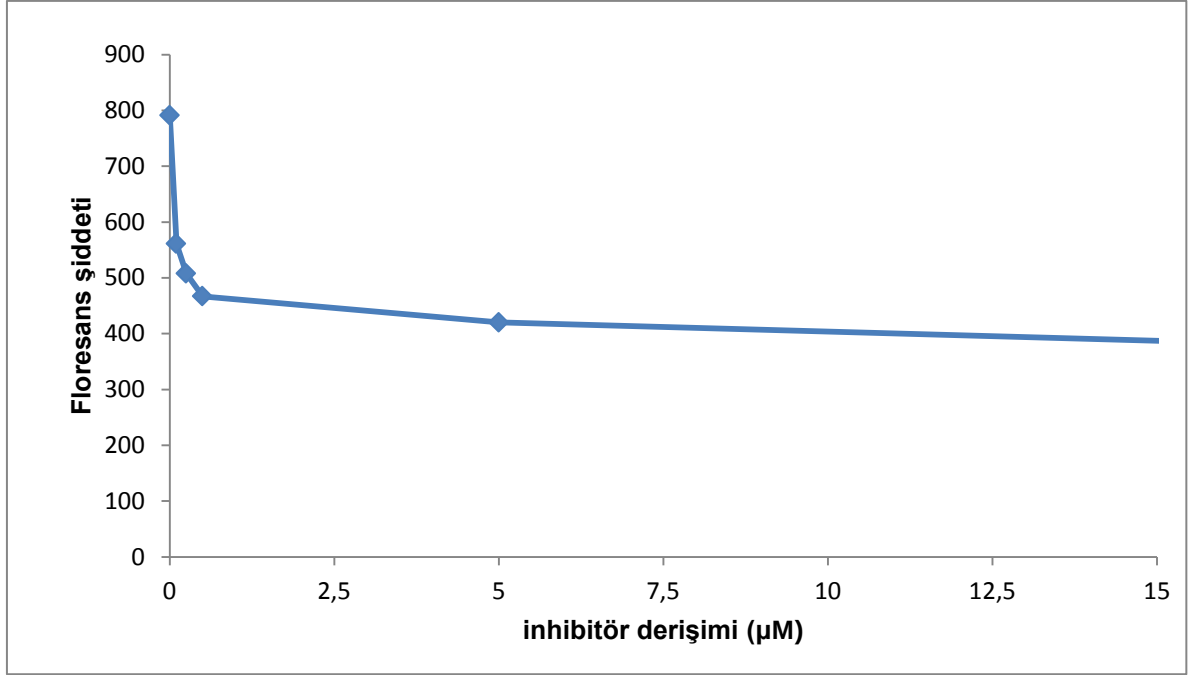
Şekil 5.33. 1 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



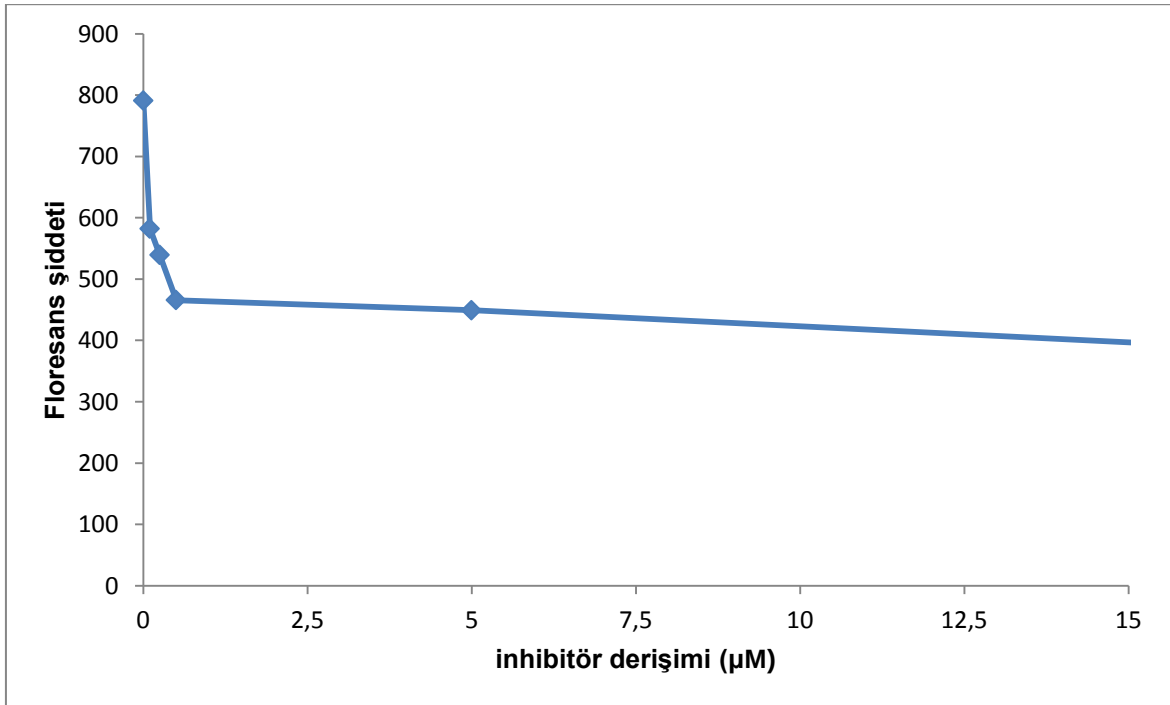
Şekil 5.34. 2 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



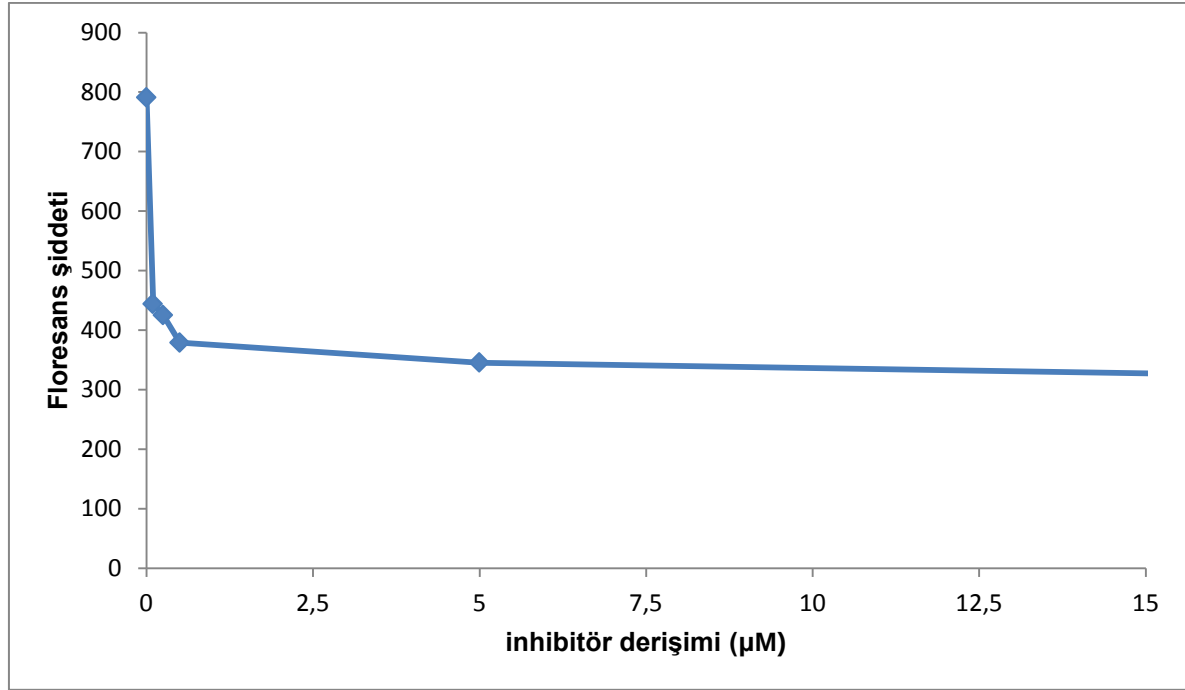
Şekil 5.35. 3 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



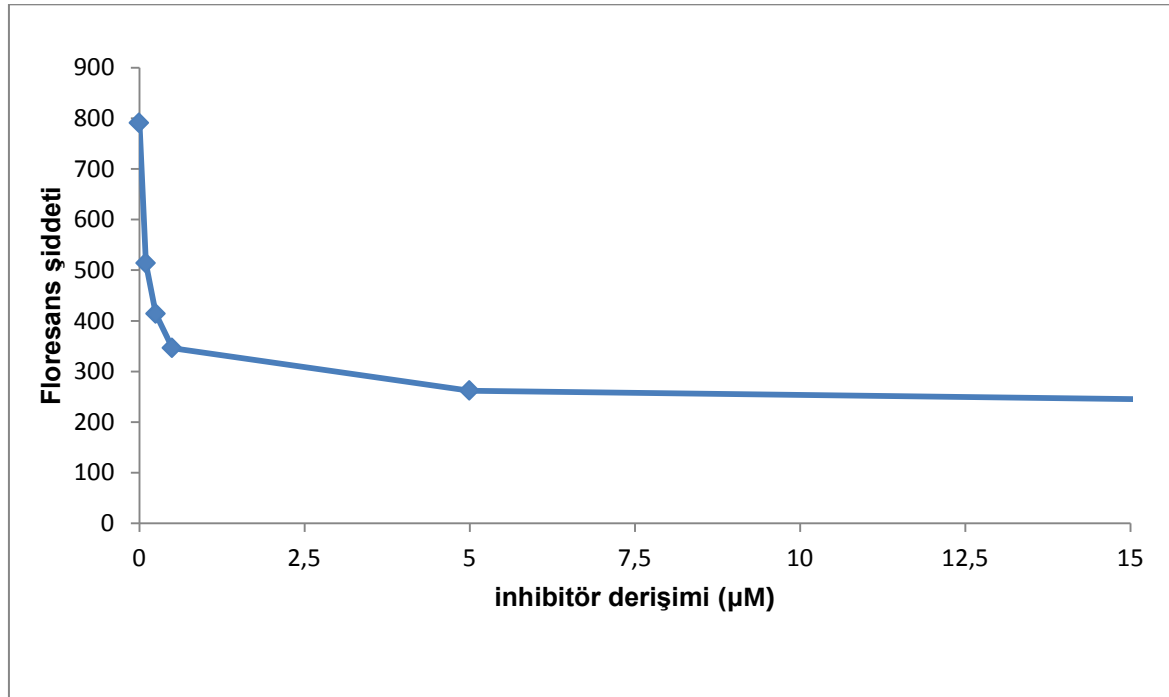
Şekil 5.36. 4 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



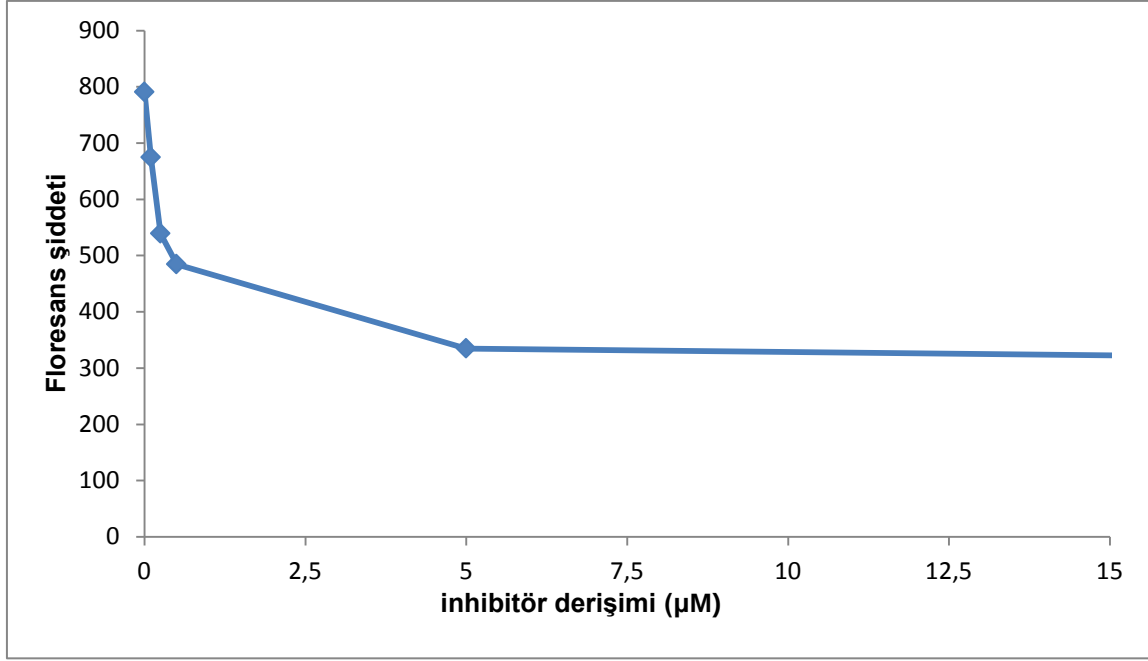
Şekil 5.37. 5 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



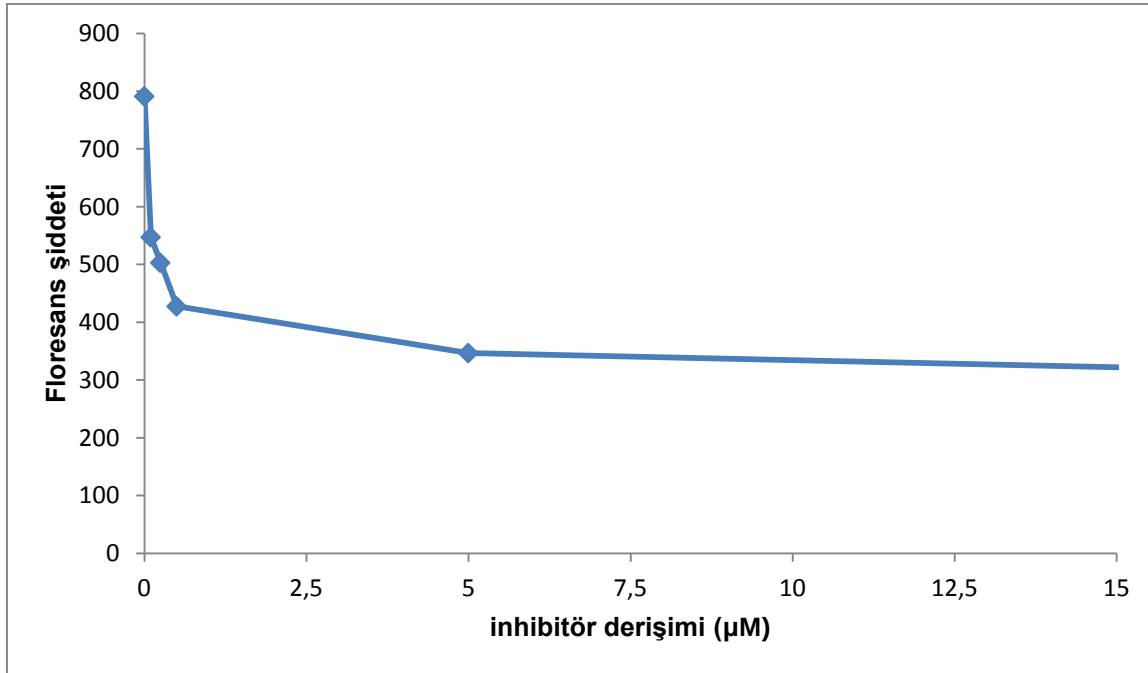
Şekil 5.38. 6 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



Şekil 5.39. 7 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



Şekil 5.40. 8 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı



Şekil 5.41. 9 nolu kompleksin IC₅₀ grafiğı

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında 1, 2, 3, 4, 5 nolu Bakır(II) kompleksleri hazır ligandlar ile 6, 7, 8, ve 9 nolu kompleksler ise sentezi gerçekleştirilen orjinal ligandlar (6L-9L) ile sentezlenmiştir.

Bakır(II) komplekslerinin tümü elektrokimyasal yolla elde edilmiştir. Sentez aşamasında; katot olarak Pt levha elektrot (1cmx1cm), kurban anot olarak saf bakır levha (2cmx2cm), destek elektrolit olarak tetrabütilamonyum bromür kullanılmış ve 10 saat boyunca 5V potansiyelde elektroliz edilerek kompleksler sentezlenmiştir. DMSO'da çözülerek hazırlanan komplekslerin iletkenlik değerleri tüm komplekslerin 1:2 elektrolit olduğunu göstermiştir.

Bileşiklerin 3D yapısı ve en düşük enerjili geometrisini belirlemek için Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonu yapılmıştır. Bunun için önce PM6 sonra B3LYP/LANL2DZ metodu kullanılmıştır.

Bileşiklerin inhibisyon etkileri topluca değerlendirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- En iyi GR inhibisyon aktivitesini 3 ve 7 nolu Cu(II) kompleksi göstermektedir. İkinci en iyi 6 nolu komplekstir.
- (1,2,3) nolu Cu(II) komplekslerinde halkadaki N donör atom sayısı arttıkça aktivite artmaktadır. Bunların arasında N sayısı fazla olan 3 nolu bileşik göstermektedir.
- Guanidobenzimidazol ligandı ve türevlerinin kompleksleri (4,6,7) genel olarak guanidobenzotiazol ligandı ve komplekslerinden daha iyi inhibisyon etkisi sergilemektedir. Ligansta ki NH grubunun yerini S atomunun alması ile aktiviteyi az da olsa azaltmaktadır.
- Bileşiklerin hepsi PSII inhibitör etkisi göstermiştir, en iyi aktiviteyi 7, ikinci en iyi aktiviteyi 6 nolu kompleks göstermektedir.

- Genel olarak Cu(II) kompleksleri çok iyi CA inhibisyon aktivitesi göstermektedir.
- Bileşiklerin çoğu bitkilerde incelediğimiz üç mekanizmaya (PSII, CA ve GR) da etki etmektedir.
- Bu bileşikler arasında **6** ve **7** nolu kompleksler herbisit aktivitesinin belirlenmesi için aday bileşik olarak seçilmiştir. Hızlı tarama testlerinin yapılması için Ankara Zirai Mücadele Araştırma Enstitüsü'ne gönderilmiştir.

KAYNAKLAR

- Açan, L., (1990). Koyun Beyni Glutatyon Redüktazının Saflaştırılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, Ankara,
- Ağar S., Aydınoglu H., Temel O., İkizunal K., Ece H., (1991).“ Pestisit Kullanımının Tarihçesi, Bugünü Ve Geleceği” **Türk Entomoloji Dergisi**, 247-256.
- Barber, D., and Harris, S. (1994). Oxygen free radicals and antioxidants: a review. **Journal of The American Pharmacists**, NS34, 26-35.
- Bauer, H., Fritz-Wolf, K., Winzer, A., Kuhner, S., Little, S., Yardley, V., Vezin, H., Palfey, B., Schirmer, R. H., and Davioud C. E. (2006). A fluoro analogue of the menadione derivative 6-[2'-(3'-methyl)-1',4'-naphthoquinolyl]hexanoic acid is a suicide substrate of glutathione reductase. Crystal structure of the alkylated human enzyme, **Journal. American. Chemical. Society**. 128, 10784-10794.
- Biot, C., Dessolin, J., Grellier, P., Davioud, and Charvet, E. (2003). Double-drug development against antioxidant enzymes from *Plasmodium falciparum*, **Redox Report**, 8, 280- 283.
- Boese, M., Keese, M. A., Becker, K., Busse, R., and Mulsch, A. (1997). Inhibition of glutathione reductase by dinitrosyl-iron-dithiolate complex, **The Journal of Biological. Chemistry**, 272, 21767-21773.
- Burnside, O. C. (1996).The History of 2,4-D and Its Impact on Development of the Discipline of Weed Science in the United States. In *Biologic and Economic Assessment of Benefits from Use of Phenoxy Herbicides in the United States*; NAPIAP Report 1-PA-96; U.S. **Department of Agriculture: Washington, DC**, 5–15.
- Cakmak, I. and Marschner, H. (1992). “Magnesium Deficiency and High Light Intensity Enhance Activities of Superoxide Dismutase, Ascorbate Peroxidase and Glutathione Reductase in Bean Leaves”, **Plant Physiol.** 98, 1222-1227.
- Cobb, A. H., Reade, J. P.H, (2010). “Herbicides and Plant Physiology”, Second Edition, **A John Wiley & Sons, Ltd**.
- Dağ, S., et. al., (2000). Türkiye' de Tarım İlaçları Endüstrisi ve Geleceği, V. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi Bildirileri **TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası**, Ankara, 2, 933-958, 17-21.
- Davioud, C. E., Delarue, S., Biot, C., Schwobel, B., Boehme, C. C., Mussigbrodt, A., Maes, L., Sergheraert, C., Grellier, P., Schirmer, R. H., and Becker, K. (2001). A prodrug form of a *Plasmodium falciparum* glutathione reductase inhibitor conjugated with a 4-anilinoquinoline, **Journal of Medicine Chemistry**, 44, 4268-4276.

- Davioud, C. E., Delarue, S., Biot, C., Schwobel, B., Boehme, C. C., Mussigbrodt, A., Maes, L., Sergheraert, C., Grellier, P., Schirmer, R. H., and Becker, K. (2001). A prodrug form of a Plasmodium falciparum glutathione reductase inhibitor conjugated with a 4-anilinoquinoline, **The Journal of Medicine Chemistry**, 44, 4268-4276.
- Delen, N., Kınay, P., Yıldız, F., Yıldız, M., Altınok, H., ve Uçkun, Z. (2010). Türkiye Tarımında Kimyasal Savaşımın Durumu ve Entegre Savaşım Olanakları. **Türkiye Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi**, 609-625.
- Deponte, M., Urig, S., Arscott, L. D., Fritz, W. K., Reau, R., Herold, M. C., Koncarevic, S., Meyer, M., Davioud, C. E., Ballou, D. P., Williams, C. H., and Becker, K. (2005). Mechanistic studies on a novel, highly potent gold-phosphole inhibitor of human glutathione reductase, **The Journal of Biological Chemistry**, 280 (54), 20628-20637.
- Derke, E.,C., Dahwe, H., W., Schönbeck, F., Weber, A. (1994). "Crop Pruduction And Crop Protection". Elsevier, Amsterdam. 808
- Ding, S., Wen, X., Zhang, L., Lu, C. (2009). "Enhanced sensitivity to oxidative stress in transgenic tobacco plants with decreased glutathione reductase activity leads to a decrease in ascorbate pool and ascorbate redox state", **Plant Mol Biol**, 69:577–592.
- Dolphin, D., Avramovic, O., and Poulson, R., (Editör) (1989). *Glutathione reductase. In Glutathione: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects. Part A., Wiley-Interscience*: New York, 553-596.
- Elskens, M. T. and Penninckx, M. J. (1995). In vitro inactivation of yeast glutathione reductase by tetramethylthiuram disulphide, **European. Journal. Biochemistry**. 231, 667-672.
- Evans, R. C., and Burdon, R. (1994). **Free Radical Damage and control**, Elsevier Science: Amsterdam.
- Fairlamb, A. H., Blackburn, P., Ulrich, P., Chait, B. T., and Cerami, A. (1985). Trypanothione a novel bis(glutathionyl)spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids, **Science**, 222, 1485-1487.
- Frisch, M.J. Gaussian, Inc. (2003). Pittsburgh PA., Gaussian 03 (Revision B.04)
- Gallwitz, H., Bonse, S., Martinez, C. A., Schlichting, I., Schumacher, K., and Krauth, S. R. L. (1999). Ajoene is an inhibitor and subversive substrate of human glutathione reductase and Trypanosoma cruzi trypanothione reductase: crystallographic, kinetic, and spectroscopic studies, **Journal of Medicine Chemistry**, 42, 364-372.
- Govindjee, V.M. and Rye, M. (1986). "Photosynthesis Molecular Biology and Bioenergetics", Naroso Publishing House, New Bombay. Gözükar, M. E. (1997). **Biyokimya 2, Nobel Tıp Kitapevleri**, 576-577.

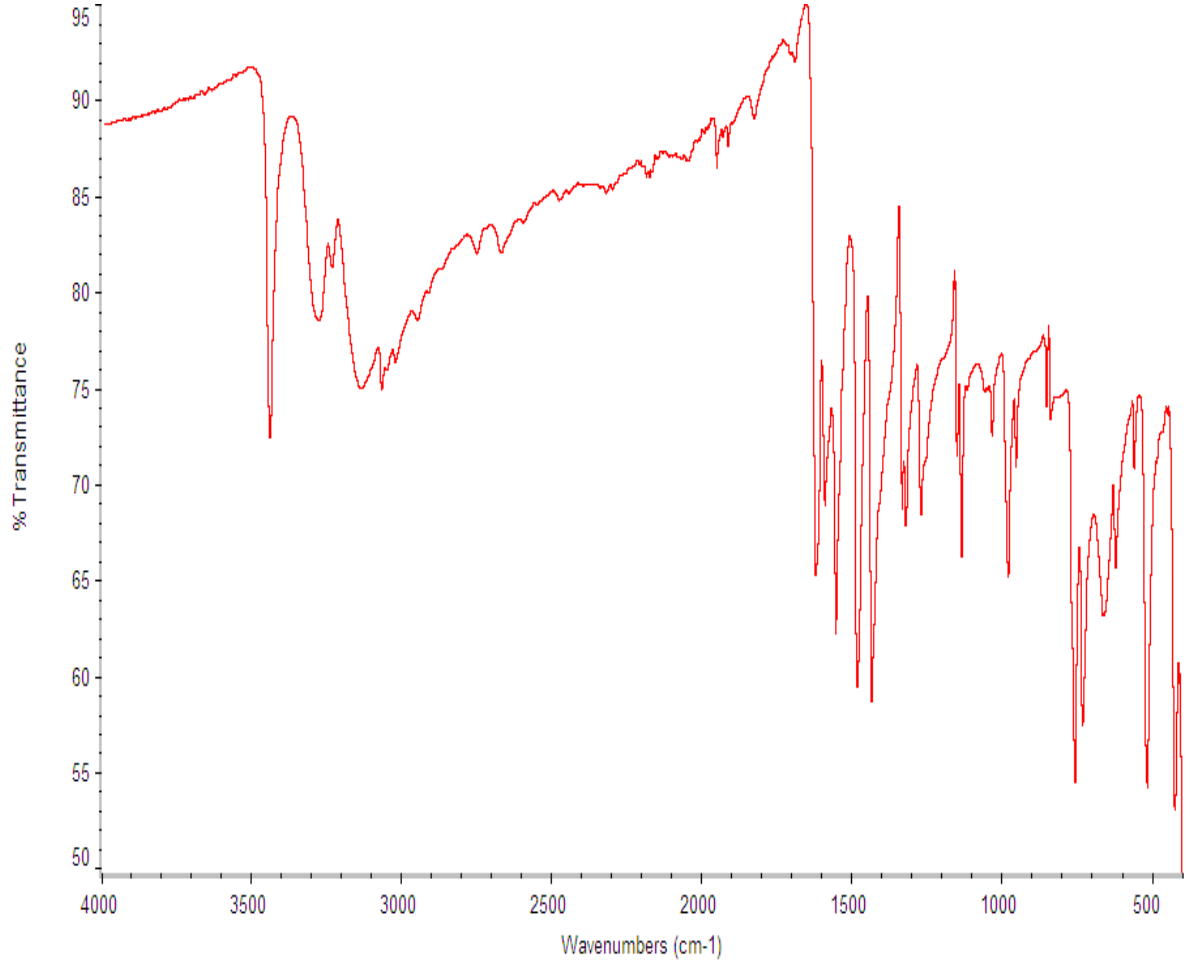
- Hansen, J. M. Go, Y. M., and Jones, D. P. (2006). Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling, **Annual Review of Pharmacology Toxicology**, 46, 215-234.
- Heap, I. (2014). The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. www.weedscience.org
- Henderson, B., Fairlamb, A. H., and Cerami, A. (1987). Trypanothione dependent peroxide metabolism in *Crithidia fasciculata* and *Trypanosoma brucei*, *Molecular Biochemistry Parasitology*, 24, 39-45. Gözükar, M. E. (1997). **Biyokimya 2, Nobel Tıp Kitapevleri**, 576-577.
- Hultberg, B., Andersson, A., Isaksson, A. (2001). "Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol". **Toxicology** 156, 93-100.
- Kann, H. E., Schott, M. A., and Petkas, A. (1980). Effects of structure and chemical activity on the ability of nitrosoureas to inhibit DNA repair, **Cancer Research**, 40, 50-55.
- Karataş, F., Bektaş, İ., Birişik, A., Aydın, Z., Kurtul, A., (2011). "Çiriş Otunda Suda Çözünen Bazı Bileşiklerin Araştırılması" **SDU Journal of Science**, (1) 6, 35-39.
- Karplus, P. A., Krauth, S. R. L., Schirmer, R. H., and Schulz, G. E. (1988). Inhibition of human glutathione reductase by the nitrosourea drugs 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 1-(2-chloroethyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-nitrosourea. A crystallographic analysis, **European Journal. Biochemistry**, 171 (52), 193-198.
- Keha, E. ve Küfrevioğlu, Ö.İ. (2004).Biyokimya, **Aktif Yayınevi**, Erzurum,
- Keyse, S., Hayes, J. and Wolf, C. (Editörler) (1997). Oxidative stress responses in mammalian cellsIn *Molecular Genetics of Drug Resistance*, **OPA: Amsterdam**, 335-372.
- Kiely, T., Donaldson, D. and Grube, A. (2004). Pesticides Industry Sales and Usage: 200 and 2001 Market Estimates. U.S. **Environmental ProtectionAgency, Washington** DC 200460
- Lacey, A. J. (1985). Weed Control. In *Pesticide application: principles and practice*, P.T. Haskell (ed), **Oxford: Oxford University Press**. 456-85.
- Margaret, A. L., Blackie, A. S., Alan, H. F. and Kelly, C. (2008). Inhibition of trypanothione reductase and glutathione reductase by ferrocenic 4-aminoquinoline ureas, **Arkivoc**, 6, 52-60.
- Markovic, J., Borrás, C., Ortega, A., Sastre, J., Vina, J., Pallardo, F.V. (2007). "Glutathione is recruited into the nucleus in early phases of cell proliferation". **Journal of Biological Chemistry** 282 (28), 20416–20424.

- Maurino, V., Minero, C., Pelizzetti, E., Vincenti, M. (1999). "Photocatalytic Transformation Of Sulfonyl Urea Herbicides Over Irradiated Titanium Dioxide Particles" **Colloids and Surfaces**, 329-338.
- Mccallum, J.M, Barret, J. (1995). "The Purification and Properties of Glutathione Reductase From The Cestode *Moniezia ezpansa*" **Institute of Biology Science**, 27(4), 393-401.
- Meister, A. (1988). On the discovery of glutathione, **Trends in Biochemical Sciences** 13, 185-188.
- Moreland, D. E.(1980). "Mechanisms of Action of Herbicides, Annual Review of Plant" **Physiology**, 31: 597-638
- "MRL Uygulanacak Bitkisel ve Hayvansal Ürünler" (2013). **Türk Gıda Kodeksi**,
- Natascha, C., Elisabeth, D. C., Xavier, T., Linda, M, Matthias, R., Reto, B., and Christophe, B. (2009). Antimalarial activities of ferroquine conjugates with either glutathione reductase inhibitors or glutathione depletors via a hydrolyzable amide linker, **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 17, 8048–8059.
- Oskam, AJ., Vijftines, R.N.A., Graveland, C., Additional, E. U.(1997). Policyinstrumans for plant protection. **Wageningen Agricultural University, theNetherlands**,
- Öğüt, S., Küçüköner, E., Gültekin, F.(2012). " Isparta Yöresinde Kullanılan Bazı Pestisitlerin Elma-Kirazlardaki Pestisit Kalıntıları ve Bu Ürünlerin Tarımında Çalışan Tarım İşçilerinin Kan Parametrelerine Etkilerin Belirlenmesi" **Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**,
- Öncüler, C. (1995). "Tarımsal Zararlılarla SavaşYöntemleri ve İlaçları" İzmir,
- Patsoukis, N. and Georgiou, C. (2005). Fluorometric determination of thiol redox state, **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, 383, 923-929.
- Patsoukis, N., Georgiou, C. (2004). "Determination Of The Thiol Redox State Of Organisms: New Oxidative Stress Indicators." **Anal Bioanal Chem.** 378, 1783-1792.
- Pullela, P., Chiku, T., Carvan, M., and Sem, D. S. (2006). Fluorescence-based detection of thiols in vitro and in vivo using dithiol probes, **Analytical Biochemistry**, 352, 265-273.
- Sharutin, V. V., Sharutina, O. K., Bondar, E. A., Pakusina, A. P., Adonin, N. Y., Starichenko, V. F., Fukin, G. K. and Zakharov, L. N. (2001). Tetraphenylantimony Pentafluorobenzoate and tetra-p-Tolylantimony Nitrate: Syntheses and Structures, **Russian Journal of Coordination Chemistry**, 27, 393–397.

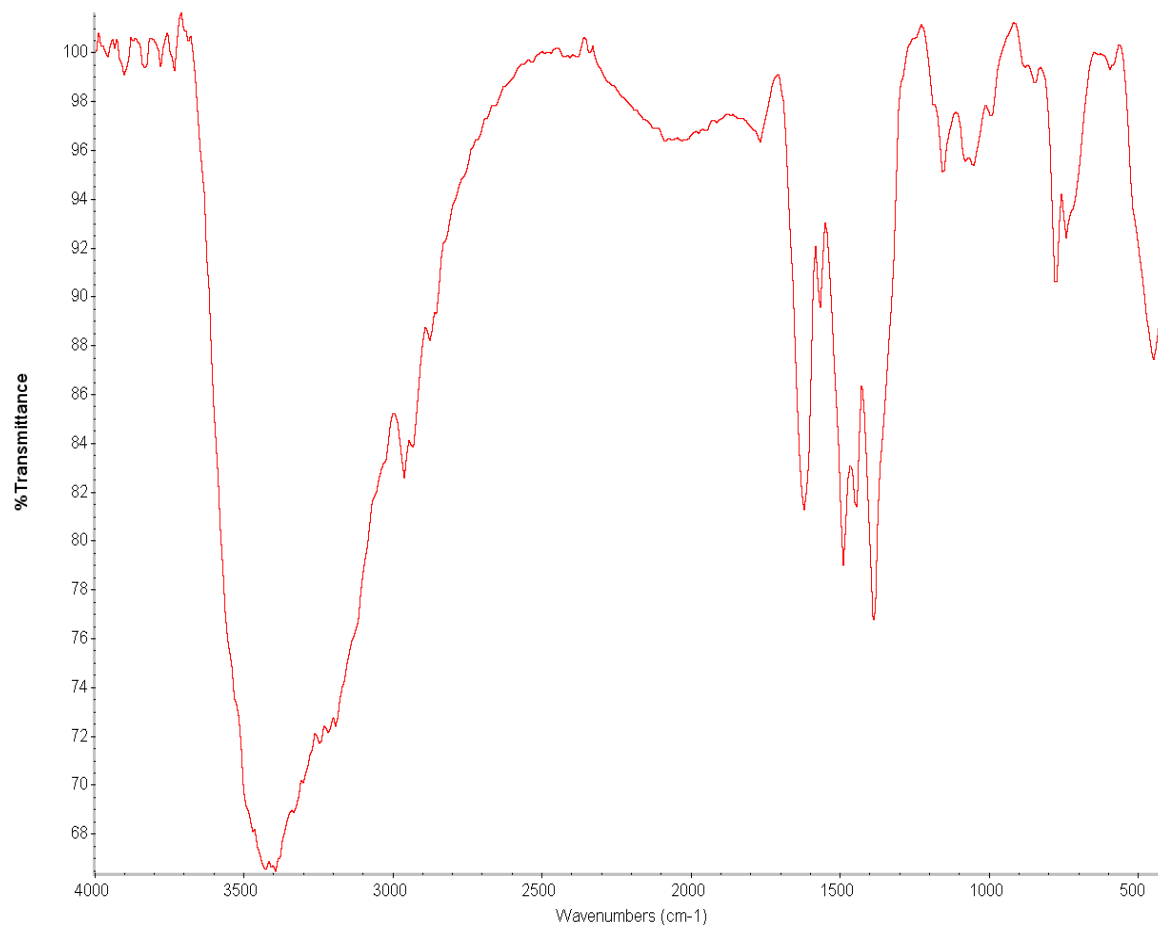
- Soyöz, M., Özçelik, N. (2003).“Zirai Mücadele Kullanılan Pestisitlerin Sinogenetik Etkileri” **Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, 6-9.
- Stauber, J.L. and Florence, T.,M. (1987). “Mechanism of toxicity of ionic copper and copper complexes to algae”. **Marine Biology**, 94, 511–519.
- Stetter, J. (2002).”Pesticide Innovation: Trends In Research And Development”, **Chemistry In Agriculture**, 89-23.
- Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S. (2010).“ Tarım İlaçları Kullanımı ve Riskleri” **Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi**, 26(2), 154-169.
- Tiryaki, O. (2006). “The Use of Nuclear andRelated Techniques in Plant Protection andPesticide Residue Research in Turkey”, In“National workshop The use of Nuclear andRelated Techniquesin Soil-Plant-Water-Nutrient Relations” (13C, 15N, 32P, NeutronProbe and Envirosan Techniques)” 27-30November Soil and FertilizerResearch Institute, Ankara, Turkey.
- Toros, S., et. al. (1999).Tarımsal Savaş Yöntemive İlaçları, Ankara,
- Turabi, M.S., (2007). Bitki Koruma ÜrünlerininRuhsatlandırılması. Tarım İlaçları Kongre168**Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi** 26(2): 154-169 (2010)ve Sergisi, TMMOB Zir. **Müh Odası veTMMOB Kimya Müh Odası, BildirilerKitabı**, 50-61, 25-26
- Yruela, I. (2005). “Copper in plants”. **Brazilian Journal of Plant Physiology** 17 (1), 145–156.
- Zhang, K., Yang, E.B., Tang, W.Y., Wong, K.P., Mack, P. (1997). “Inhibition of glutathione reductase by plant polyphenols”. **Biochem Pharmacol**; 54: 1047-1053.
- Zhang, K., Yang, E.B., Tang, W.Y., Wong, K.P., Mack, P. (1997). “Inhibition of glutathione reductase by plant polyphenols”. **Biochem Pharmacol**; 54: 1047-1053.

EKLER

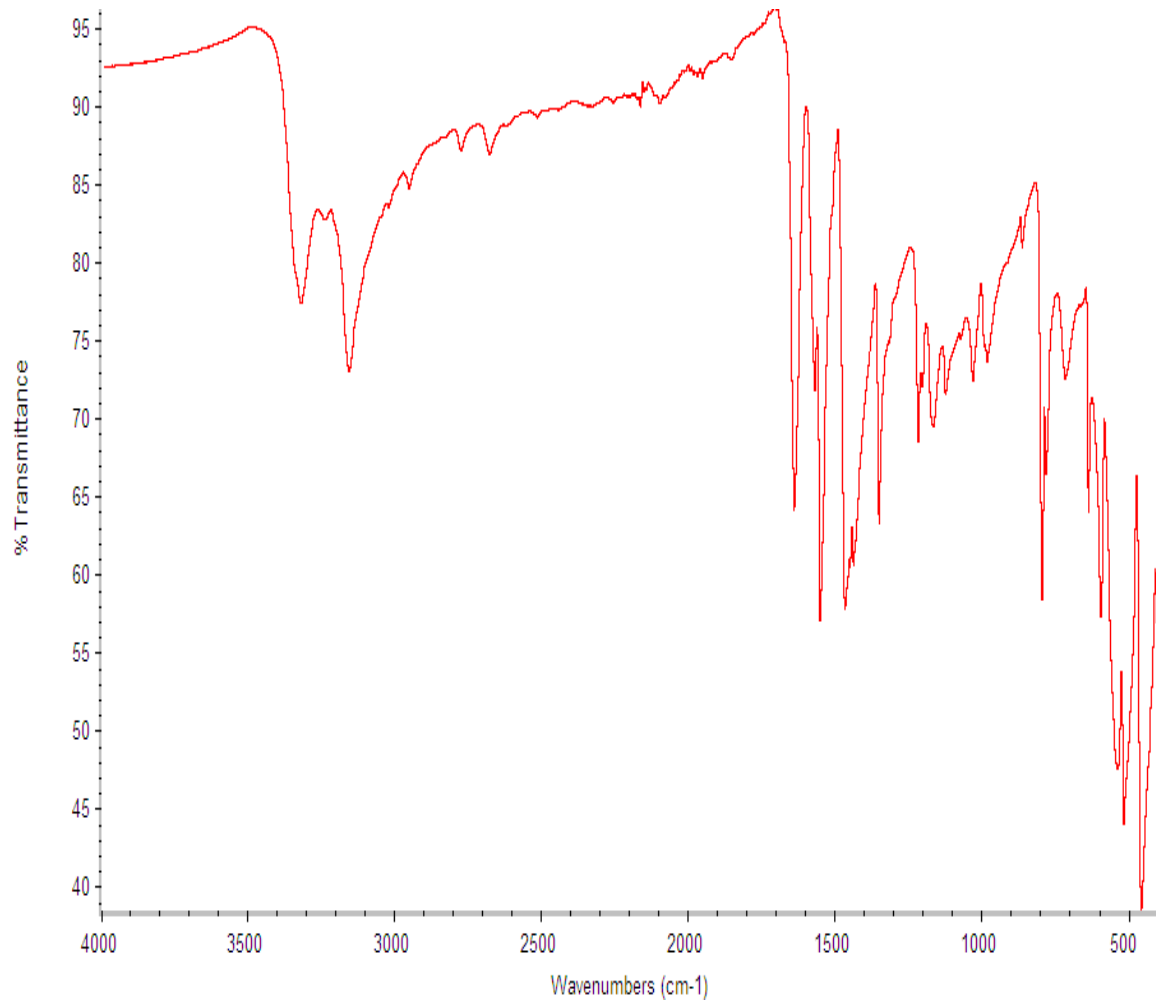
EK-1. 1L nolu ligandınIR spektrumu



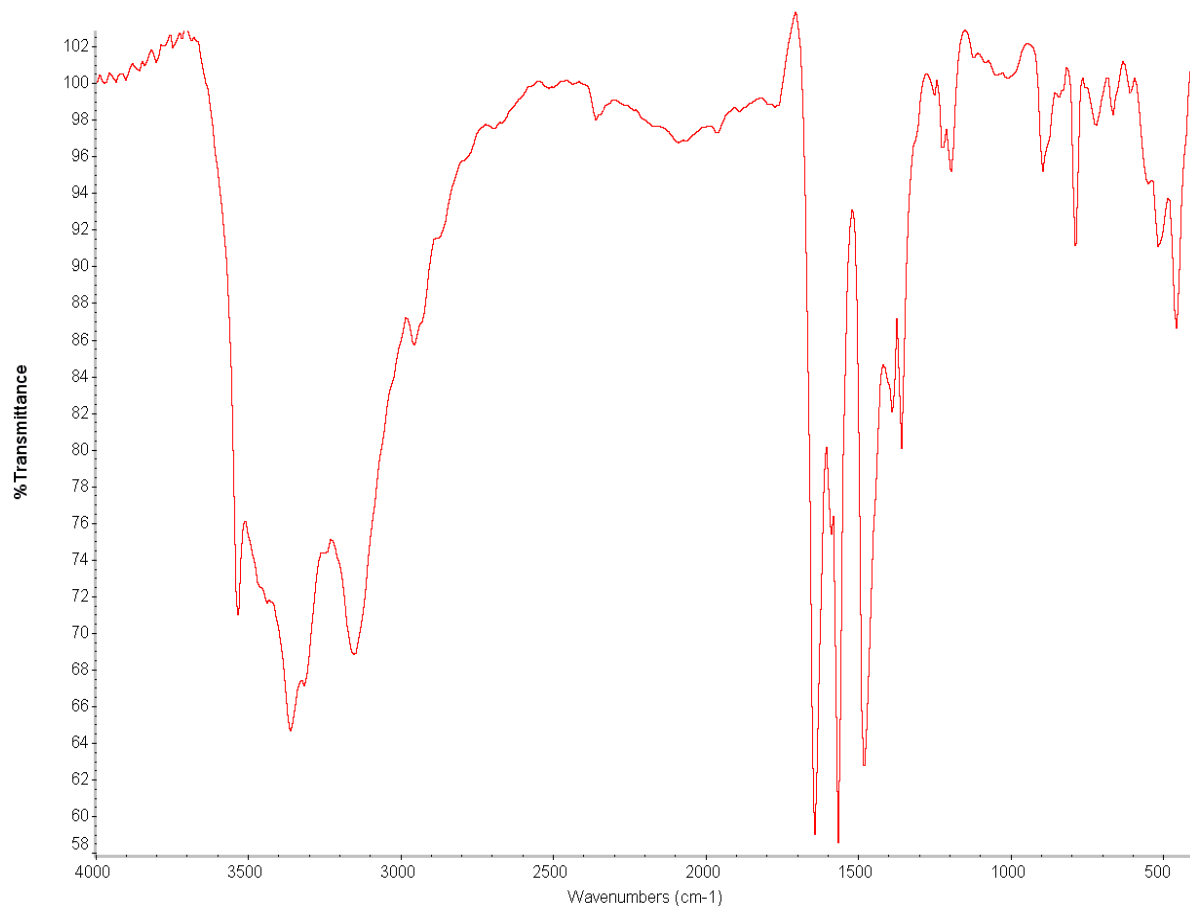
EK-2. 1 nolu kompleksin IR spektrumu



EK-3. 2L nolu ligandın IR spektrumu



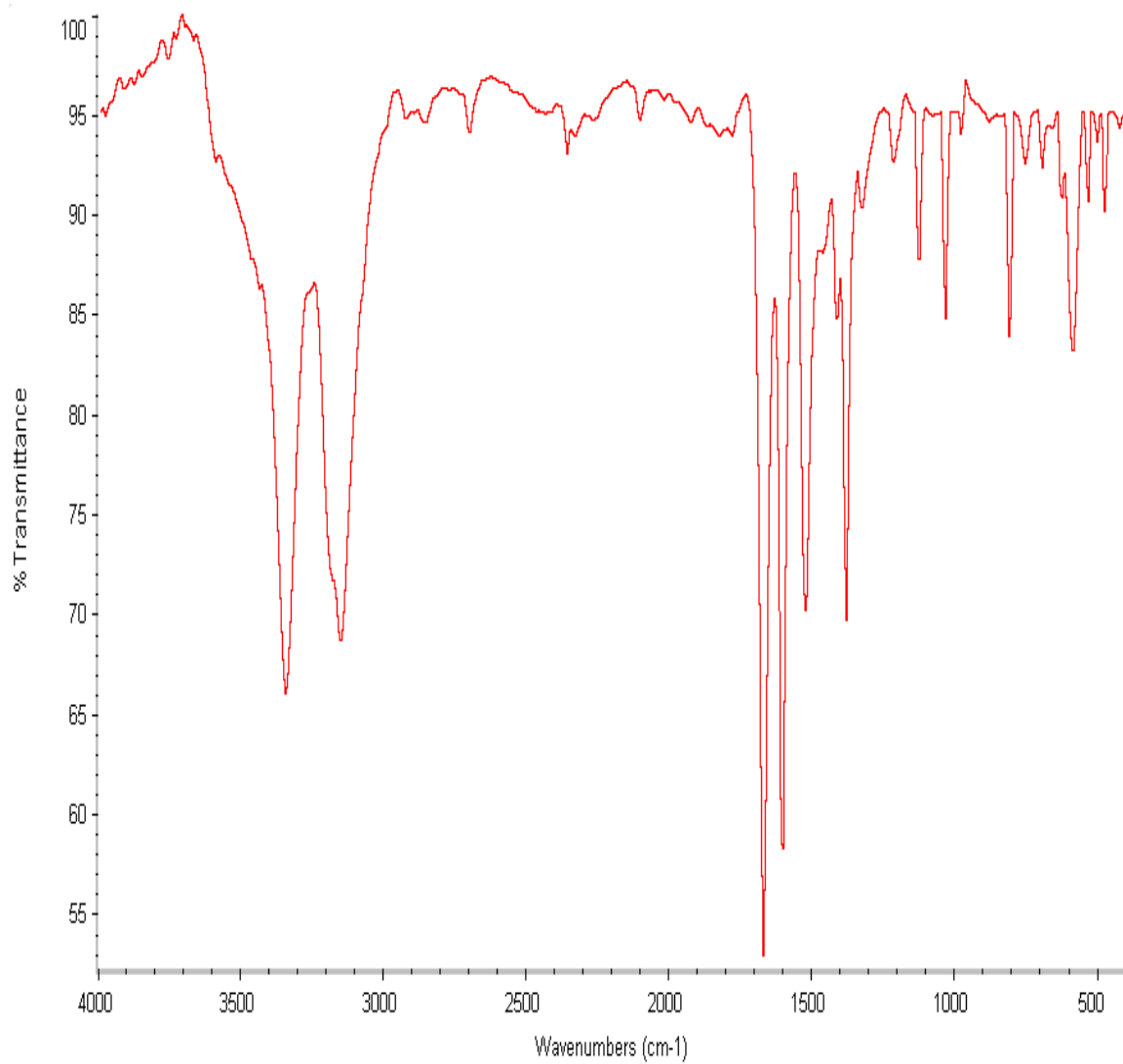
EK-4. 2 nolu kompleksin IR spektrumu



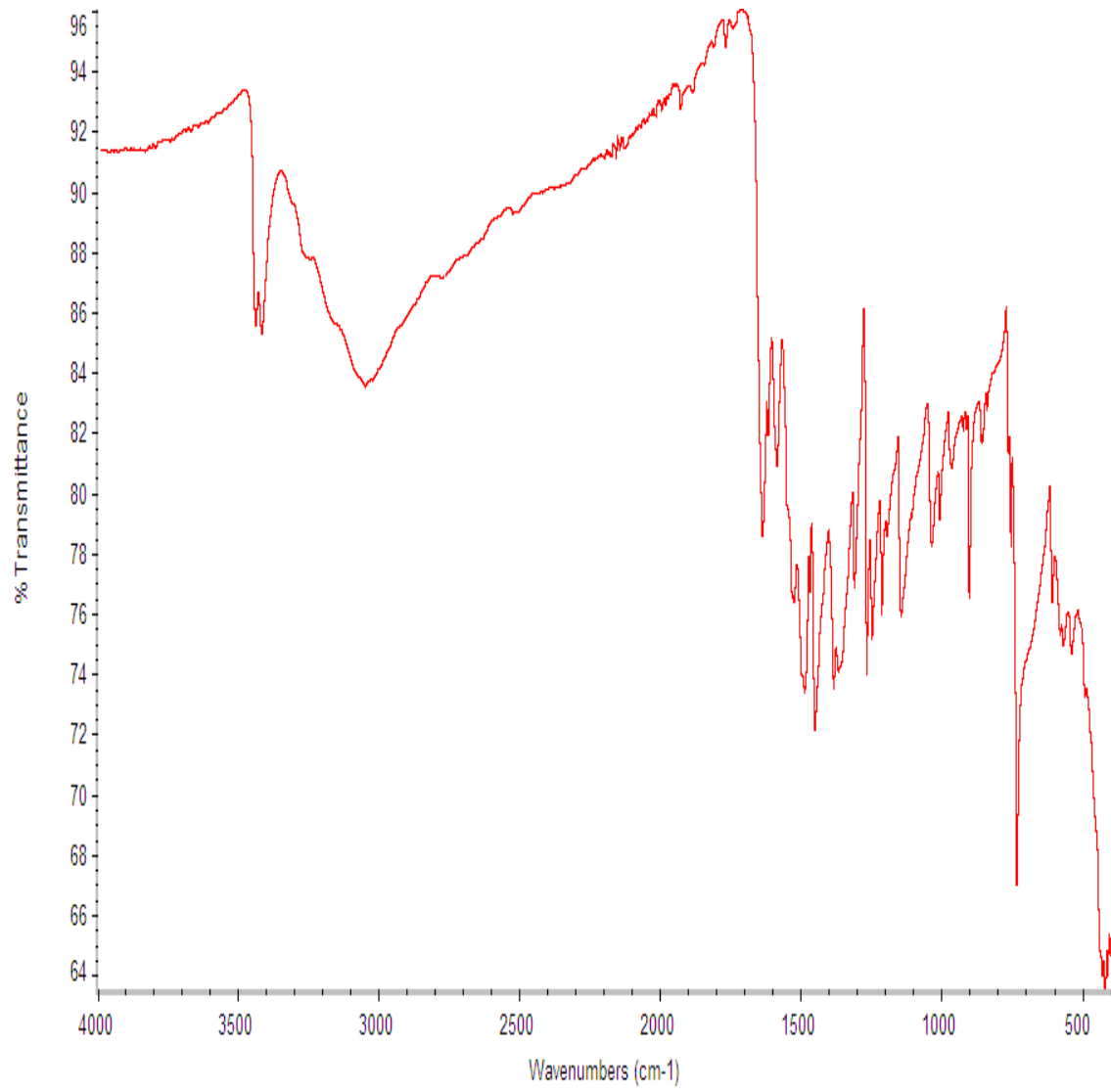
EK-5. 3L nolu ligandın IR spektrumu



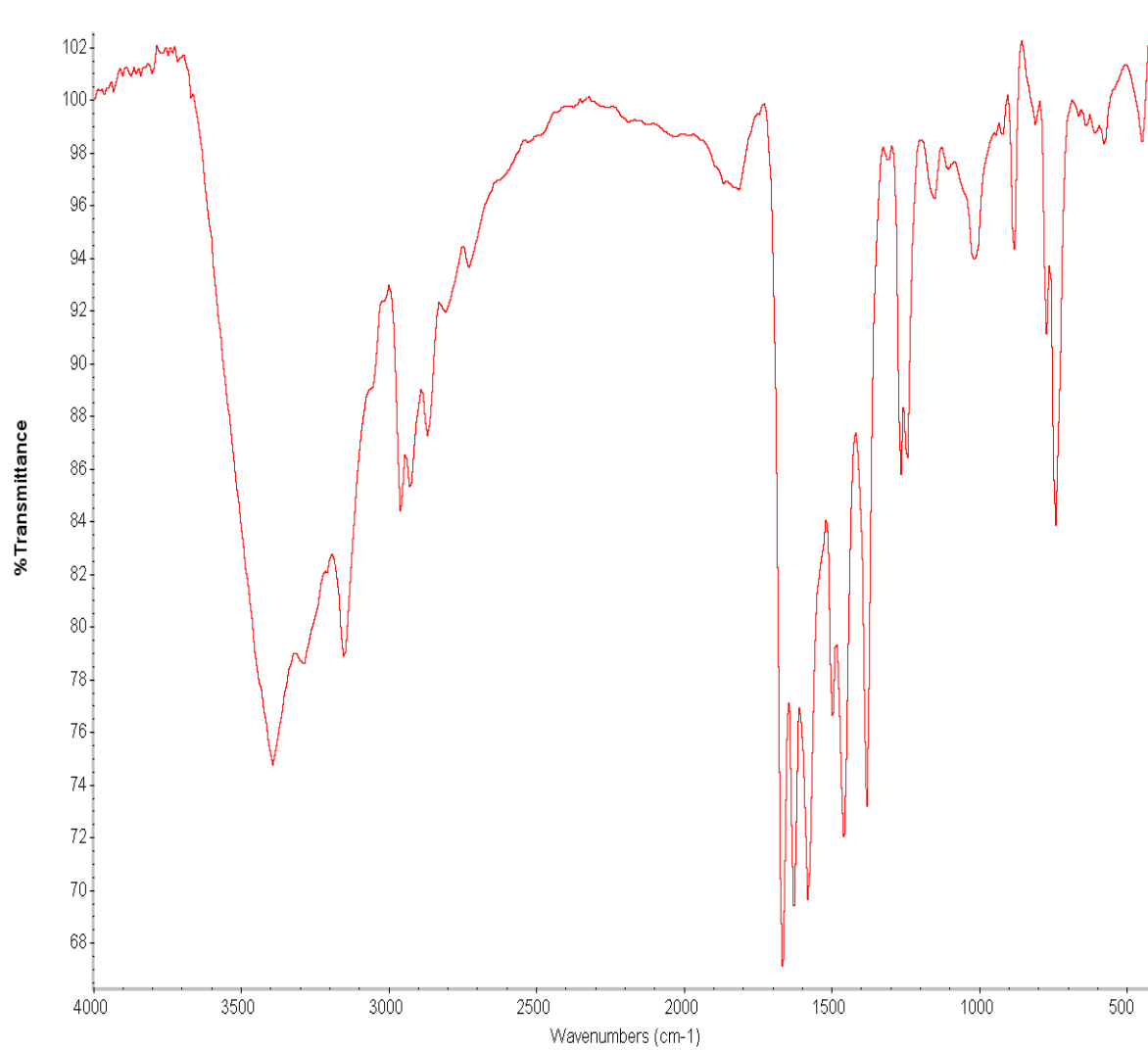
EK-6. 3 nolu kompleksin IR spektrumu



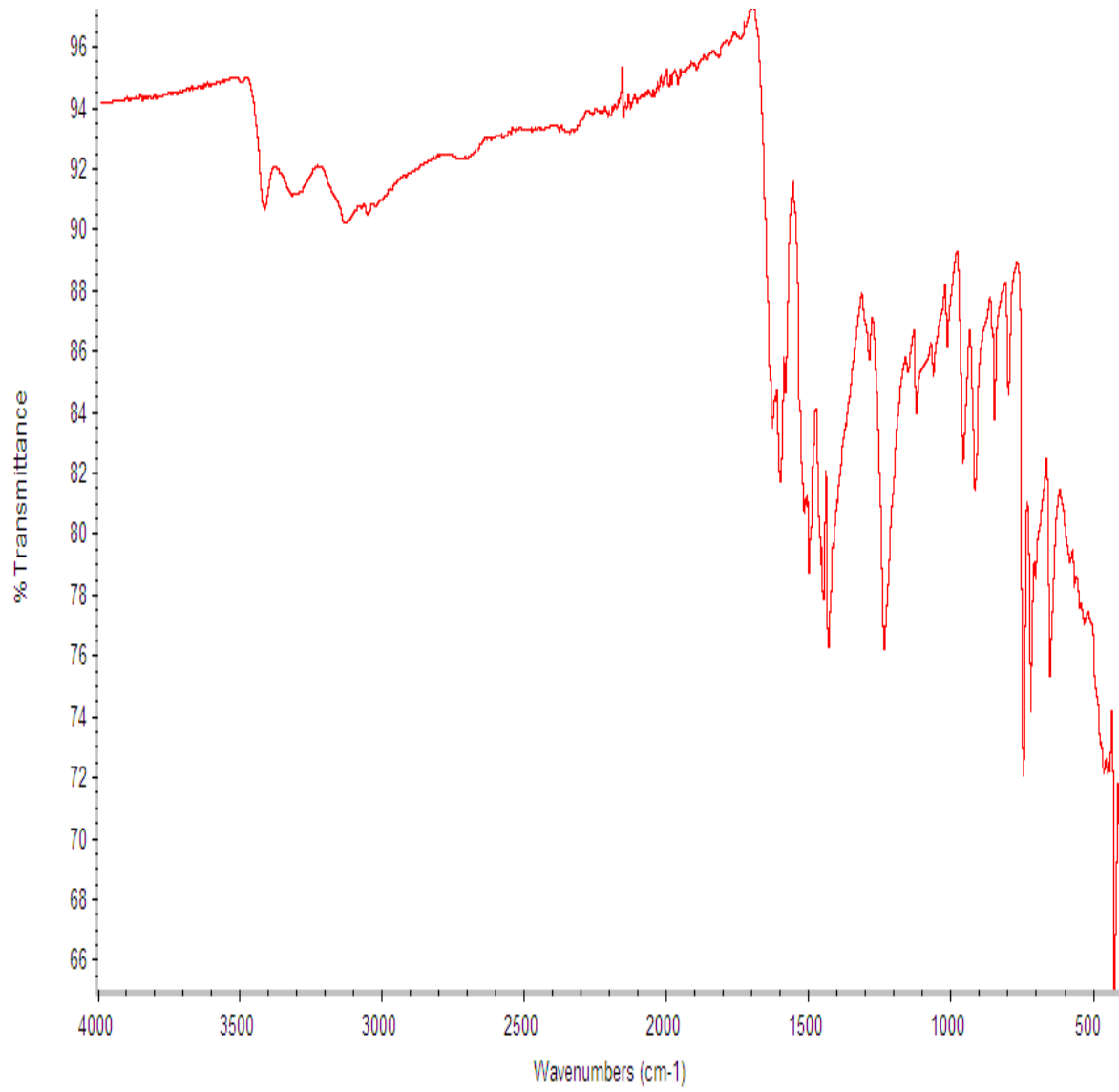
EK-7. 4L nolu ligandın IR spektrumu



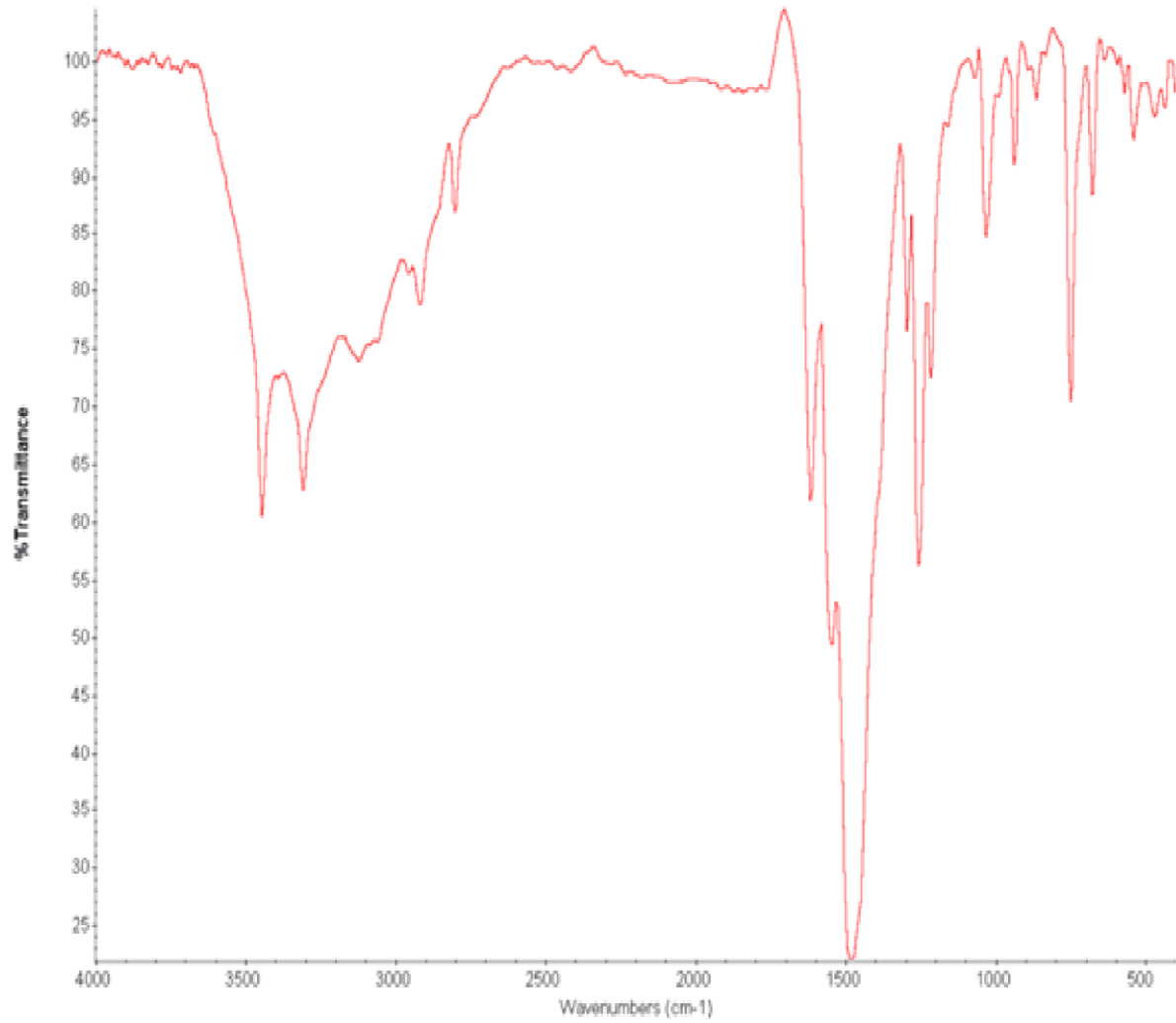
EK-8. 4 nolu kompleksin IR spektrumu



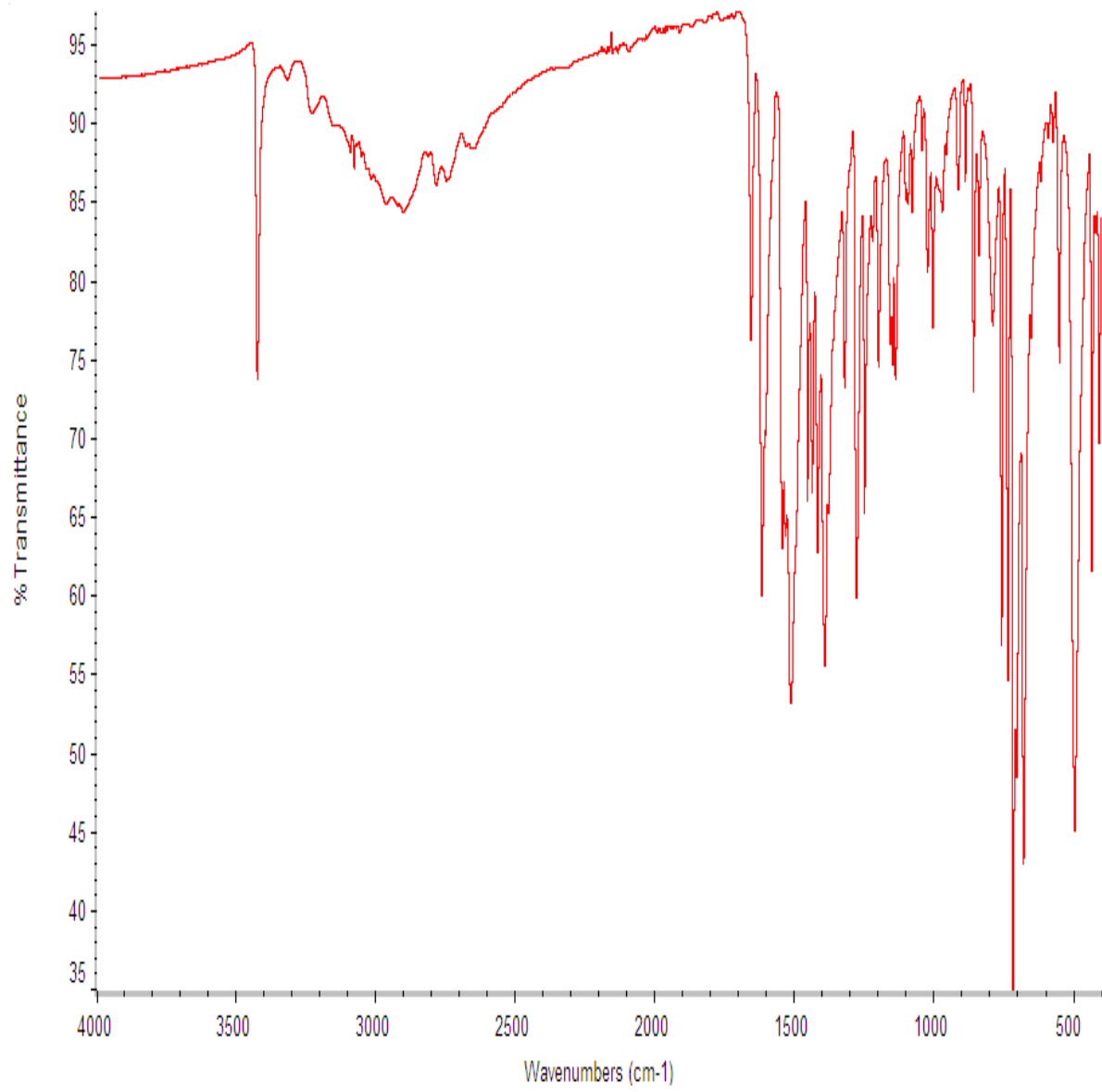
EK-9. 5L nolu ligandın IR spektrumu



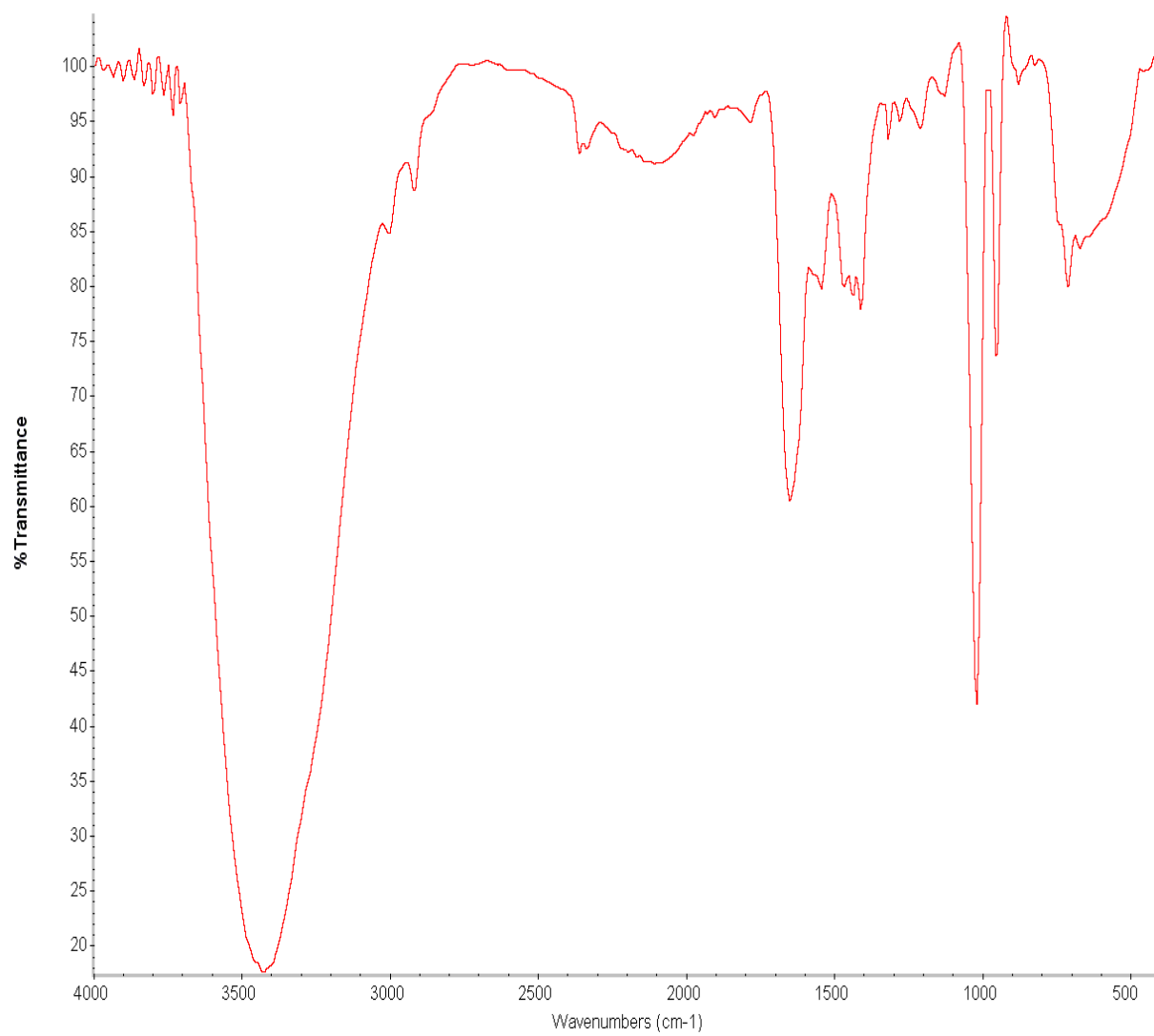
EK-10. 5 nolu kompleksin IR spektrumu



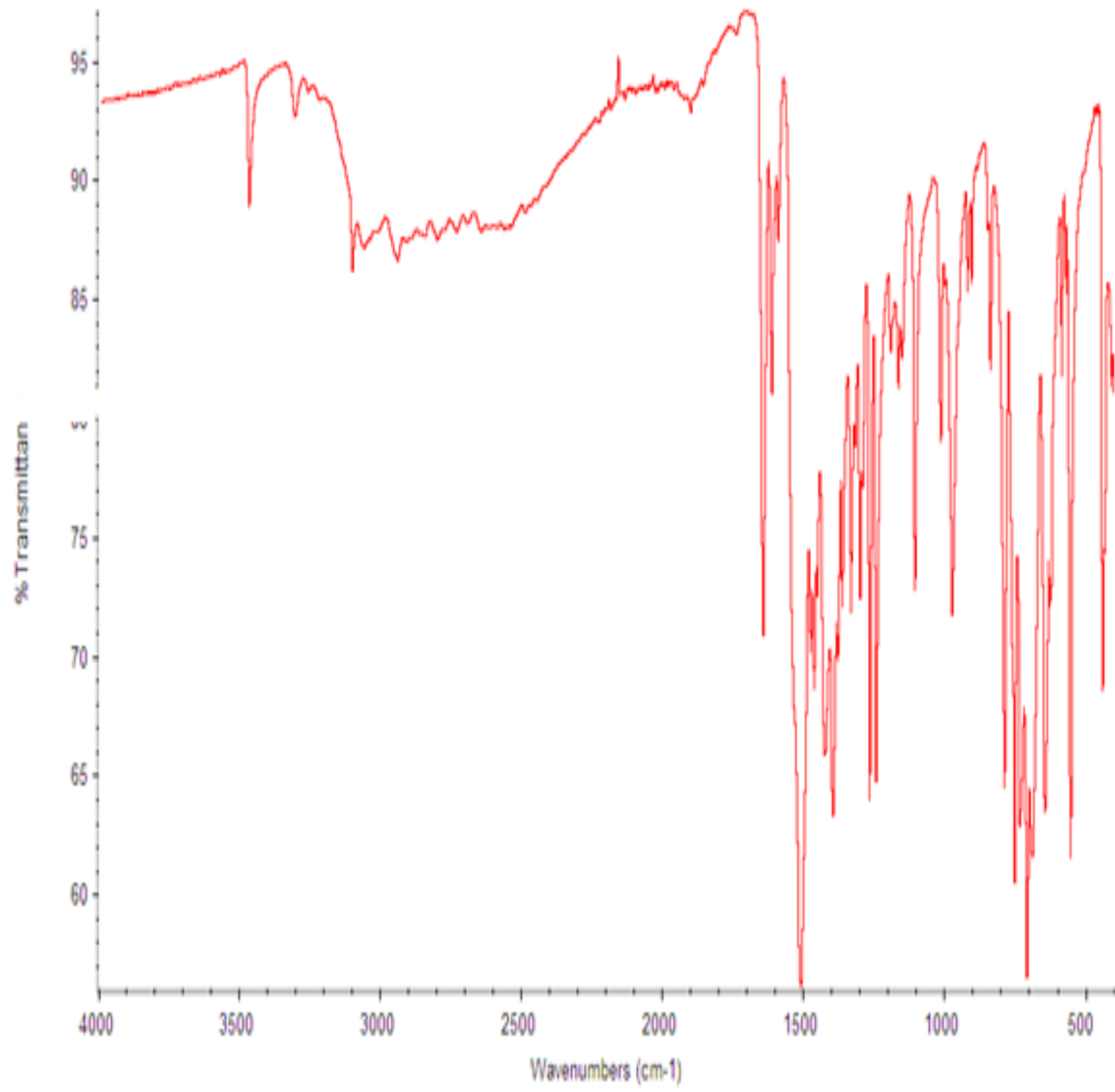
EK-11. 6L nolu ligandın IR spektrumu



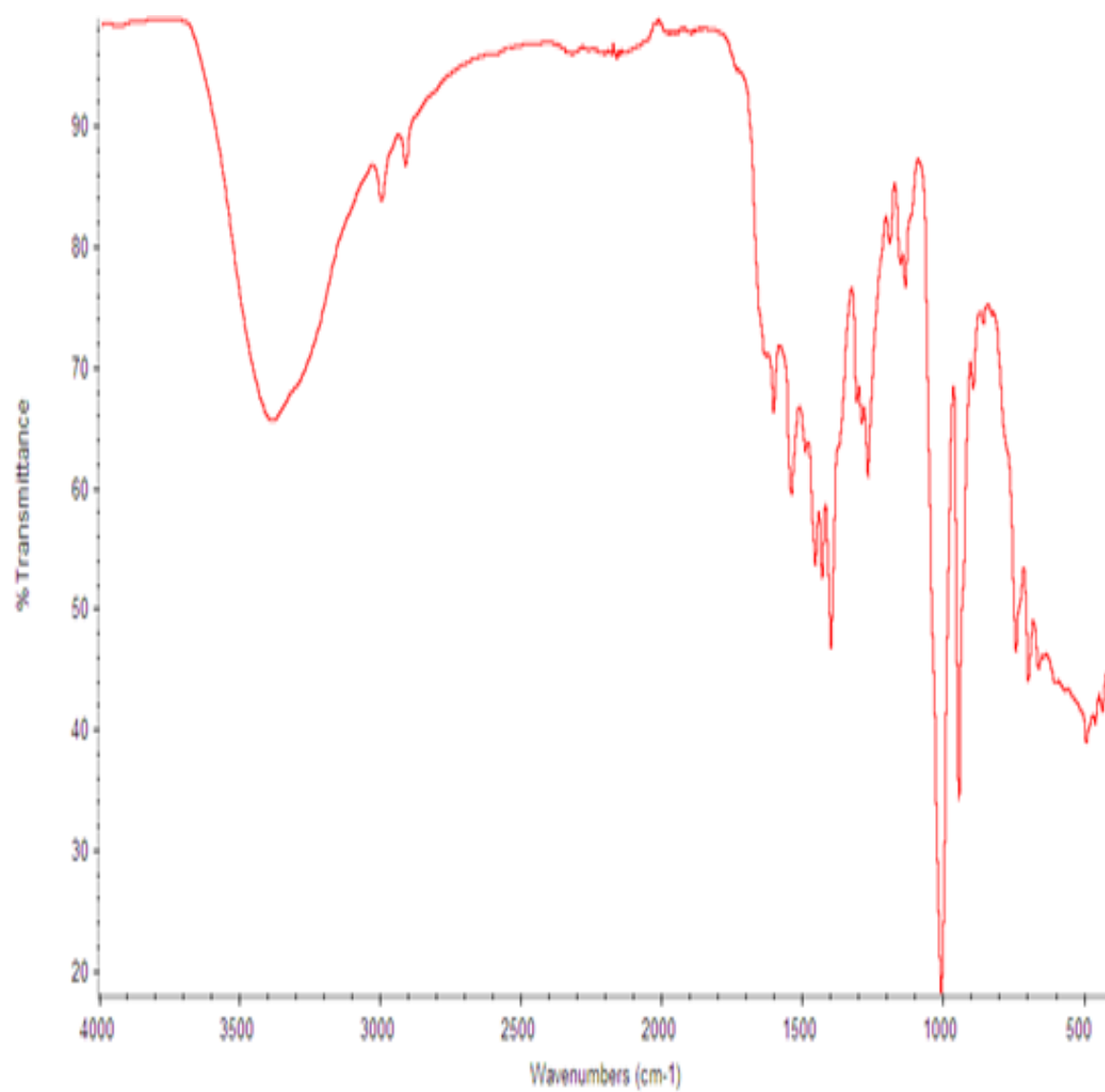
EK-12. 6 nolu kompleksin IR spektrumu



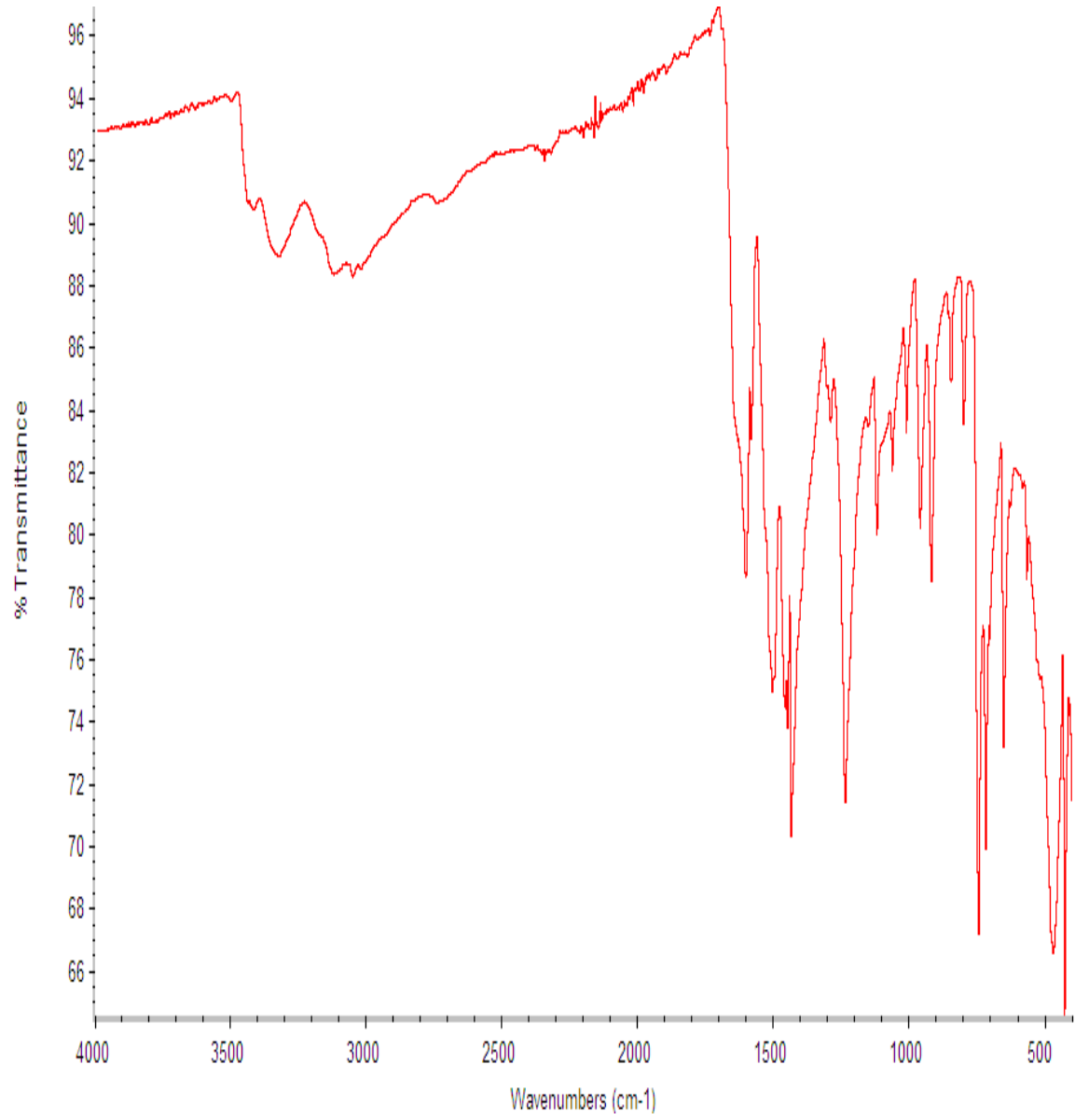
EK-13. 7L nolu ligandın IR spektrumu



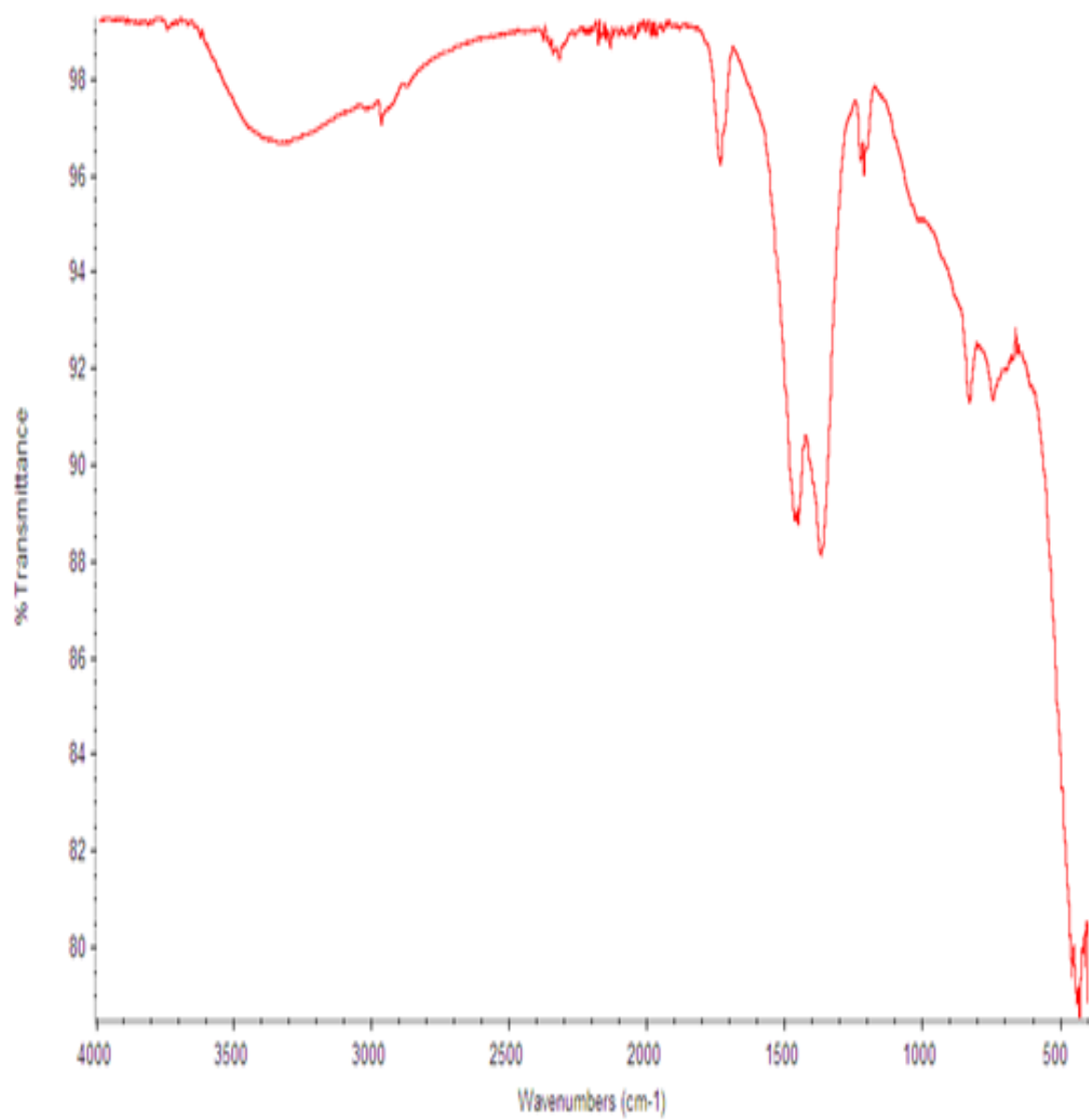
EK-14. 7 nolu kompleksin IR spektrumu



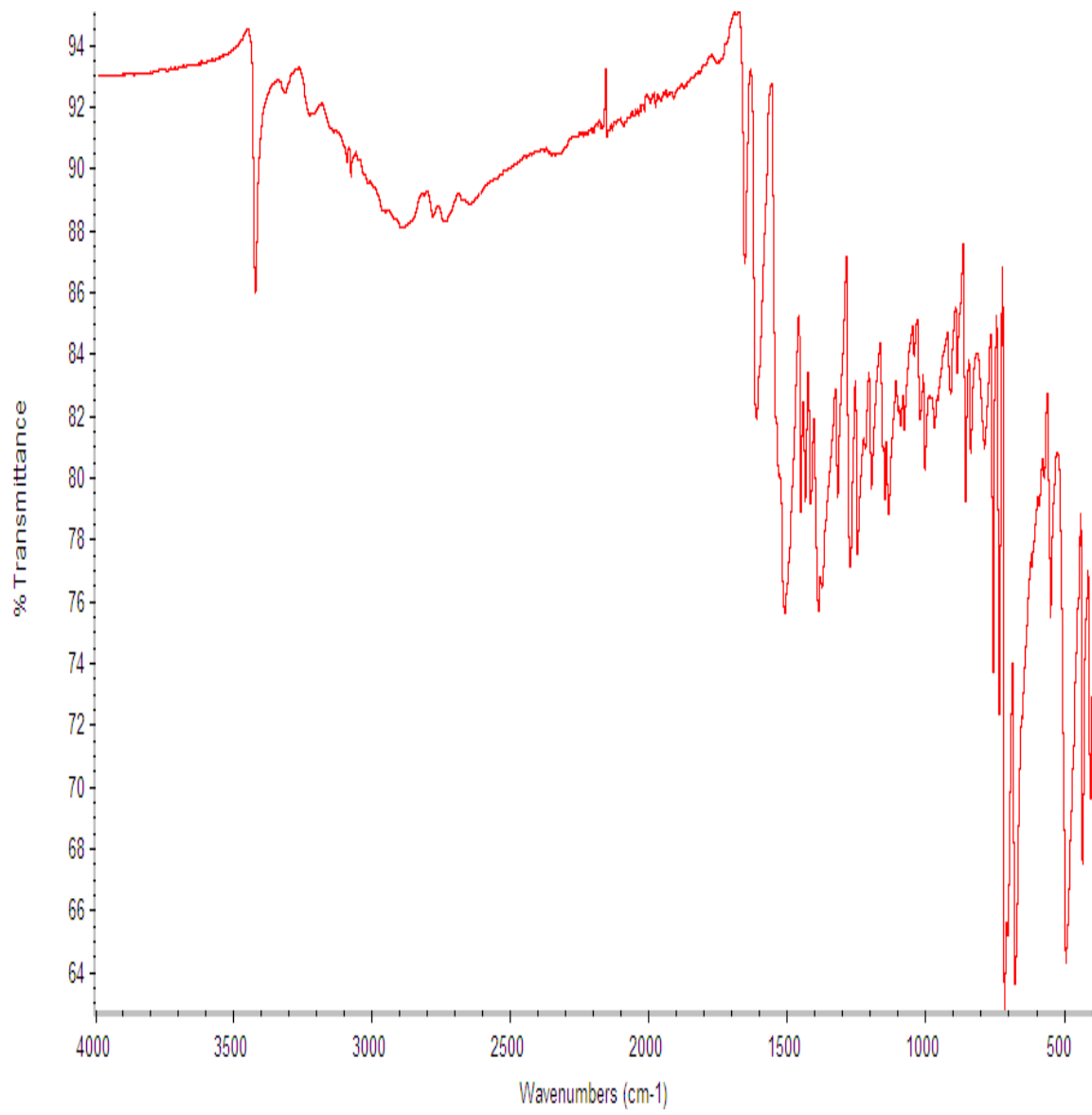
EK-15. 8L nolu ligandın IR spektrumu



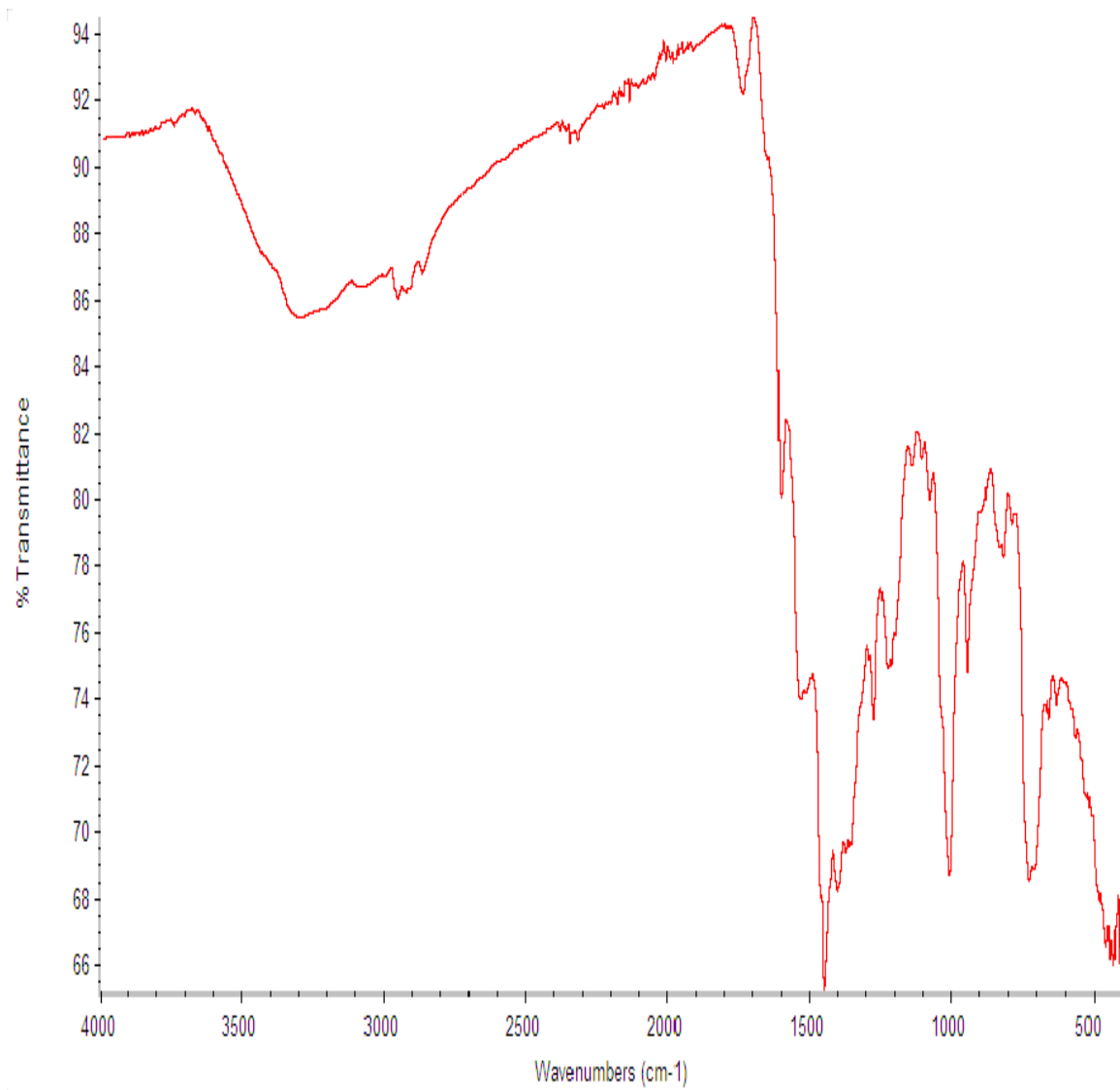
EK-16. 8 nolu kompleksin IR spektrumu



EK-17. 9L nolu ligandın IR spektrumu



EK-18. 9 nolu kompleksin IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : VENEDİK, Kübra Begüm
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 12.01.1991Yenimahalle/ANKARA
Medeni hali : Bekar
Cep Telefon : 0 (554) 6537858
e-posta : begumvenedik@hotmail.com

**Eğitim**

Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya Bölümü	2015
Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya Bölümü	2009
Lise	Yahya Kemal Beyatlı Lisesi	2006

İş Deneyimi

-

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİ GELECEKTİR...