



**TETRAZOL İÇEREN YENİ Ni(II) VE Pt(II) KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ VE DNA İLE ETKİLEŞİMİNİN İNCELENMESİ**

Merve ULULAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2021

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.

Merve ULULAR

05/11/2021

TETRAZOL İÇEREN YENİ Ni(II) VE Pt(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE DNA İLE ETKİLEŞİMİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Merve ULULAR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2021

ÖZET

Bu tez kapsamında 5-aminotetrazol ile 5-bromosalisilaldehit ve 3,5-dibromosalisilaldehitin kondenzasyonu sonucunda iki yeni Schiff bazı ve bunların Ni(II) ve Pt(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin elementel analiz, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis-GB spektrumları, termal analiz(TGA), molar iletkenlik yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Ni(II) komplekslerinin oktahedral, Pt(II) komplekslerinin ise karadüzlem geometrik yapıda olduğu tespit edilmiştir. Tüm ligand ve komplekslerin Calf Thymus DNA ile etkileşimleri elektron absorpsiyon spektroskopisiyle araştırılarak bağlanma sabitleri belirlenmiştir. DNA'ya bağlanma sabiti, (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazında $K_b=2,15 \times 10^5$ ile en büyük değere sahip olduğu belirlenmiştir. Kompleksler içerisinde oktahedral yapıdaki [Pt(5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin bağlanma sabiti $2,58 \times 10^5$ olarak belirlenmiştir.

Bilim Kodu : 20103
Anahtar Kelimeler : Schiff bazı, metal kompleksi, DNA
Sayfa Adedi : 73
Danışman : Prof. Dr. Nurşen SARI

SYNTHESIS OF NEW Ni(II) AND Pt(II) COMPLEXES INCLUDING TETRAZOLE
AND INVESTIGATION OF THEIR INTERACTION WITH DNA

(M. Sc. Thesis)

Merve ULULAR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2021

ABSTRACT

In the scope of this thesis, two new Schiff bases and Ni(II) and Pt(II) which are complexes of them were synthesized as a result of condensation of 5-aminotetrazole with 5-bromosalicylaldehyde and 3,5-dibromosalicylaldehyde. Synthesized Schiff base and elemental analysis of metal complexes $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, UV-Vis-GB spectrums were revealed by using thermal analysis and molar conductivity methods. It was detected as Ni(II) complexes have octahedral structure on the other hand Pt(II) complexes have square planar geometrical structure. Interaction of all ligands and complexes with Calf Thymus DNA were investigated by using electron absorption spectroscopy and bonding constants were detected. DNA bonding constant, in the base of (5-Br-Sal-Tet) Schiff, has been detected as the highest value as $K_b=2,15 \times 10^5$. Among the complexes, the bonding constant of the octahedral [Pt(5-Br-Sal-Tet)] complex has been determined as $2,58 \times 10^5$.

Science Code : 20103
Key Words : Schiff base, metal complex, DNA
Page Number : 73
Supervisor : Prof. Dr. Nurşen SARI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları aşmamda benden desteğini, yardımını ve bilgilerini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Nurşen SARI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Sayın Elvan HASANOĞLU ÖZKAN'a ve Yüksek Kimya Mühendisi Fatma HAN'a teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, benim bu günlere gelmem de büyük emekleri olan sevgili annem Gülay ULULAR, babam Ömer ULULAR, kardeşlerim Hatice ÖNCÜL ve Yağmur Tuana ULULAR'a en içten sevgilerimi sunarım.

Tezime katkı sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne (05/2018-17) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Schiff bazları Tanımı ve Kullanım Alanları.....	3
2.2. Tetrazollerin Genel Yapısı	11
2.2.1. Tetrazollerin özellikleri	11
2.3. Tetrazollerin Metal İyonları ve Tuzlar ile Reaksiyonları.....	14
2.4. Tetrazol ve Koordinasyon Bileşikleri	18
2.5. Tetrazol Türevleri ve Patlayıcılar.....	20
2.6. DNA Yapısı ve Özellikleri.....	22
2.6.1. DNA'nın metal kompleksleri ile etkileşim türleri.....	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Kullanılan Cihazlar	29
3.2. Kimyasal Maddeler	30
4. DENEYSEL YÖNTEM.....	31
4.1. Schiff Bazlarının Sentezi.....	31
4.1.1. Genel yöntem.....	31
4.2. Ni(II) komplekslerinin sentezi	32

	Sayfa
4.2.1. Genel yöntem.....	32
4.3. Pt(II) komplekslerinin sentezi	33
4.3.1. Genel yöntem.....	33
5. SONUÇLAR.....	37
5.1. Schiff Bazları.....	37
5.1.1. Element Analizi	37
5.1.2. İletkenlik ölçümleri.....	37
5.1.3. FT-IR Analiz Sonuçları	37
5.1.4. UV Spektrumları.....	39
5.1.5. ¹ H-NMR Spektrumları	40
5.1.6. ¹³ C NMR Spektrumlar	42
5.2. Ni(II) ve Pt(II) Merkezli Kompleksler	44
5.2.1. Element analiz sonuçları.....	44
5.2.2. Manyetik moment ve UV-GB spektrum sonuçları.....	45
5.2.3. İletkenlik Ölçümleri.....	47
5.2.4. FT-IR Analiz Sonuçları	47
5.2.5. ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları	51
5.2.6. TGA.....	53
5.2.7. DNA bağlanma çalışması	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	71
EK-1. Bilimsel Ulusal Kongrede Basılan Bildiri	72
ÖZGEÇMİŞ	73

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Ligandların ve bunlara karşılık gelen komplekslerin antioksidan aktiviteleri.....	4
Çizelge 3.1. Kimyasal listesi.....	30
Çizelge 4.1. Schiff bazı ve komplekslerin açık yapılarının gösterimi	36
Çizelge 5.1. Schiff bazlarının element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	37
Çizelge 5.2. Sentezlenen Schiff bazları ve bazı referanslar için ölçülen iletkenlik değerleri	37
Çizelge 5.3. Schiff bazlarının belirgin IR frekansları (cm^{-1}) ve elektronik spektrum verileri (nm).....	39
Çizelge 5.4. Schiff bazların ^1H -NMR spektrumları.....	40
Çizelge 5.5. Schiff bazlarının ^{13}C -NMR spektrumları.....	42
Çizelge 5.6. Ni(II) ve Pt(II) komplekslerinin element analiz sonuçları ve erime noktaları.....	45
Çizelge 5.7. Ni(II) kompleksleri için manyetik moment(μ_{eff}) ve UV-GB Spektrum değerleri(λ_{max}).....	45
Çizelge 5.8. Sentezlenen Ni(II) komplekslerinin ve iletkenlik ölçüm değerleri.....	47
Çizelge 5.9. Komplekslerin belirgin IR frekansları (cm^{-1}) ve elektronik spektrum verileri (nm).....	48
Çizelge 5.10. Kompleksleri için ısı değerlendirme sonuçları.....	53
Çizelge 5.11. Ligant / Kompleks + CT-DNA etkileşimine ait bağlanma sabiti parametreleri (K_b ve absorbanstaki değişim).....	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Schiff bazları HNLH, HNSM kodlu ligandlar ve Sn(II) Kompleksi.....	5
Şekil 2.2. N-(metil-2-benzimidazolmetiliden)-2-hidroksianalin ligantı ve onun Cu(II) Kompleksleri (I. Kompleks Mononükleer, II. Kompleks Binükleer) .	6
Şekil 2.3. Fosfor merkezli ligant ve onun metal (M) iyonu kompleksleri.....	7
Şekil 2.4. H ₂ LL kodlu Schiff bazı ve onun metal kompleksleri	7
Şekil 2.5. p-metoksialdehitten hazırlanan Schiff bazı ve onun metal kompleksi	8
Şekil 2.6. Tiyosemikarbazon türevli Schiff bazının Ru(II) kompleksi	8
Şekil 2.7. Naftaldehitten hazırlanan HL ¹ ve HL ² Schiff bazları	9
Şekil 2.8. Metil ve flor Sübstitüentli Schiff bazlarının Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri ...	9
Şekil 2.9. Mononükleer Rutenyum (III)- Schiff Bazı Kompleksleri	10
Şekil 2.10. 2- [(4-(1-((4-bromofenil) imino)etil)fenil)imino]metil fenol-Schiff bazı.....	11
Şekil 2.11. pK _a ’da benzerlik gösteren karboksilik asit ve tetrazol molekülü	12
Şekil 2.12. İnhibisyon ve inhibitör olarak kullanılan tetrazoller	13
Şekil 2.13. Dinükleer Zn(II) Kompleksi	15
Şekil 2.14. N,N-bis(1H-tetrazol-5-il)-amin monohidrat ligandının çeşitli Cu(II) tuzları ile tepkimeleri	15
Şekil 2.15. Uranyum (VI) Kompleksinin geometrik yapısı.....	16
Şekil 2.16. N1 ve N2 sübstitüentlerin gösterildiği tetrazol halkası.....	16
Şekil 2.17. Tetrazol-Fe(II) kompleksinin genel görüntüsü.....	17
Şekil 2.18. 1-(pirid-2-il)-1H-tetrazol molekülünün sentezi	18
Şekil 2.19. Fe(III) ve etilenbis(salisilimin) (salen) reaksiyonu.....	19
Şekil 2.20. Fe(III)-salph kompleksi	19
Şekil 2.21. [1,5- α]pirimidin ligandı ve Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) ile kompleksi.....	20
Şekil 2.22. Monotetrazol için oluşum entalpileri.....	21
Şekil 2.23. Metal merkezli komplekslerin sentezi	22

Şekil	Sayfa
Şekil 2.24. DNA sarmal (heliks) yapısının aydınlatılması, pürin ve pirimidin bazları	23
Şekil 2.25. Sisplatin, karboplatin ve okzaliplatin molekül yapıları	24
Şekil 2.26. Etidyum Bromür molekül yapısı	25
Şekil 2.27. DNA'nın büyük oluklarına giren metil yeşili molekül yapısı	26
Şekil 4.1. N-5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol-5-imino] sentez rotası.....	31
Şekil 4.2. N-3,5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol-5-imino] sentez rotası.....	32
Şekil 4.3. Template göre hazırlanan Ni(II) kompleksinin süzmeden önceki görüntüsü.....	33
Şekil 4.4. [3,5-Br-Sal-Tet] ligandı ile Nikel(II) klorür hekzahidrat tepkimesinin oluşumuna ait görüntü.....	33
Şekil 4.5. [5-Br-Sal-Tet] ligandı ile potasyum tetrakloroplatin(II) oluşumuna ait görüntü.....	34
Şekil 4.6. [3,5-Br-Sal-Tet] ligandı ile potasyum tetrakloroplatin(II) tepkimesinin oluşumuna ait görüntü.....	35
Şekil 5.1. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait FT-IR spektrumu	38
Şekil 5.2. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait FT-IR spektrumu	38
Şekil 5.3. (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) ligantlarına ait UV Spektrumları	39
Şekil 5.4. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.5. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.6. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 5.7. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 5.8. Komplekslerin ön görülen geometrik yapıları.....	44
Şekil 5. 9. Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂ .2H ₂ O ve [Pt(5-Br-Sal-Tet)H ₂ O].ClH ₂ O komplekslerinin UV Spektrumları	46
Şekil 5.10. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet) Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O ve [Pt(3,5-Br-Sal-Tet) H ₂ O]. ClH ₂ O komplekslerinin UV Spektrumları.....	47
Şekil 5.11. [Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O kompleksine ait FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.12. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O kompleksine ait FT-IR spektrumu	49

Şekil	Sayfa
Şekil 5.13. [Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl].H ₂ O kompleksine ait FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.14. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O kompleksine ait FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.15. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O kompleksine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	52
Şekil 5.16. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O kompleksine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	52
Şekil 5.17. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O kompleksine ait TGA spektrumu	54
Şekil 5.18. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O kompleksine ait TGA spektrumu.....	54
Şekil 5.19. (5-Br-Sal-Tet) ligandının artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği	55
Şekil 5.20. [Ni(5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği	56
Şekil 5.21. [Pt(5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği	56
Şekil 5.22. (3,5-Br-Sal-Tet) ligandının artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği	57
Şekil 5.23. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)] sentezi kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği.....	57
Şekil 5.24. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

pK_a

Asit iyonlaşma sabiti

pK_b

Baz iyonlaşma sabiti

ΔH

Entalpi değişimi

Kısaltmalar

Açıklamalar

AMJM

Beyin kanser hücreleri

CT-DNA

Calf thymus DNA (buzağı timüsü)

DNA

Deoksiribo nükleik asit

DPPH

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

IC₅₀

50% inhibisyon değeri

MCF-7

Meme kanser hücreleri

TK-10

Böbrek kanser hücreleri

UACC-62

Melanoma kanser hücreleri

1. GİRİŞ

Birincil amin ile aldehit veya ketonların katılma-ayrılma tepkimesi sonucu Schiff bazları elde edilmektedir. Alman asıllı kimyager olan Hugo Schiff bu bileşikleri ilk defa 1864 yılında önermiştir ve genellikle $R_1R_2C=NR_3$ formülü ile tanımlanırken ayrıca $R_1CH=NR_2$ formülü ile de tanımlanmaktadır. Schiff bazlarının bilim dünyasında yaygın olması sonucunda birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır [1].

Schiff bazlarının yapısında N atomu olması, kompleks oluşum reaksiyonlarını hızlandırmıştır. Schiff bazları, koordinasyon bileşiğinin oluşumunda metal iyonuna bir veya daha fazla elektron çifti verebilmektedir [2]. Farklı özelliklerde elde edilebilen Schiff bazlarının antifungal, analjezik, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, antitümör ve antitüberküloz etkileri vardır [3]. Schiff bazlarının Cu(II) ve Gd(II) komplekslerinin MR görüntülenmesinde kullanıldığı bilinmektedir [4]. Schiff bazlarının korozyon önleyici olması da diğer bir kullanım alanı oluşturmaktadır [5].

Tetrazoller, bir karbon atomu ile dört azot atomundan oluşan ve iki doymamışlık içeren heterosiklik bileşiklerdir [6]. Bladin tarafından 1885 yılında siyonejen ve fenilhidrazinin kondenzasyon ürünü olan disiyanofenilhidrazinin incelenmesi sırasında bulunmuştur [7]. Tetrazol halkası kararlı bir yapıya sahiptir. Tetrazol halkasının π elektron sistemi ve N atomu üzerinde elektron çiftinin olması, bu heteroatomların çeşitli elektrofilik maddelerle etkileşim içerisinde olmasına sebep olur [8].

Tetrazol molekülü düzlemsel olup toplam altı elektrona sahip aromatik bir bileşiktir [9]. Tetrazol molekülünün pH'ı karboksilik asit molekülünün pH'na yakındır ($pK_a=4,76$). Karboksilik asit gruplarından daha kararlı olan tetrazoller yeni geliştirilen ilaçlarda tercih edilmektedir. N-sübstitüe olmamış tetrazoller, son yıllarda ilaç sektöründe oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır [10]. Tetrazol tıbbi kimya, patlayıcı endüstrisi ve malzeme biliminde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapısında tetrazol bileşiği içeren tetrasen ateşleme bileşiği olarak patlayıcı endüstrisinde kullanılmaktadır [11].

Bu çalışmada, önce 5-aminotetrazol ile 5-bromosalisilaldehit ve 3,5-dibromosalisilaldehit'lerden sırasıyla (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) kodlu Schiff bazları katılma-ayrılma tepkimeleri sonucunda sentezlenmiştir. Schiff bazlarının yapıları FTIR, 1H -

NMR, ^{13}C -NMR UV-GB spektrumları ve element analizleri ile aydınlatılmıştır. Daha sonra Schiff bazlarının Ni(II) ve Pt(II) kompleksleri kalıp metoduna göre sentezlenmiş olup yapıları FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-GB spektrumları, ısı analiz (DTA ve TGA), magnetik duyarlılık ölçümleri ve element analizleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi ile DNA bağlanma çalışması yapılmış olup Vant Hoff eşitliği ile DNA bağlanma sabitleri belirlenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff bazları Tanımı ve Kullanım Alanları

Schiff bazları, fonksiyonel olarak “Azometin” içeren bir bileşik sınıfıdır. Schiff bazında karbon-azot çift bağ ($>C=N-$) içeren yapıdaki, azota aril veya alkil grubu bağlıdır. Schiff bazları, birincil aminler ile ketonların veya aldehitlerin katılma-ayrılma tepkimesi sonucu oluşan ürünlerdir. Bir katılma-ayrılma tepkimesine bağlı olan Schiff bazlarının kararlılığı, amin ve aldehitlerin aromatik özelliğine bağlıdır [12-13].

Schiff bazları bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olduğundan antifungal, analjezik, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, antitümör, kardiyovasküler, antitüberküloz ve lokal ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Kaynaklara bakıldığında Schiff bazlarının biyolojik aktivitelerinin aromatik halkadaki süstitüentlerin etkili olduğu görülmektedir. Son yıllarda, Schiff bazlarının metal komplekslerinin katalitik ve biyolojik etkinlikleri üzerine araştırmalar yaygınlaştırmıştır. Schiff bazlarını oluşturan ligandların çeşitliliği sayesinde farklı geometride ve yükseltgenme basamağına sahip metal atomları ile kompleksleri elde edilmiştir. Yapıdaki imin azotu ve diğer donör atom aracılığıyla metal iyonları ile koordine kovalent bağ oluşturmaktadır. Schiff bazları aldehit ve birincil aminler arasındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda kolayca oluşabilen önemli ligantlardır. Genellikle azot ve oksijen donör atomlarını içerir, ancak bazen oksijen atomunun yerine kükürt veya selenyumun bulunduğu yapılarda mevcuttur. Molekülde bulunan donör atomların sayısına bağlı olarak tek dişli, iki dişli, üç dişli veya dört dişli ligant olabilirler [13].

Antioksidan bileşikler radikalik yapıları ortamdan uzaklaştırma kapasitesine sahiptir. Antioksidanlar, kolayca oksitlenen maddelerin (substratlar) oksidasyonunu geciktirmede veya engellemede önemli bir rol oynamaktadır ayrıca bu bileşikler canlı vücudunda yer alan serbest radikal moleküllerin zararlı etkisini ortadan kaldırarak metabolizmaya zarar vermesini önlemektedirler [14-16]. Bu nedenle, antioksidan çalışmaları son yıllarda önemli ölçüde artmıştır [17]. Günümüzde sentetik antioksidanlar daha ucuz ve etkili olması nedeniyle doğal antioksidanlara kıyasla yaygın olarak kullanılmaktadır [18]. Etkili antioksidan gösteren Schiff bazı ve metal kompleksleri ile ilgili araştırmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

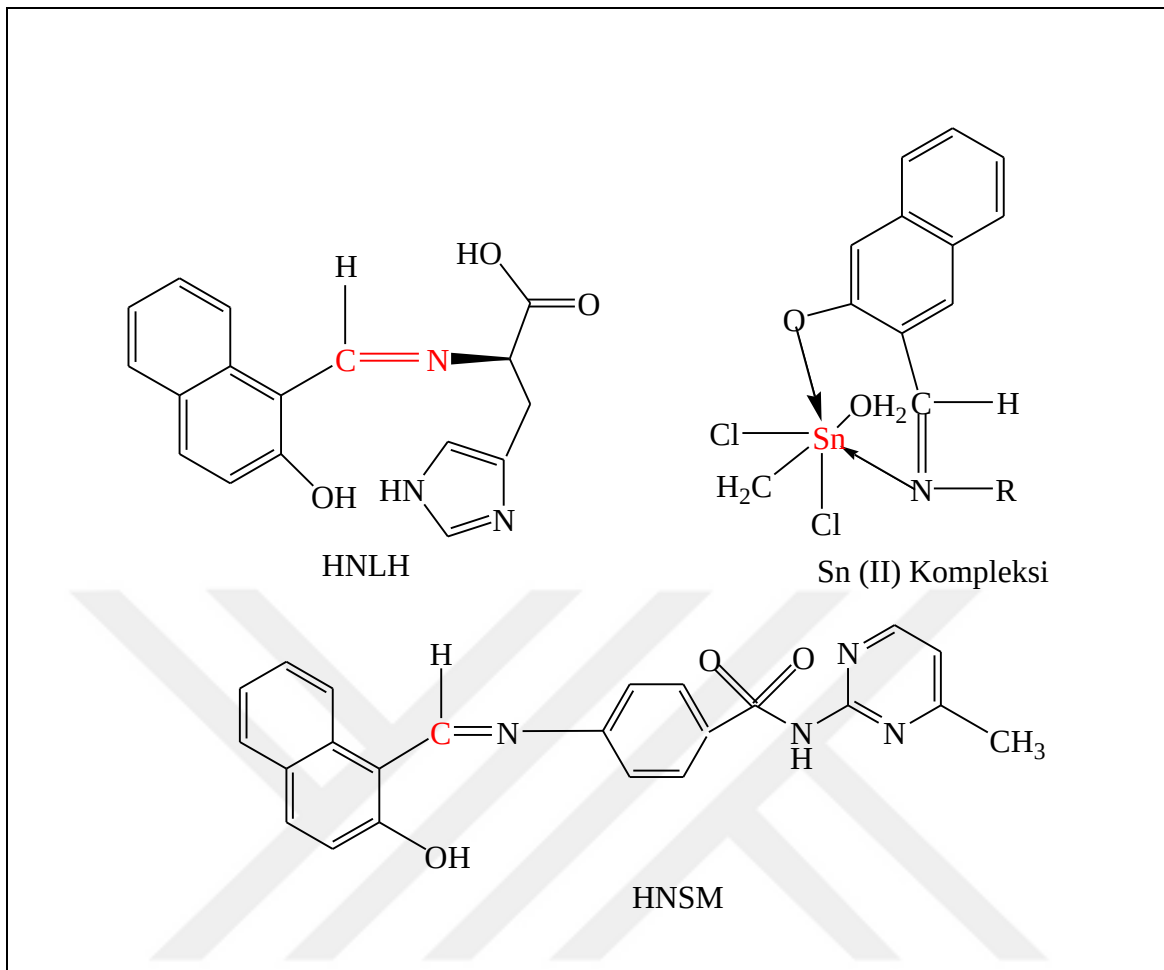
Kitosan ve sübstitüe grupları içeren salisil aldehit ile katılma-ayrılma tepkimesi sonucunda bir dizi Schiff bazı (CSB) sentezlenmiştir [19]. Araştırmacılar sentezlenen kitosan destekli Schiff bazlarının serbest radikal süpürme kapasitesini araştırmışlardır. Bileşiklerin antioksidan kapasiteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) bileşiğini kullanarak belirlemişlerdir [20].

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) bileşiği kullanarak antioksidan aktivite ölçümünde genellikle spektrofotometrik yöntemi tercih edilir ve bu teste kısaca DPPH testi denir. DPPH testi hem uygulanabilirliği kolay ve hem de ekonomik olmasından dolayı tercih edilmektedir. Ayrıca DPPH testinin önemli bir avantajı hem lipofilik hem hidrofilik yapıdaki antioksidanları belirleyebilmesidir [20].

Neelofar ve ark. 2-hidroksi-1-naftaldehitin hem L-histidin (HNLH) hem de sülfametazin (HNSM) ile kondenzasyon tepkimesi sonucunda 2 farklı Schiff bazı sentezlemişlerdir. Ayrıca HNLH ve HNSM kodlu ligandlar ile Sn(II) komplekslerini elde etmişlerdir (Şekil 2.1.). Ligandların ve kalay(II) komplekslerinin antioksidan potansiyelini ölçmek için 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemi kullanılmıştır. Ligant HNSM ve onun kompleksinin, HNLH ve kompleksine kıyasla daha yüksek IC₅₀ değerine sahip olduğu görülmüştür. DPPH konsantrasyonunu %50 azaltılması için gerekli olan antioksidan miktarı, IC₅₀ parametresi ile tanımlanır. IC₅₀ değeri ne kadar küçük olursa antioksidan seviyesi o kadar yüksektir. Ligandların ve komplekslerinin IC₅₀ değeri Çizelge 2.1.'de verilmiştir [21].

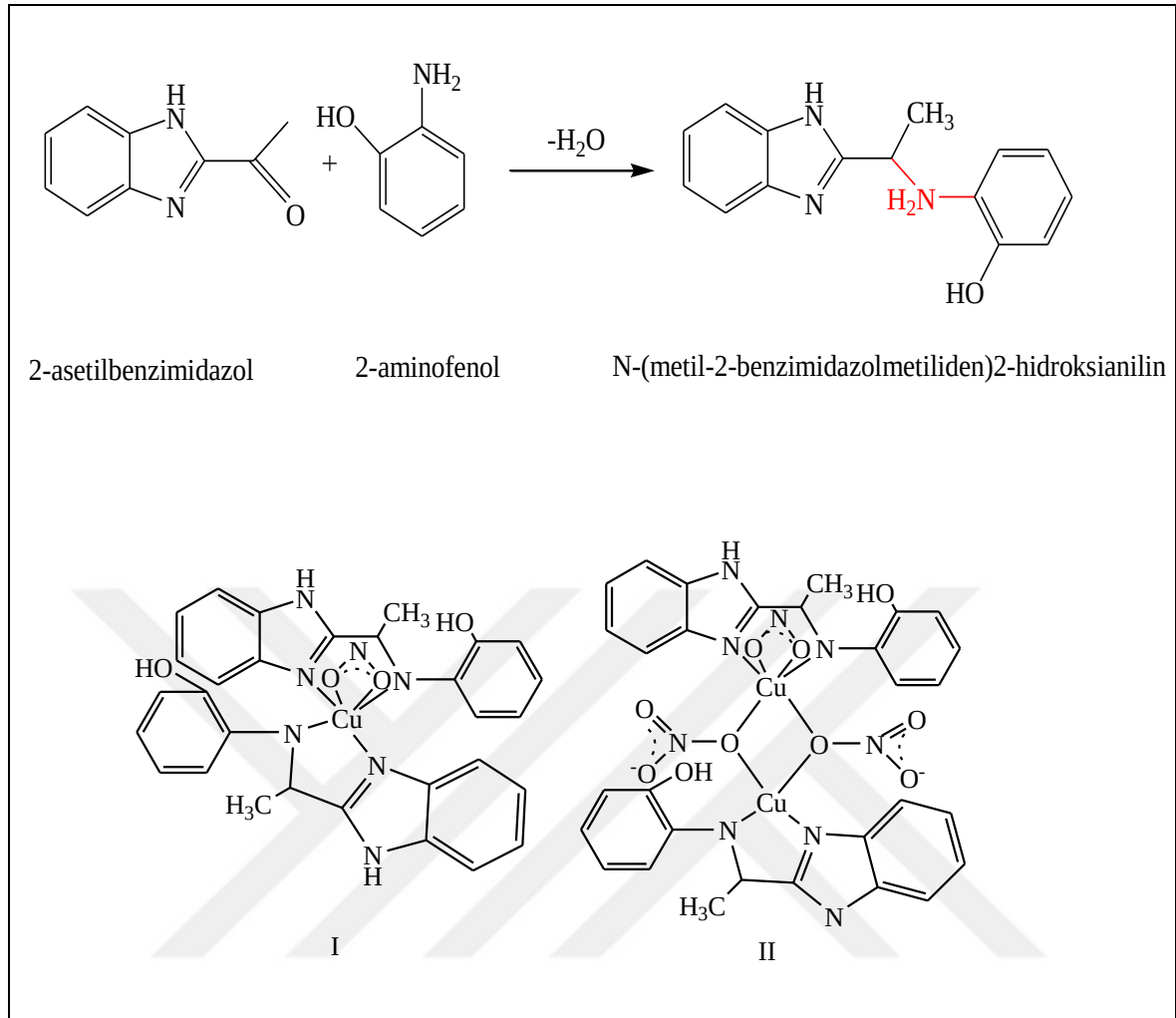
Çizelge 2.1. Ligandların ve bunlara karşılık gelen komplekslerin antioksidan aktiviteleri

Bileşik	IC ₅₀ Değeri (ppm)	Sonuç
HNLH	1405,97	Antioksidan
[Sn(HNLH)Cl ₂ (H ₂ O)]	2031,04	Antioksidan
HNSM	118,87	Antioksidan
[Sn(HNSM)Cl ₂ (H ₂ O)]	361,16	Antioksidan



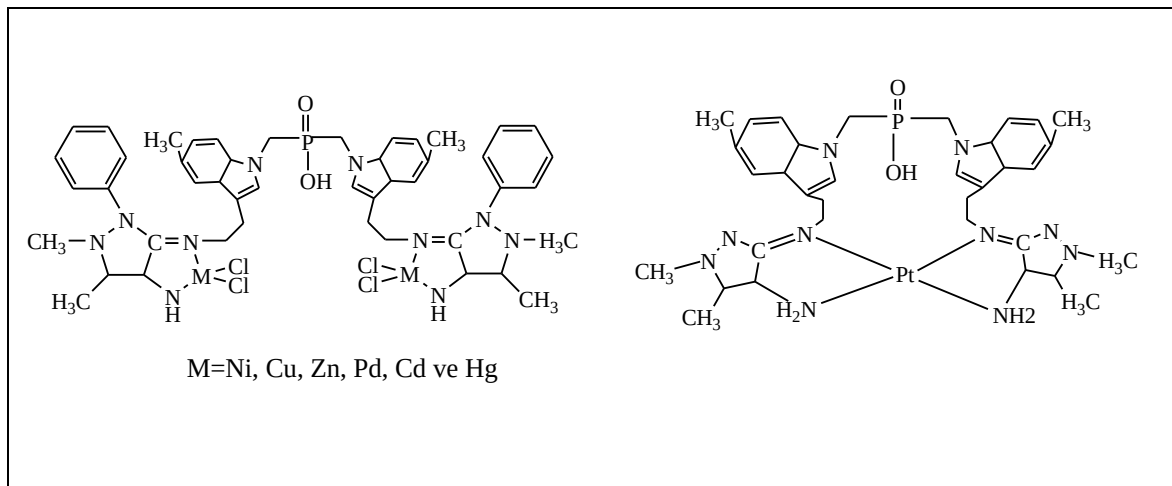
Şekil 2.1. Schiff bazları HNLH, HNSM kodlu ligandlar ve Sn(II) Kompleksi

Hu ve ark. 2-asetilbenzimidazol ve 2-aminofenol giriş maddeleri kullanarak yeni bir Schiff bazı sentezlemişlerdir. Bu Schiff bazı N-(metil-2-benzimidazolmetiliden)-2-hidroksianalin (L) olup, $[\text{CuL}_2\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (I) ve $[\text{CuLNO}_3]_2 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (II) (Şekil 2.2.) bakır(II) komplekslerini elde etmişlerdir. Oluşan komplekslerin karakterizasyonu için FT-IR ve ^1H -NMR spektroskopisi teknikleri ile elemental analiz ve X-ışını kırınım tekniği kullanılmıştır. İlk Cu(II) kompleksi mononükleer iken, ikinci Cu(II) kompleksinin binükleer olduğunu kanıtlamışlardır. Araştırmacılar komplekslerin ve ligandların antioksidan aktivitesini belirlemişlerdir. Araştırmacılar Cu(II) komplekslerin Schiff bazına kıyasla daha iyi antioksidanlar olduğunu bulmuşlardır [22].



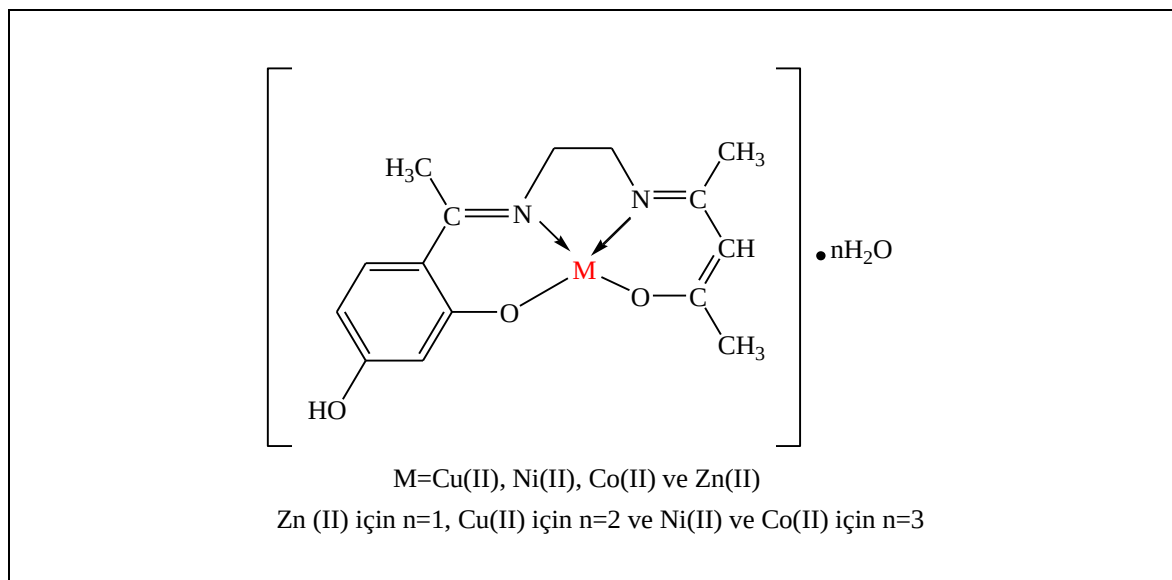
Şekil 2.2. N-(metil-2-benzimidazolmetiliden)-2-hidroksianalin ligantı ve onun Cu(II) Kompleksleri (I. Kompleks Mononükleer, II. Kompleks Binükleer)

Al Zoubi ve ark. ise fosfor merkezli ligand (L) ve onların geçiş metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu kompleksler, $[(VO)_2L(SO_4)_2]$, $[Ni_2LCl_4]$, $[Co_2LCl_4]$, $[Cu_2LCl_4]$, $[Zn_2LCl_4]$, $[Cd_2LCl_4]$, $[Hg_2LCl_4]$, $[Pd_2LCl_4]$, ve $[PtLCl]Cl_2$ kapalı formül ile tanımlanmıştır [(Şekil 2.3.)]. Kütle spektrometresi, FT-IR spektrometresi, UV-GB spektrometresi, 1H -NMR spektrometresi ve ^{13}C -NMR spektroskopileri ile karakterize etmişlerdir. Komplekslerin antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi için DPPH yöntemi uygulanmıştır, araştırmada bu yöntemde gallik asit referans olarak kullanılmıştır. Araştırmanın sonucunda, fosfor merkezli ligantın Ni(II) ve Co(II) ile oluşturduğu bileşiklerinin antioksidan aktiviteyi artırdığı, Pt(IV) ve Pd(II) komplekslerinin ise azalttığı tespit edilmiştir [23].



Şekil 2.3. Fosfor merkezli ligant ve onun metal (M) iyonu kompleksleri

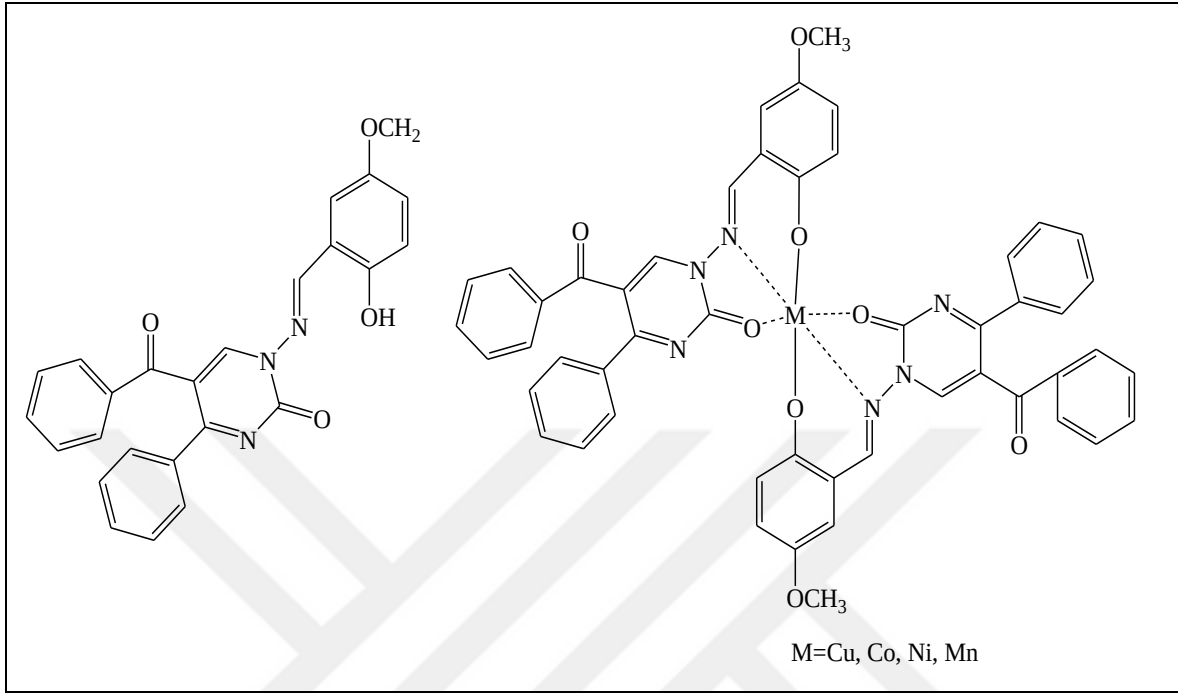
Co(II), Ni(II), Zn(II) ve Cu(II) metalleri ile Schiff bazı olan (4E)-4-[(2-{(E)-[1-(2,4-dihidroksifenil) etiliden]amino}etil) imino] pentan-2(H₂LL) ligandıyla olan reaksiyonu sonucunda elde edilen kompleksler Şekil 2.4.'te verilmiştir. H₂LL kodlu ligandların karakterizasyonundan sonra DPPH ve ABTS tekniklerini kullanılarak antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir. Çalışılan kompleksler içinde Cu(II) kompleksinin en iyi antioksidan olduğunu ortaya koymuştur [24].



Şekil 2.4. H₂LL kodlu Schiff bazı ve onun metal kompleksleri

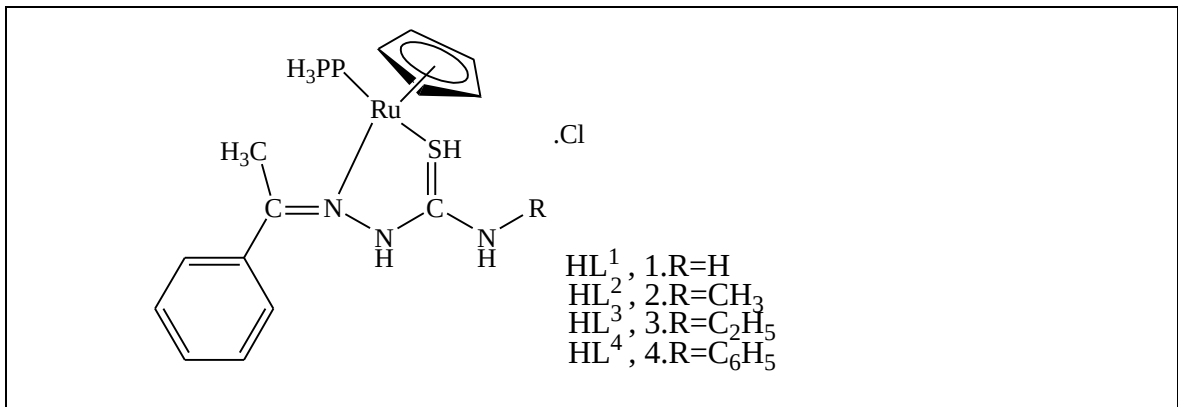
Soğukömeroğulları ve ark. Co(II), Cu(II), Ni(II) ve Mn (II) metalleri ile Şekil 2.5.'te verilen Schiff bazı ve komplekslerini sentezlemişlerdir. Gram negatif ve Gram pozitif bakteri ve mantarlara karşı mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal özellikleri değerlendirilmiştir.

Ayrıca serbest radikal süpürme aktivitesindeki artış sırası $\text{Co(II)} > \text{Cu(II)} > \text{Ni(II)} > \text{Mn(II)}$ olarak bulunmuştur [25].



Şekil 2.5. p-metoksialdehitten hazırlanan Schiff bazı ve onun metal kompleksi

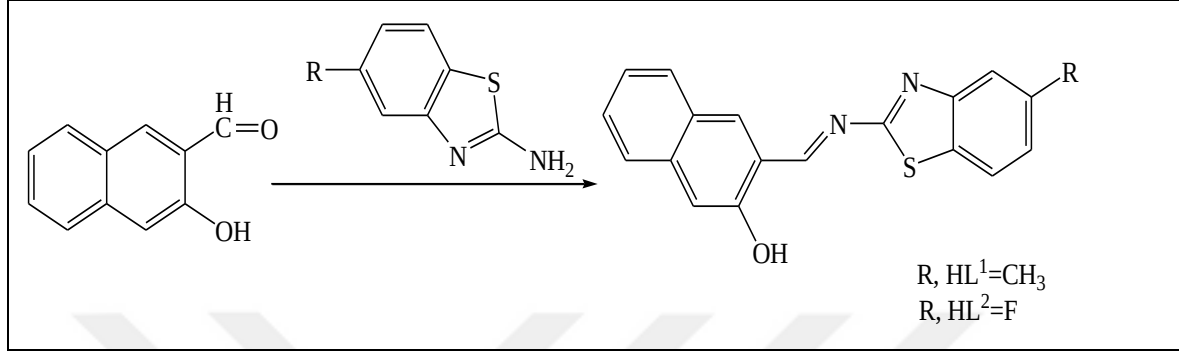
Devagi ve ark. tiyosemikarbazon türevlerini kullanarak dört farklı Schiff bazı sentezlemiş ve bunların komplekslerini oluşturmuşlardır. *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek olan kompleks R grubunda $-\text{C}_2\text{H}_5$ bileşiği takılı olan Schiff bazı olmuştur [26].



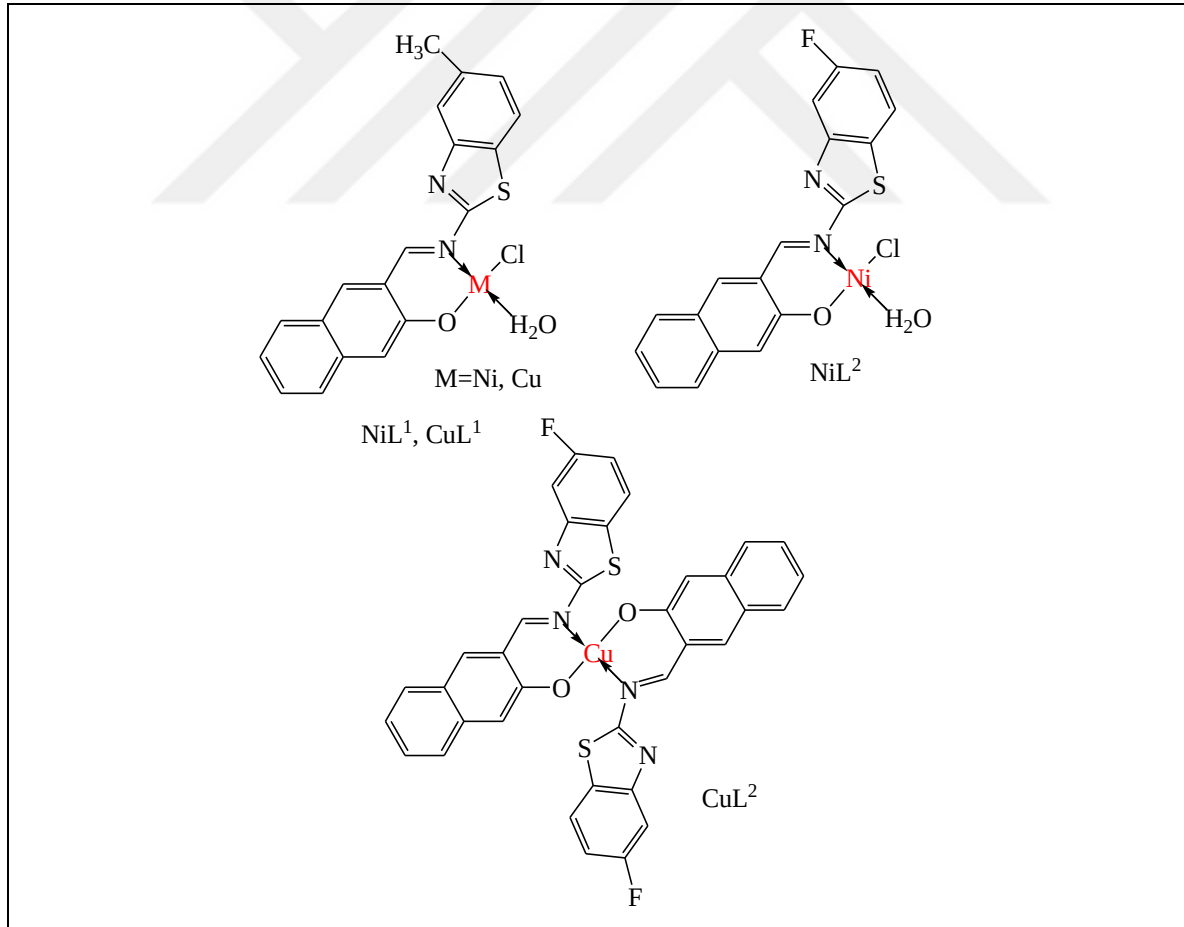
Şekil 2.6. Tiyosemikarbazon türevli Schiff bazının Ru(II) kompleksi

Benzotiazolden faydalınarak yeni iki farklı Schiff bazı sentezleyen araştırmacılar (Şekil 2.7.), Cu(II) ve Ni(II) iyonlarının HL^1 ve HL^2 Schiff bazları ile $[\text{CuL}_1\text{ClH}_2\text{O}]$, $[\text{NiL}_1\text{ClH}_2\text{O}]$,

[Cu(L₂)₂] ve [NiL₂ClH₂O] genel bir formüle sahip yeni kompleksler sentezlemiştir. İki dişli ligandların dört koordinasyonlu geometriye sahip yapıya komplekslerin, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerine karşı antibakteriyel ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir [27].

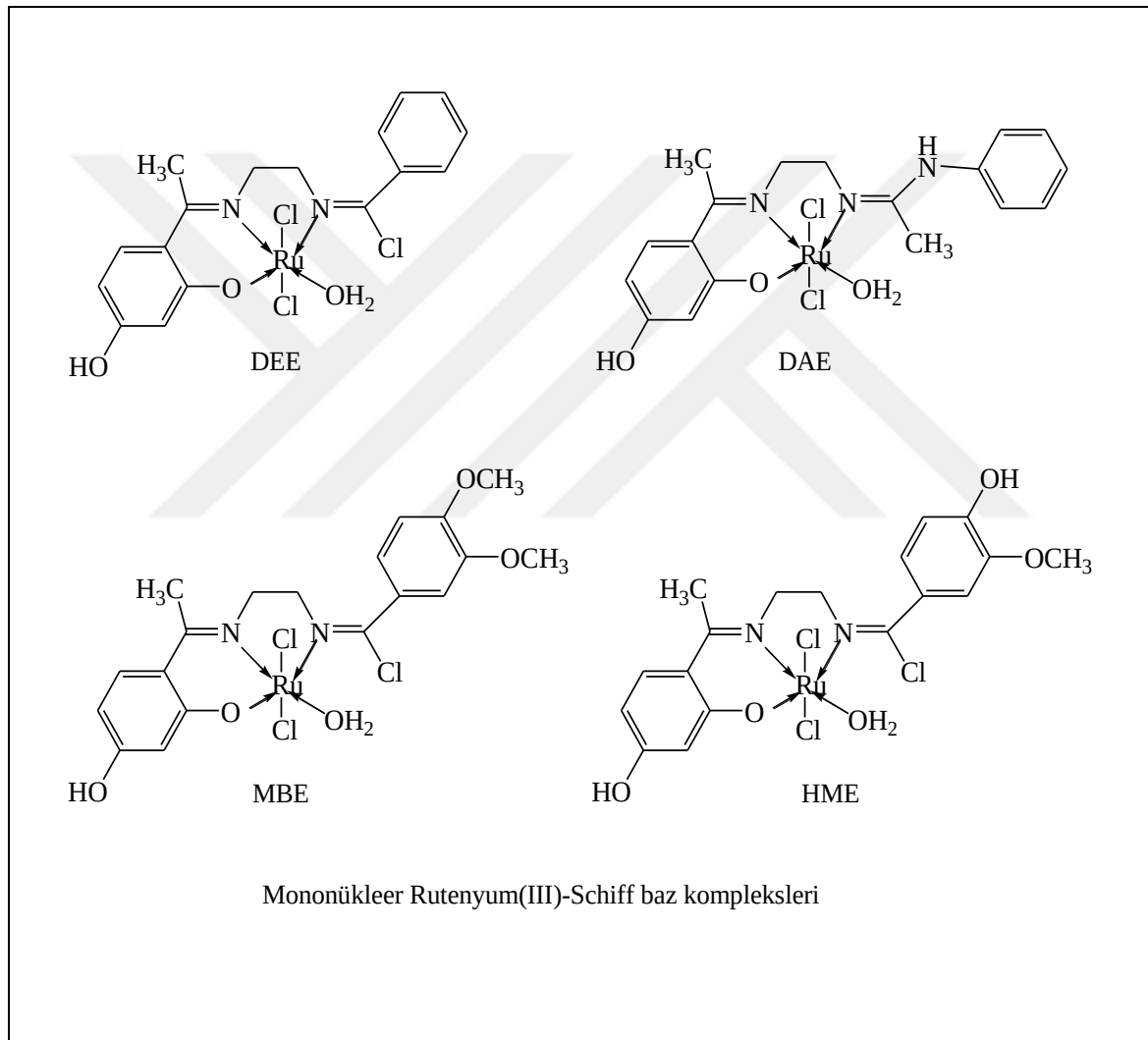


Şekil 2.7. Naftaldehitten hazırlanan HL¹ ve HL² Schiff bazları



Şekil 2.8. Metil ve flor Sübstitüentli Schiff bazlarının Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri

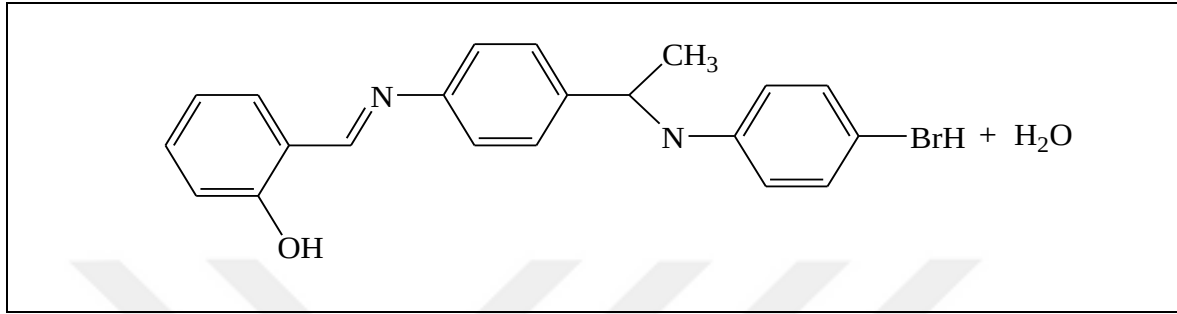
Üç dişli Schiff bazının, rutenyum komplekslerini sentezleyerek karakterize eden araştırmacılar (Şekil 2.9.) bu bileşiklerin antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Rutenyum komplekslerinin meme kanseri hücreleri (MCF-7), böbrek kanseri hücreleri (TK-10) ve melanoma kanser hücrelerine (UACC-62) karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Antikanser özelliği en yüksek olan $[Ru(DAE)Cl_2(H_2O)]$ kompleksidir. DEE ligant kompleksinin daha yüksek antioksidan ve daha yüksek radikal süpürme kapasitesine sahip olduğu bulunmuştur [28].



Şekil 2.9. Mononükleer Rutenyum (III)- Schiff Bazı Kompleksleri

Para-aminoasetofenon, salisilaldehit ve para-bromoanilin'in reaksiyonu sonucunda $Cu(II)$, $Cr(III)$, $Cd(II)$, $Zn(II)$ ve $VO(II)$ metalleri ile bir Schiff bazı olan 2- [(4-(1-((4-bromofenil) imino)etil)fenil)imino)metil] fenol ile kompleksler sentezlenmiştir (Şekil 2.10.). Ligantların karakterizasyon çalışmaları için FT-IR, UV-GB, alevli atomik absorpsiyon, molar iletkenlik

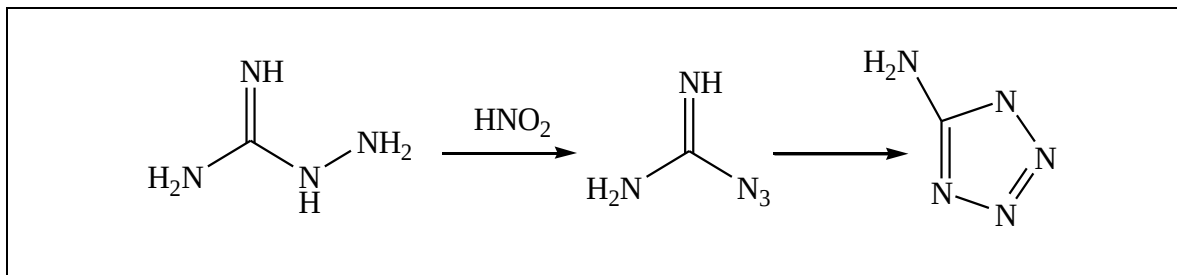
ve elementel analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Elektrolitik olmayan tüm komplekslerin oktahedral geometride olduğu ön görülmüştür. Yapılan çalışmalarda komplekslerin, kanser hücreleri (MCF-7), beyin kanseri hücreleri(AMJM), rahim ağzı kanseri hücreleri (HeLa) ve yumurtalık kanser hücreleri (SKOV-3)'e karşı antikanser özelliklere sahip olduğu bulunmuştur [29].



Şekil 2.10. 2- [(4-(1-((4-bromofenil) imino)etil)fenil)imino]metil fenol-Schiff bazı

2.2. Tetrazollerin Genel Yapısı

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş beş üyeli organik heterosiklik bileşiklerdir [11]. Siyanojen ve fenilhidrazinin reaksiyonu sonucu, kondenzasyon ürünü olan disiyanofenilhidrazin bileşiğinin incelenmesi sırasında J.A. Bladin tarafından 1885 yılında sentezlenmiştir. Aminogüadin ve Nitröz asidin reaksiyonu sonucunda aminotetrazol elde edildiği ifade edilmiştir [7,30-31].

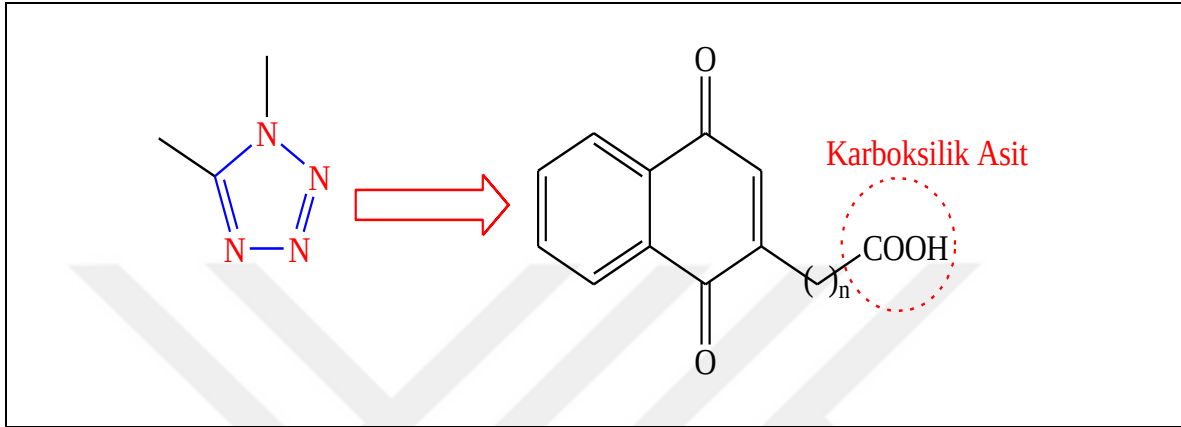


Şekil 2.11. Aminotetrazol'ün sentezi

2.2.1. Tetrazollerin özellikleri

Tetrazollerin kararlı bir yapı olarak gösterilmesinde 5-siyano-2-feniltetrazol'ün asidik, bazik, yükseltgen ve indirgen maddelere karşı tetrazole parçalanması sırasında gösterdiği direnç temel alınmıştır [32]. Tetrazol halkasının rezonans enerjisi 230-260 kJ/mol olup diğer

heterohalkalardan daha yüksektir. Tetrazol molekülü düzlemsel olup toplam altı elektrona sahip aromatik bir bileşiktir [32]. Tetrazol molekülü zayıf asidik özellik gösterir ve asitliği karboksilik asit molekülüne yakındır ($pK_a=4,76$). Tetrazollerin asitliği 5-monosüstitüe konumundaki elektron verici veya alıcı gruba göre değişir, tetrazolün asitliği 5-konumundaki elektron çekici grup varlığında artar, elektron verici grup olduğunda ise azalır.



Şekil 2.12. pK_a ’da benzerlik gösteren karboksilik asit ve tetrazol molekülü

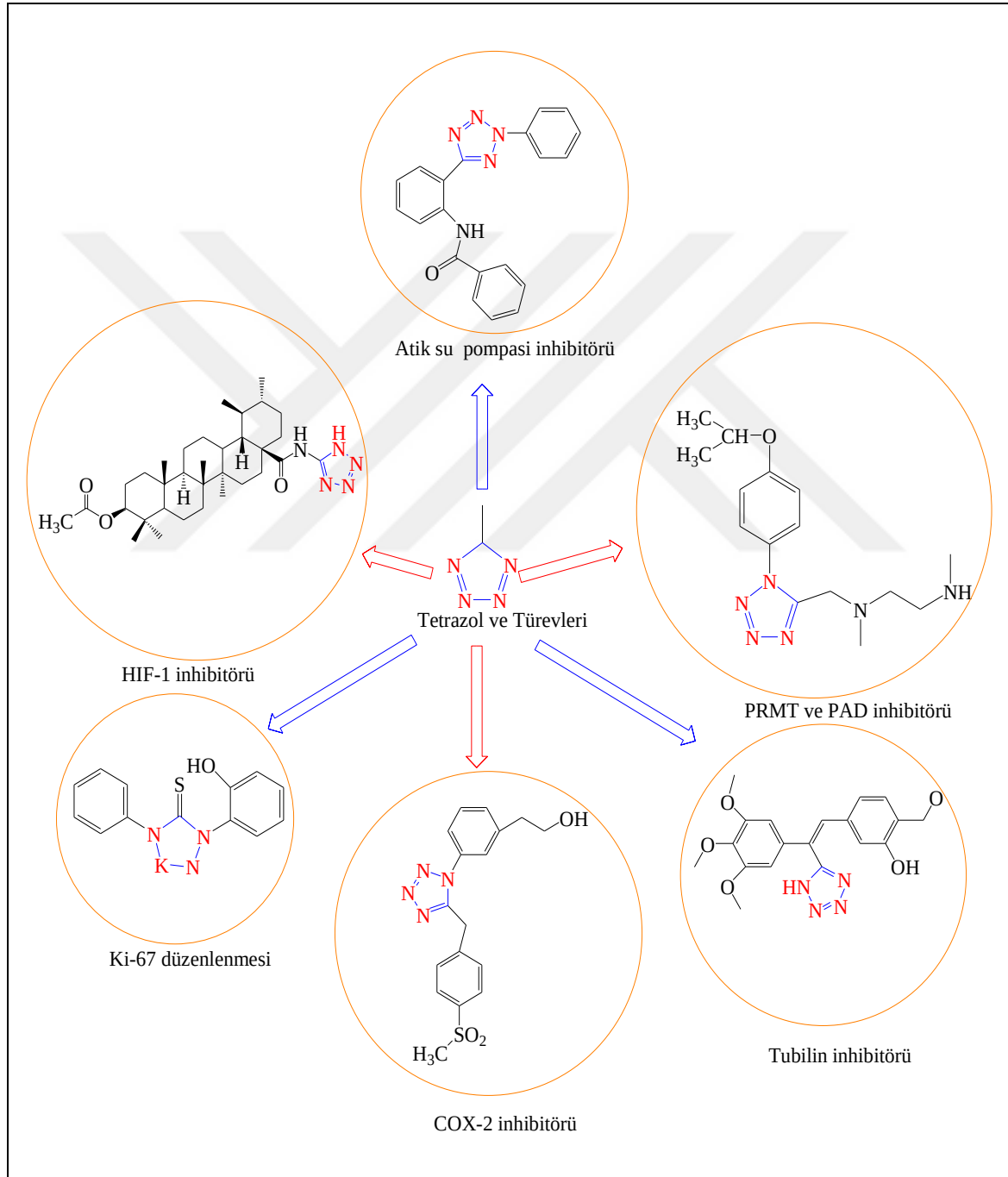
Tetrazol molekülü karakteristik kokusu olan sarı renkli bir katıdır. Tetrazoller, karboksilik asit gruplarından daha kararlı oldukları için yeni geliştirilen ilaçlarda tetrazol grupları tercih edilmektedir. N-süstitüe olmamış tetrazoller, son yıllarda ilaç sektöründe oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Alkil, sikloalkil, aril, amino ve amit grubu içeren 1,5-disüstitüe tetrazol türleri uyarıcı ve yatıştırıcı, bazı 5-monosüstitüe tetrazoller ise ağrı kesici ve sakinleştirici olarak kullanılmaktadır [33].

Dünyadaki ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır. Genel anlamda kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla ortaya çıkan kötü huylu urlardır. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar [33,34].

Heterosiklik bileşikler, kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Metabolizmada bulunan DNA, RNA, vitaminler gibi biyolojik moleküller, yapılarında heterosiklik halkalarını içerir ve bu da heterosiklik bileşikleri tıbbi alanda önem kazanmasına neden olur. Yapılarında heterosiklik halkasına sahip indoller, benzotiyazol, kamptotesin, benzimidazol gibi bileşikler, antikanser ilaçlar kategorisinde bulunmaktadır. Aynı şekilde, heterosiklik halka içeren tetrazol, son yıllarda çok sayıda çalışmada yer

almıştır. Tetrazol ve türevleri antihipertansiyon, antimantar, antitüberküloz, antisıtma, antidiyabetik, antikanser özelliklerine sahiptir [35].

Tetrazol tabanlı ilaçların antikanser üzerine olan mekanizmaları; PRMT, COX-2, tubulin polimerizasyonu, dışa atım pompası, HIF-1 α dayandırılarak açıklanır [36].



Şekil 2.13. İnhibisyon ve inhibitör olarak kullanılan tetrazoller

Şekil 2.12.'de tetrazol içeren bileşiklerin hangi mekanizmada etkin olduğuna dair bilgi özet halinde toplu olarak gösterilmiştir. Şekil 2.12.'de özetlenen bilgiler kısaca aşağıda açıklanmıştır.

Protein arginin metiltransferaz kısaca PRMT [37], sinyal iletimi, transkripsiyon regülasyonu, RNA metabolizması ve DNA hasar/onarım mekanizmalarında rol almaktadır [38,39].

Şekil 2.12'de gösterilen ve tetrazol yapısına benzer molekül içeren Ki-67, hücresel proliferasyon için belirteç olarak kullanılan bir proteindir. Hücrelerin çoğalma özelliğini tanımlar [40].

COX-2 ekspresyonu, tümör büyümesinde önemli rol oynayarak enzim aktivitesini artırmaktadır [41].

Aynı şekilde gösterilen mikrotübüller/tubulin, hücre bölünmesi, hareketlilik, organel taşınması, sinyal iletiminin ana-tenansı gibi hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar [42]. Tübilin inhibitörü, hücre döngüsünü durdurduğu için anti-kanser ajanları için çekici bir hedef olmaktadır [43].

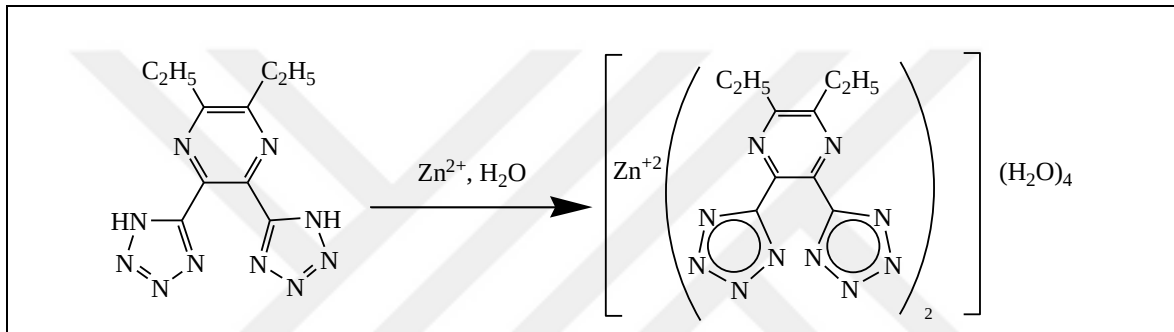
Kanserdeki yüksek hücre sayısı, O₂ alımının artmasına neden olur ve hipoksiye (O₂ azalması) yol açar. Tetrazol içeren HIF-1 ise, hipoksi koşullarında O₂ kullanılabilirliğini artıran proteinleri üreten genlerin transkripsiyonunu aktive eder [44,45].

2.3. Tetrazollerin Metal İyonları ve Tuzlar ile Reaksiyonları

Tetrazollerin, metal iyonları ve tuzlarla reaksiyonu yarım yüzyıldır bilinmektedir. Tetrazol içeren koordinasyon komplekslerinin kullanıldığı en önemli alanlardan biri tıbbi kimyadır. Tetrazollerin metal komplekslerinin yüksek fizyolojik aktivitesi ve düşük toksisitesi, çok yönlü biyokimyasal ve farmasötik gibi alanlarda kullanımı değerli olmaktadır. Örneğin, bileşimlerinde bir ligant sefazolin antibiyotiği (protondan arındırılmış formda) olarak içeren Cu (II), Co (II), Ni (II) ve Zn (II) kompleksleri, bazı bakteriyel suşlara göre in vitro olarak daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir. Ayrıca tetrazoller, biyolojik sıvıların (kan, lenf vb.) ağır metal iyonlarından saflaştırılması için yeni nesil filtre materyallerinin bileşenleri olarak kullanılmaktadır [46].

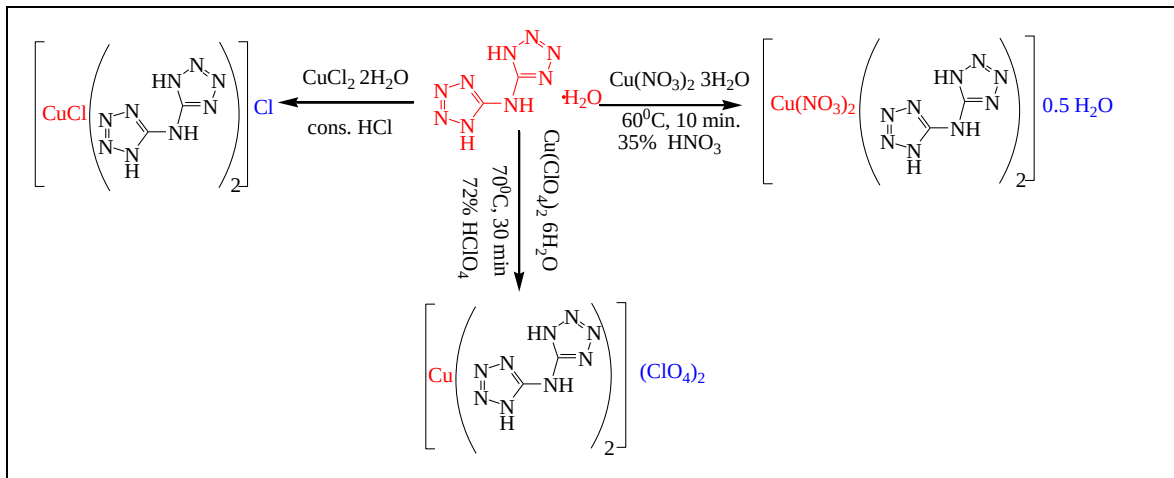
Metal atomları heterosiklik moleküle, kovalent, iyonik veya koordine kovalent bağ ile bağlanarak ve bu bağlanma sonucunda yapı nötr, anyonik veya katyonik olmaktadır. N-substitüe tetrazoller, termal ve kimyasal olarak kararlı azoller arasında yüksek bir asitliğe ve çok düşük bazlığa sahiptir [47].

Tetrazoller, genellikle oda sıcaklığında su veya su-alkol çözeltileri ile çözünürler. Kompleks bileşikler, yaygın organik çözücülerde az çözünür. Tetrazol içeren koordinasyon bileşikleri bir, iki veya üç çekirdekli yapılarda bulunabilir [48]. Şekil 2.13.'de, dört koordinasyonlu yapıya sahip Zn(II) kompleksi örnek olarak verilebilir.



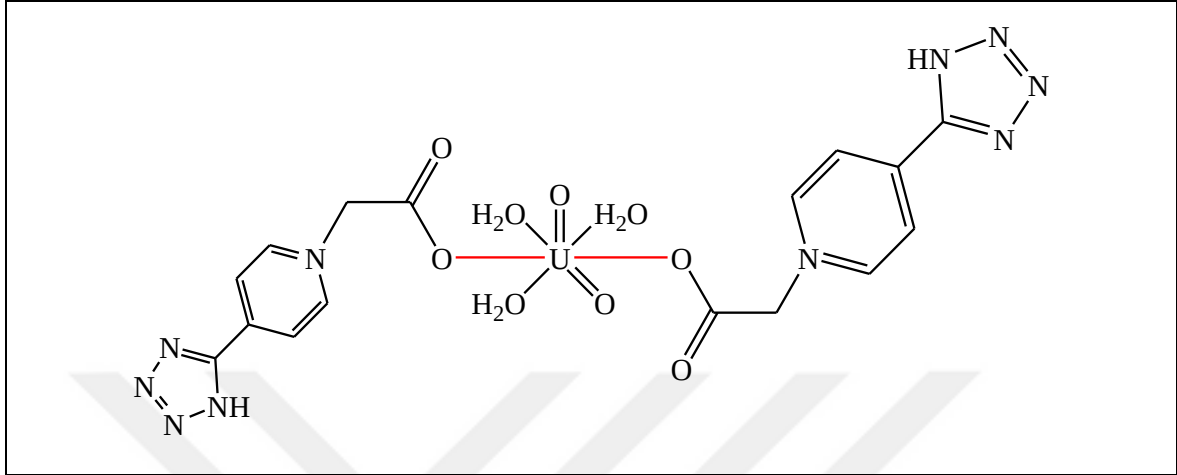
Şekil 2.14. Dinükleer Zn(II) Kompleksi

Klapötke isimli araştırmacı, N,N-bis(1H-tetrazol-5-il)-amin monohidrat ligandı ile çeşitli Cu(II) iyonu tuzları kullanarak farklı kompleksler elde etmiştir. Tepkime sonucunda Cu(II) Klorür kullanıldığında kompleksin yükü +1, Cu(II) Klorat kullanıldığında +2 ve Cu(II) Nitrat kullanıldığında 0 olarak belirlenmiştir [49].



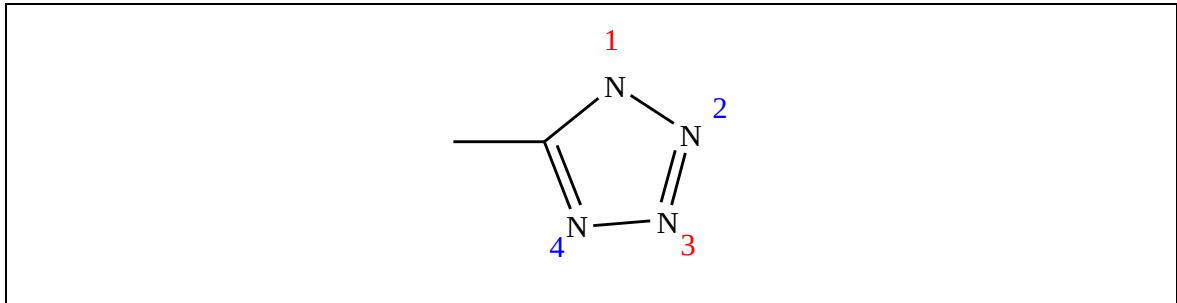
Şekil 2.15. N,N-bis(1H-tetrazol-5-il)-amin monohidrat ligandının çeşitli Cu(II) tuzları ile tepkimeleri

N-asenato(4-piridil)tetrazol ile Uranyum(VI) kompleksini çalışan araştırmacılar (Şekil 2.15.), molekülün yapısını aydınlatırken X-Ray analizinden faydalanmışlardır. Buna göre ligandların karbonil grubundaki oksijen atomu ile bağ yaptığını belirlemişlerdir [50].



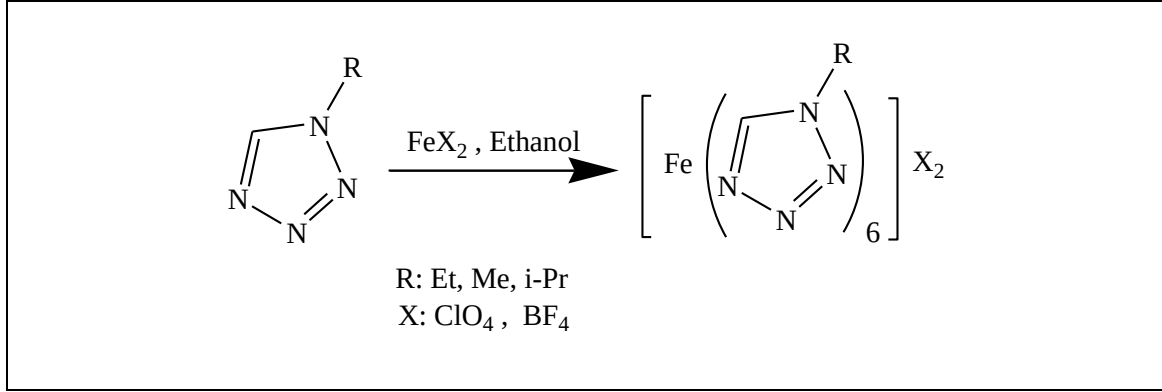
Şekil 2.16. Uranyum (VI) Kompleksinin geometrik yapısı

Zayıf bazik özellik gösteren ($pK_b:9\pm2$) N1-süstitüe tetrazoller, metal iyonları ile nötr kompleksler oluştururlar [51-52].



Şekil 2.17. N1 ve N2 süstitüentlerin gösterildiği tetrazol halkası

Metal iyonları, tetrazol halkasının azot atomlarına kovalent bağ ile koordinasyon yapar. N1 süstitüe tetrazollerde, N4 atomunun bazlığı büyük olduğu için metal atomları ile kovalent bağ bu atom üzerinden olmaktadır. Ayrıca N1-süstitüe tetrazoller, geçiş metalleri ile reaksiyonlara kolay bir şekilde girerler ve genellikle polimerik çözünmeyen yapılar oluştururlar [53].

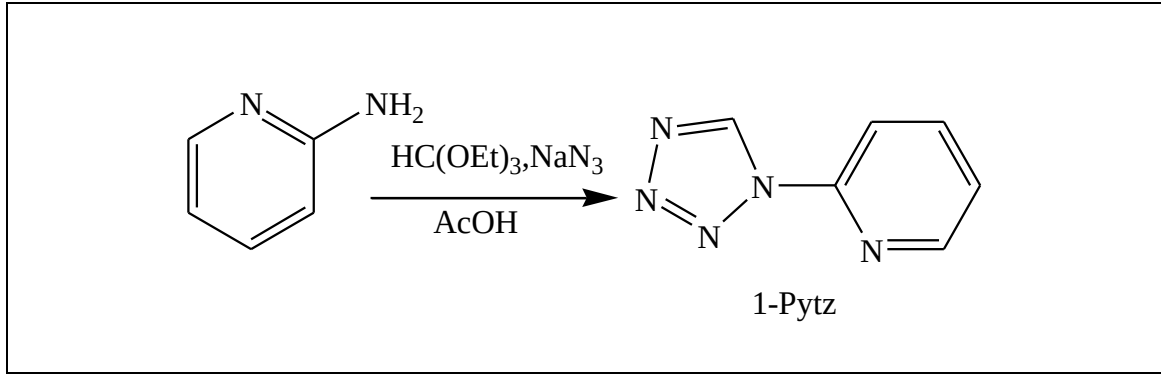


Şekil 2.18. Tetrazol-Fe(II) kompleksinin genel görüntüsü

1982 yılında Franke, Fe(II) iyonunun, manyetik özelliklerini sıcaklığa bağlı olarak araştırırken; tetrazol ligandından faydalananarak ilk defa tetrazol kompleksini sentezleyen araştırmacı olmuştur. Sentezlenen bu kompleksin 80°K ile 140°K arasındaki sıcaklık değişimini inceleyen Franke, beyaz renkli koordinasyon bileşiğinin yüksek spinli, mor renkli koordinasyon bileşiğinin ise düşük spinli oktahedral yapıyı önermiştir. Franke'nin önermiş olduğu Fe(II) iyonu içeren tetrazolün, sıcaklık ve basınç koşullarına karşı yüksek hassasiyet özellik gösterdiği belirlenmiştir [53].

Gaponik P.N. N2 sübstitüentli tetrazollerin, kompleksleşmeye katılmayacağı başlangıçta düşünülse de Gaponik P.N. çeşitli koşullara ve suyun bulunduğu ortamda N2 sübstitüe tetrazollerin de kompleksleşme yapabileceğini önermiştir [54].

Co(II), Ni(II), Cu(II) kompleksleri ile 1-alkiltetrazol halojenürler ferromanyetik yapıya benzer özellik gösterdiği gibi, tetrazol içeren [55-58], koordinasyon polimerleri ve organometalik yapıya benzer özellik gösteren tetrazol türevleri ile çok çekirdekli metal komplekslerini oluşturabilirler. Bu tür yapılar yüksek ısı direncine, yüksek gözenekliliğe ve gazlara karşı seçici özellik göstermesinden dolayı önem arz etmektedir [59-65].



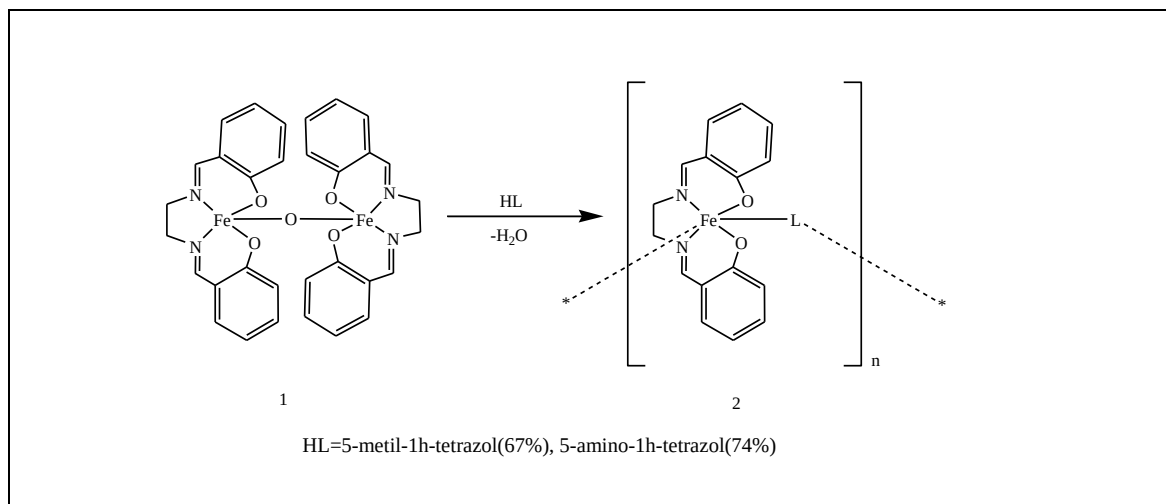
Şekil 2.19. 1-(pirid-2-il)-1H-tetrazol molekülünün sentezi

Ivanova ve ark. 1-(pirid-2-il)-1H-tetrazol bileşiğini kullanarak ve Co(II), Ni(II) ve Cu (II) tuzları ile yeni koordinasyon bileşiklerini sentezlenmişlerdir. Düşük sıcaklıkta $[Cu(1-Pytz)_2Cl_2]_n$ kompleksindeki bakır(II) iyonlarının spinleri arasında antiferromanyetik etkileşimlerin meydana geldiği görülmüştür. $[Co(1-Pytz)_2(C_2N_3)_2]_n$ ve $[Ni(1-Pytz)_2(C_2N_3)_2]_n$ komplekslerindeki paramanyetik metal iyonlarının spinleri arasındaki etkileşimlerin ise zayıf olduğu belirlenmiştir [66].

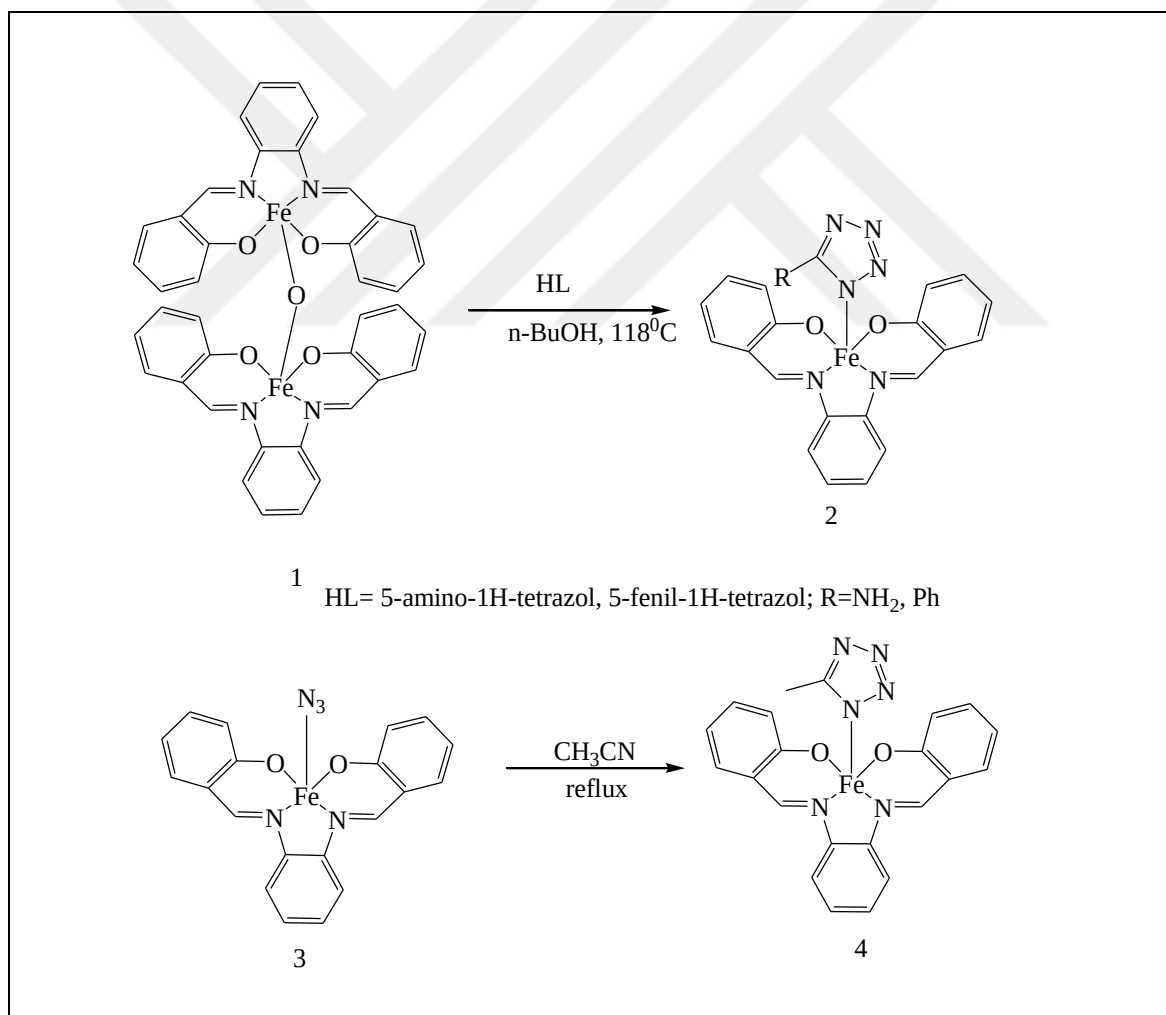
2.4. Tetrazol ve Koordinasyon Bileşikleri

Fe(III) iyonlarının azot içeren heterosiklik halkalarla yapmış olduğu komplekslerinin antikanser ajanlar olması nedeniyle Hercel ve ark. N,N-etilenbis(salisilimin) molekülünün, Fe(III) iyonu ile olan kompleksini sentezledikten sonra tetrazol içeren 5-metil-1H-tetrazol ve 5-amino-1H-tetrazol ile tepkimesinden $[Fe(salen)(L)]_n$ bileşiğini elde etmişlerdir. Elde edilen bu bileşiğin X-ışınları ile analiz edilmesi sonucunda; polimerik yapıda olduğunu belirtmişlerdir. Bu polimerik yapının ise kanser hücrelerine karşı iyi sitotoksiye sahip olduğunu belirtmişlerdir [68,69].

J. Vanco ve ark. tek dişli ligand olan tetrazol türevlerinden hazırladıkları salph kodlu ligandın Fe(III) iyonu ile kompleksleşmesi sonucu demir(III) içeren salopen (salph) elde etmişlerdir. Antitümör açısından değerlendirilmesi sırasında yumurtalık kanserine karşı iyi bir sitotoksik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca cisplatine göre 200 kat daha etkili olduğu ifade edilmiştir [65].

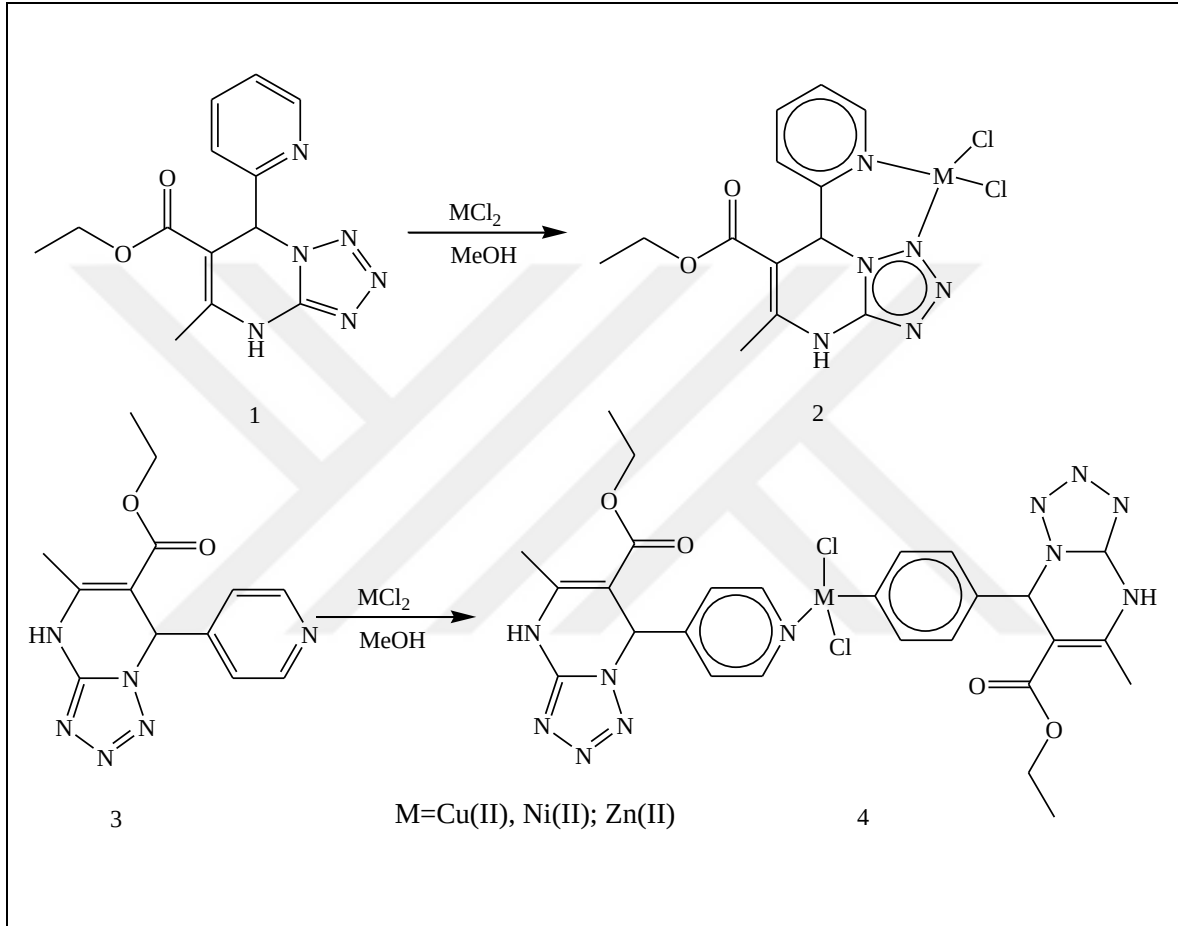


Şekil 2.20. Fe(III) ve etilenbis(salisilimin) (salen) reaksiyonu



Şekil 2.21. Fe(III)-salph kompleksi

J. Vanco ve ark bu çalışmanın devamı olarak (Şekil 2.21.) Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinde antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Tetrazol[1,5- α]pirimidin ligandları (1 ve 3 numaralı ligand) ile Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin (2 ve 4 numaralı kompleks) sitotoksite etkilerini kompleksleşme ile daha etkili olduğunu belirtmişlerdir [65,69,70].

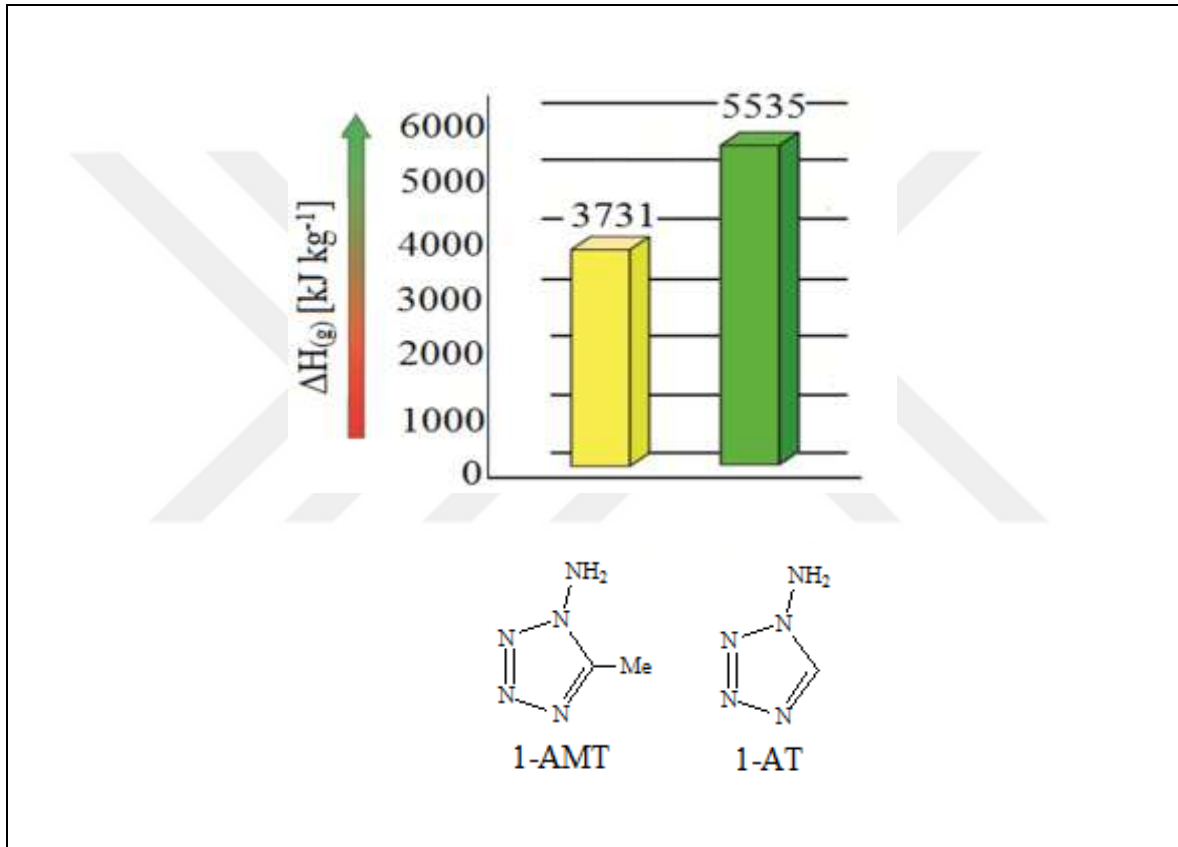


Şekil 2.22. [1,5- α]pirimidin ligandı ve Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) ile kompleksi

2.5. Tetrazol Türevleri ve Patlayıcılar

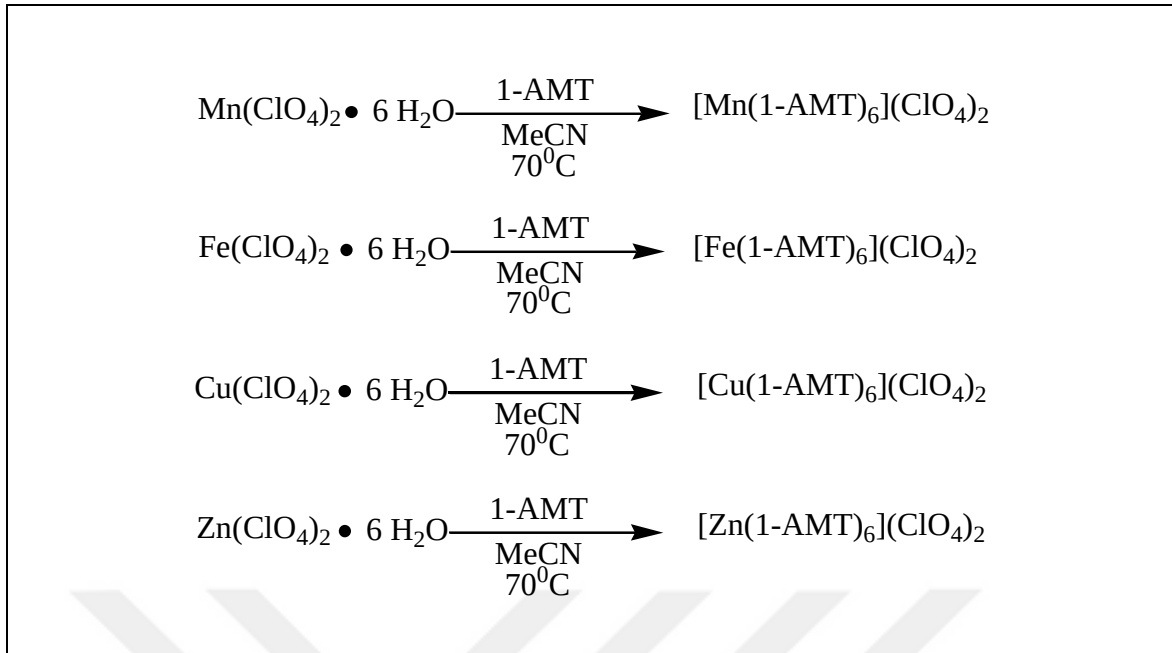
Hızlı bir kimyasal reaksiyon sonucu gaz haline gelen büyük oranda tahribata yol açabilen bileşikler patlayıcı madde olarak tanımlanır. Patlamayı oluşturacak kimyasal tepkimenin meydana gelebilmesi için bir ateşleme düzeneğine veya başlatıcıya ihtiyaç duyulmaktadır [61]. Günümüzde ateşleme ve başlatma uygulamaları için kurşunsuz birincil patlayıcılara ihtiyaç vardır. My Hang Huynh ve ark. birincil patlayıcıların yerini tutabilecek yeşil kimyasal maddeler geliştirdiklerini, bu yeni kurşunsuz patlayıcının daha çevre dostu olduğunu belirtmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nötr, iyonik veya enerjik koordinasyon bileşikleri kurşunsuz birincil patlayıcıların sentezinde kullanıldığı görülmektedir. Bilindiği gibi koordinasyon bileşiği üç temel yapı taşından oluşmaktadır: merkez atom, ligand ve dış koordinasyon yapısında bulunan anyon veya katyonlardır. Koordinasyon bileşiğinde bulunan üç farklı yapı taşı değiştirilerek yeni koordinasyon bileşiklerini sentezleyen araştırmacılar bu bileşiklerin sentezi için özellikle monotetrazollerini kullanmışlardır (Şekil 2.22.) [72,74].



Şekil 2.23. Monotetrazol için oluşum entalpileri [63]

Endotermik olarak çözülen 1-amino-5H-tetrazol (1-AT) bileşiğine alternatif olarak 1-amino-5-metiltetrazol (1-AMT) bileşiğini sentezleyen Wurzeberse H.H. ve ark. 1-AMT bileşiğinden yola çıkılarak metal(II) perklorat komplekslerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerini XRD, IR, EA, TGA ve DTA ile karakterize edilen komplekslerin Mn(II), Fe(II) ve Zn(II)'nin [M(1-AMT)₆](ClO₄)₂ yapısında, Cu(II) iyonunun ise [Cu(1-AMT)₄(H₂O)](ClO₄)₂ yapısında olduğunu belirlemişlerdir (Şekil 2.23.). Perklorat komplekslerin 1-AT'li bileşiğe göre depolamada daha güvenli olduğu ifade edilmiştir [74].

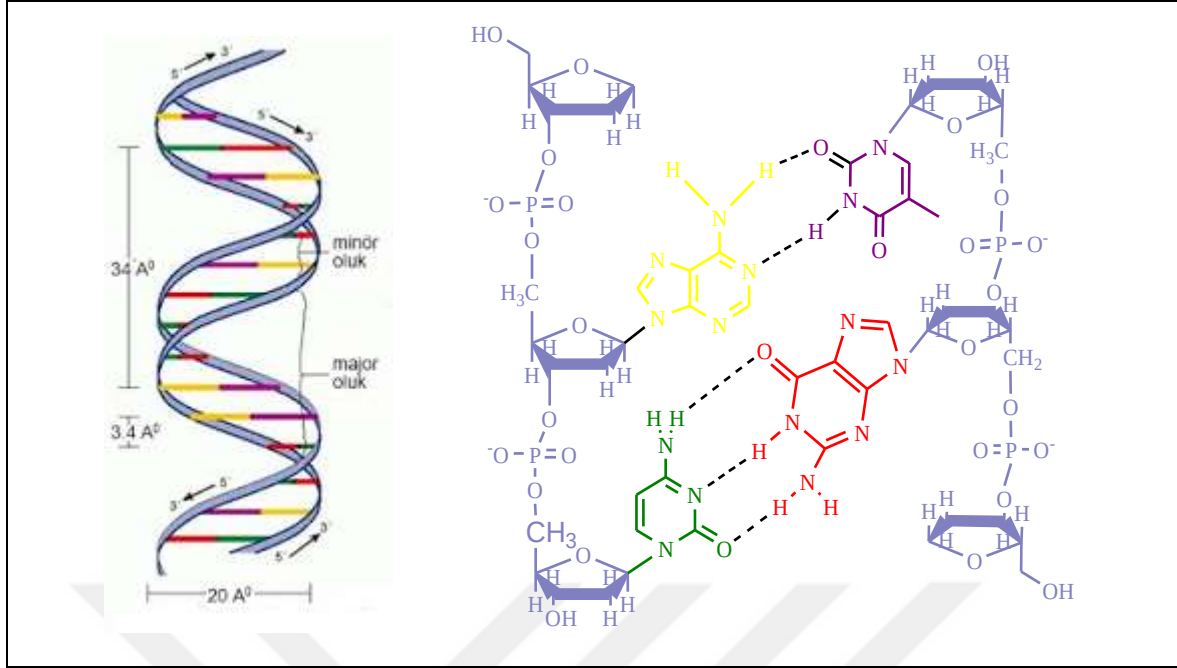


Şekil 2.24. Metal merkezli komplekslerin sentezi [76]

Wurzeberger H.H. ve ark.'nın yapmış olduğu fonksiyonlu çalışmanın, tüm enerjik koordinasyon bileşiklerinin birincil patlayıcı hassasiyetine sahip ve 199°C'ye kadar kararlı olduğu sonucuna varılmıştır [73].

2.6. DNA Yapısı ve Özellikleri

James D. Watson ve Francis Crick, DNA'nın günümüzde kabul görmüş üç boyutlu yapısı olan çift sarmal modelini açıklamışlardır [74]. Bu modele göre DNA, aynı eksen etrafında dönen iki iplik ve sarmal yapıdan oluşur. Çift sarmal yapısında şeker, fosfat, pürin ve pirimidin bazları yer alır. Zayıf hidrojen bağları ile bir arada tutulan pürin ve pirimidin bazları DNA'nın yapısında karşılıklı yer alırlar. Adenin ile timin arasında ikili, guanin ile sitozin arasında üçlü zayıf hidrojen bağı bulunmaktadır (Şekil 2.24). Hidrofobik etkileşim ile hidrojen bağları DNA'nın yapısında bulunan iki zinciri bir arada tutmaktadır [75].



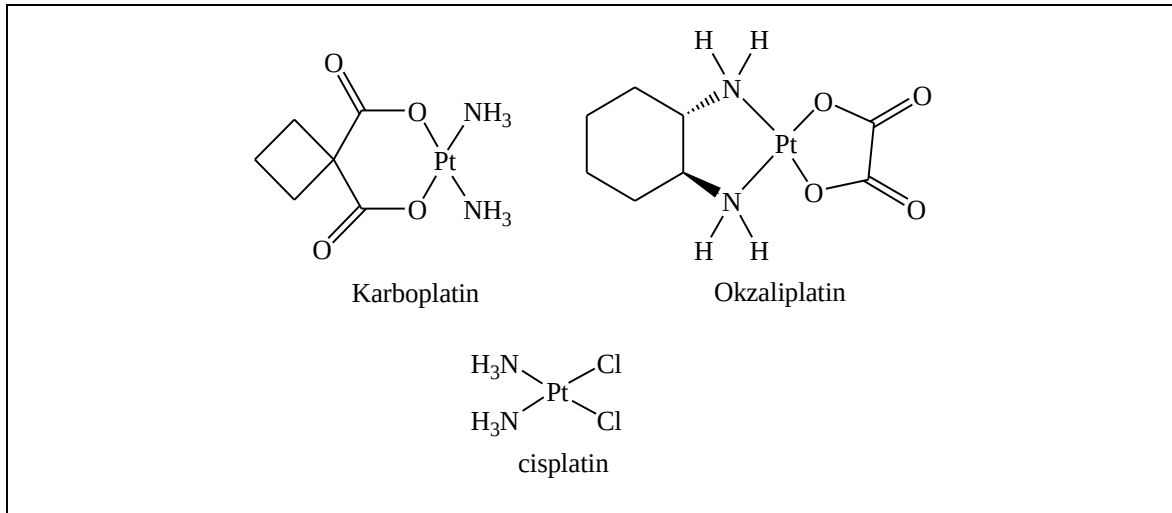
Şekil 2.25. DNA sarmal (heliks) yapısının aydınlatılması, pürin ve pirimidin bazıları

2.6.1. DNA'nın metal kompleksleri ile etkileşim türleri

DNA'nın içerdiği baz çiftleri ile ilaç etken maddelerine, organik ve inorganik türlere seçimli olarak bağlanabilmesi araştırmaların kemoterapi alanına yönelmesine neden olmuştur. Metal kompleksleri kovalent bağ ve kovalent olmayan moleküler arası zayıf etkileşimler ile DNA'ya bağlanmaktadır. Kovalent olmayan bağlanma elektrostatik, interkalasyon, majör ve minör oluk bağlanma olmak üzere 3 gruba ayrılır [76].

Kovalent Bağlanma

Hücre ölümüne yol açan kovalent bağlanma süreci, DNA zincirinde majör olukta yer alan adenin ve guanin bazlarının N7 atomuna doğrudan bağlanması ile gerçekleşir [77]. Metal komplekslerinin DNA'ya kovalent bağlanmasının en güzel örneği cisplatindir. 1967 yılında Rosenberg ve ark. tarafından keşfedilen ve günümüzde hala kullanılan antikanser ilacı olarak bilinmektedir [78]. Cisplatinin etki mekanizmasının sadece kanserli hücreler değil sağlıklı hücrelere de zarar vermesi, toksik olması ve kanser hücrelerinin cisplatine karşı direnç göstermesi nedeniyle daha yüksek seçiciliğe sahip yeni komplekslerin sentezlendiği görülmektedir [79]. Bu yeni kompleksler okzaliptatin ve karboplatindir (Şekil 2.25.). FDA tarafından 1989 yılında karboplatinin yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılması onaylanmıştır [80].



Şekil 2.26. Sisplatin, karboplatin ve okzaliplatin molekül yapıları

Kovalent Olmayan Bağlanma

Metal kompleksler DNA ile kovalent olmayan etkileşime girdiği zaman DNA'nın çift sarmal yapının kırılması, açısı ve konformasyonel yapısı gibi pek çok değişiklik gözlenebilmektedir. Yeni sentezlenen ilaç etken maddelerin DNA ile etkileşimlerinin araştırılması bu nedenle önemlidir [81]. Kovalent olmayan etkileşimler kendi aralarında sınıflara ayrılmaktadır.

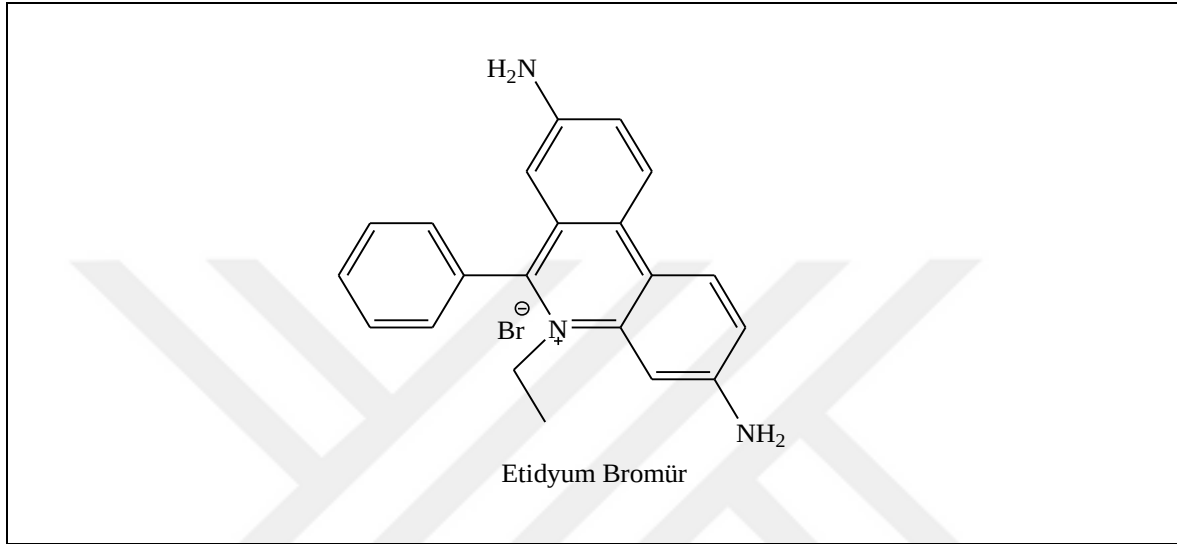
Elektrostatik Bağlanma

DNA'nın şeker-fosfat omurgası, fosfat grupları üzerinde bulunan negatif yükler nedeniyle polianyonik yüzeye sahiptir. 2006 yılında Komeda ve arkadaşları tarafından sentezlenen Pt(II) kompleksinin yapısı X ışınları kromatografisi ile belirlendiğinde trinükleer olduğu tespit edilmiştir. Trinükleer yapıda olduğu belirlenen komplekslerin DNA'ya kovalent bağ olarak bağlanmadığı elektrostatik olarak bağlandığı ifade edilmiştir [81]. Hidrojen bağı veya elektrostatik etkileşimler ile DNA'ya bağlanan çok çekirdekli (trinükleer) Pt(II) kompleksinin yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [82,83].

İnterkalasyon

DNA'nın komşu iki baz çifti arasına düzlemsel aromatik moleküllerin girmesi ile gerçekleşen bağlanma türüdür. İnterkalasyon aromatik halka ve baz çiftleri arasındaki π - π etkileşim ile kararlı hale gelmektedir. İnterkalasyon yoluyla DNA ile etkileşime giren

moleküllere interkalatör denir. Güçlü interkalatör olan etidyum bromür (3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridin bromür) sulu çözeltide zayıf floresans özellik gösterirken DNA baz çiftleri ile interkalasyon yapması sonucu floresans şiddetini yaklaşık 25 kat arttırmaktadır. Bileşiğin bu özelliğinden dolayı, günümüzde laboratuvar ortamında DNA'nın görüntülenmesinde boyar madde olarak kullanılmaktadır [70].

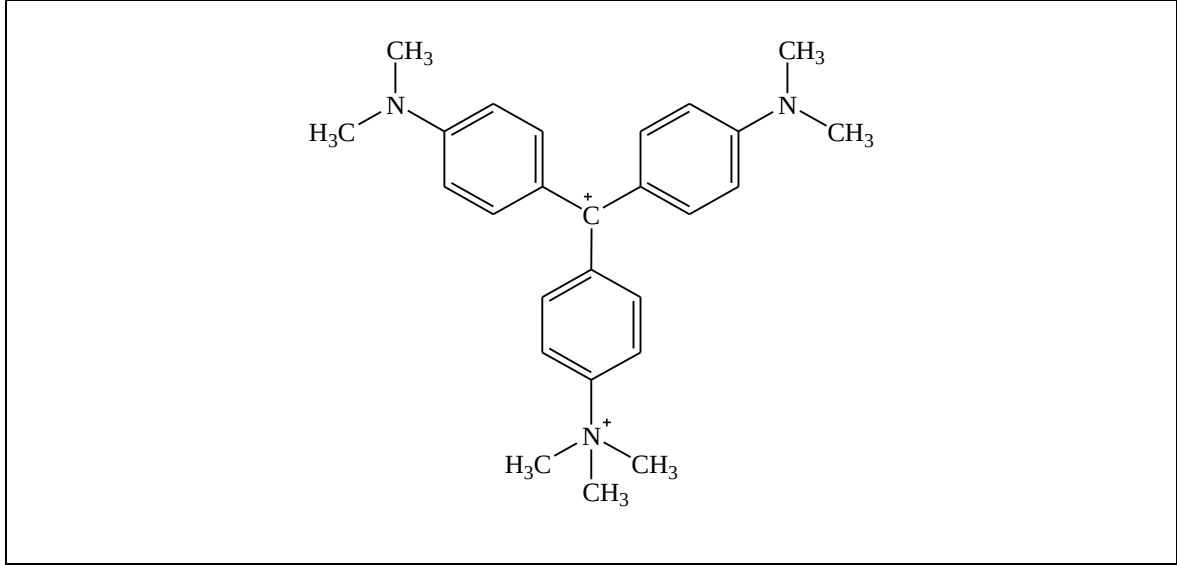


Şekil 2.27. Etidyum Bromür molekül yapısı

Minör Oluk ve Majör Oluk Bağlanması

DNA'nın çift sarmal yapısında minör ve majör olmak üzere iki ayrı oluk bulunmaktadır (Şekil 2.24.). Bu olukların şekli ve özellikleri birbirinden farklı olup farklı koşullar altında bir veya birden fazla oluk oluşturabilmektedir [84,85]. İlaç etken maddelere ve proteinlere olan uygun bağlanma Van der Waals, hidrofobik ve hidrojen bağı etkileşimleri ile gerçekleşir.

Protein yapısından küçük moleküller minör oluk etkileşime girerken, proteinler gibi makromoleküller majör oluk etkileşime girerler. Metil yeşili, DNA'nın büyük (majör) oluklarına bağlanan organik molekül örneği olarak verilmektedir [86].



Şekil 2.28. DNA'nın büyük oluklarına giren metil yeşili molekül yapısı

Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi ile DNA Bağlanma Çalışmaları

DNA baz çiftleri ile etkileşim, ligant veya metal komplekslerindeki π^* orbitalleri ile DNA da bulunan nükleik asit baz çiftlerinin π orbitalleri arasında oluşmaktadır[87]. $\pi - \pi^*$ etkileşimine ait geçiş enerjisi azalırsa $\pi - \pi^*$ geçişin dalga boyunda kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenir. Dalga boyunda kırmızıya kayma meydana gelirken, eş zamanlı olarak $\pi - \pi^*$ etkileşimin absorbans şiddetinde azalma gözlenir (hipokromik etki). Ligant veya metal kompleksinin absorbans şiddetinde azalması ve dalga boyunda kırmızı kayması genellikle bileşiklerin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileştiğini ifade eder. Ligant veya metal komplekslerindeki DNA ile olan $\pi - \pi^*$ etkileşimi sonucunda absorbans şiddetinde artma (hiperkromik etki) ve dalga boyunda maviye kayma (hipsokromik etki) mümkün olabilir. Bu durum ise genellikle DNA ile olan etkileşimin elektrostatik ya da DNA yapısında bulunan minor/major oluklara bağlanma şeklinde olduğunu ifade etmektedir[87]. Ligant veya metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma sabiti (K_b), aşağıda verilen, McGhee-von Hippel eşitlik ile hesaplanmaktadır [87].

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

[DNA]; DNA baz çifti konsantrasyonu

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

ϵ_f ; çözültideki serbest formdaki ligant veya kompleksin molar sönüm katsayısı,

ϵ_b , ligant veya kompleksin çözültideki bağlı formunun molar sönüm katsayısı

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





3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Element analizi (C,H,N)

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

FT-IR (Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometrisi)

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

Erime Noktası Tayini

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

Gouy terazisi ile magnetik duyarlık

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

İletkenlik Ölçümleri

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

UV-GB Spektrometresi

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

¹H ve ¹³C Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

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

3.2. Kimyasal Maddeler

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

Çizelge 3.1. Kimyasal listesi

Kodu	Kimyasal Madde	Firma
550728-1006	5-Aminotetrazol	Aldrich
33702	3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit	
1001332507	Potasyum tetrakloroplatin(II)	
S57503	5-bromo-salisilaldehit (98%)	
13612	Nikel(II)klorür heksahidrat (95%)	Riedel-de Haën
4146082	Etanol	Carlo Erba
1.04368.2500	N-hekzan	Merck
1.03053.2500	N,N-dimetilformamid	
1.16743.1000	Dimetil süldoksid	
1.06012.2500	Metanol	
27227	Etil Asetat	Sigma Aldrich

4. DENEYSEL YÖNTEM

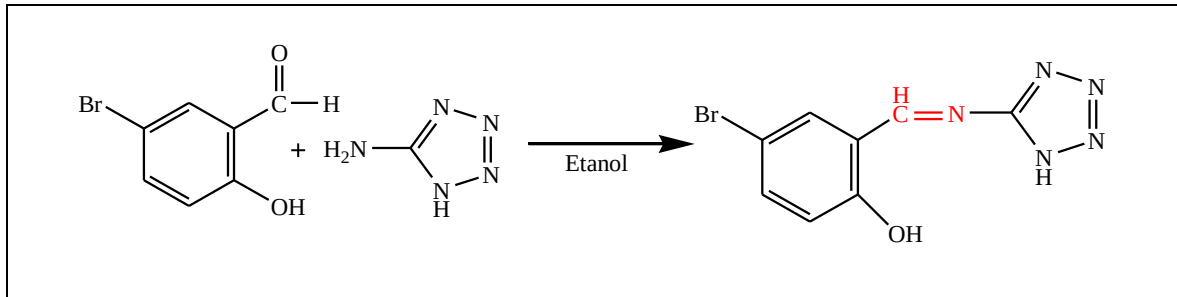
4.1. Schiff Bazlarının Sentezi

4.1.1. Genel yöntem

5-aminotetrazolden $2,5 \times 10^{-3}$ mol alınarak 25 mL etanolde çözüldü. Geri soğutucu altında iki boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtıldı. Üzerine 20 mL etanol içinde çözünen aldehit yavaş yavaş ilave edildi. Hazırlanan bu karışım yaklaşık 3 saat manyetik karıştırıcı da, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu süre sonunda beherde kalan karışım 4 gün boyunca bekletildi ve ardında süzgeç kağıdından süzülerek etüvde 70°C 'da 3 saat kurutuldu.

N-5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol]-5-imin sentezi (5-Br-Sal-Tet)

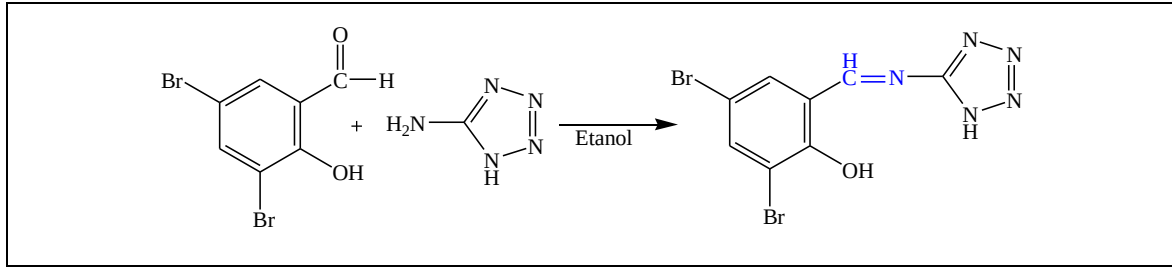
$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,213 g) 5-aminotetrazol ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,502 g) 5-bromosalisilaldehit alınarak 4.1.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. N-5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol-5-imino] sentez rotası

N-3,5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol]-5-imin sentezi (3,5-Br-Sal-Tet)

$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,213 g) 5-aminotetrazol ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,698 g) 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit alınarak 4.1.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. N-3,5-bromo-2-hidroksisalisiden-[2H-tetrazol-5-imino] sentez rotası

4.2. Ni(II) komplekslerinin sentezi

4.2.1. Genel yöntem

5-aminotetrazol'den ($2,5 \times 10^{-3}$ mol) alınarak, 10 mL etil alkol içerisinde çözülerek geri soğutucuda kaynama sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtıldı. Hazırlanan bu çözeltiye ($2,5 \times 10^{-3}$ mol) aldehitlerin 10 mL etil alkol içerisindeki çözeltisi, damla damla ilave edildi. Hazırlanan bu karışımın, yaklaşık 2 saat süre ile magnetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırılması sağlandı.

Daha sonra $2,5 \times 10^{-3}$ mol Nikel(II) klorür hekzahidrat 15 mL etanolde çözülerek geri soğutucuda kaynamakta olan çözeltiye damla damla ilave edilerek, yaklaşık 2 saat süre ile çözeltinin kaynama sıcaklığında karıştırılması sağlandı. Oluşan çözelti beş gün oda sıcaklığında bekletildi.

Meydana gelen çökelek alkol/aseton(1/1) ortamında yıkandıktan sonra süzgeç kâğıdı yardımı ile süzülerek, etüvde 80°C 'de kurutuldu.

[Ni(5-Br-Sal-Tet)]sentezi

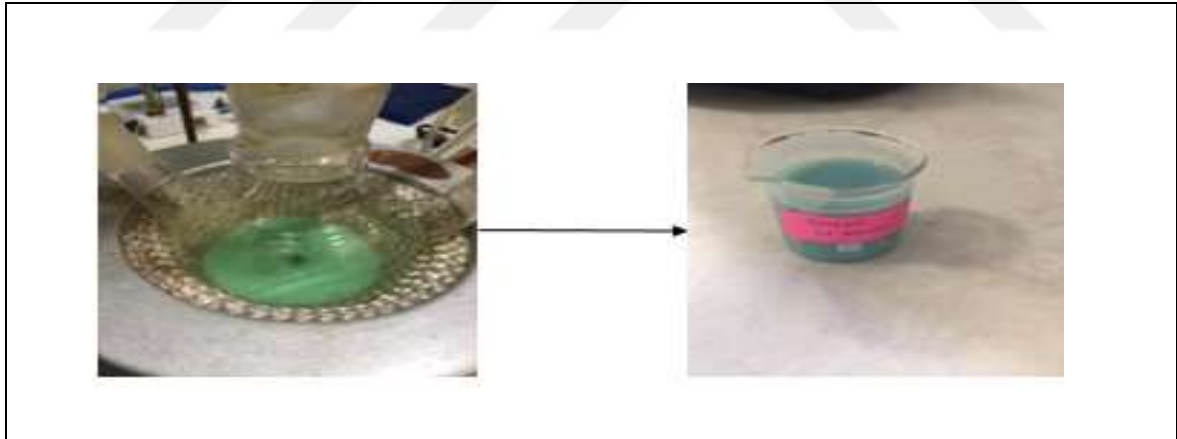
$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,502 g) 5-bromosalisilaldehit, $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0.213 g) tetrazol ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0.595 g) Nikel(II) klorür hekzahidrat alınarak 4.2.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı.



Şekil 4.3. Template göre hazırlanan Ni(II) kompleksinin süzmeden önceki görüntüsü

[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)] sentezi

$2,5 \times 10^{-3}$ mol (0,698 g) 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit, $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0.213 g) tetrazol ve $2,5 \times 10^{-3}$ mol (0.595 g) Nikel(II) klorür hekzahidrat alınarak 4.2.1.'de belirtildiği gibi hazırlandı.



Şekil 4.4. [3,5-Br-Sal-Tet] ligandı ile Nikel(II) klorür hekzahidrat tepkimesinin oluşumuna ait görüntü

4.3. Pt(II) komplekslerinin sentezi

4.3.1. Genel yöntem

5-aminotetrazol (1×10^{-3} mol) alınarak, 5 mL etil alkol içerisinde çözülerek geri soğutucuda kaynama sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtıldı. Hazırlanan bu çözeltiye

(1×10^{-3} mol) aldehitlerin 5 mL etil alkol içerisindeki çözeltisi, damla damla ilave edildi. Hazırlanan bu karışımın, yaklaşık 2 saat süre ile magnetik karıştırıcı da, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırılması sağlandı.

Daha sonra 1×10^{-3} mol potasyum tetrakloroplatinat(II) 10 mL etanolde çözülerek geri soğutucuda kaynamakta olan çözeltiye damla damla ilave edildi. yaklaşık 4 saat süre ile çözeltinin kaynama sıcaklığında karıştırılması sağlandı. Oluşan çözelti on gün oda sıcaklığında bekletildi.

Meydana gelen çökelek alkol/aseton(1/1) ortamında yıkandıktan sonra süzgeç kâğıdı yardımı ile süzüldü, etüvde 80°C 'de kurutuldu.

[Pt(5-Br-Sal-Tet)]sentezi

1×10^{-3} mol (0.085 g) 5-aminotetrazol, 1×10^{-3} mol (0,205 g) 5-bromosalisilaldehit ve 1×10^{-3} mol (0.405 g) potasyum tetrakloroplatin(II) alınarak Bölüm 4.3.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı.



Şekil 4.5. [5-Br-Sal-Tet] ligandı ile potasyum tetrakloroplatin(II) oluşumuna ait görüntü

[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)] sentezi

1×10^{-3} mol (0,085 g) 5-aminotetrazol, 1×10^{-3} mol (0,275 g) 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit ve 1×10^{-3} mol (0,405 g) potasyum tetrakloroplatin(II) alınarak Bölüm 4.3.1.'de belirtilen şekilde hazırlandı.



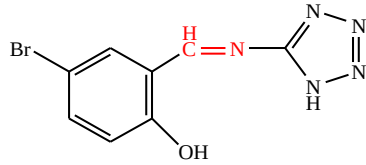
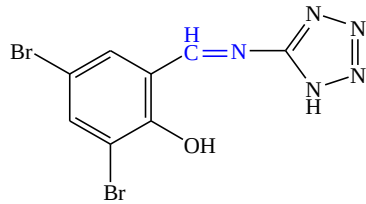
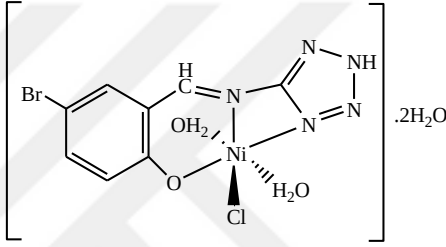
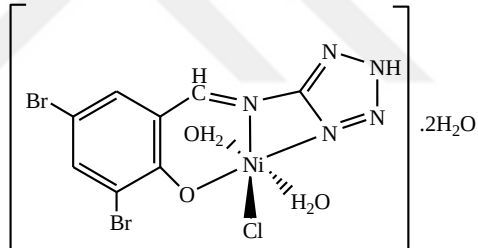
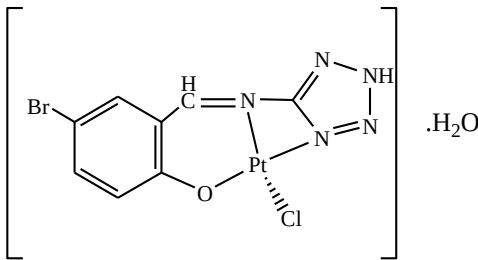
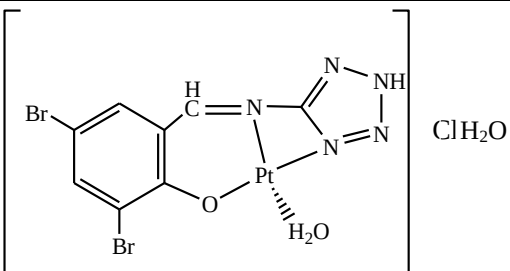
Şekil 4.6. [3,5-Br-Sal-Tet] ligandı ile potasyum tetrakloroplatin(II) tepkimesinin oluşumuna ait görüntü

Elektronik Absorpsiyon Spektroskopisi ile DNA bağlanma çalışması

Sentezlenen ligant ve komplekslerin stok çözeltileri 1×10^{-3} M olarak DMSO/ Tris-HCl tamponu (1/2) içinde hazırlandı. Stok ligant ve kompleksler den 0,175 mL çözeltilisine artan derişimlerde CT-DNA çözeltilisi eklenerek ($V_T = 2$ ml). Ligant ve kompleks çözeltilerine CT-DNA çözeltilisinin eklenmesiyle hazırlanan ligant/ kompleks + CT-DNA çözeltilerinin 240-500 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı. Elde edilen verilerden yararlanılarak komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti; K_b hesaplandı.

Sentezlenen moleküllerin öerilen açık yapıları Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Schiff bazı ve komplekslerin açık yapılarının gösterimi

Bileşik [Sembol]	Açık Yapıları
5-Br-Sal-Tet	
3,5-Br Sal-Tet	
$[\text{Ni}(\text{5-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
$[\text{Ni}(\text{3,5-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
$[\text{Pt}(\text{5-Br-Sal-Tet})\text{Cl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$	
$[\text{Pt}(\text{3,5-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	

5. SONUÇLAR

5.1. Schiff Bazları

5.1.1. Element Analizi

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

Çizelge 5.1. Schiff bazlarının element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül (Mol kütlesi)	%Analiz Sonucu-Teorik Hesaplanan			
		C	H	N	Erime noktası(°C) Renk
(5-Br-Sal-Tet).2H ₂ O	C ₈ H ₉ BrN ₅ O ₃ (302,98)	32,02 (31,68)	3,07 (2,97)	22,20 (23,10)	165 Sarı
(3,5-Br-Sal-Tet)	C ₈ H ₅ Br ₂ N ₅ O (346,88)	27,40 (27,69)	1,46 (1,45)	21,01 (20,18)	153 Açık Sarı

5.1.2. İletkenlik ölçümleri

Schiff bazların iletkenlik ölçümleri Bölüm 3.1'da belirtildiği şekilde çözeltilerin hazırlandıktan sonra iletkenlikleri belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.2.'de verilmiştir. DMF ortamında ölçülen iletkenliklerine göre Schiff bazlarının iletkenlik değerleri aşağıda görülmektedir [88].

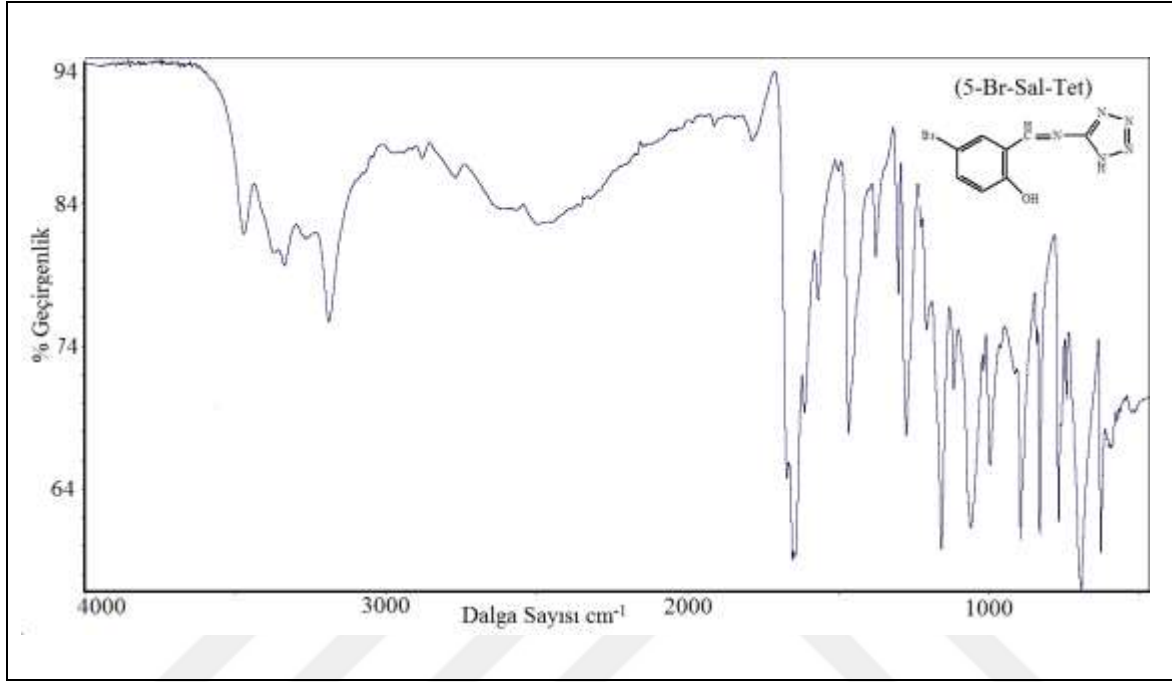
Çizelge 5.2. Sentezlenen Schiff bazları ve bazı referanslar için ölçülen iletkenlik değerleri

Bileşik	Molar İletkenlik λ_M ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
DMF	12,8
(5-Br-Sal-Tet)	17,4
(3,5-Br-Sal-Tet)	27,3

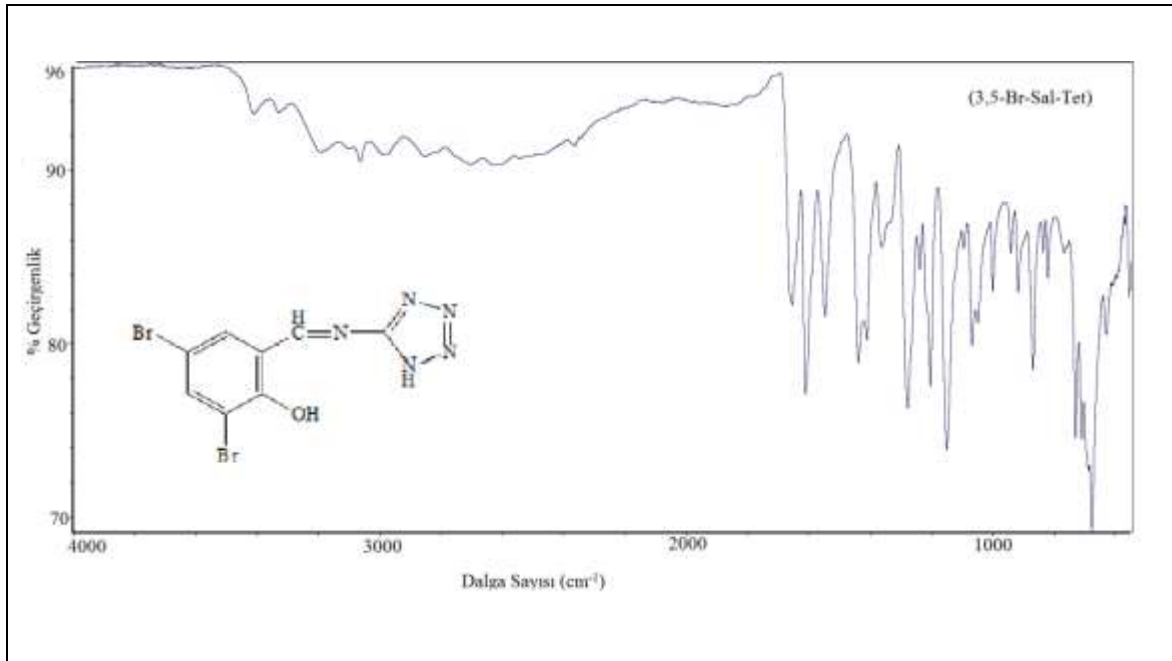
5.1.3. FT-IR Analiz Sonuçları

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

Aminotetrazol'e aldehit katılımının meydana geldiğinin en önemli delili, imin titreşim frekanslarının ortaya çıkışı olarak bakılabilir. (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) ligantlarına ait imin -CH=N gerilme titreşimleri sırasıyla 1652 ve 1627 cm^{-1} de gözlenmiştir. Diğer gerilme titreşimleri beklendiği gibi gözlenmiştir (Çizelge 5.3.).



Şekil 5.1. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait FT-IR spektrumu



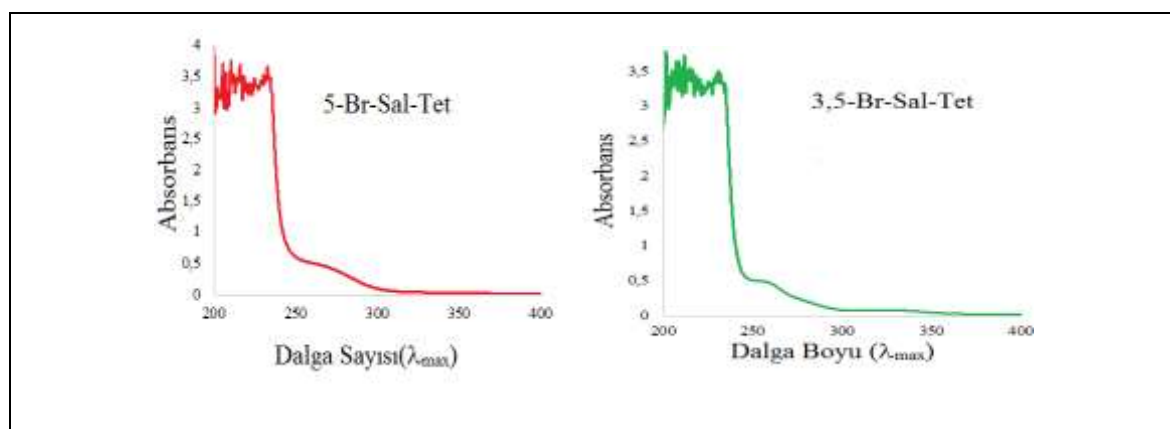
Şekil 5.2. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait FT-IR spektrumu

Çizelge 5.3. Schiff bazlarının belirgin IR frekansları (cm^{-1}) ve elektronik spektrum verileri (nm)

Bileşiğin Sembolü	$\nu_{\text{N-H}} / \nu_{\text{C=N}} / \nu_{\text{N=N}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{O-H}} / \nu_{\text{-CH=N}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C-H}}$ (aromatik) (cm^{-1})	$\nu_{\text{C-Br}}$ (cm^{-1})	λ_{max} (Absorbans) (nm)
(5-Br-Sal-Tet)	3373, 776,743/ 1458 / 1501	3471 / 1652	2883	627	200-245 (3,40- 3,70 çoklu), 275 (0,48), 310 (0,01)
(3,5-Br-Sal-Tet)	3332,769,734/ 1440/1530	3335/ 1627	2847	630	200-240 (3,76- 3,20 çoklu), 250 (0,47), 330 (0,2)

5.1.4. UV Spektrumları

Schiff bazlarının Bölüm 3.1’de anlatıldığı gibi alınan spektrumların sonuçları Şekil 5.2.’de verilmiştir. Schiff bazlarının 250-300 nm arasında omuz şeklinde bir bant ve 310-330 nm arasında bandın aromatik halkaya ait $\pi \rightarrow \pi^*$ veya $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelebileceği önerilmiştir. 200-250 nm arasında çoklu bantlardan [5-Br-Sal-Tet] için 240 nm’de, [3,5-Br-Sal-Tet] için 248 nm’de şiddetli bantın ortaya çıkışı imin grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden (K bandı) kaynaklandığı düşünülmüştür.



Şekil 5.3. (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) ligantlarına ait UV Spektrumları

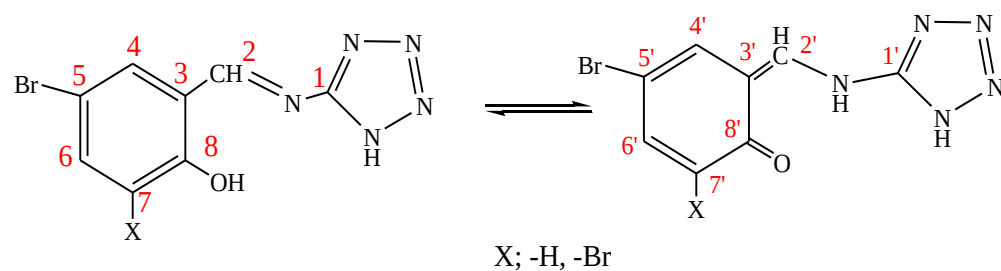
5.1.5. ^1H -NMR Spektrumları

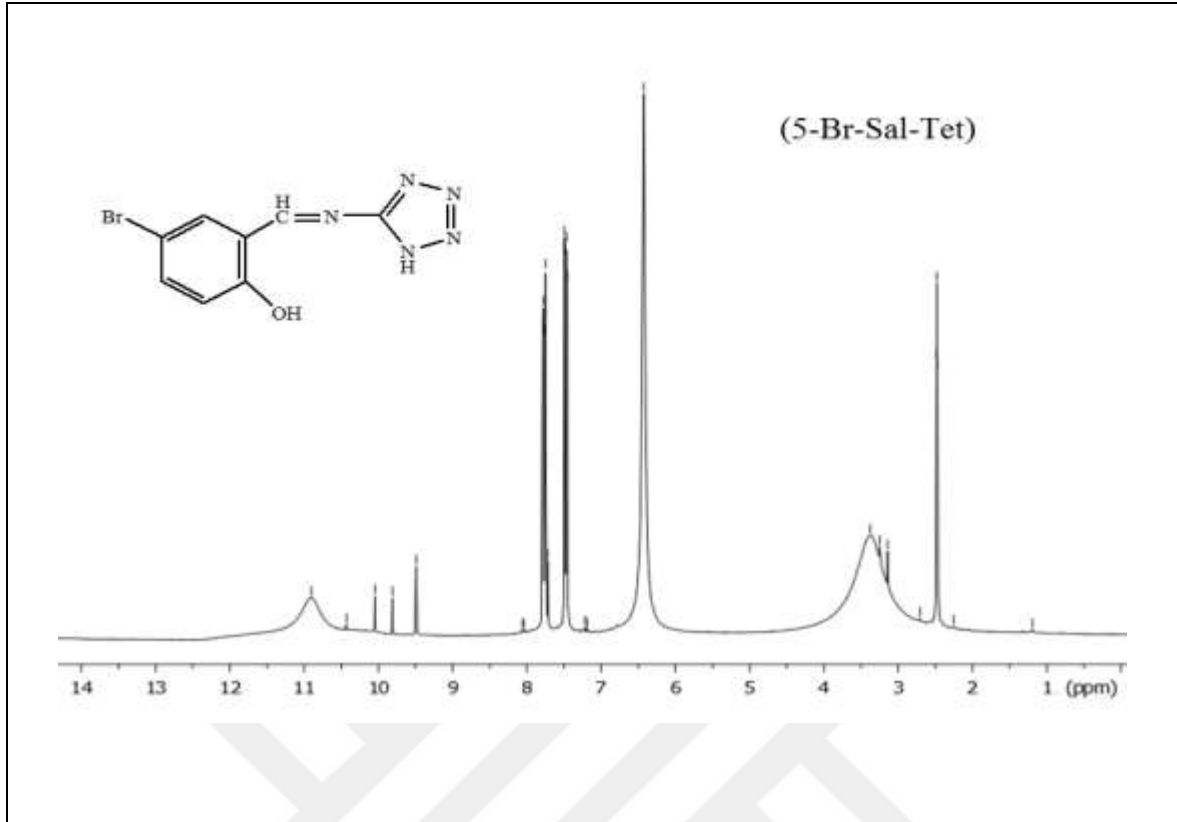
(5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) kodlu Schiff bazlarından ait bulgular aşağıdaki Çizelge 5.4.'de tablo halinde verilmiş olup spektrumlar Şekil 5.4'de verilmiştir.

(5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) kodlu ligandlarındaki tetrazol halkasında bulunan $-\text{NH}$ 'a ait kimyasal kayma değeri üzerine değerlendirmelerimiz yapılan analizlere göre ve kaynaklara göre yapılmıştır. Kaynaklar incelendiğinde oksit grubu içeren aromatik halkalar ile terazol halkalarının oluşturduğu bileşiklerdeki $-\text{NH}$ kimyasal kayma değerinin 13,50-15,50 ppm arasında olabildiği görülmüştür.

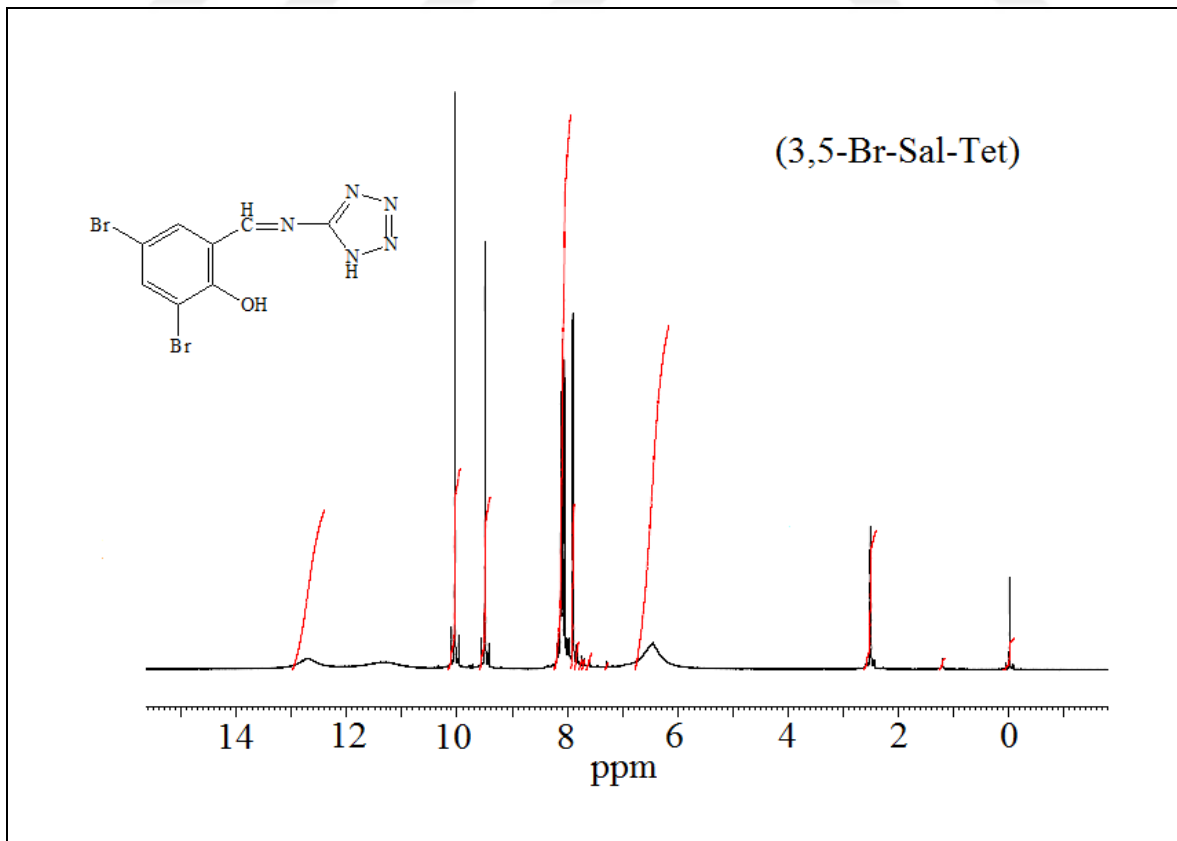
(5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) ligantlarına ait 8,00 ve 9,80 ppm'de ayrıca tautomerik yapıdan dolayı 9,49/9,80 ve 9,50/10,30 ppm'deki kimyasal kaymaların sırasıyla $-\text{CH}=\text{N}$ ve $=\text{CH}-\text{NH} / =\text{CH}-\text{NH}$ karşılık geldiği düşünülmüştür. (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazlarında, 11,18-12,71 ppm'deki pikin tek protona karşılık gelen $-\text{OH}$ grubundaki protona ait olduğu düşünülmüştür. Aromatik halkaya ait karakteristik çoklu pikler 7,01-8,18 ppm aralığında ortaya çıkması aldehitin tetrazol bileşiğine katıldığına bir delili olarak değerlendirilmiştir. (5-Br-Sal-Tet) ligandının ^1H -NMR'nda gözlenen 3,40 ppm'deki pikin kristal suyundan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çizelge 5.4. Schiff bazların ^1H -NMR spektrumları

				
Bileşik [Sembol]	$-\text{OH}$	$-\text{CH}=\text{N} /$ $=\text{CH}-\text{NH} /$ $=\text{CH}-\text{NH}$	$-\text{CH}$ (arom)	$-\text{NH}$ (tetrazol)
(5-Br-Sal-Tet)	11,18 (tekli)	8,00 / 9,49 / 9,82	7,67-7,01 (çoklu)	6,46
(3,5-Br-Sal-Tet)	12,71 (tekli)	9,50; 9,80; 10,30	7,28-8,18 (çoklu)	6,47



Şekil 5.4. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.5. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ^1H -NMR spektrumu

5.1.6. ^{13}C NMR Spektrumlar

(5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) kodlu Schiff bazlarından ait ^{13}C -NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.5.'de tablo halinde verilmiş olup spektrumlar Şekil 5.6. ve 5.7.'de verilmiştir.

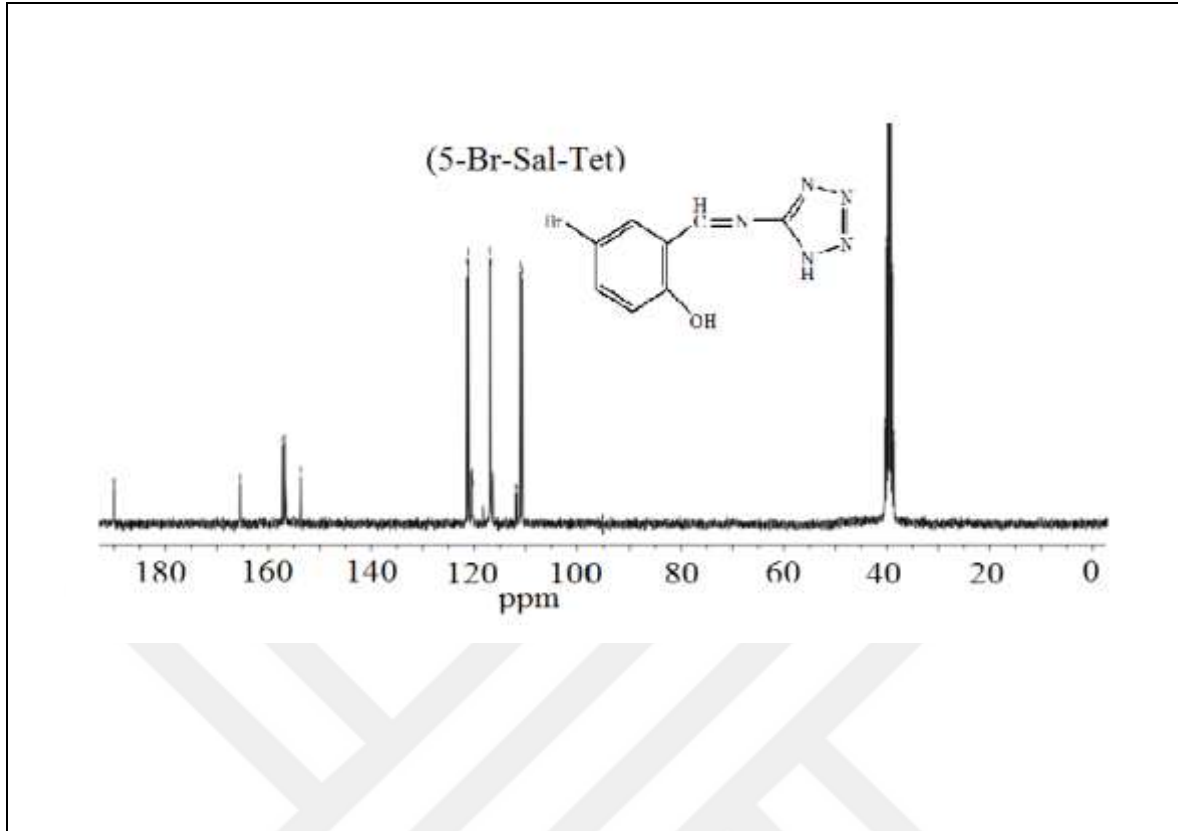
(5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) ligantlarının ^{13}C -NMR spektrumlarında beklenenden fazla piklerin olması tautomerik yapıdan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Schiff bazlarının ^{13}C -NMR spektrumları detaylı olarak incelendiğinde karbon pikleri beklendiği gibi görülmüştür. Aromatik halkadaki karbon piklerinin 140,99-111,36 ppm aralığında kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. $-\text{CH}=\text{N}-$ grubuna ait karbon atomunun kimyasal kayma değeri (5-Br-Sal-Tet) ligandı için 156,61/157,18 ppm de, (3,5-Br-Sal-Tet) ligandı için ise 156,39/156,85 ppm de olabileceği ön görülmüştür. Aromatik halkadaki $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri 153,30 ve 157,80 ppm olabileceği öngörülmüştür. 190,01 ve 193,67 ppm de görülen kimyasal kayma değerlerinin keto tautomerisinden kaynaklanabilen $-\text{C}=\text{O}$ olabileceği yorumu yapılmıştır.

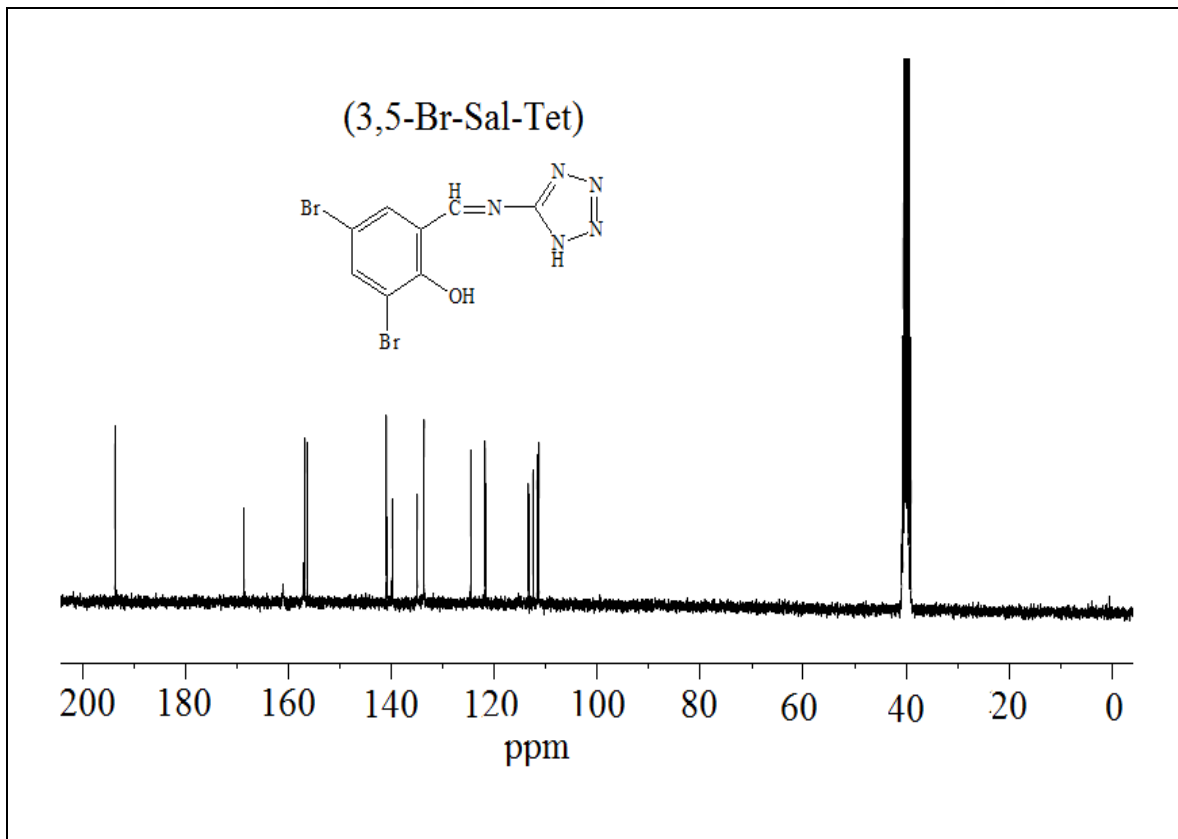
Çizelge 5.5. Schiff bazlarının ^{13}C -NMR spektrumları

X; -H, -Br								
Bileşik [Sembol]	C ₁ , 'C ₁	C ₂ , 'C ₂	C ₃ , 'C ₃	C ₄ , 'C ₄	C ₅ , 'C ₅	C ₆ , 'C ₆	C ₇ , 'C ₇	C ₈ , 'C ₈
(5-Br-Sal-Tet)	165,96; 157,39	156,61; 157,18	120,80; G	114,80; 95,06	156,80; 157,41	121,06; 153,20	119,60; 112,78	154,30; 190,01
(3,5-Br-Sal-Tet)	168,02 ; G	156,85; 156,39	121,63; 124,50	135,01; 133,67	113,40; 112,50	140,99; 139,88	111,70; 111,36	157,80; 193,67

G: Gözlenmedi



Şekil 5.6. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ^{13}C -NMR spektrumu

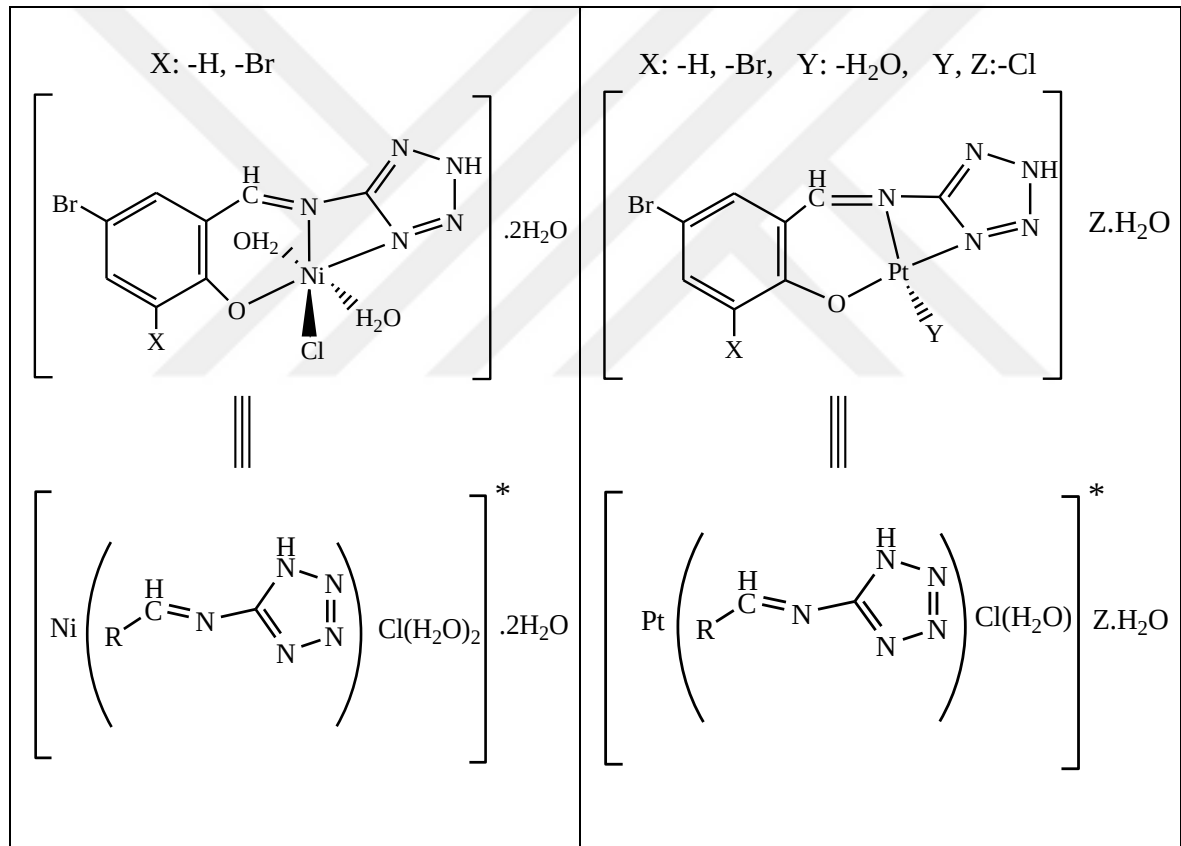


Şekil 5.7. (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazına ait ^{13}C -NMR spektrumu

5.2. Ni(II) ve Pt(II) Merkezli Kompleksler

5.2.1. Element analiz sonuçları

Komplekslerin element analiz sonuçları, Çizelge 5.6. verilmiştir. Çizelge 5.6. incelendiğinde önerilen yapı için deneysel ve hesaplanan verilerin uyumlu olduğu görülmektedir. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H₂O]Cl.H₂O kompleksi hariç tüm komplekslerde M:L oranının 1:1 olduğu ve oktahedral Nikel (II) komplekslerinin [NiLCl(H₂O)₂].nH₂O yapısındayken, diğer Pt(II) komplekslerin karedüzlem [PtL(Cl)].nH₂O ve [PtL(H₂O)].Cl.nH₂O yapısında olabileceği önerilmiştir.



Şekil 5.8. Komplekslerin ön görülen geometrik yapıları (*: Kaynak taramalarına göre tetrazol komplekslerinin genel gösterimi)

Çizelge 5.6. Ni(II) ve Pt(II) komplekslerinin element analiz sonuçları ve erime noktaları

Bileşik (Renk)	Kapalı Formül (Mol kütle)	Bulanan (Hesaplanan) %			
		C	H	N	Erime noktası
[Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O (Turkuaz)	C ₈ H ₁₃ BrClN ₅ NiO ₅ (433,27)	22,5 (22,18)	2,11 (3,02)	16,4 (16,16)	130-135
[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O (Turkuaz)	C ₈ H ₁₂ Br ₂ ClN ₅ NiO ₅ (512,18)	18,21 (19,44)	1,62 (2,04)	14,14 (14,17)	93-95
[Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl].H ₂ O (Açık Kırmızı)	C ₈ H ₉ BrClN ₅ O ₃ Pt (533,62)	18,01 (16,88)	1,70 (1,59)	13,12 (12,31)	116-121
[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O (Sarı-Turuncu)	C ₈ H ₈ Br ₂ ClN ₅ O ₃ Pt (612,52)	15,02 (15,24)	1,57 (1,60)	11,90 (11,11)	85-88

5.2.2. Manyetik moment ve UV-GB spektrum sonuçları

Komplekslerin Bölüm 3.1’de anlatıldığı şekilde yapılan ölçümlerden etkin manyetik momentleri hesaplanmış, Ni(II) komplekslerinin paramanyetik olduğu ve manyetik momentleri [Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O için 3,88 ve [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O için 4,07 BM olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 5.7. Ni(II) kompleksleri için manyetik moment(μ_{eff}) ve UV-GB Spektrum değerleri(λ_{max})

Bileşik	X _g (x10 ⁻⁵)	X _M (x10 ⁻³)	μ_{eff} (B.M)	λ_{max} (Absorbans) (nm)
[Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	1,45	6,28	3,88	200-240 (3,30-3,70 çoklu), 250 (0,4), 300-350 (0,2-0,5), 369(0,52)
[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	1.35	6.91	4.07	200-250 (3,30-3,6 çoklu), 260 (0,5), 380(0,05)
[Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl].H ₂ O	-	-	Diyamanyetik	200-300(0,1-2,80 çoklu), 320(0,48) 360(0,24)
[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O	-	-	Diyamanyetik	200-240 (3,60-3,10 çoklu), 250(1,30), 350 (0,38)

X_g: Kütlece Magnetik Duyarlılık

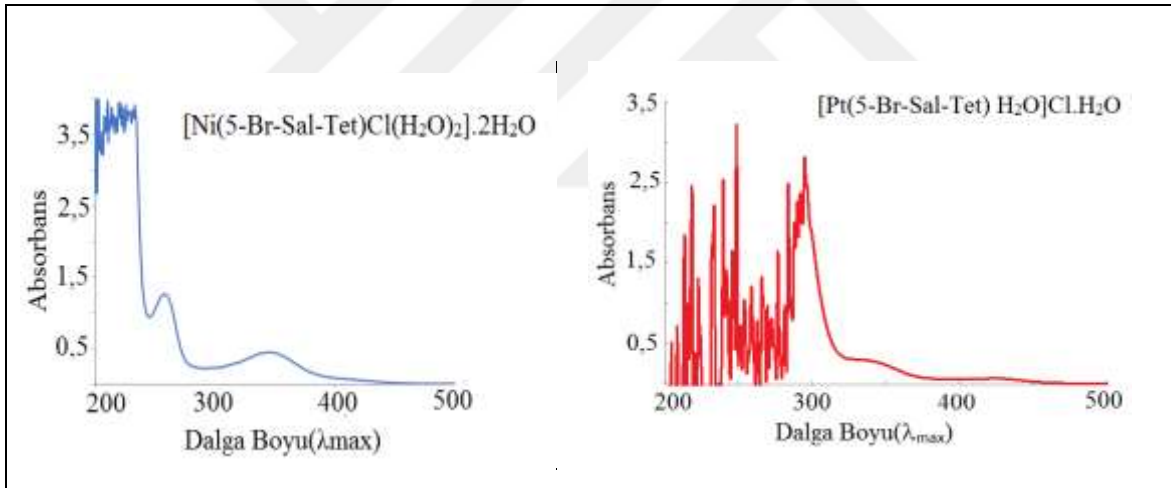
X_M: Molar Duyarlılık

μ_{eff} : Magnetik Duyarlılık

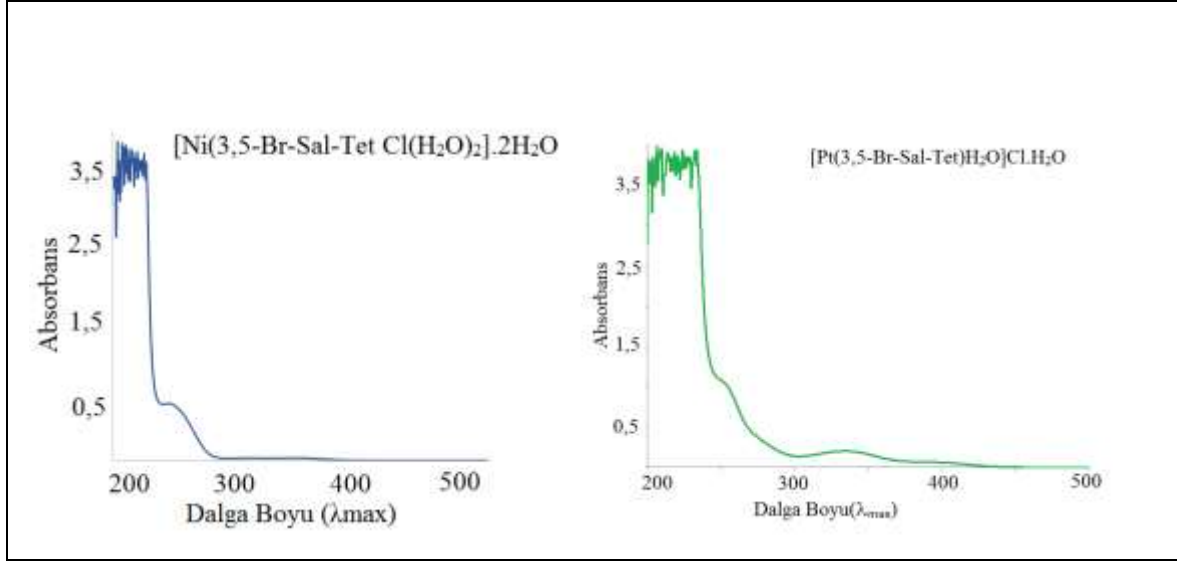
Bu değerler iki ortaklanmamış elektrona karşılıktır. Pt(II) komplekslerinin ise diyamanyetik olduğu belirlenmiştir.

Komplekslerin elektronik spektrumlarında d-d geçişlerine ait bandlar görünür bölgede gözlenmiştir (Pt(II) kompleksleri hariç). Komplekslerin UV-GB spektrumlarında ligandlara ait bandlar yaklaşık Schiff bazları ile aynı yerde gözlenmiştir.

Ni(II) komplekslerinin elektronik spektrumlarında d-d geçişlerine ait tüm bandların gözlenebilmesi için daha derişik çözeltiler hazırlanmış ancak d-d geçişlerinin hepsi net olarak gözlenememiştir. Ni(II) komplekslerinde d-d geçişlerine ait gözlenmesi gereken bantlardan biri olan $A_{2g} \rightarrow T_{1g}$ geçişine ait yüksek enerjili bant $[Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H_2O)_2].2H_2O$ kompleksine ait 369 nm, $[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H_2O)_2].2H_2O$ bant ise 380 nm dalga boyunda gözlenebilmiştir.



Şekil 5.9. $Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H_2O)_2.2H_2O$ ve $[Pt(5-Br-Sal-Tet)H_2O].ClH_2O$ komplekslerinin UV Spektrumları



Şekil 5.10. $[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}].\text{Cl.H}_2\text{O}$ komplekslerinin UV Spektrumları

5.2.3. İletkenlik Ölçümleri

Komplekslerin iletkenlik ölçümleri Bölüm 3.2 anlatıldığı şekilde belirlenmiş olup Çizelge 5.8.'de verilmiştir. DMF çözücü ortamında iletkenlikleri ölçülen komplekslerden, $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}].\text{Cl.H}_2\text{O}$ kompleksinin 1:1 iletken olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar önerilen yapılarla uyumludur.

Çizelge 5.8. Sentezlenen Ni(II) komplekslerinin ve iletkenlik ölçüm değerleri

Bileşik	Molar İletkenlik λ_M ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
DMF	12,8
$[\text{Ni}(5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$	8,7
$[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$	12,9
$[\text{Pt}(5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}].\text{H}_2\text{O}$	32,7
$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}].\text{Cl.H}_2\text{O}$	113,4

5.2.4. FT-IR Analiz Sonuçları

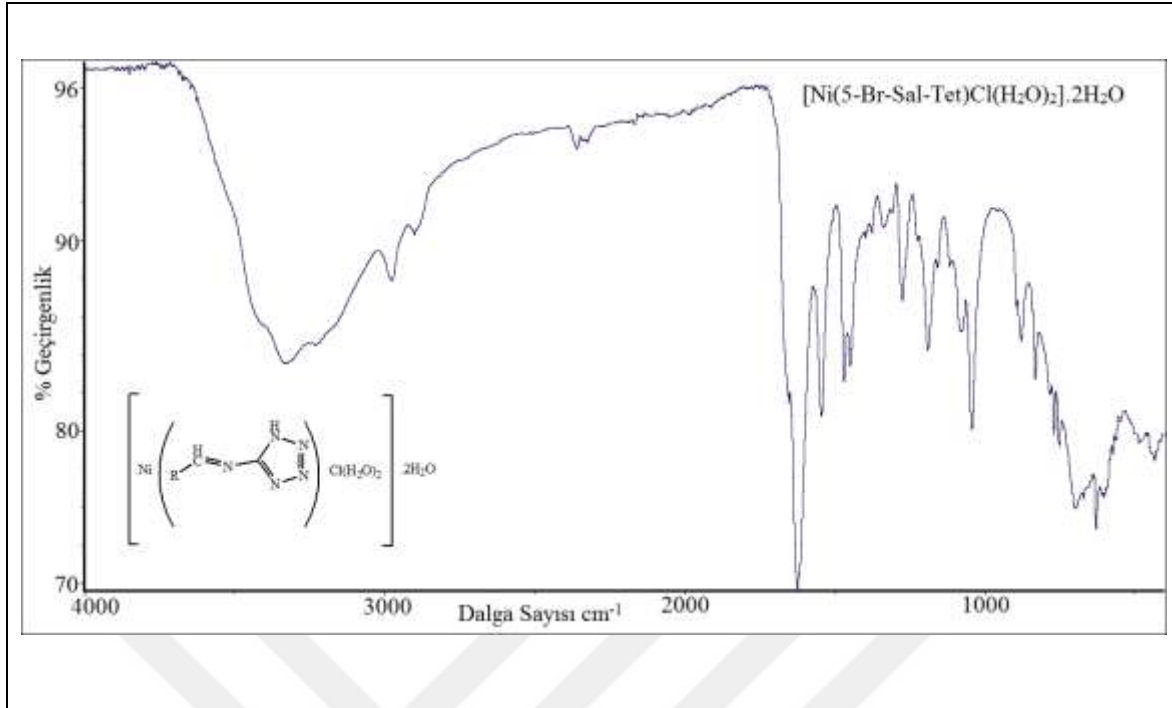
Komplekslerin Bölüm 3.4.'de anlatıldığı şekilde alınan FT-IR spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.9.'de verilmiştir.

Çizelge 5.9. Komplekslerin belirgin IR frekansları (cm^{-1}) ve elektronik spektrum verileri (nm)

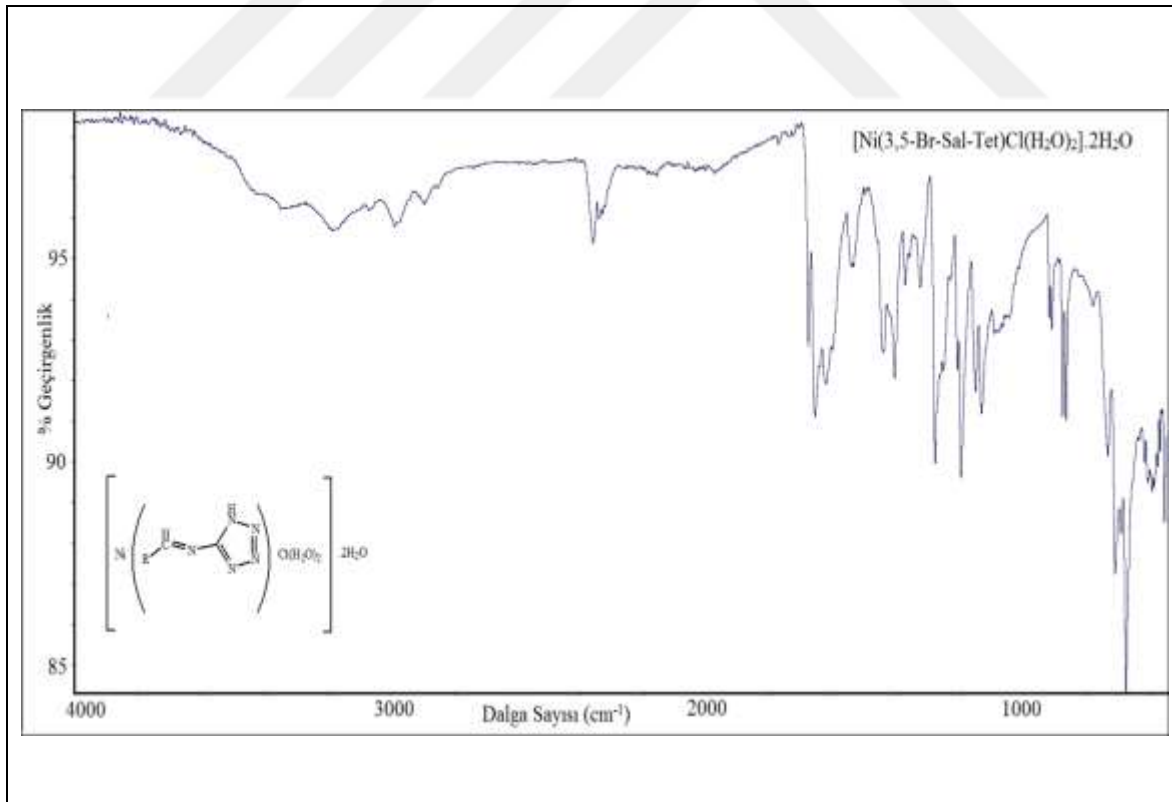
Bileşiğin Sembolü	$\nu_{\text{N-H}} / \nu_{\text{C=N}} / \nu_{\text{N=N}}$ (aromatik)	$\nu_{\text{O-H}} / \nu_{\text{-CH=N}}$	$\nu_{\text{C-H}}$ (aromatik) / $\nu_{\text{C-Br}}$	$\nu_{\text{M-O}} / \nu_{\text{M-N}}$	$\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$
[Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	786,748 / 1450/1469	3340 / 1625	2922, 2887/ 626	556/G	200-240 (3,30-3,70 çoklu), 250 (0,4), 300-350 (0,2-0,5), 350-420 (0,5-0,1)
[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	778,736 / 1455,1406	3349 / 1618	2986,2897 / 682	550/G	200-250 (3,30-3,6 çoklu), 260 (0,5), 410 (0,1-0,05)
[Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl].H ₂ O	772,706 / 1460/1566	3302 / 1615,1648	2883 / 626	553/G	200-300(0,1-2,80 çoklu), 348(0,48)
[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H ₂ O]Cl.H ₂ O	761,710 / 1450,1410	3345 / 1653	2902,2854 / 678	464/ 532	200-240 (3,60-3,10 çoklu), 250(1,30), 351 (0,038)

G:Gözlenmedi

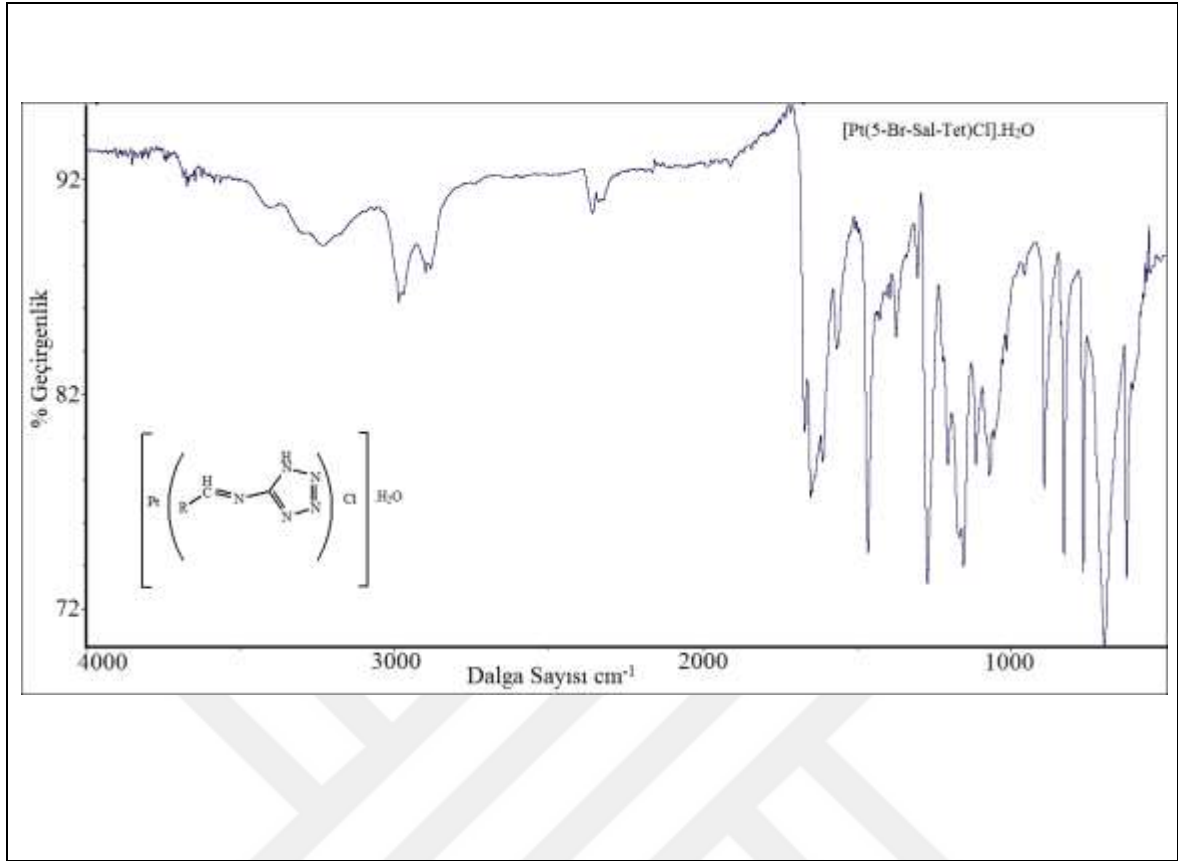
Komplekslerin FT-IR spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.9’de, spektrumlar da Şekil 5.11.-5.14.’de verilmiştir. Bütün komplekslerde kristal suya ait -OH gerilme titreşimleri $3349\text{-}3302\text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş bantlar olarak gözlenmiştir. Kompleksler için aromatik -C-H titreşim bantları $2922\text{-}2883\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. Tetrazol halkasındaki -N=N- titreşim bantı tüm komplekslerde $1566\text{-}1469\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Komplekslerdeki bu titreşime ait piklerin ligandlara göre $12\text{-}8\text{ cm}^{-1}$ arasında değişen kaymaların olması kompleksleşmenin olduğunu düşündürmüştür. İmin grubuna ait titreşim frekansları $1653\text{-}1615\text{ cm}^{-1}$ aralığında olup ligantlara ait -HC=N titreşim frekanslarından daha farklı dalga sayısında ortaya çıkmıştır. Schiff bazlarının IR spektrumlarından farklı olarak, komplekslerin IR spektrumlarında M-N ve/veya M-O titreşimlerine karşılık gelen yeni bantlar ortaya çıkmıştır. Bu titreşimlere karşılık gelen bantların her ikisi sadece [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H₂O].ClH₂O kompleksinde görülmüştür. Diğer komplekslerde ise sadece M-N titreşimine ait bantlar gözlenebilmiştir.



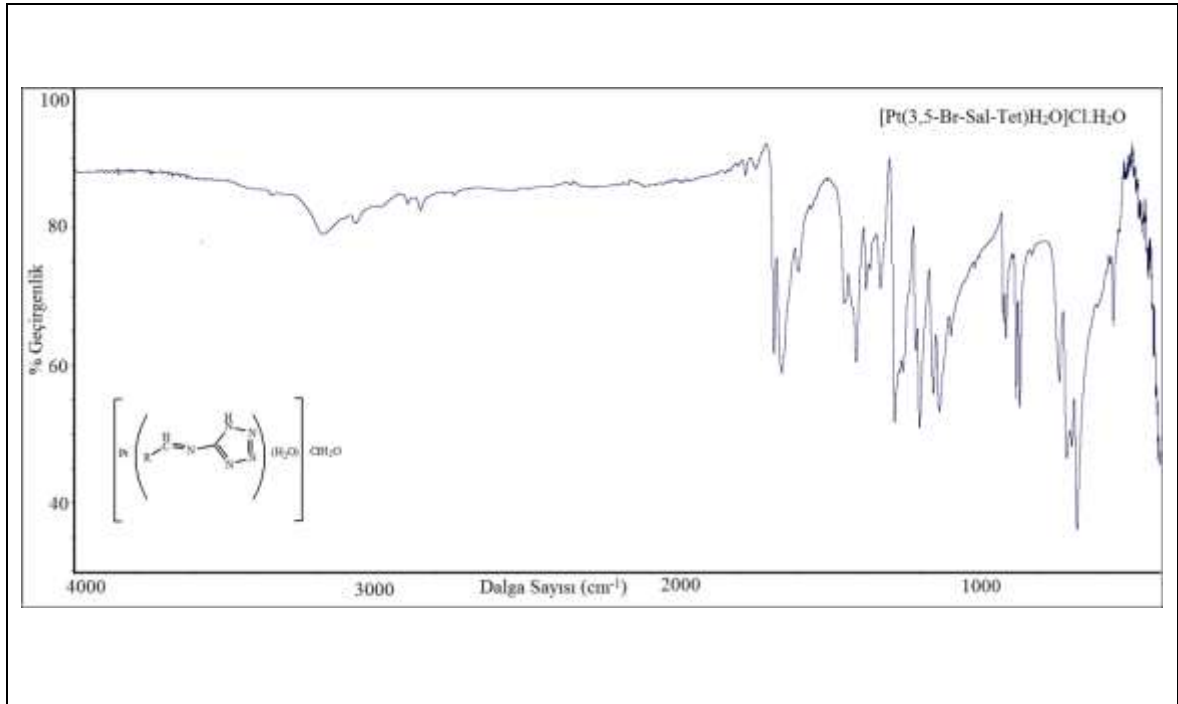
Şekil 5.11. $[\text{Ni}(5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.12. $[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.13. $[Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl].H_2O$ kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.14. $[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H_2O]Cl.H_2O$ kompleksine ait FT-IR spektrumu

5.2.5. ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları

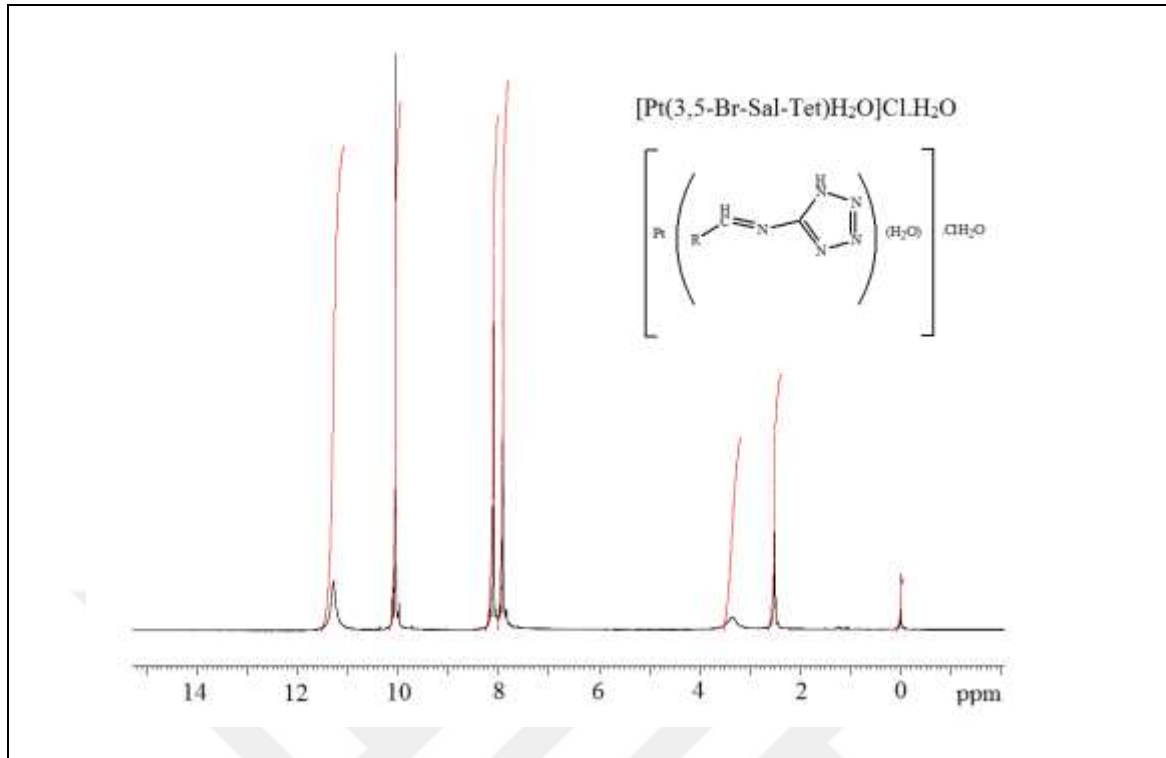
Diyamanyetik olan Pt(II) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır. $[\text{Pt}(5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin DMSO- d_6 çözücüsünde çözünürlüğü iyi olmadığı için ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları alınamamış ancak $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksininki alınabilmiştir.

$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumu ilgili Schiff bazı ile karşılaştırılmıştır.

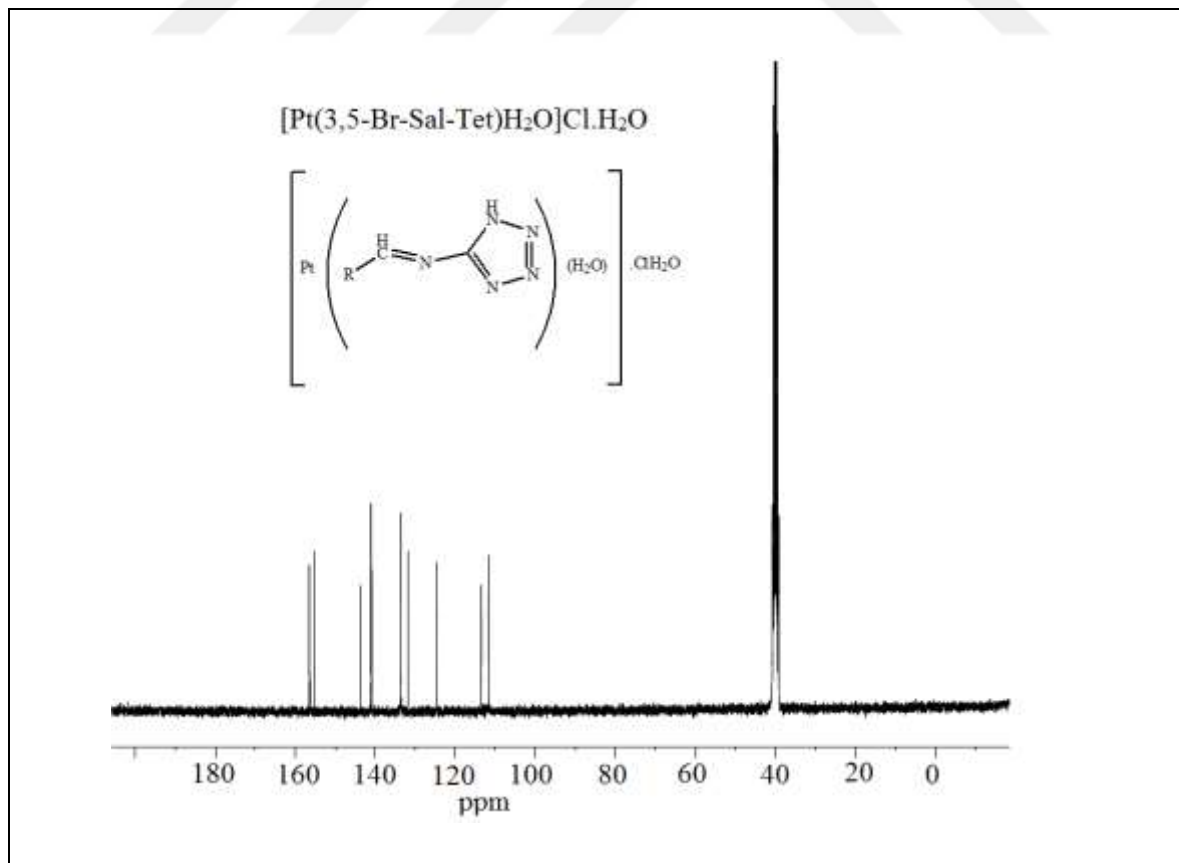
9,85-10,30 ppm'deki çoklu pikler $-\text{CH}=\text{N}$ piki olarak değerlendirilmiştir. Çoklu pikin çıkışı kompleks yapıdan kaynaklandığı düşünülmüştür. $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin 11,28 ppm deki geniş pikin koordinasyon suyundan kaynaklanan ve tek protona karşılık olarak değerlendirilen $-\text{OH}$ protonuna ait olabileceği yorumu yapılmıştır. Aromatik halkaya ait çoklu pikler Schiff bazlarında 7,28-8,18 ppm aralığında kimyasal kayma değerinde iken $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde 7,62-8,39 ppm kimyasal kayma değerine sahip olduğu görülmüştür.

$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kodlu komplekse ait bulgular Şekil 5.15. ^1H -NMR spektrumu ve 5.16.'da ^{13}C -NMR spektrumunda verilmiştir.

$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksin ^{13}C -NMR spektrumu ilgili ligandıyla karşılatılmıştır. Schiff bazlarının ^{13}C -NMR spektrumları detaylı olarak incelendiğinde karbon pikleri beklendiği gibi görülmüştür. Aromatik karbon piklerine ait kimyasal kayma değerlerinin 140,00-111,70 ppm aralığında, $-\text{CH}=\text{N}-$ grubuna ait kimyasal kayma değerinin 152,00 ppm de olabileceği ön görülmüştür. $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin aromatik halkasındaki $-\text{O}$ grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri 156,41 ppm olarak yorumlanmıştır.



Şekil 5.15. $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.16. $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait ^{13}C -NMR Spektrumu

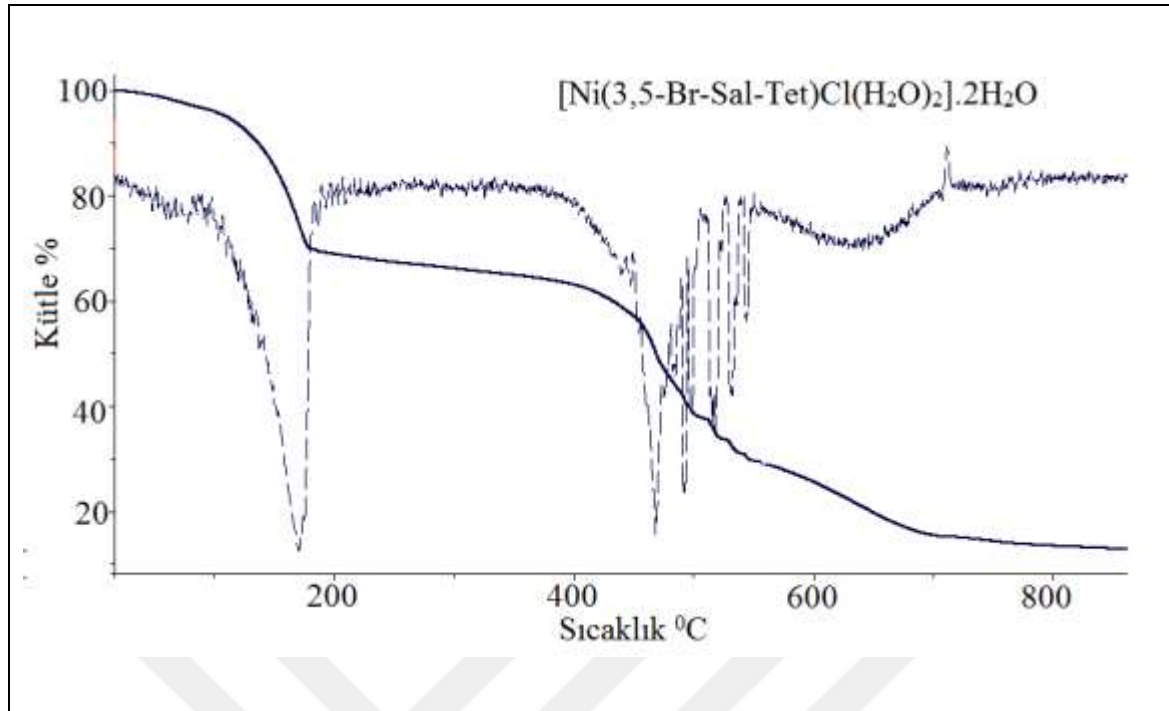
5.2.6. TGA

Komplekslerdeki kristal ve koordinasyon suyun belirlenmesinde TGA analizlerinden faydalanılmaktadır. Komplekslerin Bölüm 3.2.'de anlatıldığı şekilde alınan TGA ve DTA eğrileri şekil 5.17. ve 5.18.'de verilmiştir. Dört kompleksten $[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl.H}_2\text{O}$ komplekslerinin TGA analizleri ile ısı özellikleri incelenmiştir. TGA eğrilerinde gözlenen 100°C civarındaki kütle kayıplarının kristal suyundan 130°C üzerinde kütle kayıplarının ise koordinasyon suyundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Eğriden görüldüğü gibi $[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait kütle kaybı TGA analizinde 117°C kristal suyundan kaynaklanan ve 2 mol suya karşılık geldiği belirlenen bir kütle kaybına denk olabileceği önerilmiştir. $149,16^\circ\text{C}$ 'deki koordinasyon suyunun ise 2 mol suya karşılık geldiği düşünülmüştür.

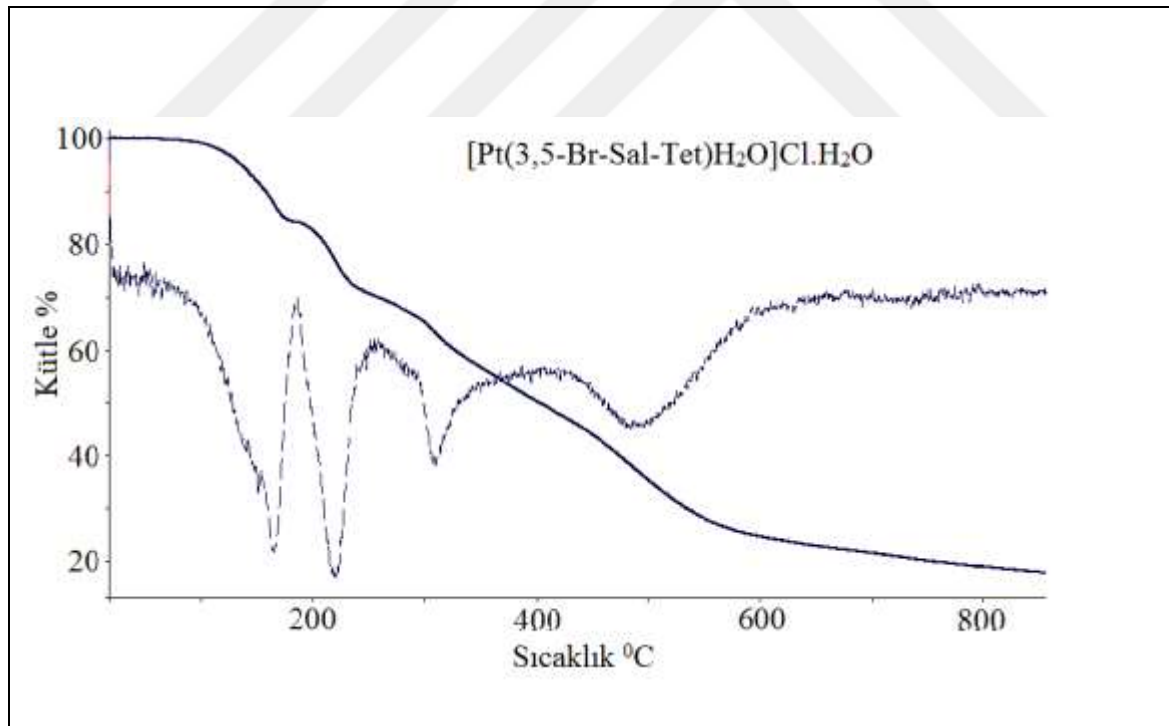
$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl.H}_2\text{O}$ kompleksine ait TGA eğrisin de görüldüğü gibi kütle kaybın 115°C 'deki kristal suyundan kaynaklanan ve 1 mol suya karşılık geldiği belirlenmiştir. Koordinasyon suyun ise 135°C 'da 1 mol suyu karşılık geldiği düşünülmüştür.

Çizelge 5.10. Kompleksleri için ısı değerlendirme sonuçları

Bileşik	% Kütlece kayıp (Kütle kaybının olduğu sıcaklık)		
	$\text{H}_2\text{O}_{(\text{kristal})}$	$\text{H}_2\text{O}_{(\text{koordinasyon})}$	Kalan kütle
$[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{H}_2\text{O}$	4,3(117°C)	8,9(149°C)	21,7 (631°C)
$[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl.H}_2\text{O}$	15,8(115°C)	8,7(135°C)	21,3 (700°C)



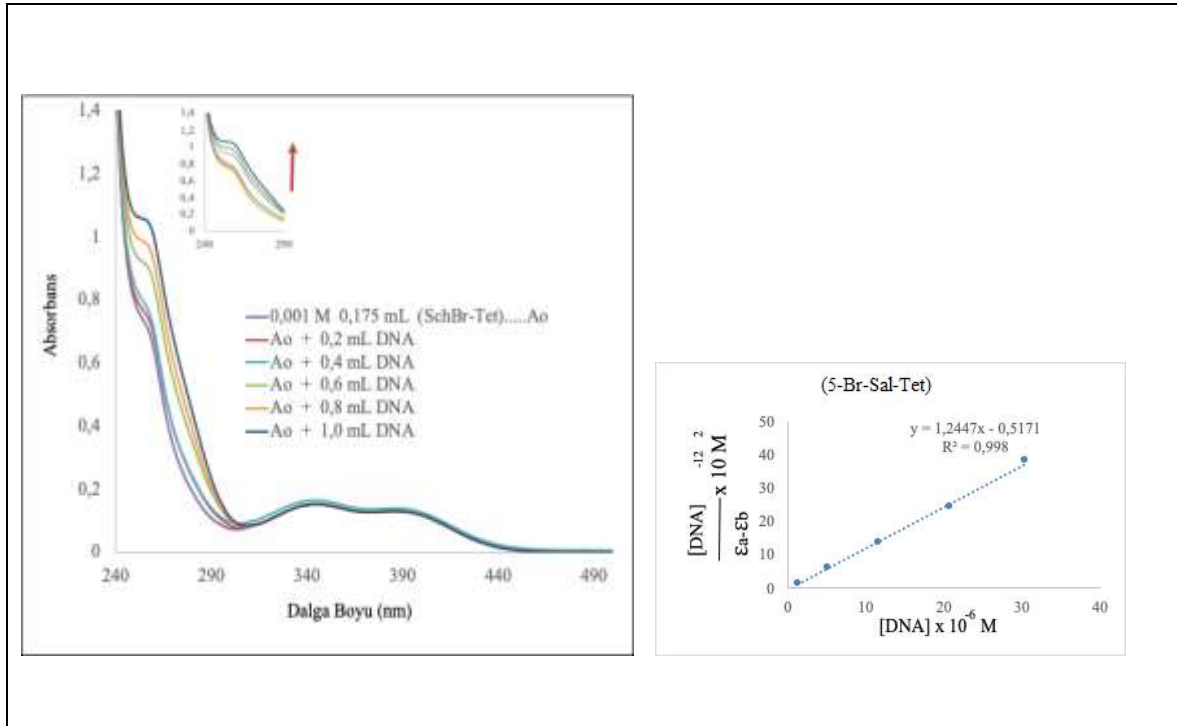
Şekil 5.17. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O kompleksine ait TGA spektrumu



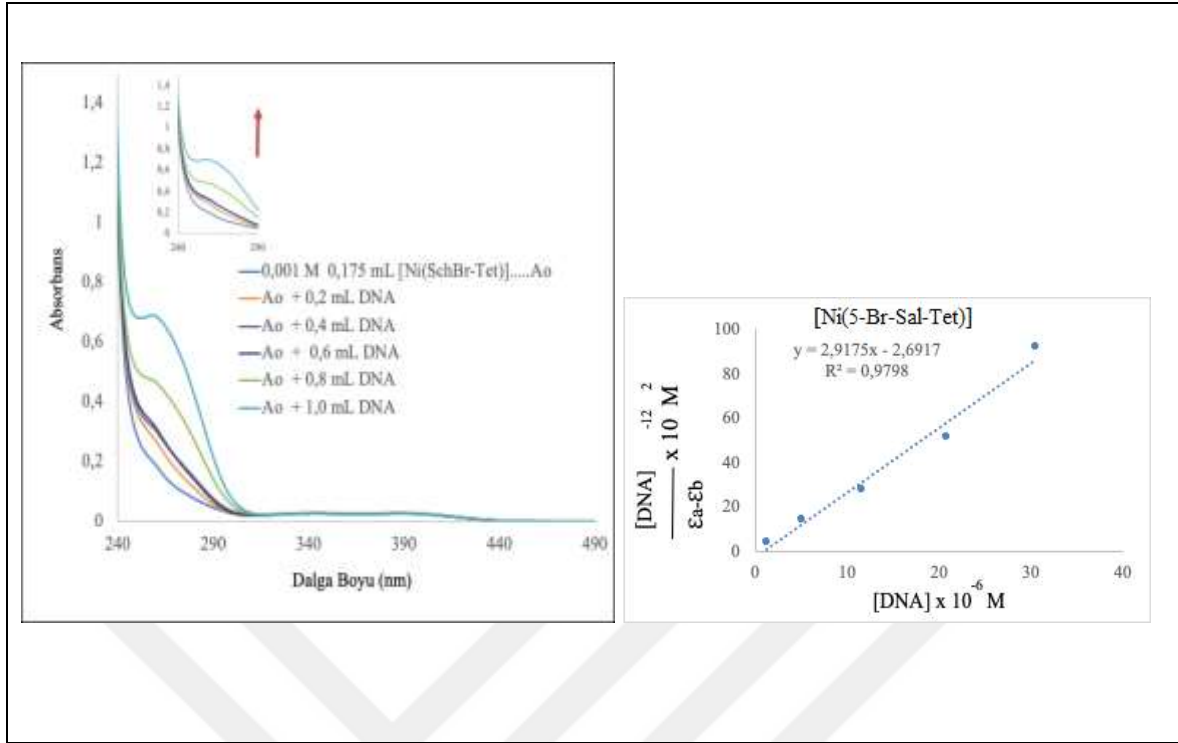
Şekil 5.18. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)H₂O]Cl.H₂O kompleksine ait TGA spektrumu

5.2.7. DNA bağlanma çalışması

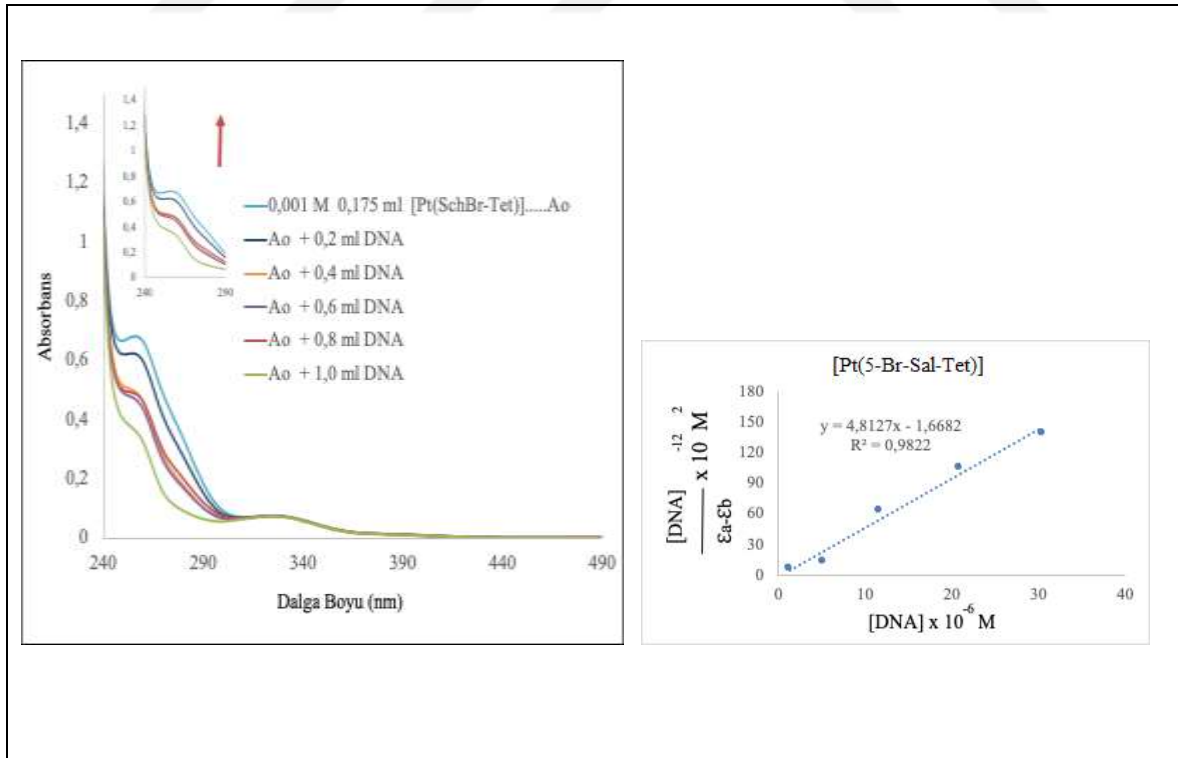
DNA'nın ligant ve kompleks ile olan etkileşimleri en yaygın ve etkili tekniklerden biri olan elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile araştırıldı. Sigma-Aldrich'ten katı olarak alınan *Calf Tymus* DNA (CT-DNA), 5 mM Tris-HCl/50 mM NaCl (pH 7,2) tampon çözeltisi ile oda sıcaklığında çözüldü ve 3 gün +4 °C saklandı. CT-DNA'nın molar derişimi, 260 nm dalga boyuna karşılık gelen maksimum absorbans değeri ve molar absorpsiyon katsayısı ($\epsilon=6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak belirlendi. DNA etkileşimleri ile ilgili çalışma sırasında 85 μM konsantrasyonuna sahip bileşik (ligant ve kompleksler) çözeltileri, stok çözeltilerden hazırlandı. Ligant ve komplekslerin CT-DNA ile olan etkileşimleri araştırılırken 85 μM konsantrasyonun korunmasına dikkat ederek, artan miktarlarda derişimi bilinen CT-DNA çözeltisinden ($1,3 \times 10^{-4} \text{ M}$) ilave edilmesiyle (0,2 mL; 0,4 mL; 0,6 mL; 0,8 mL; 1,0 mL) bir seri bileşik + CT-DNA çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler hazırlanırken toplam hacim (2 ml) Tris-HCl/NaCl tamponu ile tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltilerin 240-500 nm dalga boyu aralığında elektronik absorpsiyon spektrumları alındı. Çalışılan liganların ve komplekslerin *Calf Tymus* DNA ile olan bağlanmasını gösteren UV-GB spektrumları Şekil 5.19-5.24.'de verilmiştir. Bağlanma sabitleri ise Çizelge 5.11.'de tablo halinde verildi.



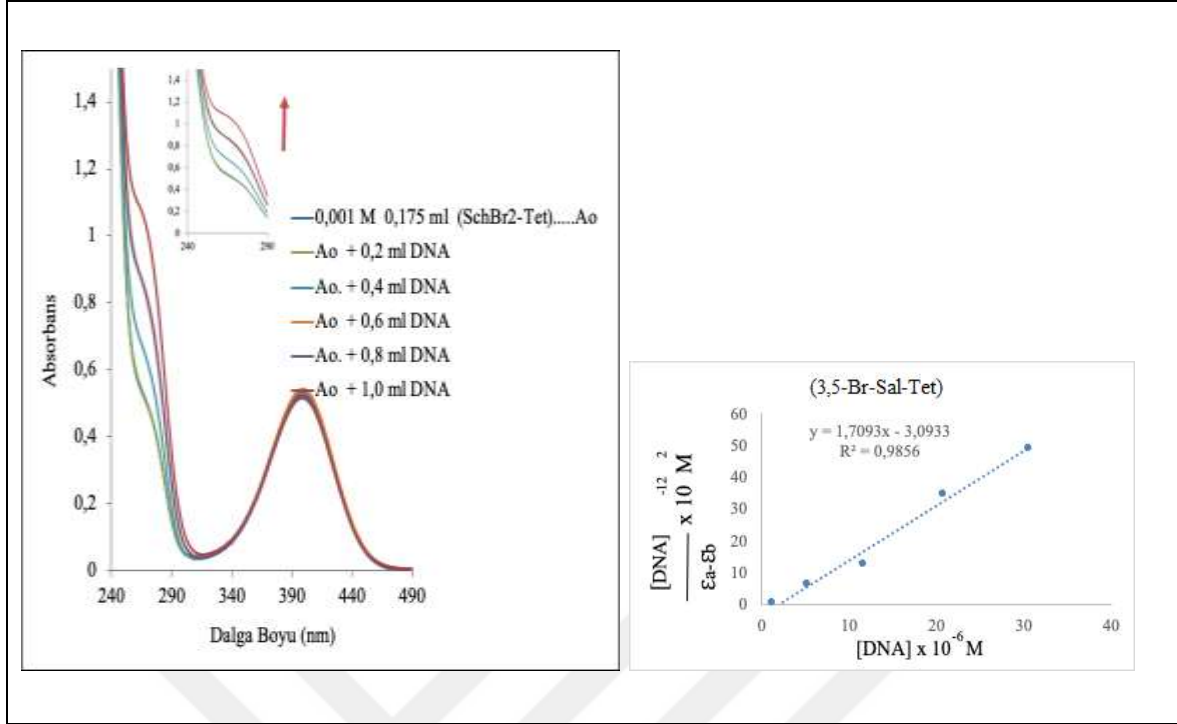
Şekil 5.19. (5-Br-Sal-Tet) ligandının artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği



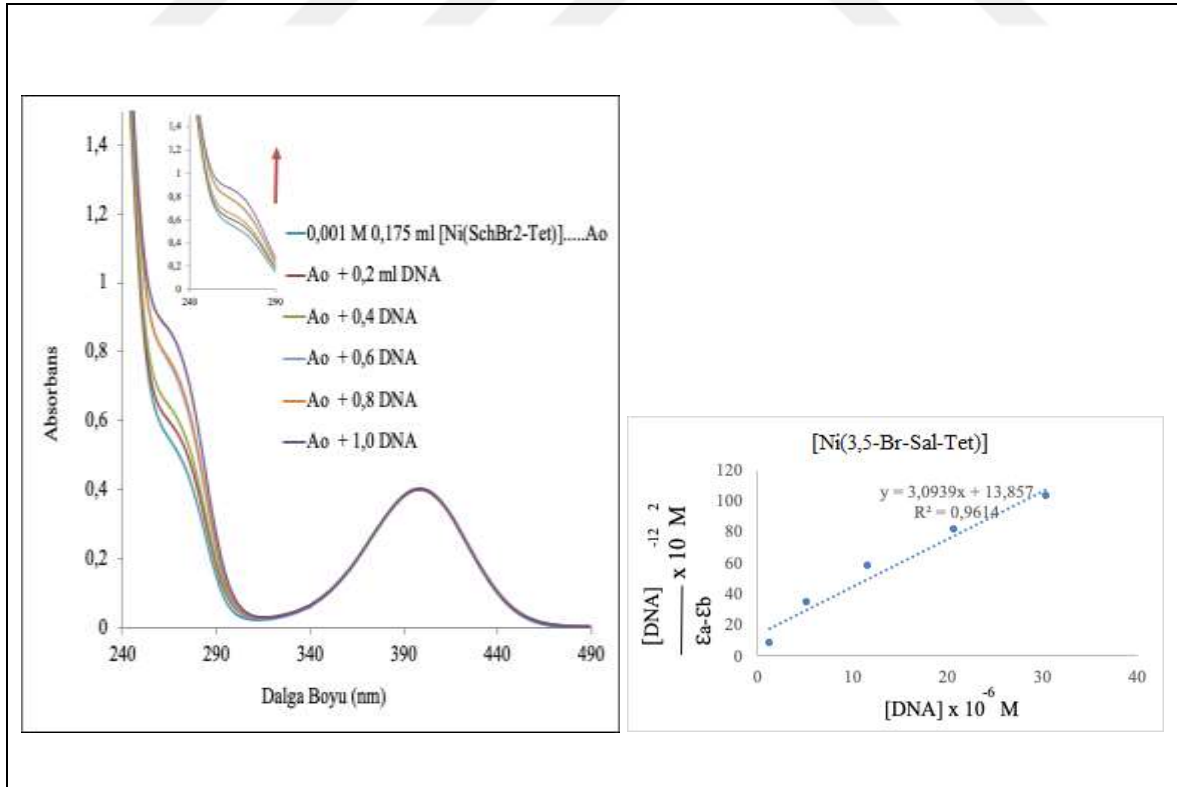
Şekil 5.20. [Ni(5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği



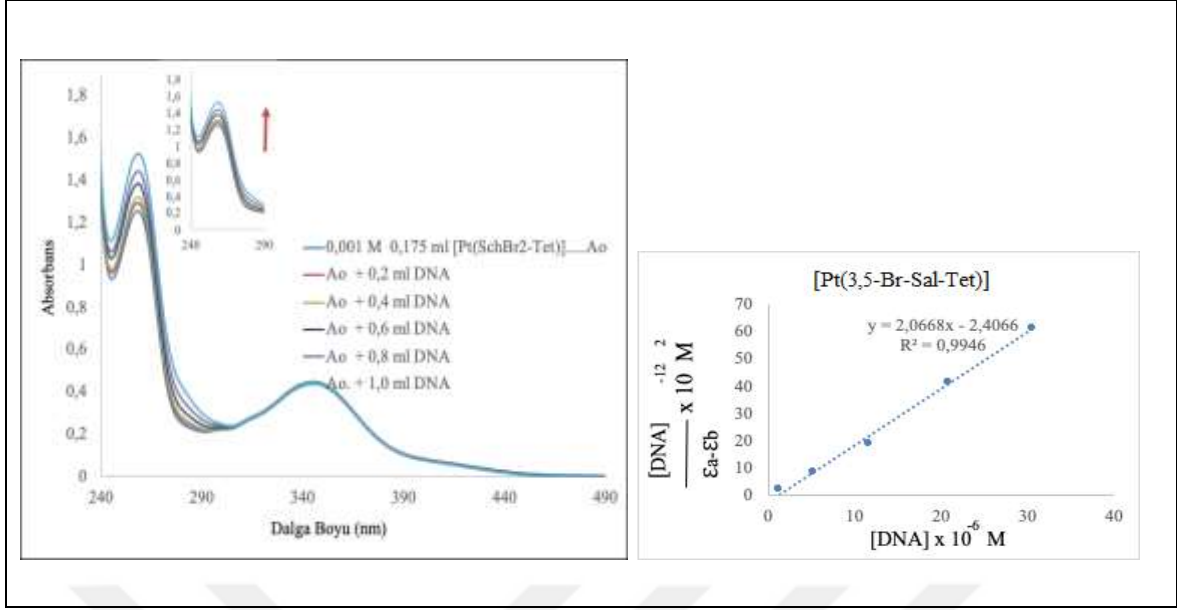
Şekil 5.21. [Pt(5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 5.22. (3,5-Br-Sal-Tet) ligandının artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 5.23. [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)] sentezi kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği



Şekil 5.24. [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)] kompleksinin artan miktarlarda CT-DNA eklenmesi ile etkileşimine ait elektronik absorpsiyon spektrumları ve CT-DNA'nın bağlanma sabitinin belirlenmesine ait kalibrasyon grafiği

Ligant ve komplekslerin CT- DNA'ya bağlanma sabiti Bölüm 3.1'de anlatılan

$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ eşitliği kullanılarak bulundu.

Komplekslerin CT-DNA'ya bağlanma sabiti değerlerini (K_b) bulmak için, $[DNA]$ konsantrasyon değerlerine karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirildi. Oluşan grafikteki doğrunun eğiminden yararlanılarak K_b hesaplandı. Bulunan K_b değerleri Çizelge 5.11.'de verildi. Ligant ve komplekslerin CT-DNA ile etkileşimlerini gösteren elektronik absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, CT-DNA ekledikçe absorbans değerlerinde artma ve dalga boyu değerlerinde 1-3 nm kadar maviye kayma gözlemlendi. Bu sonuç çalışılan tüm bileşiklerin CT-DNA ile olası etkileşime girme modunun elektrostatik veya DNA yapısında bulunan minör/majör oluklara bağlanma şeklinde olduğu sonucuna varıldı.

Çizelge 5.11. Ligant / Kompleks + *CT*-DNA etkileşimine ait bağlanma sabiti parametreleri (K_b ve absorbanstaki değişim)

Bileşik	Absorbansdaki Değişim türü	K_b (M^{-1})
(5-Br-Sal-Tet)	Maviye kayma	$2,15 \times 10^5$
[Ni(5-Br-Sal-Tet)]	Maviye kayma	$9,68 \times 10^4$
[Pt(5-Br-Sal-Tet)]	Maviye kayma	$2,58 \times 10^5$
(3,5-Br-Sal-Tet)	Maviye kayma	$4,90 \times 10^4$
[Ni(3,5-Br-Sal-Tet)]	Maviye kayma	$1,99 \times 10^4$
[Pt(3,5-Br-Sal-Tet)]	Maviye kayma	$7,67 \times 10^4$



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Schiff bazlarının erime noktaları 153°C ve 165°C olarak belirlenmiştir. Schiff bazlarında halojen grubu sayısı arttıkça erime noktalarının (3,5-Br-Sal-Tet) < (5-Br-Sal-Tet) sırasında azaldığı görülmüştür. Schiff bazlarının artan molekül kütlesi ile erime noktası ters orantılı olarak belirlenmiştir. Bu durum Van der Waals kuvvetleri ile açıklanabilir. Bilindiği gibi Van der Waals kuvvetleri moleküllerin yüzeyleri arasında meydana gelmektedir. (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazındaki elektronların dekolizasyonu (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazından daha büyük olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle (5-Br-Sal-Tet) Schiff bazı daha iyi kutuplaşır ve Van der Waals kuvvetleri daha büyük olduğu için erime noktası daha büyük olmuştur.

Schiff bazlarının ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, halojen grup sayısı arttıkça molekülün elektron yoğunluğu düşük olacağından ve ilgili molekülün piki düşük alana doğru kaymıştır.

Ni(II) komplekslerin erime noktaları [NiLCl(H₂O)₂].nH₂O genel formülüne sahip yapılar için halojen grubu sayısı arttıkça [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O < [Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O sırasında azaldığı görülmüştür. Bu sonuç ligandlarda olduğu gibi komplekslerin artan molekül kütlesi ile ters orantılıdır. [Ni(5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O kompleksinin bozunma sıcaklığının [Ni(3,5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)₂].2H₂O kompleksinden daha yüksek olması (5-Br-Sal-Tet) ligandının Van der Waals etkileşiminin daha büyük olmasının bir sonucu olarak düşünülmüştür.

Pt(II) komplekslerinin erime noktaları halojen grubu sayısı arttıkça [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)(H₂O)].ClH₂O < [Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)].H₂O sırasında azaldığı görülmüştür. Bu sonuç ligandlarda olduğu gibi komplekslerin artan molekül kütlesi ile ters orantılıdır. [Pt(5-Br-Sal-Tet)Cl(H₂O)].H₂O kompleksinin bozunma sıcaklığının [Pt(3,5-Br-Sal-Tet)(H₂O)].ClH₂O kompleksinden daha yüksek olması (5-Br-Sal-Tet) ligandının Van der Waals etkileşimini daha büyük olmasının bir sonucu olarak düşünülmüştür.

Pt(II) ve Ni(II) komplekslerin FT-IR spektrumları, (5-Br-Sal-Tet) ve (3,5-Br-Sal-Tet) Schiff bazlarının spektrumları ile karşılaştırıldığında imin grubuna ait piklerin Ni(II) komplekslerinde farklı bölgede ortaya çıkışı kompleksleşmenin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Komplekslerin ısı analizleri karşılaştırıldığında $[\text{Ni}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin bozunma eğrisi 2 basamakta gerçekleşmiş olup ilk bozunma sıcaklığı 149°C başlamış ve 631°C 'de NiCl_2 (% hesaplanan/bulunan: 25,18/22,28) oluşumu ile sonlanmıştır. $[\text{Pt}(3,5\text{-Br-Sal-Tet})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{ClH}_2\text{O}$ kompleksinin bozunma sıcaklığı 135°C başlamış ve belirgin basamaklar oluşmadan bozunmalar 700°C 'ye kadar devam etmiştir. 180°C 'deki kütle kaybının dış koordinasyon küresindeki H_2O ve Cl^- ile iç koordinasyon küresindeki suyun ayrılmasına karşılık gelen sıcaklık olarak düşünülmüştür (% hesaplanan./bulunan: 11,6/14,3).

Schiff bazlarının CT-DNA'ya bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında, (5-Br-Sal-Tet) ligandının (3,5-Br-Sal-Tet) ligandına göre bağlanma sabitinin yüksek olduğu görülmüştür. Kompleksler arasında $[\text{Pt}(5\text{-Br-Sal-Tet})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin bağlanma sabiti daha büyük bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Schiff, H. (1869). Untersuchungen Über Salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 150–197.
2. Yıldırım, A. (2019). *Bazı Schiff Bazılarının Sentezi Karakterizasyonu Ve Sensör Özelliklerinin İncelenmesi Ve Teorik Hesaplamalar*, Yüksek Lisans Tezi, Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitlis, 13-16.
3. Sayed, S. S., Dawood, S., Ibrahim, K., Sajjad, A., Umar, A. and Atiq, R. (2020). Synthesis and Antioxidant Activities of Schiff Bases and Their Complexes: An Updated Review, *Platinum Open Access*, 10(6), 6936 – 6963.
4. Reichert, D. E., Lewis, J. S. and Anderson, C. J. (1999). Metal complexes as diagnostic tool, *Chemistry Reviews*, 184, 3-66.
5. Emregül, K. C., Düzgün, E. ve Atakol, O. (2006). The application of some polydentate Schiff base compounds containing aminic nitrogens as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media, *Corrosion Science*, 48, 3243-3260.
6. Aydın, Ö. (2006). *Bazı 5-Süstitüe-1H Tetrazol Türevlerinin Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 23-25.
7. Elderfield, R. C. (1981). *Tetrazoles, tetrazines and purines and related ring systems Heterocyclic Compounds*, New York: John Wiley & Sons, Inc., 2-105.
8. Palmer, M. H. (1967). *Tetrazoles*, (1.st Ed.) Edinburg: Edward, The Tautomerism of Heterocycles, 287-288.
9. Mercan, S. (2010). *Bazı Yeni Pirimidin Ve Piridin Türevi Bileşiklerin Sentezi Ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-2.
10. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2016). Canser Statistics, *A Canser Journal for Clinicians*, 66, 7-30.
11. Pamir, Ö. (2010), *Azot Atomunda Tetrazol Halkası İçeren Bazı Tebain Türevi Yarisentetik Opioidlerin Sentezi Ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 18-20.
12. Sayed, S. S., Dawood, S., Ibrahim, K., Sajjad, A., Umar, A. and Atiq, R. (2020). Synthesis and Antioxidant Activities of Schiff Bases and Their Complexes: An Updated Review, *Platinum Open Access*, 10(6), 6936 – 6963.
13. Rahman, M. M., Islam, M. B., Biswas, M. And Khurshid, A. (2015). A.H.M. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of *Tabebuia pallida* growing in Bangladesh, *BMC Research Notes*, 8, 1–9.
14. Kurutas, E.B. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress, *Nutrition Journal*, 15, 1–22.

15. Engwa, G.A. (2018). Free radicals and the role of plant phytochemical as antioxidants against oxidative stress-related diseases, *Pytochemicals*, 37, 50-73.
16. Socea, L. I., Visan, D. C., Barbuceanu, S. F., Apostol, T.V., Bratu, O. G. and Socea, B. (2018). The antioxidant activity of some acylhydrazones with dibenzo [a,d][7] annulene moiety, *Revista De Chimie*, 69, 795–797.
17. Taghvaei, M. and Jafari, S.M. (2015). Application and stability of natural antioxidants in edible oils in order to substitute synthetic additives, *Journal of Food Science and Technology*, 52, 1272-1282.
18. Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Yu, H., Wang, P., Li, C. and Li P. (2005). The synthesis and antioxidant activity of the Schiff bases of chitosan and carboxymethyl chitosan, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters Journal*, 15, 4600-4603.
19. Chen, F., Shi, Z., Neoh, K. G. and Kang, E.T. (2009). Antioxidant and antibacterial activities of eugenol and carvacrol-grafted chitosan nanoparticles, *Biotechnology and Bioengineering*, 104, 30-39.
20. Seyhan, S. (2019). DPPH Antioksidan Analizinin Yeniden Değerlendirilmesi, *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, 9(2), 126-127.
21. Neloofar, Ali N., Khan, A., Amir, S., Khan, N.A. and Bilal M. (2017). Synthesis of schiff bases derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and their Tin(II) complexes for antimicrobial and antioxidant activities, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 31, 445-456.
22. Hu, D.C., Chen, L.W., Yang, Y. X. and Liu, J. C. (2018). Syntheses, structures and antioxidant activities of two new Cu(II) complexes with a benzimidazole Schiff base ligand. *Inorganic Nano-Metal Chemistry*, 10, 1556.
23. Al Zoubi, W., Kim, M. J., Salih, A., Kim Y. G. and Ko, Y. G. (2019). Phosphorus-based Schiff bases and their complexes as nontoxic antioxidants: Structure–activity relationship and mechanism of action, *Applied Organometallic Chemistry*, 33, 1–16.
24. Ejidike, I. P. and Ajibade, P. A. (2015). Synthesis, Characterization, Antioxidant, and Antibacterial Studies of Some Metal (II) Complexes of Tetradentate Schiff Base Ligand : (4E) -4- [(2- {(E) - [1- (2,4-Dihydroxyphenyl) ethylidene] amino} ethyl) imino] pentan-2-one, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2015, 1–9.
25. Soğukömeroğulları, H.G., Sönmez, M. and Berber, İ. (2016). Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial studies of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Mn(II) complexes with a new Schiff base ligand containing a pyrimidine moiety, *International Journal of Pharmtech Research*, 9, 391–398.
26. Devagi, G., Dallemer, F., Kalaivani, P. and Prabhakaran, R. (2018). Organometallic ruthenium(II) complexes containing NS donor Schiff bases: Synthesis, structure, electrochemistry, DNA/BSA binding, DNA cleavage, radical scavenging and antibacterial activities, *Journal of Organometallic Chemistry*, 854, 1-14.

27. Ekennia, A. C., Osowole, A. A., Olasunkanmi, L. O., Onwudiwe, D. C. and Ebenso, E. E. (2017). Coordination behaviours of new (bidentate N,O-chelating) Schiff bases towards copper(II) and nickel(II) metal ions: synthesis, characterization, antimicrobial, antioxidant, and DFT studies. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 3787-3811.
28. Ejidike, I. P. and Ajibade, P. A. (2016). Synthesis, Characterization, Anticancer and Antioxidant Studies Of Ru(III) Complexes of Monobasic Tridentate Schiff Bases, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2016, 1-11.
29. Al-Amery, M. H. A. and Al-Sahlanee, T. Q. M. (2019). Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer human studies of new metal ion complexes of poly Schiff base derived from 4-aminoacetophenone with 4- chloroaniline and salicylaldehyde, *Research Journal of Chemistry and Environment*, 23, 200–227.
30. Palmer, M. H. (1975). *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*, London, Edward Arnold Ltd., 399-403.
31. Grimmet, M. R. (1979, Oxford). Diazoles, triazoles, tetrazoles and their benzo analogue, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 4, 357-410.
32. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemali A. (2016). Cancer Statistics, *A Cancer Journal for Clinicians*, 66, 7-30.
33. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *A Cancer Journal for Clinicians*, 68, 394–424.
34. Neha, D. and Kamalpreet, K. (2020). Vikas Jaitak Tetrazoles as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism T of action and SAR studies, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 28, 155-500.
35. Zhang, J., Wang, S., Ba, Y. and Xu, Z. (2019). Tetrazole hybrids with potential anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 341–351.
36. Di Lorenzo, A. and Bedford, M. T. (2011). Histone arginine methylation, *Febs Letters*, 585, 2024-2031.
37. Nicholson, T. B., Chen, T. and Richard, S. (2009). The physiological and pathophysiological role of PRMT1-mediated protein arginine methylation. *Pharmacol Research Journal*. 60,466–474.
38. Yang, Y. and Bedford, M. T. (2013). Protein arginine methyltransferases and cancer, *Nature Reviews Cancer*, 13, 37-50.
39. Yuan, J. P., Wang, L. W. and Qu, A. P. (2015). Quantum dots-based quantitative and in situ multiple imaging on ki67 and cytokeratin to improve ki67 assessment in breast cancer. *Plos One*, 10, 122734–122750.
40. Grösch, S, Maier, T. J., Schiffmann, S. and Geisslinger, G. (2006). Cyclooxygenase-2 (COX-2)–in-dependent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors, *Journal of the National Cancer Institue*. 98, 736–747.

41. Downing, K. H. (2000) Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 16, 89–111.
42. Chen, H., Lin, Z., Arnst, K. E., Miller, D. D. and Li, W. (2017). Tubulin inhibitor-based antibody-drug conjugates for cancer therapy, *Molecules*, 22,1281–1308.
43. Semenza, G. L. (2000). Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences, *Biochemical Pharmacology*, 59:47–53.
44. Schito, L. and Semenza, G. L. (2016). Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression, *Trends Cancer*, 2, 758–770.
45. Popova, E. A., Trifonov, R. E. and Ostrovskii, V. A. (2012). Advances In The Synthesis Of Tetrazoles Coordinated To Metal Ions, *Arkivoc*, 45-65.
46. Ostrovskii, V. A., Koldobskii, G. I. and Trifonov, R. E. (2008, Oxford). In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 6, 257.
47. Tao, Y., Li, J. R., Chang, Z. and Bu, X. H. (2010). *Crystal Growth Design* 10, 564.
48. Klapötke, Thomas, M., Stein, M. and Stierstorfer, J. (2008). Salts of 1H-Tetrazole Synthesis, Characterization and Properties, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 634, 1711-1723.
49. Yang, G.W., Ma, Y. S., Li, Q. Y., Zhou, Y., Gu, G. Q., Wu, Y. and Yuan, R. (2009). *Journal of Coordination Chemistry*, 62, 1766.
50. Gilbert, G. L. and Brubaker, Jr. (1963). *Inorganic Chemistry*, 2, 1216.
51. Koningsbruggen, P. J., Garcia, Y., Bravic, G., Chasseau, D. and Kahn, O. (2001). *Inorganic Chimica Acta Journal*, Elsevier, 326, 101.
52. Shvedenkov, Yu., Bushuev, M., Romanenko, G., Lavrenova, L., Ikorskii, V., Gaponik, P. and Larionov, S. (2005). *European Journal of Inorganic Chemistry*, 9, 1678.
53. Franke, P. L., Haasnoot, J. G. and Zuur, A. P. (1982). *Inorganic Chimica Acta Journal*, Elsevier, 59, 5.
54. Gaponik, P. N., Voitekhovich, S. V. and Ivashkevich, O. A. (2006). *Russian Chemical Reviews*, 75, 507.
55. Stassen Arno, F., Kooijman, H., Spek L., De Jongh, J. G., Haasnoot, J. and Reesijk, J. (2002). Strongly Isolated Ferromagnetic Layers in Poly-trans- μ -dichloro- and Poly-trans- μ -dibromobis(1-(2-chloroethyl)-tetrazole-N₄)copper(II) Complexes, *Inorganic Chemistry Article*, 41, 6468–6473.
56. Shvedenkov, Y. G., Virovets, A.V. and Lavrenova, L. G. (2003). Magnetic Properties and Crystal Structure of the dichloro-bis(1-allyltetrazole)cobalt(II) Complex, *Russian Chemical Bulletin*, 52(12), 1353–1357.

57. Shvedenkov, Y. G., Bushuev, M. B., Romanenko, G.V., Lavrenova, L.G., Ikorskii, V. N., Gaponik, P.N. and Larionov, S.V. (2010). High Spin And Spin-Crossover Two-Dimensional Coordination, *Inorganic Chemistry*, 49, 4534–4542.
58. Faa, P., Klinowski, J., Vilela, S. M. F., Tome, J. P. C. , Cavaleiro, J. A. S. and Rocha, J. (2012). Ligand Design for Functional Metal–Organic Frameworks, *Chemical Society Reviews*, 41 (3), 1088–1110.
59. Coronado, E., Gimenez-Marques, M., Espallargas Minguez, G., Rey, F. and Vitorica-Yrezabal, J. (2013). Spin-Crossover Modification through Selective CO₂ Sorption, *Journal of the American Chemical Society*, 135(43), 15986–15989.
60. Xue, D. X., Cairns, A. J., Belmabkhout, Y., Wojtas, L., Liu, Y. L., Alkordi, M. H. and Eddaoudi, M. (2013). A platform for systematic enhancement of CO₂ adsorption energetics and uptake Journal of the American Chemical Society, 135, 7660–7667.
61. Boldog, I., Domasevitch, K.V., Baburin, I.A., Ott, H., Gil-Hernandez, B., Sanchiz, J. and Janiak, C. (2013). Bifunctional pyrazolate-carboxylate ligands for isorecticular cobalt and zinc MOF-5 analogs with magnetic analysis of the {Co₄(μ-O)} node, *Royal Society of Chemistry*, 15, 1235–1243.
62. Boldog, I., Domasevitch, K.V., Sanchiz, J., Mayer, P. and Janiak, C. (2014). 1,3,5,7-Tetrakis(tetrazol-5-yl)-adamantane: the smallest tetrahedral tetrazole-functionalized ligand and its complexes formed by reaction with anhydrous M(II)Cl₂ (M=Mn, Cu, Zn, Cd), *Dalton Transactions*, 33, 12590–12605.
63. Boldog I., Domasevitch, K.V, Maclaren, J. K., Heering, C., Makhoulfi, G. and Janiak C. (2014). A view on systematic truncation of tetrahedral ligands for coordination polymers, *Crystal Engineering Community*, 16, 148–151.
64. Xing, G., Zhang, Y. and Cao X. (2017). Bifunctional 3D porous Cu(I) metal-organic framework with gas sorption and luminescent properties, *Journal of Molecular Structure*, 1146, 793–796.
65. Vanco, J., Sindelar, Z., Dvorak, Z. and Travnicak, Z. (2015). Iron-salophen complexes involving azole-derived ligands: A new group of compounds with high level and broad-spectrum in vitro antitumor activity, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 142, 92-100.
66. Ivanova, A.D., Grigoriev, Y.V., Komarov, V.Y., Sukhikh, T.A., Bogomyakov, A.S., Sheludyakova, L.A. and Lavrenova, L.G. (2020). First examples of Co(II), Ni(II), and Cu(II) coordination compounds with 1-(pyrid-2-yl)-1H-tetrazole: Synthesis, structure and properties, *Polyhedron*, 189(6), 114750.
67. Wani, W.A., Baiq, U., Shreaz, S., Shiekh, R.A., Iqbal, P.F., Jameel, E. Ahmad, A. Mohd-Setapar, S.H., Mushtaque, Md. and Hun, L.T. (2016). Recent advances in iron complexes as potential anticancer agents, *New Journal of Chemistry*, 40, 1063-1090.
68. Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F. and Marzano, C. (2014). Advances in copper complexes as anticancer agents, *Chemical Reviews*, 114(1), 815-862.

69. Haleel, A., Arthi, P., Dastagiri, R. N., Veena, V., Sakthivel, N., Arun, Y., Perumal, P.T. and Kalilur, R. A. (2014). DNA binding, molecular docking and apoptotic inducing activity of nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes of pyridine-based tetrazolo[1,5-a]pyrimidine ligands, *RSC Advances*, 4, 60816-60830.
70. Gümüşçü, M., Cebe, A., Erdiñç, A. and Uyanık, S. (2016). Sivil Amaçlı kullanılan patlayıcı maddelerin karateristikleri, çevresel etkileri ve önlemler, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitü Dergisi*, 5(2), 81-91.
71. Krawiec, M., Anderson, S.R., Dubé, P., Ford, D.D., Salan, J.S., Lenahan, S., Mehta, N. and Hamilton, C.R. (2015). Hydronium Copper(II)-tris (5-nitrotetrazolate) Trihydrate – A Primary Explosive, *Propellants Explosives Pyrotech*, 40, 457–459.
72. Ilyushin, M. A., Tselinsky, I.V., Ugryumov, I.A., Dolmatov, V.Y. and Shugalei, I.V. (2005). Study of submicron structured energetic coordination metal complexes for laser initiation systems, *Central European Journal of Energetic Materials*, 2, 21–33.
73. Wurzenberger, H.H., Maximilian, Gruhne S.M., Lommel Marcus and Stierstorfer (2021). 1-Amino-5-methyltetrazole in Energetic 3d Transition Metal Complexes – Ligand Design for Future Primary Explosives, *Propellants Explos. Pyrotech*, 46, 207–213.
74. Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737-738.
75. Tüzün C. (2005) *Biyokimya* (Beşinci Baskı), Türkiye: Palme Yayıncılık, 156-163.
76. Smith, J.A., Keene, F.R., Li, F. and Collins J.G. (2013). Noncovalent DNA Binding of Metal Complexes, Ed.: Jan Reedijk and Kenneth Poepelmeier, *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 3. Oxford: Elsevier, 709-750.
77. Hannon, M. J. (2007). Supramolecular DNA recognition. *Chemical Society Reviews*, 36, 280-295.
78. Rosenberg, B., Renshaw, E., Vancamp, L., Hartwick and Drobnik, J. J. (1967). Platinum-induced filamentous growth in Escherichia coli, *Journal of Bacteriology*, 93(2), 716-721.
79. Wang, D., Zhu, G. Y., Huang, X. H. and Lippard, S. J. (2010). X-ray structure and mechanism of RNA polymerase II stalled at an antineoplastic monofunctional platinum-DNA adduct. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107(21), 9584-9589.
80. İçsel C. (2016). *Piridin Bazlı Ligantların Palladyum(I) Ve Platin(I) 5,5-Dietilbarbitürat Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu, Dna/Protein Bağlanma Ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları*, Doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 10-21.
81. İnci D. (2018) *Bakır(I) Ve Palladyum(I) İyonlarının Fenantrolin Türevleri Ve Amino Asitler İle Oluşturduğu Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu, Dna/Protein Etkileşimlerinin Ve Biyolojik Özelliklerinin Araştırılması*, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 26-34.

82. Komeda, S., Moulaei, T., Woods, K. K., Chikuma, M., Farrell, N. P. and Williams, L. D. (2006). A third mode of DNA binding: Phosphate clamps by a polynuclear platinum complex. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 16092-16103.
83. Mangrum, J. B. and Farrell, N. P. (2010). Excursions in polynuclear platinum DNA binding, *Chemical communications (Cambridge)*, 46(36), 6640-6650.
84. Arnott, S. (1986). Major groove or minor groove, *Nature*, 320(6060), 313.
85. Oguey, C., Foloppe, N. and Hartmann, B. (2010). Understanding the Sequence-Dependence of DNA Groove Dimensions: Implications for DNA Interactions, *PLoS One*, 5(12), 15931.
86. Kim, S.K. and Norden, B. (1993). Methyl green, A DNA major-groove binding drug, *FEBS Letters*, 315(1), 61–64.
87. Pyle, A.M., Long E.C. and Barton J.K.J. (1989). *Chemistry Society*, 111, 4520-4522.
88. Sarı N. (1999). *Bazı Heterosiklik Aldehitler ile Aminoasitlerden Yeni Schiff bazlarının ve Cu(II), Ni(II) Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 47-50.





EKLER

EK-1. Bilimsel Ulusal Kongrede Basılan Bildiri

1. Merve ULULAR, 2021, Tetrazol İçeren Ni(II) ve Pt(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, VIII. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 2-5 Eylül 2021, TEKİRDAĞ.

VIII. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi
2-5 Eylül 2021 / Online



Posterler

P-014

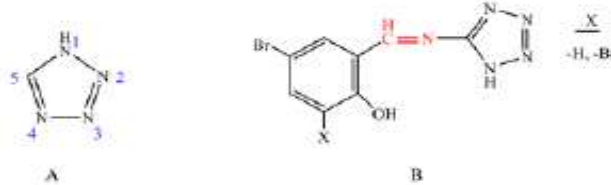
TETRAZOL İÇEREN Nİ(II) VE PT(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Merve Ulular, Nurşen Sarı

Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ANKARA
merveulular@gmail.com

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş 5 üyeli organik heterosiklik bileşiklerdir [1]. Tetrazol molekülü zayıf asidik özellik gösterir ve asitliği karboksilik asit molekülüne yakındır ($pK_a=4,76$). Tetrazollerin asitliği 5-monosübstitüe konumundaki elektron verici veya alıcı gruba göre değişir, tetrazolün asitliği 5- konumundaki elektron çekici grup varlığında artar, elektron verici grup olduğunda ise azalır.

Metal iyonları, tetrazol halkasının azot atomlarına kovalent bağ ile koordinasyon yapar. N1 süstitüe tetrazollerde, N4 atomunun bazlığı büyük olduğu için metal atomları ile kovalent bağ bu atom üzerinden olmaktadır. N1-sübstitüe tetrazoller, geçiş metalleri ile reaksiyonlara kolay bir şekilde girerler ve genellikle polimerik çözünmeyen yapılar oluştururlar [2]. Sunulan çalışmada tetrazol içeren iki yeni Schiff bazları ve onların Ni(II)/Pt(II) kompleksleri sentezlenip karakterize edilmiştir. Ni(II) komplekslerin düzgün sekizyüzlü, Pt(II) komplekslerin ise kare düzlem yapıda olabileceği ön görülmüştür.



Şekil 1. Tetrazol (A), Tetrazol takılı Schiff bazları (B)

Anahtar kelimeler: Tetrazol, Schiff bazı, Ni(II) kompleksleri, Pt(II) kompleksleri

Teşekkür: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi İnorganik Kimya Araştırma Laboratuvarlarına ve Gazi Üniversitesi 05/2018-17 kodlu BAP projesinden sağlanan desteğe teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR:

- [1.] PAMİR Ö., Azot atomunda tetrazol halkası içeren bazı tebain türevi yarı sentetik opioidlerin sentezi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [2.] Shvedenkov Yu., Bushuev M., Romanenko G., Lavrenova L., Ikorskü V., Gaponik P., Larionov S., *Eur J. Inorg. Chem.* 9, 1678, 2005.



GAZİ GELECEKTİR..