

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİN GRUPLARI İÇEREN YENİ *vic*-DİOKSİMLER ve
BİYOLOJİK ETKİLERİ

ÖZGE EROĞLU GÜLÜMSEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE

2020

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİN GRUPLARI İÇEREN YENİ *vic*-
DİOKSİMLER ve BİYOLOJİK ETKİLERİ

ÖZGE EROĞLU GÜLÜMSEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE

2020

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

NOVEL vic-DIOXIMES CONTAINING
AMINE GROUPS AND THEIR
BIOLOGICAL ACTIVITIES

ÖZGE EROĞLU GÜLÜMSEK
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE

2020



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04/12/2020 tarih ve 2020/57 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 18/12/2020 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Özge EROĞLU GÜLÜMSEK'in tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK

ÜYE

: Prof.Dr. Devrim ATILLA

ÜYE

: Doç.Dr. Nilgün KABAY

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

ÖZET

vic-Dioksimler, bazı geçiş metal katyonları ile korrin tipi kare düzlem, kare piramit ve oktahedral kompleksler oluşturan, biraz asidik hidroksil ve biraz bazik azometin gruplar bulundurduğundan dolayı amfoterik şelatik ligandlardır. Vic-dioksimlerin yüksek stabilitesi nedeniyle, kompleksler, metal analizi, koenzim B₁₂'nin biyolojik olmayan bir taklidi, hidrojen üretimi vb. dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için yaygın bir şekilde kullanılmıştır.

Günümüzde en yaygın hastalıklardan biri olan kanser hastalığının tedavisine ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu yöntemler kemoterapi, radyoterapi ve fotodinamik terapi (PDT) olmak üzere 3 başlıkta toplanmaktadır. Bilindiği gibi meme kanseri tedavisinde kemoterapi ilacı olarak *cis*-platin ve bazı yeni türevleri yoğun olarak kullanılmaktadır. Ayrıca iyi bilindiği gibi hiçbir uygulama alanında sona gelinmemiştir ve mevcudun daha iyisini yakalamak adına araştırmalar sürmektedir. Ve bu platin komplekslerinin de daha etkin daha az yan tesiri olanlarının bulunması için çalışmalar sürmektedir.

Bu tez kapsamında da kemoterapi amaçlı tedavilerde kullanabilmek üzere ilaç aday molekülü olabileceği düşünülen, çeşitli amin grupları içeren platin (II) ve nikel (II) komplekslerinin sentezleri amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik literatürde olmayan, elektron çekici F ve elektron verici alkil grupları içeren yeni oksim türevleri (5-7), platin(II) (3a-7a) ve nikel(II) (5b-7b) oksim kompleksleri elde edilmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Ayrıca oksim ligandlarının (3-7) ve bunların Pt (II) (3a-7a) komplekslerinin biyolojik etkinlikleri karaciğer kanseri, meme kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri, hücre proliferasyon analizleri ve apoptoz analizleri yapılarak in vitro düzeyde biyolojik etkinlikleri çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser ilaç, Meme kanseri, Platin kompleksi, Nikel kompleksi.

SUMMARY

vic-Dioximes are amphoteric chelatic ligands due to the presence of mildly acidic hydroxyl and slightly basic azomethine groups that form corrin-type square-planar, square-pyramidal and octahedral complexes with some transition metal cations. Because of the high stability of the vicinal dioxime, complexes have been extensively used for various purposes, including metal analysis, a nonbiological mimic of coenzyme B₁₂, hydrogen production etc.

Studies on treatment of cancer, one of the most common disease today, and development of treatment methods are increasing day by day. These methods are collected under 3 headings: chemotherapy, radiotherapy and photodynamic therapy (PDT). As is known, *cis*-platin and some new derivatives are used extensively as chemotherapy drugs in breast cancer treatment. In addition, as it is well known, no end has been reached in any field of application and research continues in order to catch the better of the available. And studies are underway to find those platinum complexes that are more effective and have less side effects.

In this thesis, synthesis of platinum (II) and nickel (II) complexes containing various amine groups, which are thought to be drug candidate molecules for use in treatments for chemotherapy, are goaled. For this purpose, new oxime derivatives (5-7) bearing electron-withdrawing F and electron donating alkyl groups, which are not available in the literature, their Pt(II) (**3a-7a**) and their Ni(II) (**5b-7b**) complexes, are obtained and their structures have been elucidated using various spectroscopic techniques.

In addition, biological activities of oxime ligands and their Pt (II) complexes were tried to their biological activities at the *in vitro* level by performing cytotoxic effects on liver cancer, breast cancer cell lines, cell proliferation analysis and apoptosis analysis.

Keywords: Anti-cancer drug, Breast cancer, Platinum complex, Nickel complex.

TEŞEKKÜR

İlk olarak, yüksek lisans eğitimim boyunca benden bilgi ve deneyimlerini esirgemenyen, laboratuvar çalışmalarında yaşanan her türlü aksaklık ve sorunlarda yardımcı olan ve bu süreçte çalışmalarımın düzenli, zamanında tamamlanmasına destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK hocama çok teşekkür ederim.

Tez konumla ilgili kendi bilgi ve deneyimlerini her fırsatta benimle paylaşan kıymetli hocam Prof. Dr. Vefa AHSEN'e, projesinde bana da yer verip kendimi geliştirmem de ve laboratuvar da daha çok deneyim kazanmamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Devrim ATILLA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım da her an destek olan, özel günlerimizi birlikte paylaştığımız değerli arkadaşlarım Cansu KÜÇÜKPOLAT, Gülenay TUNÇ, Arş. Gör. Gizem GÜMÜŞGÖZ ÇELİK ve Mohamad ALBAKOUR'a çok teşekkür ederim.

Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden sayın hocam Dr. Pelin BALÇIK ERÇİN ve yüksek lisans öğrencisi sevgili Esma ERCİYAS'a tez maddelerim ile ilgili yaptıkları biyolojik çalışmalarda verdikleri emek ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmem de büyük emekleri olan, maddi ve manevi benden desteklerini esirgemeyen, canım annem, babam ve ablama çok teşekkür ederim.

Lisans eğitimimden bugüne kadar beni yalnız bırakmayan, maddi ve manevi desteğini, kendi deneyimlerini benimle paylaşan canım eşim Mert GÜLÜMSEK'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, İçeriği ve Bilimsel Katkısı	2
2. OKSİMLER	4
2.1. Oksimlerin Genel Özellikleri	4
2.1.1. Oksimlerin Biyolojik Özellikleri	5
2.1.2. Oksimlerin İsimlendirilmesi	8
2.1.3. Oksimlerde İzomerizasyon	9
2.2. Oksimlerin Elde Ediliş Yöntemleri	11
2.2.1. Hidroksilamin Hidroklorürün Aldehit ve Ketonlar ile Reaksiyonu	12
2.2.2. Hidroksilamin Hidroklorürün Ketimin ile Reaksiyonu	12
2.2.3. Hidrokarbonlardan Başlayarak NOCl ile Oksim Eldesi	13
2.2.4. Primer ve Sekonder Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesi	14
2.2.5. Friedel-Crafts Tipi Reaksiyonlardan Oksim Eldesi	14
2.2.6. Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan Oksim Eldesi	15
2.2.7. Primer Aminlerin Yükseltgenmesi ile Oksim Eldesi	15
2.2.8. Disiyan-di-N-oksit Katılmasıyla Oksim Eldesi	15
2.3. Oksimlerin Diğer Reaksiyonları	16
2.3.1. Isı ve Işık Etkisi	16
2.3.2. Asitlerin Etkisi	16
2.3.3. Beckmann Çevrimi Reaksiyonu	16

2.3.4. İndirgenme Reaksiyonları	17
2.3.5. Yükseltgenme Reaksiyonları	17
2.3.6. Alkilleme Reaksiyonları	18
2.3.7. Açılme Reaksiyonları	18
2.3.8. Grignard Reaktifleri ile Reaksiyonları	18
2.3.9. Oksim Komplekslerinde Bağlanma Şekilleri	19
2.4. vic-Dioksimler	20
2.5. Karbonil Oksimler	20
2.6. Nitrosafenoller	21
2.7. İmin Oksimler	22
2.8. Oksimlerin Uygulama Alanları	24
2.9. Oksimlerin Spektroskopik Özellikleri	26
2.9.1. UV-Spektroskopisi	26
2.9.2. FT-IR Spektroskopisi	27
2.9.3. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektroskopisi	28
3. METAL KOMPLEKSLERİ ve ANTİKANSER ÖZELLİKLERİ	29
3.1. Oksim İçeren Pt(II) Kompleksleri	30
3.2. Oksim İçeren Diğer Metal Kompleksleri ve Biyolojik Etkileri	31
4. DENEYSEL BÖLÜM	33
4.1. Kullanılan Ekipmanlar	33
4.2. Sentezler	33
4.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	33
4.2.1.1. Glioksim(1) Sentezi	34
4.2.1.2. <i>anti</i> -DCGO(<i>anti</i> -Dikloroglioksim) (2) Sentezi	35
4.2.2. Ligandların Sentezleri	36
4.2.2.1. <i>N,N'</i> -bis(anilino)glioksim (3) Sentezi	36
4.2.2.2. <i>N,N'</i> -bis(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamino)glioksim (4) Sentezi	38
4.2.2.3. <i>N,N'</i> -bis(3-aminobenzotrifloro)glioksim (5) Sentezi	42
4.2.2.4. <i>N,N'</i> -bis(p-floroanilino)glioksim(6) Sentezi	46
4.2.2.5. <i>N,N'</i> -bis(4-isopropilanilino)glioksim (7) Sentezi	49
4.2.3. Komplekslerin Sentezleri	54
4.2.3.1. Bis[<i>N,N'</i> -bis(anilino)glioksimato]platin(II) (3a) Sentezi	54
4.2.3.2. Bis[<i>N,N'</i> -bis(naftilamino)glioksimato]platin(II) (4a) Sentezi	59

4.2.3.3. Bis[N,N'-bis(3-benzotriflorido)glioksimato]platin(II) (5a) Sentezi	62
4.2.3.4. Bis[N,N'-bis(4-floroanilino)glioksimato]platin(II) (6a) Sentezi	66
4.2.3.5. Bis[N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksimato]platin(II) (7a) Sentezi	71
4.3.4.6. Bis[N,N'-bis(3-benzotriflorido)glioksimato]nikel(II) (5b) Sentezi	76
4.2.3.7. Bis[N,N'-bis(4-floroanilino)glioksimato]nikel(II) (6b) Sentezi	80
4.2.3.8. Bis[N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksimato]nikel(II) (7b) Sentezi	83
4.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	86
4.3.1. 3 ve 3a Bileşiğinin Hücre Proliferasyon Çalışmaları	86
4.3.1.1. 3 ve 3a Bileşiğinin Apoptoz Analizi	87
4.3.1.2. 3 ve 3a Bileşiğinin İstatistik Analizler	87
4.3.1.3. 3 ligandı ve 3a platin kompleksinin farklı doz ve zaman aralıklarında HUH-7 ve SNU182 hücre hatlarındaki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi	87
4.3.1.4. 3 Ligandı ve 3a Kompleksinin Hücre Ölümü Üzerine Etkilerinin Analizi	89
4.3.2. Sentezlenen Diğer Platin Komplekslerinin (4a, 5a, 6a ve 7a) Proliferasyon Çalışmaları	90
4.3.2.1. Hücre Kültürü	90
4.3.2. Sentezlenen Diğer Platin Komplekslerinin (4a, 5a, 6a ve 7a) Proliferasyon Sonuçları	90
4.3.2.1. Hücre Kültürü	90
4.3.2.2. Hücre Proliferasyon Analizi	90
4.3.2.3. 4a, 5a, 6a ve 7a Pt(II) Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları	91
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	94
5.1. Sentezler	94
5.2. Biyolojik Aktivite İncelemeleri	97
KAYNAKLAR	92
ÖZGEÇMİŞ	102

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve

Kisaltmalar

Açıklamalar

vic-Dioksim	:	Vicinal dioksim
PDT	:	Photodynamic Therapy
FDA	:	U.S. Food and Drug Administration
DCGO	:	Dikloroglioksim
FT-IR	:	Fourier Transform Infrared Spectrometer
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans
GTÜ	:	Gebze Teknik Üniversitesi
MAOM	:	Metilenaminooksil Metil
UV-Vis	:	Ultraviyole Visible
LC-MS/MS	:	Liquid Chromatography-Mass Spectrometer
DMF	:	Dimetil Formamid
NCS	:	N-klorosüksinimit
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
DMSO	:	Dimetilsülfoksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
1.1: Oksim grubunun 3 boyutlu görüntüsü.	1
2.1: Amidoksim, aldoksim ve ketoksim gruplarının molekül yapıları.	4
2.2: Vic-dioksim reaksiyonunun genel gösterimi.	4
2.3: Oksimlerde bulunan atomların hibritleşme özellikleri.	5
2.4: Aril ve MAOM gruplarının molekül şekilleri.	6
2.5: Antibakteriyel aktivite gösteren Aztreonam ilaç molekülü.	6
2.6: Antidepresan aktivite gösteren Fluvoksamin ilaç molekülü.	6
2.7: Antidot özellik gösteren Piraldoksim molekülü.	7
2.8: Antibakteriyel aktivite gösteren Seftizoksim molekülü.	7
2.9: Bazı oksimlerin molekül şekli ve adlandırılması.	8
2.10: Benzofenon molekülünün hidroksilamin ile reaksiyonu.	8
2.11: Monooksim ve dioksim yapılarının gösterimi.	8
2.12: Oksimlerin kararlılık sıralaması.	9
2.13: vic-Dioksimlerin syn, anti ve amfi gösterilişi.	9
2.14: Oksim, nitron ve nitroso yapılarının açık yapıları.	10
2.15: Mikrodalga yöntemi ile oksim elde etme yöntemi.	11
2.16: Aldehit ya da ketonlardan oksim eldesinin gösterilişi.	11
2.17: Ketimin molekülünden oksim eldesi.	12
2.18: Hidrokarbonlardan başlayarak NOCl ile oksim elde edilişi.	12
2.19: ε- kaprolaktam sentezi.	12
2.20: Nitro bileşiklerinin SnCl ₂ varlığında indirgenmesi.	13
2.21: Nitro bileşiklerinin Sodyum Ditiyonit varlığında indirgenmesi.	13
2.22: Friedel-Crafts yöntemi ile oksim eldesi.	13
2.23: Monokloroglioksim sentezi.	13
2.24: Primer aminler de yükseltgenme.	14
2.25: Siyanojen di N oksit oluşum reaksiyonu.	14
2.26: Isı etkisi ile oksim grubunun bozunması.	15
2.27: Oksim grubuna kuvvetli asit etkisi.	15

2.28:	Asetofenonoksimin Beckmann çevrilmesi.	15
2.29:	Oksimlerde $\text{BH}_3\text{-THF}$ ile indirgenme.	16
2.30:	Oksimlerde CF_3COOOH ile yükseltgenme.	16
2.31:	Oksimlere alkil halojenür katılması reaksiyonu.	16
2.32:	Oksimlerin açıl grupları ile reaksiyonları.	17
2.33:	Oksimlerin Grignard reaktifleri ile reaksiyonu.	17
2.34:	Metallerin oksim grubuna bağlanma şekilleri.	18
2.35:	Metal bağlı oksim kompleksinin yapısı.	18
2.36:	Karbonil oksimlere bazı örnekler.	19
2.37:	Metal bağlı karbonil oksimler.	19
2.38:	Nitrosafenollere örnek moleküller.	20
2.39:	Cu(4-Menp)(py) 'nin molekül şekli.	20
2.40:	Çift dişli imin oksimin molekül yapısı.	21
2.41:	Çift dişli imin oksimin Ni(II) ile kompleksleşmesi.	21
2.42:	B1, B3, B10 ve B11 moleküllerinin açık yapıları.	22
2.43:	2,3,4-Trimetoksiasetofenonoksim esterlerinin genel gösterimi.	23
2.44:	Siklopropan içeren oksim esterlerinin genel gösterimi.	23
2.45:	Metal-oksim komplekslerinin bis ve tris yapıları.	24
2.46:	A, Seyreltik HCl ; B, Seyreltik KOH eklendikten sonraki değişim.	25
2.47:	Oksimlerin $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri.	26
3.1:	Oksaliptatin, karboplatin ve <i>cis</i> -platin molekül yapısı.	27
4.1:	1 Bileşiğinin sentezi.	34
4.2:	1 Bileşiğinin Infrared spektrumu.	34
4.3:	2 Bileşiğinin sentezi.	35
4.4:	2 Bileşiğine ait Infrared spektrumu.	35
4.5:	3 Bileşiğinin sentezi.	36
4.6:	3 Bileşiğine ait Infrared spektrumu.	34
4.7:	3 Bileşiğine ait kütle spektrumu.	37
4.8:	3 Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	37
4.9:	4 Bileşiğinin sentezi.	38
4.10:	4 Bileşiğinin Infrared spektrumu.	39
4.11:	4 Bileşiğine ait kütle spektrumu.	40
4.12:	4 Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	40
4.13:	4 Bileşiğine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.	41

4.14:	5 Bileşiğinin sentezi.	42
4.15:	5 Bileşiğinin Infrared spektrumu.	42
4.16:	5 Bileşiğine ait kütle spektrumu.	43
4.17:	5 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	43
4.18:	5 Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.	44
4.19:	5 Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	45
4.20:	5 Bileşiğine ait ^{19}F -NMR spektrumu.	45
4.21:	6 Bileşiğinin sentezi.	46
4.22:	6 Bileşiğinin Infrared spektrumu.	46
4.23:	6 Bileşiğine ait kütle spektumu.	47
4.24:	6 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	47
4.25:	6 Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.	48
4.26:	6 Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	48
4.27:	6 Bileşiğine ait ^{19}F -NMR spektrumu.	49
4.28:	7 Bileşiğinin sentezi.	49
4.29:	7 Bileşiğinin Infrared spektrumu.	50
4.30:	7 Bileşiğine ait kütle spektrumu.	51
4.31:	7 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	51
4.32:	7 Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.	52
4.33:	7 Bileşiğine ait ^{13}C -NMR(APT) spektrumu.	52
4.34:	7 Bileşiğine ait ^{19}F -NMR spektrumu.	53
4.35:	3a Bileşiğinin sentezi.	54
4.36:	3a Bileşiğinin Infrared spektrumu.	54
4.37:	3a Bileşiğinin kütle spektrumu.	55
4.38:	3a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	55
4.39:	3a Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.	56
4.40:	3a Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	56
4.41:	Bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II)(3a) bileşiğine ait molekül yapısı.	57
4.42:	4a Bileşiğinin sentezi.	59
4.43:	4a Bileşiğinin Infrared spektrumu.	59
4.44:	4a Bileşiğine ait kütle spektrumu.	60
4.45:	4a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	60
4.46:	4a Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.	61

4.47:	4a Bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	61
4.48:	5a Bileşiğinin sentezi.	62
4.49:	5a Bileşiğine ait Infrared spektrumu.	63
4.50:	5a Bileşiğinin kütle spektrumu.	63
4.51:	5a Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	64
4.52:	5a Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	64
4.53:	5a Bileşiğinin ¹³ C-NMR(APT) spektrumu.	65
4.54:	6a Bileşiğinin sentezi.	66
4.55:	6a Bileşiğine ait Infrared spektrumu.	66
4.56:	6a Bileşiğine ait kütle spektrumu.	67
4.57:	6a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	67
4.58:	6a Bileşiğine ait ¹ H-NMR-D ₂ O spektrumu.	68
4.59:	6a Bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	68
4.60:	Bis[N,N'-bis(<i>p</i> -floroanilino)glioksimato]platin(II)(6a) ait molekül yapısı.	69
4.61:	7a Bileşiğinin sentezi.	71
4.62:	7a Bileşiğe ait Infrared spektrumu.	71
4.63:	7a Bileşiğine ait kütle spektrumu.	72
4.64:	7a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	72
4.65:	7a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	73
4.66:	7a Bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	73
4.67:	Bis[N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksimato]platin(II)(7a)'e ait tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmış yapısı.	74
4.68:	5b Bileşiğinin sentezi.	76
4.69:	5b Bileşiğinin Infrared spektrumu.	77
4.70:	5b Bileşiğine ait kütle spektrumu.	77
4.71:	5b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	78
4.72:	5b Bileşiğine ait ¹ H-NMR-D ₂ O spektrumu.	78
4.73:	5b Bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	79
4.74:	6b Bileşiğinin sentezi.	80
4.75:	6b Bileşiğinin Infrared spektrumu.	80
4.76:	6b Bileşiğine ait kütle spektrumu.	81
4.77:	6b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	81
4.78:	6b Bileşiğine ait ¹ H-NMR-D ₂ O spektrumu.	82

4.79:	6b Bileşimine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	82
4.80:	7b Bileşiminin sentezi.	83
4.81:	7b Bileşiminin Infrared spektrum.	84
4.82:	7b Bileşimine ait kütle spektrumu.	84
4.83:	7b Bileşimine ait ^1H -NMR spektrumu.	85
4.84:	7b Bileşimine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	85
4.85:	(A) HUH-7 hücrelerinin canlılığı üzerine 3 maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. (B) HUH-7 hücrelerinin canlılığı üzerine 3a maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi.	88
4.86:	(A) SNU182 hücrelerinin canlılığı üzerine 3 maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. (B) SNU182 hücrelerinin canlılığı üzerine 3a maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi.	89
4.87:	HUH-7 hücrelerinin 3 ligandı ve 3a kompleksi ile muamelesi sonrasında ölü hücrelerin yüzdesel gösterimi. B. SNU182 hücrelerinde 3 ligandı ve 3a kompleksi muamelesinin apoptotik hücre sayısı üzerine etkisinin grafiksel gösterimi.	90
4.88:	4a, 5a, 6a ve 7a kodlu platin kompleksleri (50 μM) ile muamele edilen MCF10-A meme kanseri epitel hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi.	92
4.89:	4a, 5a, 6a ve 7a platin kompleksleri (50 μM) ile muamele edilen MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi.	93
4.90:	4a, 5a, 6a ve 7a kodlu platin kompleksleri (50 μM) ile muamele edilen MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi.	94
5.1:	Tez kapsamına sentezlenen vic-dioksim bileşikler.	95
5.2:	Tez kapsamına sentezlenen Pt(II) kompleksleri (3a-7a).	96
5.3:	Tez kapsamına sentezlenen Ni(II) kompleksleri (5b-7b).	97

TABLÖLAR DİZİNİ

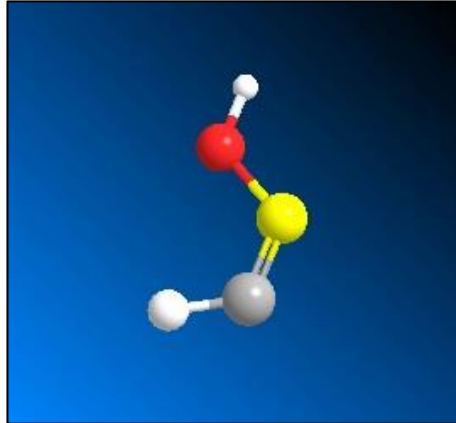
<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Kullanılan ekipmanlara ait liste.	33
4.2: Bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II)(3a) bileşiğine ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri.	58
4.3: Bis[N,N'-bis(<i>p</i> -floroanilino)glioksimato]platin(II)(6a) bileşiğine ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri.	70
4.4: Bis[N,N'-bis(4-isoproilanilino)glioksimato]platin(II)(7a)'ya ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri.	75

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşiklerinin biyolojideki yeri ve sanayideki öneminin gün geçtikçe artması, oksimlerin ön plana çıkmasını sağlamış ve bilim insanlarını vic-dioksim ligandları ve kompleksleri üzerine çalışmalar yapmaya teşvik etmiştir. B₁₂ vitamini ve bitkilerde bulunan yeşil renkli klorofil pigmenti, vic-dioksim komplekslerine benzer olması sebebiyle, oksimlerin biyolojik özelliklerinin araştırılması kaçınılmazdır [1].

Koordinasyon bileşikleri içerisinde oksim ve vic-dioksimlerden elde edilen kompleksler ilginç yapıları ve sahip oldukları değişik özellikler nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Oksimler (Şekil 1.1) geçiş metallerinin çoğu ile sağlam kompleksler verirler ve bu komplekslerinde metallerle azot veya oksijen atomları üzerinden değişik şekillerde koordinasyon bağı yaparlar [2].

Rus kimyager Chugaev vic-dioksimler ile ilgili ilk çalışmayı 1905 yılında dimetilglioksim ve Ni(II) tuzlarının reaksiyonu ile gerçekleştirmiştir [3]. Vic-dioksimlerin metallerle oluşturdukları kompleksler koordinasyon kimyasında yapılan ilk çalışmalar olup, yüzyıllar boyunca üzerinde oldukça deneyler yapılmıştır. Bunlardan son yıllarda yapılan tıpta kullanılmasıyla önemli bir yere sahip olan Tc(V) ve Cu(II)'nin oksimlerle meydana getirdiği kompleksler, beyinsel ve iç kalp zarını görmeye yarayan bir malzeme olarak kullanılır [4].



Şekil 1.1: Oksim grubunun 3 boyutlu görüntüsü.

1.1. Tezin Amacı, İçeriği ve Bilimsel Katkısı

Kanser, bütün dünyada gün geçtikçe artan, kemoterapi, radyoterapi ve fotodinamik terapi (PDT) gibi tedavi yöntemleri olan ve üzerinde çok çalışılan bir hastalıktır. Biz çalışmamızda kemoterapiye yer verdik.

Kemoterapi, "ilaçla tedavi" anlamına gelen ve daha çok kanser hücrelerini etkileyen kanser ilaçları kullanılarak yapılan tedavi için kullanılan bir terimdir. Bunun için kullanılan ilaçlara "antikanser" ilaçlar da denmektedir. Özellikle 1978 yılında çıkış yapan, FDA onaylı *cis*-platin, kemoterapi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra cisplatin'in ortaya çıkan bazı yan etkilerinden dolayı "carboplatin" ve "oxaliplatin" ilaçları ön plana çıkmıştır. Yine gayet iyi bilindiği gibi hiçbir uygulama alanında sona gelinmemiştir ve mevcudun daha iyisini yakalamak adına çalışmalar devam ettirilmiştir. Ve bu Pt(II) komplekslerinin de daha etkin daha az yan tesiri olanlarının bulunması için çalışmalar sürmektedir.

Geçiş metalleri ile oluşturdukları komplekslerin ilginç yapıları ve özellikleri nedeniyle, oksimler ve özellikle *vic*-dioksim türevleri son yıllarda ilgi çekmeye devam etmektedir. Ancak çözünürlüklerinin az olmasından dolayı, gerek yapılarının aydınlatılmasında ve gerekse uygulama alanlarında reaksiyonlarının incelenmesini güçleştirmektedir (M: metal, L: ligand). *vic*-Dioksim ligandının çözünürlüğünü arttırmak amacıyla çeşitli grupların süstitüsyonuyla bu sorun giderilmeye çalışılmıştır. Tabiatıyla bu gruplardan gelen etkiler de hedeflenen kullanım alanlarına göre olumlu veya bazen de olumsuz olmaktadır. Oksim gruplarının amfoter özellikte olması onların tuzlarının elde edilerek suda çözünen türevlere dönüştürülmelerini mümkün kılmaktadır.

Yapılan bu tez çalışmasında, *cis*-platin olarak bilinen ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan komplekse alternatif olabilecek yeni oksim liganları ve kompleksleri sentezlenmiştir. Sentez çalışmalarına *vic*-dioksim ligandlarının sentezi, amin türevleri DCGO (*anti*-dikloroglioksim) ile alkollü ortamda NaHCO₃ varlığında veya siyanojen yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. İzole edilen ve saflaştırılan ligandların yapılarından emin olunduktan sonra Pt(II) sentezleri yapılmıştır. Kompleksler metal ve ligand mol oranları 1 M, 2 L ve 1 M, 1 L alınarak yapılmıştır. (M: metal, L: ligand). Tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR ve kütle spektroskopileri ile elementel analiz, tek kristal X-Ray analizleriyle aydınlatılmıştır.

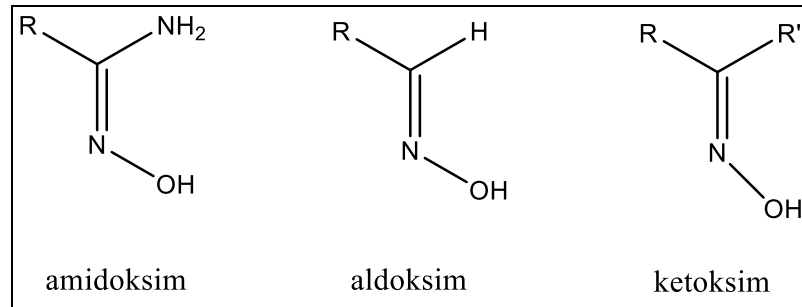
Daha sonra bu komplekslerin, *cis*-platin olarak bilinen ve akciğer kanserinde kullanılan kompleksin etkileriyle karşılaştırılmak üzere ve akciğer kanseri ve meme kanseri hücre hatlarında denemek üzere GTÜ-Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünde yapılan in vitro deneyler ile moleküllerin SNU182 ve HUH7 hücreleri ile sitotoksik etkileri araştırılmıştır.

2. OKSİMLER

2.1. Oksimlerin Genel Özellikleri

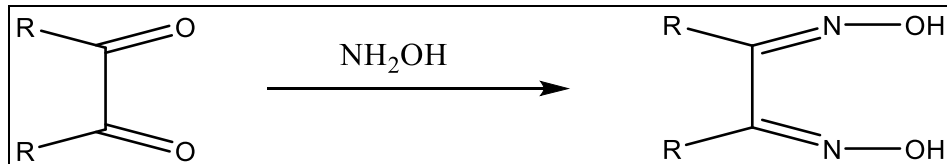
Sentezlenmesi kolay olan oksimlerin (Şekil 2.1) farklı alanlarda koordinasyon kimyası ve malzeme kimyası gibi, hatta aynı zamanda sayısız biyolojik aktiviteleri üzerine çalışılmıştır. Kardiyotonik (kalbi kuvvetlendirici) ya da antiartritik (eklem iltihabını giderici) özellik gösteren ilaç aday moleküllerin bazı başarılı örnekleri vardır [5].

Oksim grubu bulunan ve tedavide kullanılan piyasada birçok ilaçlar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak literatürde üzerinde oksim grubu bulunan moleküller ve bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri hakkında uygulamalar vardır. Bu yüzden oksimler yeni ilaç geliştirme çalışmalarında oldukça geniş bir yer kaplamaktadır [6].



Şekil 2.1: Amidoksim, aldoksim ve ketoksim gruplarının molekül yapıları.

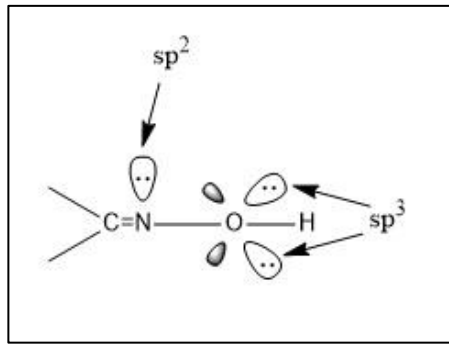
Oksimler keton ve aldehitlerin hidroksil amin ile muamele edilmesi sonucu oluşurlar (Şekil 2.2). İçerdikleri azometin grubu (C=N) yapıya zayıf bazik özellik kazandırırken, hidroksil grubu (OH) içermesinden dolayı zayıf asidik özellik gösteren amfoterik bileşiklerdir [1].



Şekil 2.2: vic-Dioksim reaksiyonunun genel gösterimi.

Bazı oksimlerin pH değerleri seyreltik çözeltilerinde 6.0-7.0 aralığındadır. Düşük molekül ağırlıklı olan alifatik grupları içeren oksimler, büyük molekül ağırlıklı oksimlere göre farklı özellik gösterebilirler. Küçük molekül ağırlıklı olanlar (alifatik grup içeren) oda sıcaklığında uçucu özellik gösterebilir ve sıvı halde olabilirler. Büyük molekül ağırlıklı olanlar (aromatik halka içeren) ise oda sıcaklığında katıdırlar ve erime noktası belirlenmeye çalışılırken erime değil bozunma gözlenir. Oksimlerin hidroksil protonundan dolayı dissosiyasyon sabitleri 10^{-10} ve 10^{-12} arasında değişir. Hidrojen bağı yapıları, asitliklerini ve erime derecelerini etkileyen bir faktördür. Oksimler katı fazda genellikle molekül içi hidrojen bağı yaparlar ve bu bağı genellikle O-H—N ya da N-O—H şeklinde de olabilir [6].

Oksimlerin yapısında yer alan C=N grubundaki N donör atomu sp^2 , OH grubunda bulunan O donör atomu ise sp^3 hibritleşmesi yapmıştır (Şekil 2.3) [7].

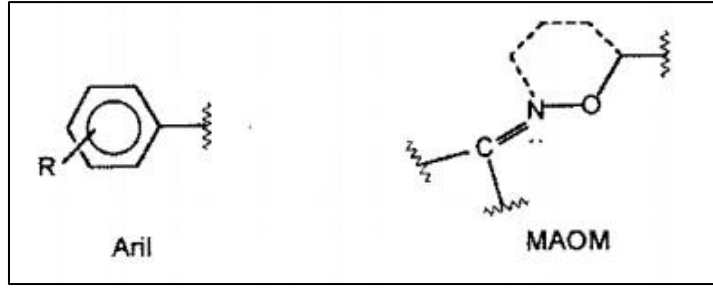


Şekil 2.3: Oksimler de bulunan atomların hibritleşme özellikleri.

2.1.1.Oksimlerin Biyolojik Özellikleri

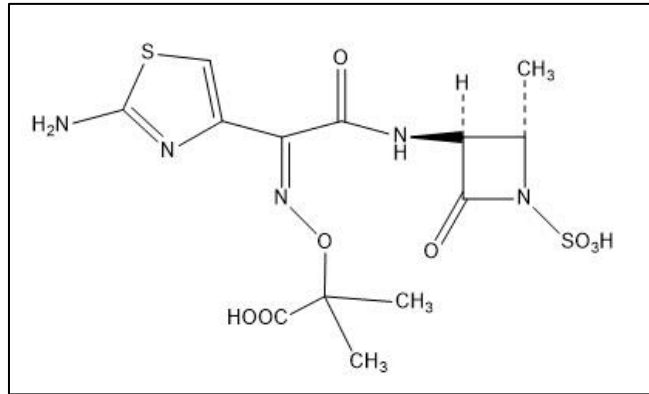
Oksimlerden türetilmiş moleküller üzerinde bulunan aktif gruplar yapılardan dolayı oldukça geniş biyolojik özelliklere sahiptirler [6].

Bir çalışmada (Şekil 2.4) metilenaminooksimetil ($>C=N-OCH_2$ =oksim eter=MAOM) grubunun, fenil veya bazı aromatik yapılarla biyolojik özelliklerinin birbirine benzer olabileceği hipotezini ortaya koymuşlardır. MAOM grubu ve β -aminooksipropiyonik asit türevi antiinflamatuvar ilaçlar, β -laktam antibiyotikler ve viloksazin benzeri antidepresan ilaçlar aril grubu ile izoster olduğunu belirlemişlerdir [6-8].

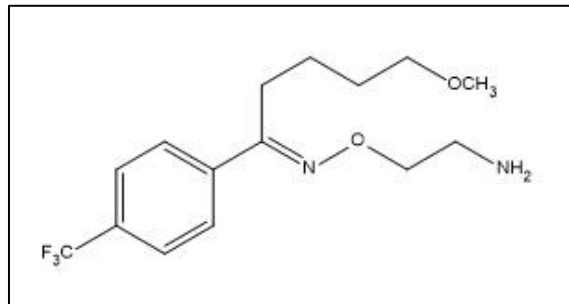


Şekil 2.4: Aril ve MAOM gruplarının molekül şekilleri.

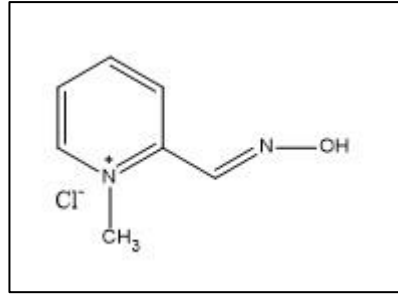
Piyasada oksim grubu içeren birçok ilaç molekülü bulunmaktadır. Örneğin, penisilin molekülünden türetilmiş aztreonam (Şekil 2.5), sefotaksim, sefuroksim, antifungal özellik taşıyan oksikonazol, antidepresan özellik taşıyan fluvoksamin molekülü (Şekil 2.6), antidot özellik taşıyan piralidoksim molekülü (Şekil 2.7), antibakteriyel özellik gösteren seftizoksim molekülü (Şekil 2.8) bunlardan bazılarıdır [6].



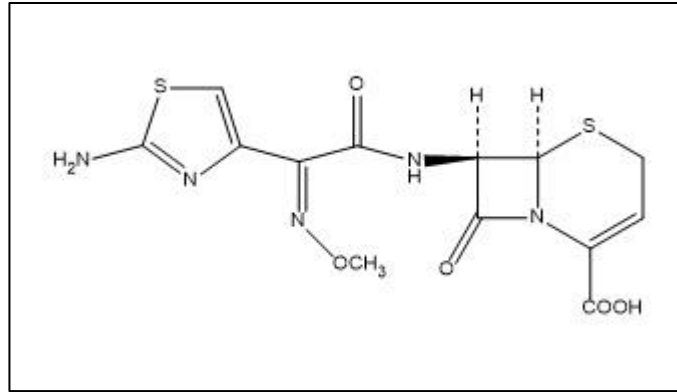
Şekil 2.5: Antibakteriyel aktivite gösteren Aztreonam ilaç molekülü.



Şekil 2.6: Antidepresan aktivite gösteren Fluvoksamin ilaç molekülü.



Şekil 2.7: Antidot özellik gösteren Piraldoksim molekülü.



Şekil 2.8: Antibakteriyel aktivite gösteren Seftizoksım molekülü.

Oksimlerin biyolojik aktivite ile ilgili çalışmaları en çok antifungal ve antimikrobiyal özellik üzerine yapılmıştır. Bir çalışmada bazı arilalkil ketonların 2-aminoetiloksim eter türevlerinin yeni bir serisi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antidepresan aktiviteleri incelenmiştir [6].

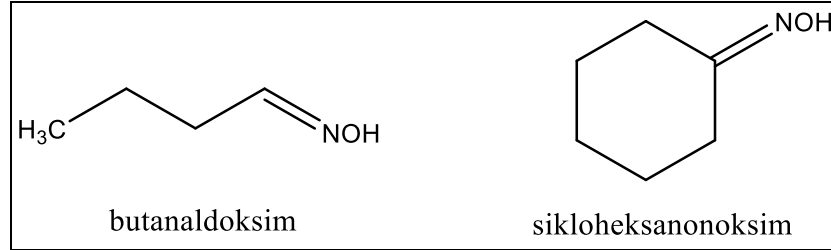
Bazı ketoksimlerin, birçok insan kanser hücresine karşı biyolojik aktiviteleri incelenmiş, özellikle kan kanserinde etkili olduğu gözlenmiştir [6-8].

Dialkilaminoalkil oksimino eterlerin bir serisi aromatik, heterosiklik ve steroidal ketonlardan yapılmıştır. Ardından anti-androjen etkileri incelenmiştir [10].

Anti fungal ajanlar arasında oksikonazol bazı aril (3-metil-benzofuran-2-il) ketoksimleri ve onların eterleri ve esterleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antifungal etkileri incelenmiş ve orta dereceli aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [11].

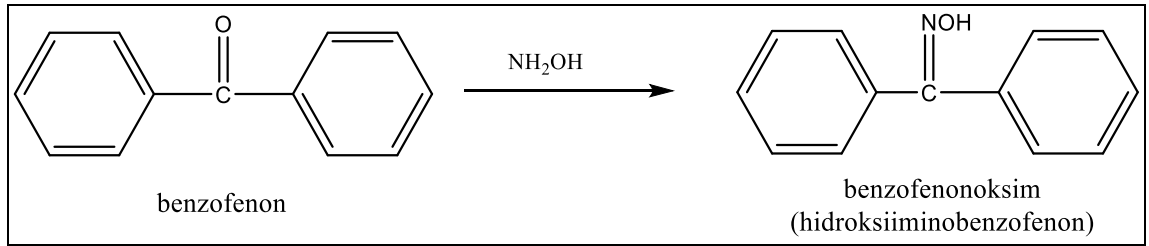
2.1.2. Oksimlerin İsimlendirilmesi

Oksim kelimesi, oksimlerin içerdikleri oksiminio grubundan gelmektedir. Aldehit ve keton yapılarından türetilmesine göre adlandırılırlar (Şekil 2.9).



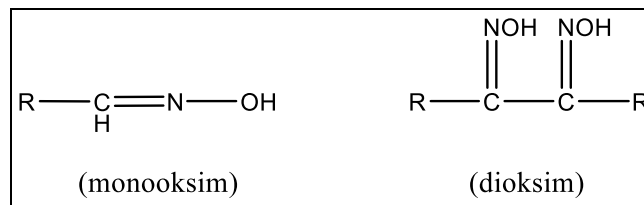
Şekil 2.9: Bazı oksimlerin molekül şekli ve adlandırılması.

Aldehit veya ketonlarda bulunan $\text{C}=\text{O}$ bağının $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ ile yer değiştirmesi sonucunda oksimler oluşur (Şekil 2.10). $\text{C}=\text{N}$ grubunun etrafında dönmesinin zor olması nedeniyle izomerleri teker teker elde edilebilir [12].



Şekil 2.10: Benzofenon molekülünün hidroksilamin ile reaksiyonu.

Basit monooksim ve dioksimlerin genel gösterimi ise şu şekildedir(Şekil 2.11) [13].

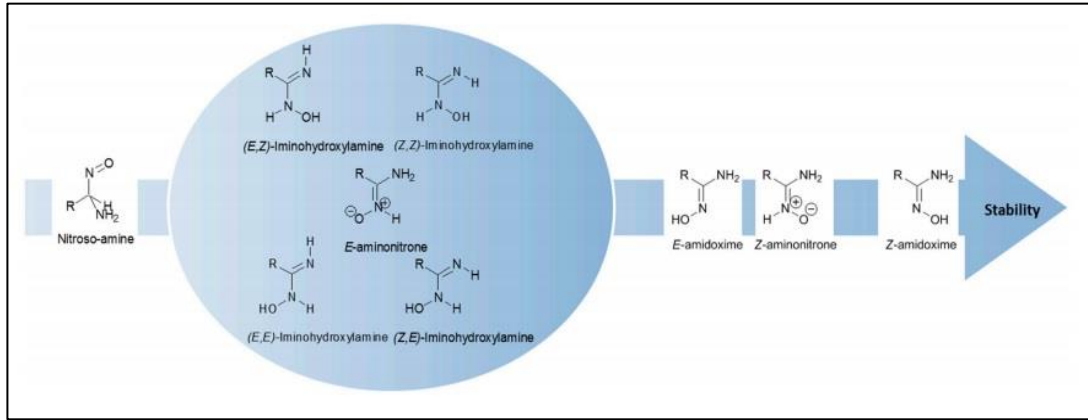


Şekil 2.11: Monooksim ve dioksım yapılarının gösterimi.

2.1.3. Oksimlerde İzomerizasyon

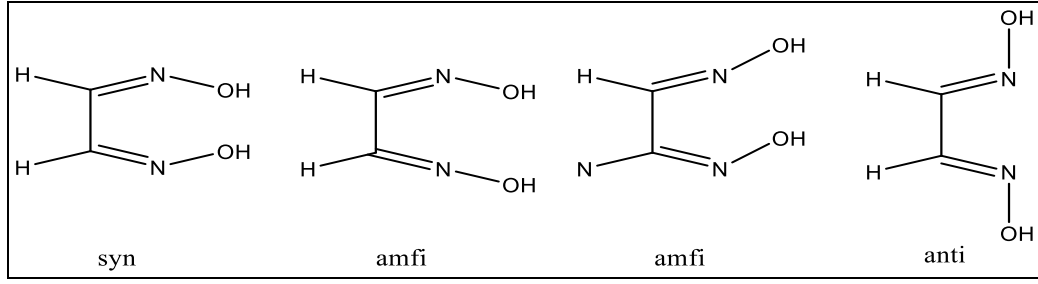
Amidoksimler ve oksimler 2 tür izomer gösterebilirler. Bunlar geometrik diastereoizomerler (Z veya E) ve yapısal izomerler(tautomerler). Çalışmalar öyle gösteriyor ki en kararlı ve en dominant olan formu Z-amidoksim formudur. Bu izomer iminohidroksilamin, aminonitron ve nitrosoaminden daha karardır, sonuncu olan en az kararlı olandır. Bu teorik çalışmalar benzamidoksim ve asetamidoksim olmak üzere iki bileşik üzerinde gerçekleştirilmiştir [5].

Z-aminonitron ve E-amidoksim, Z-amidoksim formdan sonra gelen enerji olarak en kararlı olandır. Bu iki tautomerlerin bağıl enerjileri sırasıyla 3.0 kcal/mol ve 3.5 kcal/mol'dür. E-aminonitron ve tüm iminohidroksil amin izomerleri enerji olarak daha düşüktür. Bu yüzden asetoksimin bağıl enerjisi 8.5 kcal/mol'den ve benzamidoksimin 9.8 kcal/mol'den daha yüksektir. Nitrosoamin her zaman izomer olarak en az enerjili izomerdir ($\Delta G \approx 30$ kcal/mol). İminohidroksilamin ise orta kararlılık gösterir (Şekil 2.12) ($\Delta G \approx 10-13$ kcal/mol) [5].



Şekil 2.12: Oksimlerin kararlılık sıralaması.

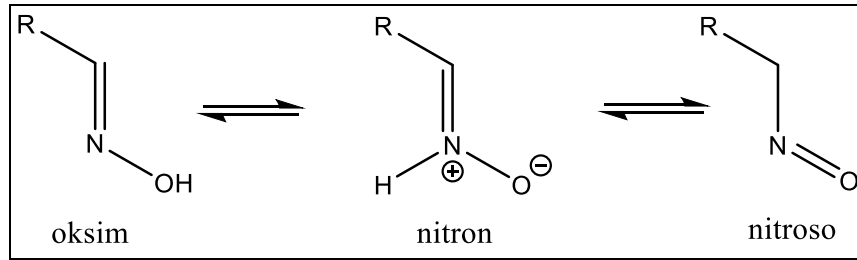
vic-Dioksimlerde, hidroksil gruplarının yönlerine göre 4 farklı izomerik yapı bulunmaktadır(Şekil 2.13).



Şekil 2.13: vic-Dioksimlerin syn, anti ve amfi gösterilişi.

vic-Dioksimlerde adlandırma yapılırken OH grubunun birbirlerine göre konumları dikkate alınır. Bu yüzden syn, amfi ve anti olarak adlandırma yapılır [9].

Oksim tautomerleri; oksim, nitron ve nitroso bileşiği olmak üzere 3 ana tautomerik formu mevcuttur (Şekil 2.14). Bu çeşitli izomerler farklı biyolojik aktiviteler gösterirler. Nitron ve nitroso formları oksim formlarına göre daha az kararlıdır. Fakat nitron formu oksim formundan daha fazla reaktivite gösterir. Özellikle siklo-katılma reaksiyonlarında ve doymamış elektrofille nükleofilik katılmada bu gözlenir [5].



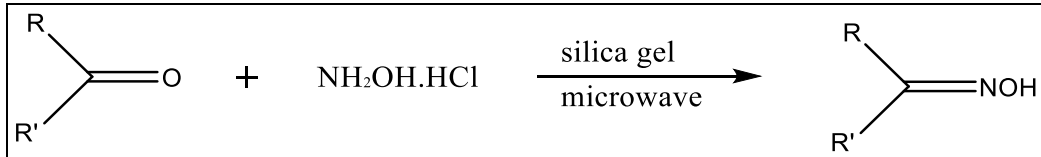
Şekil 2.14: Oksim, nitron ve nitroso yapılarının açık yapıları.

Oksim – nitron tautomerleri ve onların mekanizmaları üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Son yıllarda Lopez ve arkadaşları iki oksim ya da iki nitron içeren bir bimoleküler mekanizma aracılığıyla meydana gelen bu izomerizasyonu teorik hesaplamalarla göstermiştir. İzomerizasyon aprotik solventlerde ve farklı koşullarda yer değiştirebilirler. Etanol gibi protik bir solvent ortamında, bir solvent molekülü nitrojen atomuna bir proton transfer edebilir [5-14].

2.2. Oksimlerin Elde Ediliş Yöntemleri

Oksimler, imin ailesine bağlı bileşiklerdir ($RR'C = NOH$). R grubu alkil ya da aril grubu ise, R' bir hidrojen atomu(aldoksim) ya da aril/alkil grubu(ketoksim) olabilir. Bu bileşikler genellikle bir keton ya da bir aldehit üzerine hidroksilaminin katılması ile sentezlenirler.

Reaksiyon verimini yükseltmek ve yan ürün oluşumunu aza indirmek için bazı çalışmalar bulunmaktadır. Hajipour ve arkadaşları, solventsiz koşullarda mikrodalga ışınları altında hidroksilamin hidroklorür kullanarak aldehit ve ketonları oksimlendirmişlerdir. Bu reaksiyon silika jel katalizör ve hidroksilamin hidroklorür kullanılarak aldoksimin sentezi için %76'dan daha yüksek verimde ve 4 dakikada gerçekleşmiştir [5-17]. Bu reaksiyonda silika jel katalizör olarak kullanılmıştır. Hidroksilamin hidroklorür çeşitli aromatik ve alifatik aldehitler ve ketonlar ile oksim elde etmek için reaksiyona girmiştir. Silika jel ile sulu çözeltide, 2 saat süreyle riflaks şartlarında reaksiyon gerçekleştirildiğinde veriminin %63 olduğu gözlenmiştir. Benzaldehit ve hidroksilamin hidroklorür reaksiyonu silika jel kullanılarak mikrodalga ışıma olmadan denendiğinde ise reaksiyon başarısız olmuştur. Yalnızca silika jelin katalizör olarak kullanıldığı ve reaksiyonun sulu ortamda uygulandığı süreç başarılı olmuştur (Şekil 2.15) [15].

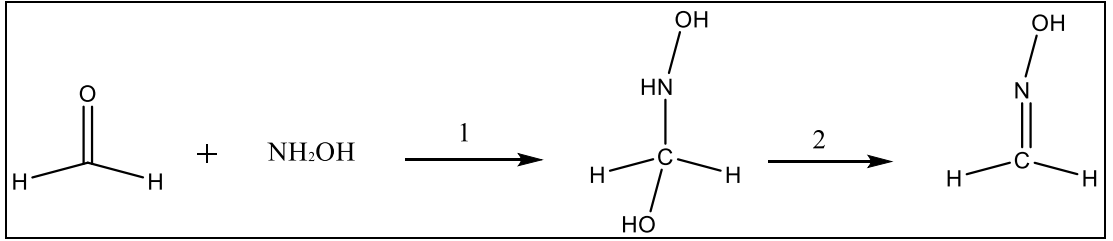


Şekil 2.15: Mikrodalga yöntemi ile oksim elde etme yöntemi.

Başka bir çalışmada ise benzer yöntem ile solvent kullanılmadan, hidroksilamin hidroklorür ve ZnO kullanılarak 5 ila 15 dakika süre aralığında 140-170 °C 'de reaksiyon sürdürülmüş ve %80-95 arası verimler elde etmişlerdir [5].

2.2.1. Hidroksilamin Hidroklorürün Aldehit ve Ketonlar ile Reaksiyonu

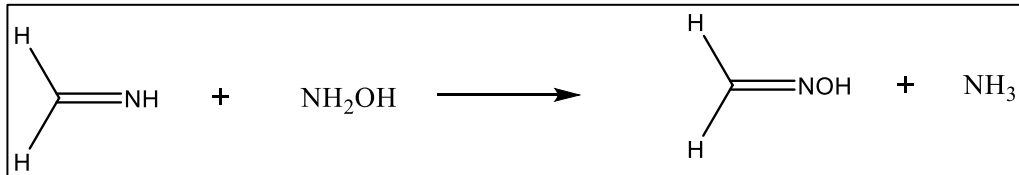
Oksimler, aldehit ya da ketonlara hidroksilamin hidroklorürün katılımı ile elde edilebilirler (Şekil 2.16). Hidroksilaminlerin türevleri ($\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ ve $\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$) kullanılabilir. Simetrik olmayan aldehit ve ketonlar ile hidroksilaminin reaksiyonu (E) ve (Z) izomerlerinin bir karışımına neden olur. K_2CO_3 ile ısıtma, aromatik aldehitler için (E) izomere neden olur. Oksimlerin oluşumu genellikle substrata bağlıdır ve uygun pH değeri 4'tür. 2.adım hızlı, 1.adım ise yavaştır (Şekil 2.17). Çünkü asidik koşullar altında NH_2OH moleküllerinin çoğu konjuge NH_3OH^+ iyonlarına dönüşür ve bu iyon substrata saldıramaz [16].



Şekil 2.16: Aldehit ya da ketonlardan oksim eldesinin gösterilişi.

2.2.2. Hidroksilamin Hidroklorürün Ketimin ile Reaksiyonu

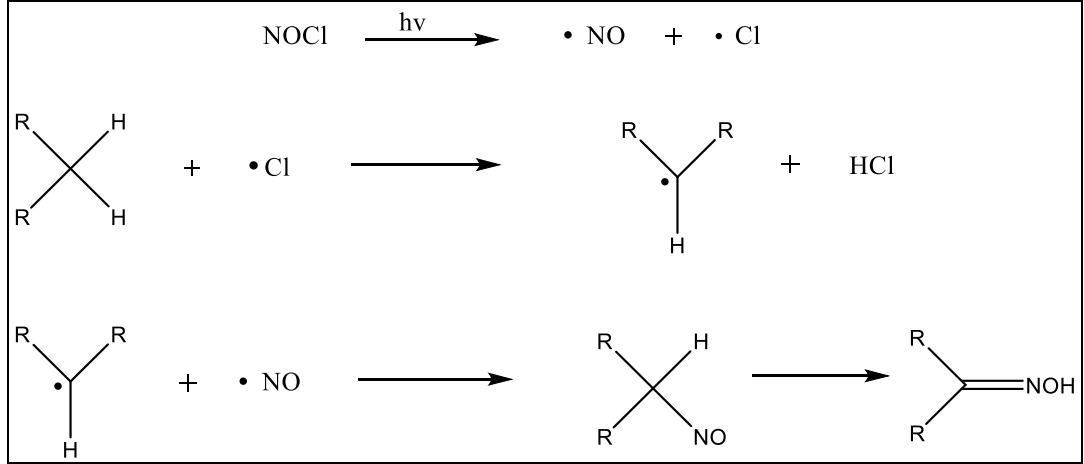
Hidroksilamin hidroklorürün ketimin ile reaksiyonu, aldehit ve ketonlarla yapılan reaksiyon ile kıyaslandığında (Şekil 2.17) eldesinin daha kolay olduğu gözlenmiştir [9].



Şekil 2.17: Ketimin molekülünden oksim eldesi

2.2.3. Hidrokarbonlardan Başlayarak NOCl ile Oksim Eldesi

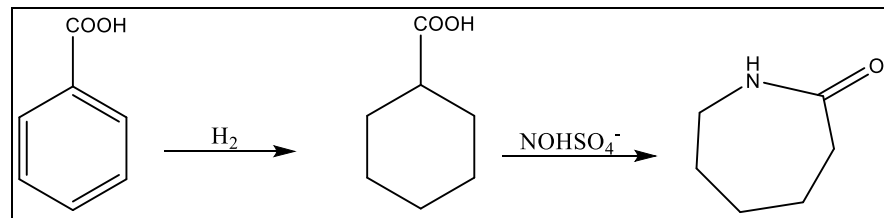
E.V. Lynn ve grubu alifatik hidrokarbonların nitrozil klorür ile UV ışığın etkisiyle radikallerine ayrıldığını ve bu radikal gruplar ile oksim ve HCl oluştuğunu (Şekil 2.18) görmüşler ve bu sentezle ilgili çok fazla çalışma yapmışlardır [17].



Şekil 2.18: Hidrokarbonlardan başlayarak NOCl ile oksim elde edilişi.

Alkanların ve sikloalkanların fotokimyasal yolla oksime dönüşmeleri bu yöntem dışında da gerçekleştirilebilir. Sikloheksil keton, nitrozilsülfürik asit ile muamele edildiğinde sikloheksanonoksim hemen ϵ - kaprolaktama dönüşür (Şekil 2.19).

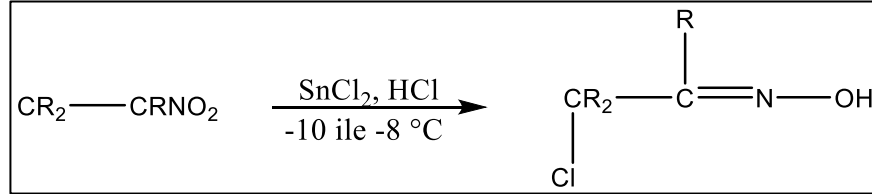
ϵ - Kaprolaktam, naylon-6'nın üretimi için kullanılan en yaygın monomerdur. ϵ - Kaprolaktam sikloheksanon oksimin Beckmann düzenlenmesi ile ya da NOHSO_4^- ile sikloheksankarboksilik asitin nitrozlanması ile üretilir [18].



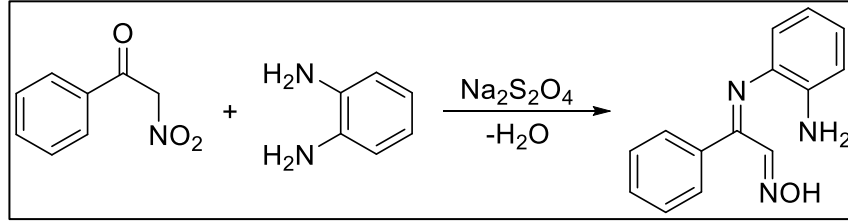
Şekil 2.19: ϵ - Kaprolaktam sentezi.

2.2.4. Primer ve Sekonder Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesi

Primer ve sekonder nitro bileşikleri oksimlere sodyum ditiyonit (Şekil 2.21) SnCl_2 (Şekil 2.20), Na, sodyum amalgam ile indirgenebilirler. Bu nitro bileşiklerinin indirgenmesi endüstride oldukça sık kullanılmaktadır [9].



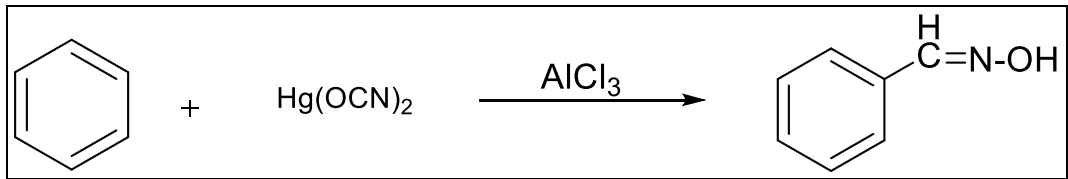
Şekil 2.20: Nitro bileşiklerinin SnCl_2 varlığında indirgenmesi.



Şekil 2.21: Nitro bileşiklerinin Sodyum Ditiyonit varlığında indirgenmesi.

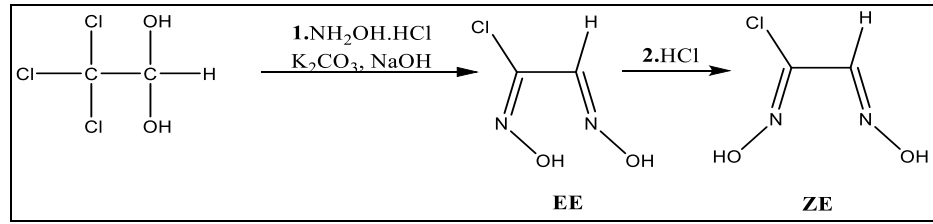
2.2.5. Friedel-Crafts Tipi Reaksiyonlardan Oksim Eldesi

Friedel-Crafts reaksiyonları oksim elde etmek için tek basamaklı bir yöntem (Şekil 2.22) olmasına rağmen pek tercih edilmemektedir [12].



Şekil 2.22: Friedel-Crafts yöntemi ile oksim eldesi.

2.2.6. Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan Oksim Eldesi

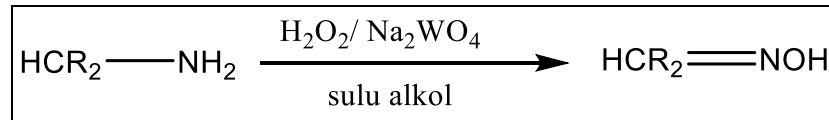


Şekil 2.23: Monoklorogliksim sentezi.

EE-İzomeri hidroksilamin hidroklorür ve kloral hidrat reaksiyonu sonucu oluşur (Şekil 2.23) ve alkali kararlı klorogliksim olarak bilinir. *ZE*-İzomeri ise asitli ortamda kararlıdır [19].

2.2.7. Primer Aminlerin Yükseltgenmesi ile Oksim Eldesi

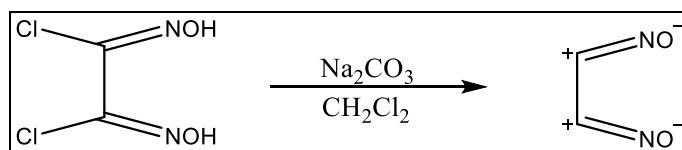
Aminlerin yükseltgenmesi hem biyoorganik hemde sentetik açıdan önemlidir. Primer aminler, reaksiyon sırasında önce nitroso ara ürünü oluşturur ve daha sonra oksimlere dönüşürler (Şekil 2.24) [22]. Primer aminlerin yükseltgenmesi için hidrojen peroksit(H_2O_2) veya caros asidi (H_2SO_5)'ne ihtiyaç duyulmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda çoğunlukla nitroso yapıları meydana gelmektedir [12].



Şekil 2.24: Primer aminler de yükseltgenme.

2.2.8. Disiyan-di-N-oksit Katılmasıyla Oksim Eldesi

Disiyan-di-N-oksit bir katılma reaksiyonudur (Şekil 2.25). Siyanojen di N oksit çok kararlı olmadığı için aniden başka bir moleküle dönüşebilir.

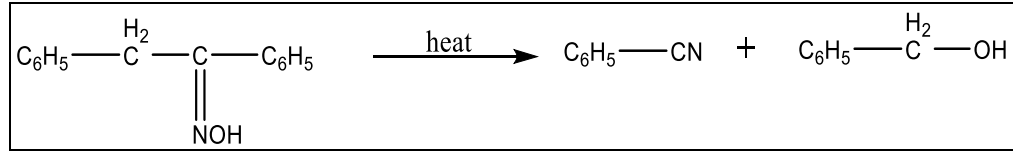


Şekil 2.25: Siyanojen di N oksit oluşum reaksiyonu.

2.3. Oksimlerin Diğer Reaksiyonları

2.3.1. Isı ve Işık Etkisi

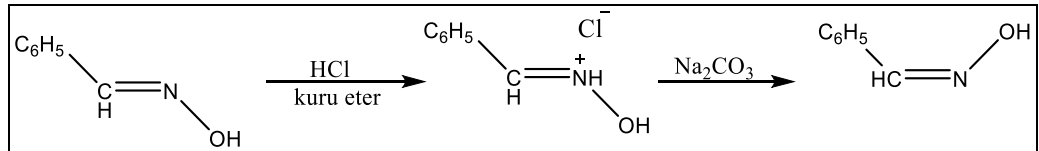
Oksimler oldukça kararlı maddelerdir. Ancak uzun süre ışık ve havaya maruz kaldıklarında bozunmalar meydana gelir. Benzofenonoksim, α hidrojenler ortamında nitril ve alkol oluşturur. Bu madde ısıya maruz kaldıktan sonra bozunmaya uğrarsa (Şekil 2.26) azot, amonyak, benzofenon ve imin gibi maddeler meydana gelir [21].



Şekil 2.26: Isı etkisi ile oksim grubunun bozunması.

2.3.2. Asitlerin Etkisi

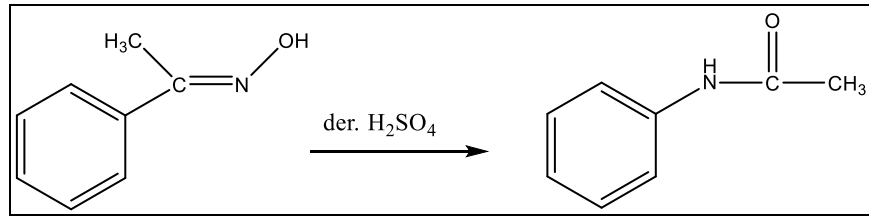
Oksimler değişik geometrik şekilleri sebebiyle tuz oluştururlar. Bunun yanı sıra oksimler kuvvetli asitler ile muamele edildiği zaman da tuz oluştururlar. Oksimlerin HCl ile reaksiyona girmesi sonucu anti-izomerlerini meydana getirirler (Şekil 2.27) [9].



Şekil 2.27: Oksim grubuna kuvvetli asit etkisi.

2.3.3. Beckmann Çevrimi Reaksiyonu

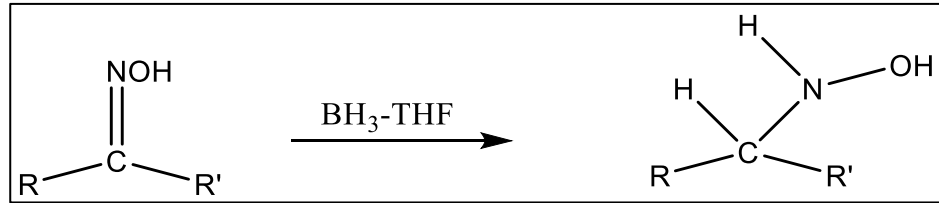
Oksimlerin karakteristik reaksiyonlarından biri olan Beckmann çevrimi (Şekil 2.28) organik sentezlerde oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ketoksimlerin Beckmann çevrilmeleri genellikle asit ya da Lewis asidi aracılığıyla katalizlenir. Oksimlerin amidlere dönüşümü genellikle tiyonil bromür, tosil klorür, *p*-toluen sülfonik asit, HCl, H₂SO₄, POCl₅, polifosforik asit, AlCl₃ ve AlI₃ ortamında gerçekleştirilir [22].



Şekil 2.28: Asetofenonoksimin Beckmann çevrilmesi.

2.3.4. İndirgenme Reaksiyonları

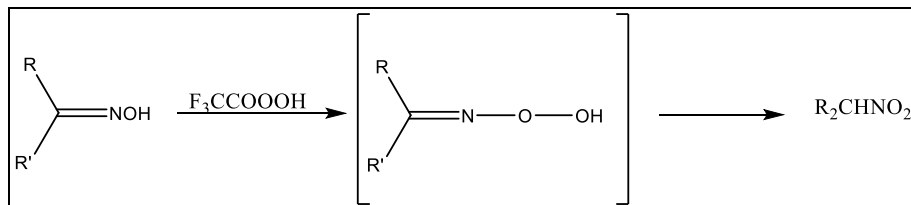
Oksimler genellikle aminlere $\text{BH}_3\text{-THF}$ ile indirgenirler (Şekil 2.29). Fakat, hidroksil amin elde etmek için basit indirgeme boran ya da sodyum siyanoborohidür ile elde edilir. Oksim eterler Bu_3SnH ya da $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ile indirgenirler. Diazo bileşikleri metanollü ortamda Zn ya da amonyum format ile anilin türevlerine indirgenir [16].



Şekil 2.29: Oksimlerde $\text{BH}_3\text{-THF}$ ile indirgenme.

2.3.5. Yükseltgenme Reaksiyonları

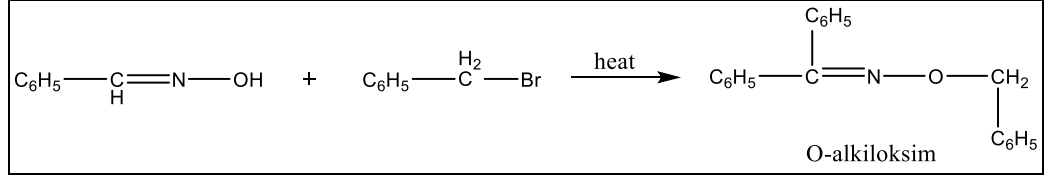
Oksimlerin yükseltgenmesi oldukça zordur. Fehling ve Tollens reaktiflerinin hidroliz olmaları ardından indirgerler. Peroksittrifloro asetik asit kullanılır (Şekil 2.30) ve oksimler nitroalkanlara dönüşürler [12].



Şekil 2.30: Oksimlerde CF_3COOOH ile yükseltgenme.

2.3.6. Alkilleme Reaksiyonları

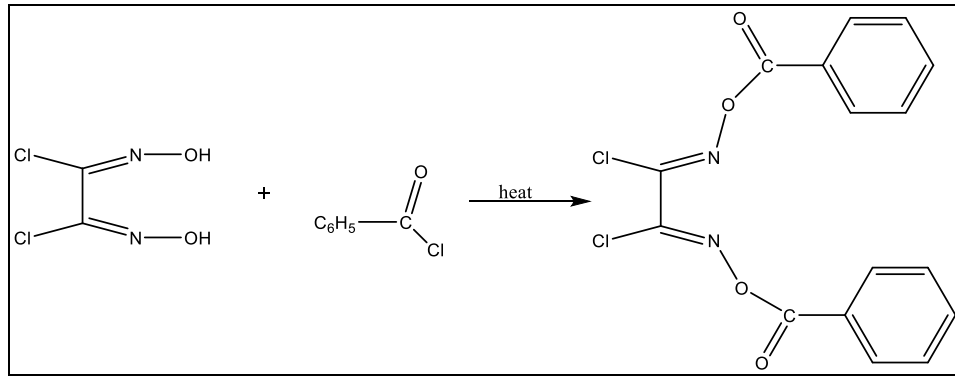
Oksimler, alkil halojenürler aracılığı ile (Şekil 2.31) o-alkil yapılarını meydana getirirler [10].



Şekil 2.31: Oksimlere alkil halojenür katılması reaksiyonu.

2.3.7. Açılleme Reaksiyonları

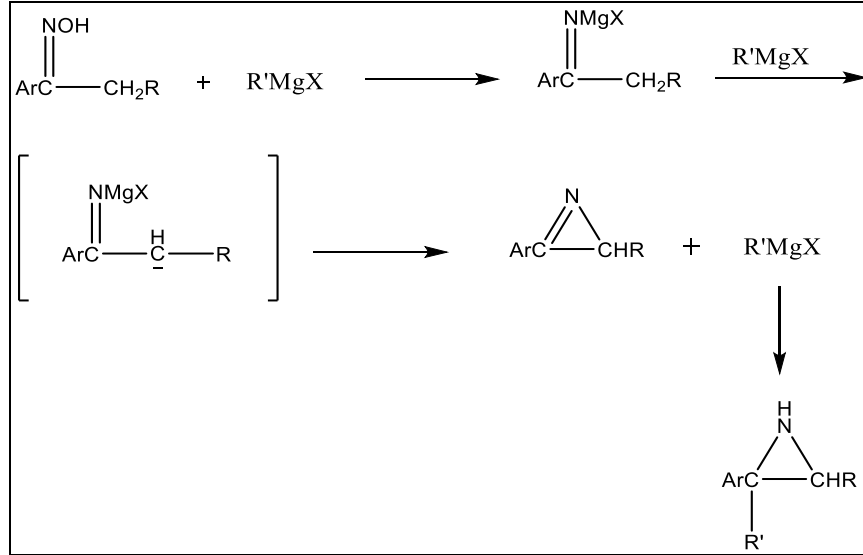
Açılleme reaktifleri oksimler ile muamele edildiğinde (Şekil 2.32) o-açıl yapılarını meydana getirirler. Bu reaksiyonları kolay gerçekleştirir. Ancak, reaktifin kuvvetli asit özelliği varsa reaksiyonun gerçekleşmesi zorlaşmaktadır. Meydana gelen bu açıl yapıları kararsız olduklarından dolayı bazik ortamda hidroliz olurlar [9].



Şekil 2.32: Oksimlerin açıl grupları ile reaksiyonu.

2.3.8. Grignard Reaktifleri ile Reaksiyonları

Birçok ketoksim Grignard reaktifleri ile reaksiyona girdiğinde aziridinlere düşük verimlerde dönüşürler (Şekil 2.33). Bu reaksiyon Neber reaksiyonuna benzemektedir. Aziridinler genellikle amino alkollerini oluşturmak için halka açılımına uğrarlar [23].

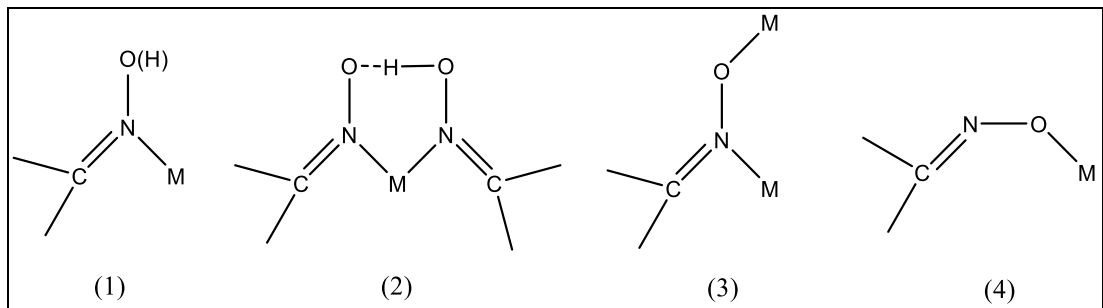


Şekil 2.33: Oksimlerin Grignard reaktifleri ile reaksiyonu.

Buna ek olarak, Grignard bileşikleri asetilenik ketoksim elde etmek için kullanılır. Bunun sonucunda izoksazollerde halkalaşma gözlenir. Reaksiyon sonucu meydana gelen madde soğutucuda saklanmalıdır. Çünkü halkalaşma reaksiyonu için yüksek sıcaklıklar gerekir [9].

2.3.9. Oksim Komplekslerinde Bağlanma Şekilleri

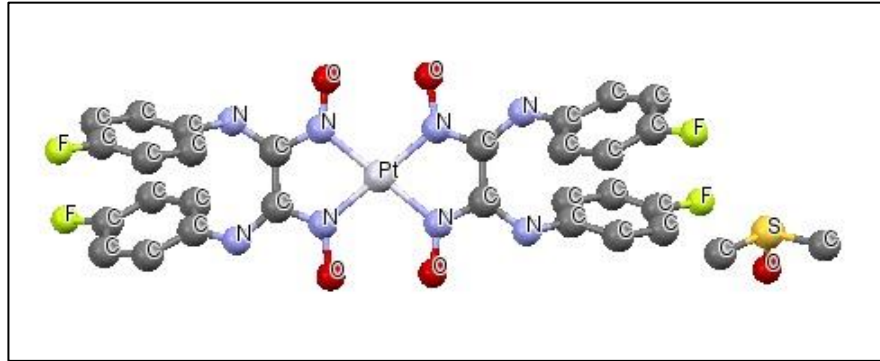
Oksim ligandı oksijen ya da azot atomu üzerinden koordinasyon yapabilir. Fakat genellikle bağlanma azot atomu üzerinden gerçekleşir. Ardından yapılan birçok çalışmada metal-oksım bağlarının oluşum yapıları şu şekildedir (Şekil 2.34) [24].



Şekil 2.34: Metallerin oksim grubuna bağlanma şekilleri.

2.4. vic-Dioksimler

Çok fazla sayıda metal vic-dioksimlerin detaylı yapısı X-Ray (Şekil 2.35) çalışmalarından bilinmektedir. Metal oksidasyon basamağına göre üzerine farklı türde ligandlar alabilir. Aşağıdaki yapının simetrisi D_{2h} 'dir. Uygulamada ortaya çıkan bozulmalar nedeniyle simetrisinin genellikle daha düşük olduğu bulunmuştur [1].

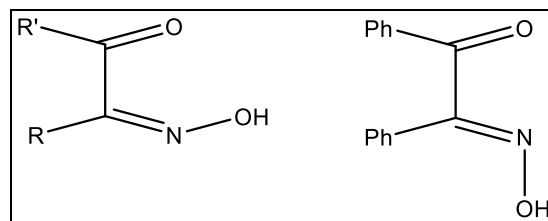


Şekil 2.35: Metal bağlı oksim kompleksinin yapısı.

Molekül içi hidrojen bağı(O----O) uzaklığı ile ilgili ilginç uygulamalar vardır. Oksijen atomları arasındaki hidrojen bağı genellikle 2.4 Å'dan fazla olduğu bulunmuştur. Bir O----O uzaklığı oksijen atomlarının birbirini itmesinden dolayı 2.4 Å'dan kısadır. Buna en olarak, O----O arasındaki bağ uzunluğu Ni<Pd<Pt sıralamasına paralel olarak değişir [1].

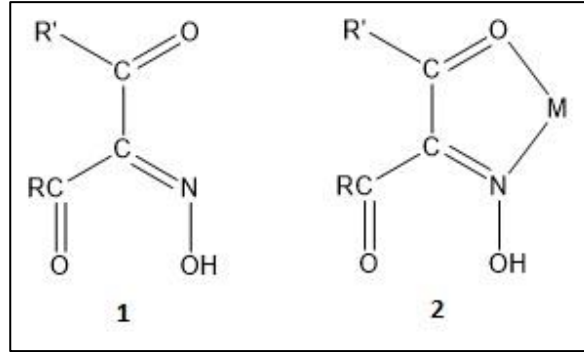
2.5. Karbonil Oksimler

vic-Dioksimler karbonil oksimlerin (Şekil 2.36) oksimleridir. Örnek olarak diasetil monoksim ve α -benzilmonoksim verilebilir.



Şekil 2.36: Karbonil oksimlere bazı örnekler.

Farklı olarak *vic*-dioksimler Ni(II) için zayıf koordine olan bileşiklerdir. Gri kompleksleri genellikle biçimsiz ve kararsızdırlar. Karbonil oksimlerin reaksiyonlarında metal hızlı bir şekilde nitrosofenollere ve aril-azooksimlere yükseltgenirler [1].



Şekil 2.37: Metal bağlı karbonil oksimler.

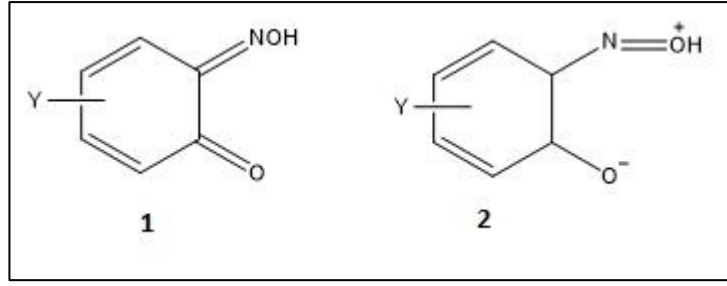
İzonitrosoasetilaseton, 3-hidroksiiminopentan-2,4-dion 1 tipi (Şekil 2.37) ligandlara yaygın örneklerdendir. Bazı ligandlar Ni(II) ile iyi koordinasyon yaparlar. Cu(II)'nin ise birkaç durumda ürün verdiği bilinmektedir. Diğer yandan, 2 tipi (Şekil 2.37) kristal halde düzlemsel Pd(II) kompleksi Pd(INAA)₂, Pd(II) tuzları ile ya da Pd(acac) nitrik oksit ile nitrozlama aracılığı ile elde edilir [1].

Pd(INAA)₂, hem yeşil hem de turuncu-kırmızı olmak üzere iki türde meydana gelir. H_{INAA} kullanılarak yapılan sentezde, ilk oluşan yeşil formudur, ısıtıldığında ise turuncu-kırmızı formuna dönüşmektedir. Pd(acac)'den oluşan formu ise turuncu-kırmızı renktedir. Pt(II) kompleksi Pt(INAA)₂, benzer renklerin Pd(II) kompleksleri ile sırasıyla yeşil ve kahverengi formları meydana gelir [1].

Pd(INAA)₂ kompleksi birçok reaktiflere göre bakıldığında reaktif bir komplekstir. İmin-oksim kompleksleri primer aminler ile reaksiyonlardan elde edilirler.

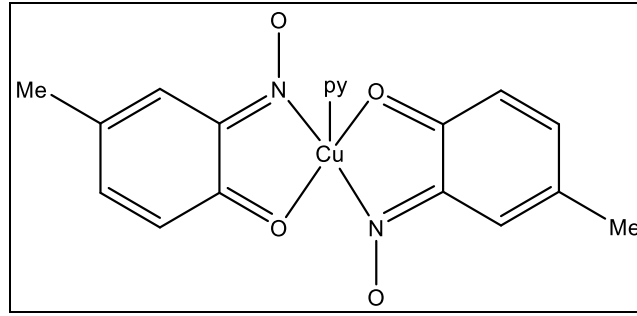
2.6. Nitrosofenoller

2-Nitrosofenoller, kinon monoksimlere tautomerleşme yapma eğilimindedirler. Örneğin IR spektrumlarından elde edilen datalara göre 1-nitroso-2-naftol ve 2-nitroso-1-naftol, katı halde oksim formundadırlar.



2.38: Nitrosofenollere örnek moleküller.

Basit oksimlerde N-O gerilimi $930\text{-}960\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığındadır. Kinon monoksimlerde 1 ve 2 (Şekil 2.38) arasındaki rezonansdan dolayı frekans aralığı $980\text{-}1080\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır.

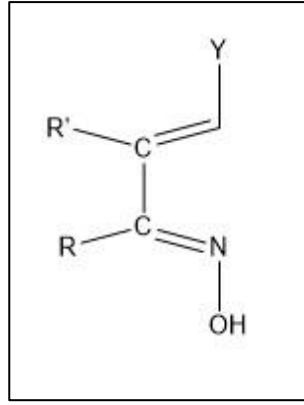


2.39 Şekil: Cu(4-Menp)(py)'nin molekül şekli.

Cu(4-Menp)(py) kompleksi (Şekil 2.39) X-Ray cihazında kare piramidal yapıda olduğu gözlenmiştir. Ligand, kinonoksim formundadır ve şelat halkası oksijen ve azottan oluşan beş üyeli bir halkadır.

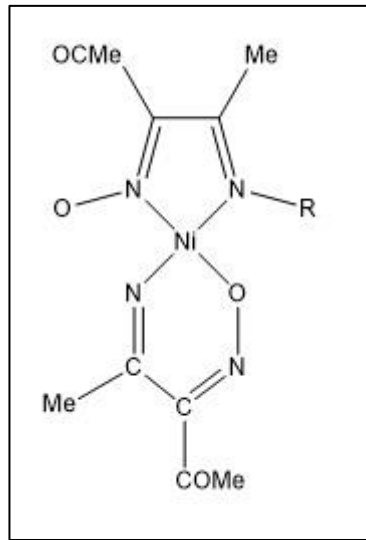
2.7. İmin Oksimler

İmin oksimler karbonil oksimlerin Schiff bazlarıdır. Çift dişli imin oksimler (Şekil 2.40) HYio olarak kısaltılmıştır (Y: aril, alkil yada NH_2). Kompleks oluşumunda oksim protonu disosiyasyon olabilir ya da disosiyasyon olmayabilir [1].



Şekil 2.40: Çift dişli imin oksimin molekül yapısı.

Ni(II) çözeltisi ile izonitrosoasetolasetonun reaksiyonu kırmızı renkte bir kompleks verir. Aynı madde nitrozolama ile nötral pH'da amonyum asetatlı ortamda potasyum nitril ile bis[(asetilasetonato)nikel(II)] kompleksi elde edilir [1].



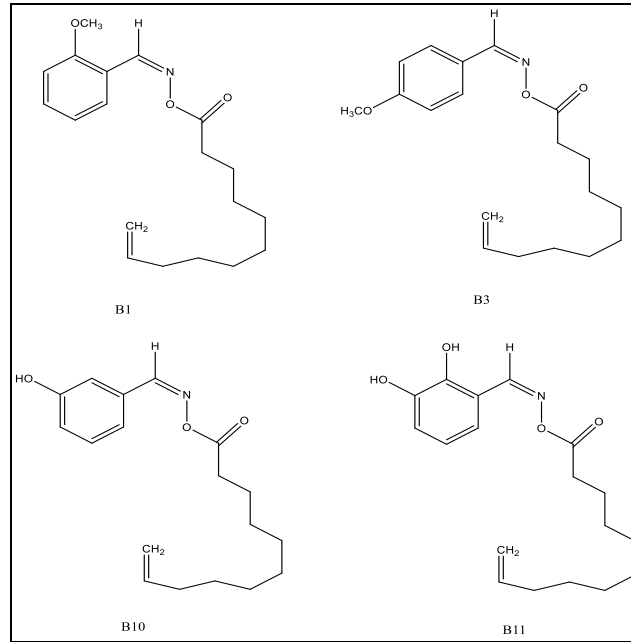
Şekil 2.41: Çift dişli imin oksimin Ni(II) ile kompleksleşmesi

Nikel kompleksi 'nin (Şekil 2.41) düzlemsel yapısının en görülmemiş özelliği altı üyeli şelat halkası olan metale bağlanmış oksijen oksimin varlığıdır. Beş üyeli halkadaki N-O bağı uzunluğu bugüne kadar ki görülmüş N-O bağının uzunluğundan daha kısadır [1].

2.8. Oksimlerin Uygulama Alanları

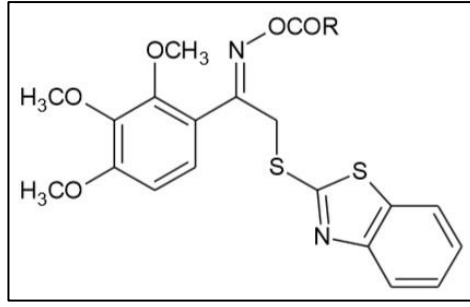
Oksim içeren ligandlar ve bu ligandlar ile yapılan metal komplekslerinin koordinasyon kimyasındaki önemi büyüktür. Oksimler genellikle herbisidlerde, suni tatlandırıcılarda, deri koruyucu olarak, tarımda, tıbbi alanda ilaç olarak, parfüm ve deterjan sanayisinde kullanılırlar [25].

Undekanoik asitin(B1-B11) oksim esterleri (Şekil 2.42) Gram pozitif bakterilere karşı aktivite göstermiştir. Meta metoksi benzaldehitten türemiş B3, *Micrococcus luteus* MTCC 2470'e karşı 31.2 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermiştir. Onun yanında standart olarak ilaç olan Ciprofloxacin 0.9 µg/ml 'de aktivite göstermiştir. B10 ise anti-fungal aktivite göstermiştir. *Candida albicans* MTCC 3017'e karşı 31.2 µg/ml konsantrasyonda, standart olarak ise Miconazole 7.8 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermiştir. Vanilin türevi piperidin-4-on oksim esterleri farklı konsantrasyonlarda anti-fungal aktivitenin yanında anti-bakteriyel etki de göstermiştir [26].



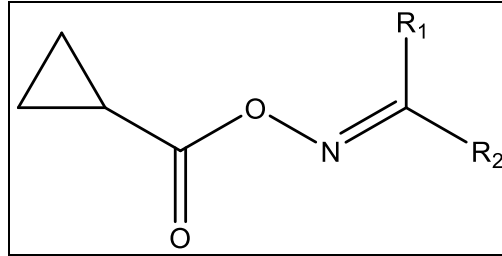
Şekil 2.42: B1, B3, B10 ve B11 moleküllerinin açık yapıları.

Benzotiazol içeren 2,3,4-trimetoksiasetofenonoksim esterlerinin (Şekil 2.43) bir serisi MTT metot ile analiz edilmiş ve antitümör etki göstermiştir.



Şekil 2.43: 2,3,4-Trimetoksiasetofenonoksim esterlerinin genel gösterimi.

Siklopropan içeren oksim esterlerinin (Şekil 2.44) herbisidal özellik gösterdiği bilinmektedir.



Şekil 2.44: Siklopropan içeren oksim esterlerinin genel gösterimi.

Oksimlerin bir kısmı ise polimerlerin ısıya ve ışığa karşı dayanıklılığını arttırmak için katkı maddesi olarak kullanılabilir [12].

Bazı *vic*-dioksimler ise sıvı kristal karakter gösterebilirler [27].

Oksimlerin ağartıcı özellikleri de piyasa da oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu oksimlerin Ni(II), Mn(II) ve Fe(II) gibi metaller ile kullanılırlar [10].

Aza-siyanin boyaları psikoloji/biyokimya alanlarında optik sensör olarak potansiyel uygulamalara sahiptir. Ayrıca, fotofiziksel özellikleri ve kompleksleşme özelliklerinden dolayı organik fotoiletken olarak kullanılırlar. Bu maddenin sentezinde oksimlerin önemi oldukça büyüktür [28].

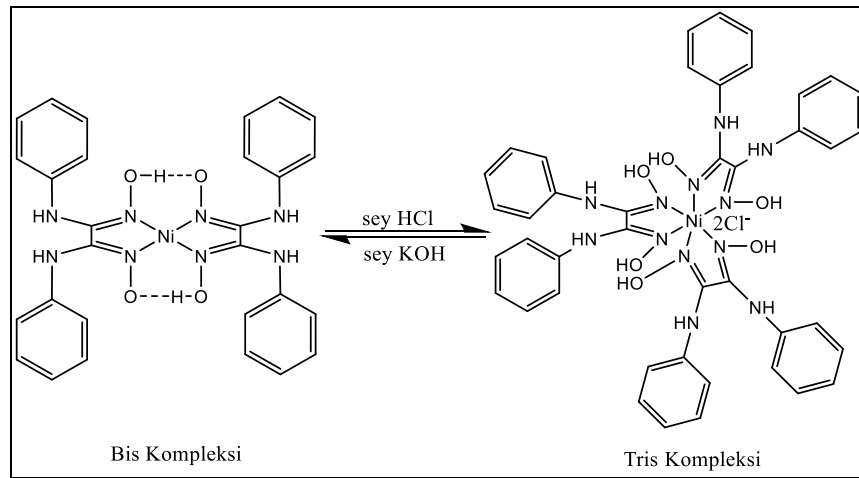
2.9. Oksimlerin Spektroskopik Özellikleri

2.9.1. UV-Vis Spektroskopisi

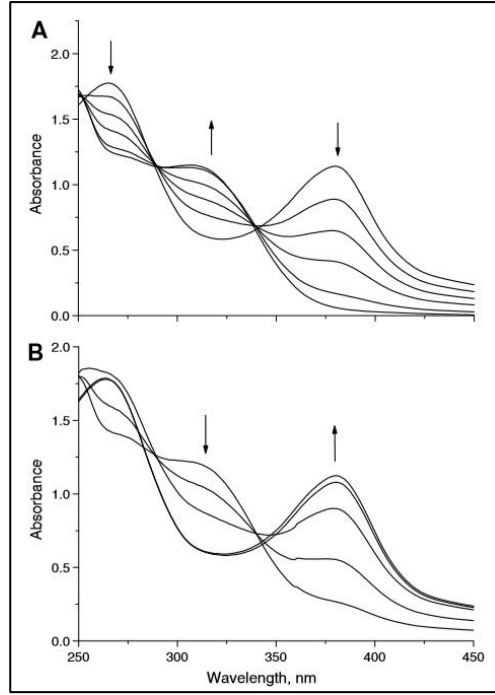
Oksimler üzerlerinde C=N, N-O ve OH grupları bulunduran moleküllerdir. UV-Vis bölgede, 190 nm civarında geniş bir absorpsiyon bandı verirler. Buna ek olarak pH'a bağlı olarak absorpsiyonda değişim gösterirler. Çifte bağ'dan dolayı yapıda konjugasyon söz konusudur. Konjugasyon absorpsiyonda 240 nm'ye doğru kaymaya neden olur [29].

Komplekslerinin açık yapılarının aydınlatılmasında absorpsiyon piklerinin düşük şiddette olması ve oksimlerin çözünürlüklerinin düşük olması d-d geçişlerinin görünür olmasını güçleştirmektedir. Aynı zamanda, d-d geçişleri ile ligandlardan kaynaklanan absorpsiyon bandlarının da çakışması da söz konusudur [30].

Metal-oksim komplekslerinin pH'a bağlı olarak değişimleri söz konusu olabilir. Özellikle Ni(II) metalinin vic-dioksimler ile yaptığı bis veya tris yapıli kompleksleri (Şekil 2.45) absorpsiyonda değişiklik göstermektedir. Bir çalışmada nikel-oksim bis kompleksinin (kare düzlem) üzerine seyreltik HCl çözeltisi eklenmiş ve UV'deki değişimleri incelenmiştir (Şekil 2.46). Seyreltik HCl çözeltisi eklendiğinde komplekste bulunan hidrojen köprüleri kırılmış ve tris kompleksini oluşturmuştur. Bunun sonucunda absorbansında değişimler gözlenmiştir. Ardından seyreltik KOH çözeltisi ile ortam bazikleştirilmiş ve kompleks başlangıçtaki pozisyonuna yani dimerik yapıya tekrar dönüşmüştür [31].



Şekil 2.45: Metal-Oksim komplekslerinin -bis ve -tris yapıları.



Şekil 2.46: A, Seyreltik HCl; B, Seyreltik KOH eklendikten sonraki değişim.

2.9.2. FT-IR Spektroskopisi

FT-IR cihazında oksimleri görmek istediğimiz zaman karşımıza C=N, N-O ve OH gerilme titreşimleri çıkar ve bu titreşimler üzerinden yorum yapmamız gerekir. Oksimlerde OH gerilme titreşimi yayvan ve geniş olmak üzere $3600-2700\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenir. C=N titreşimleri ise $1690-1500\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenir. Ancak bağlı oldukları grupların özelliklerine göre de farklılıklar gösterebilirler. Eğer alifatik bir grup bağlı ise $1685-1650\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik bir grup bağlı ise $1650-1645\text{ cm}^{-1}$ bölgede titreşimler gözlenir. Son olarak N-O bağına ait titreşim ise $1005-920\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenir [29].

Metal-oksim kompleksleri oksimlerin üzerinde bulunan N atomları üzerinde hidrojen köprüleri oluştururlar. Bu komplekslerin molekül şekli kare düzlemdir. Hidrojen köprülerini FT-IR spektrumundan tespit etmemiz mümkündür. $1700-1730\text{ cm}^{-1}$ aralığında zayıf bir titreşim gözlenir [31].

vic-Dioksimlerde bulunan OH grupları aralarında *syn*, *amfi* ve *anti* olmak üzere farklı şekillerde yönelim yaparlar. Bunlardan *anti vic*-dioksimlerin OH gerilme titreşimi, *amfi vic*-dioksimlere göre daha yüksek frekansta görünürler [30].

Amfi *vic*-dioksimlerde ise OH gruplarındaki H atomlardan birisi oksimlerde bulunan N atomu ile aralarında hidrojen bağı yaparlar. Bu durum sonucunda ise gruplar üzerinde farklılaşmalar meydana gelir [30].

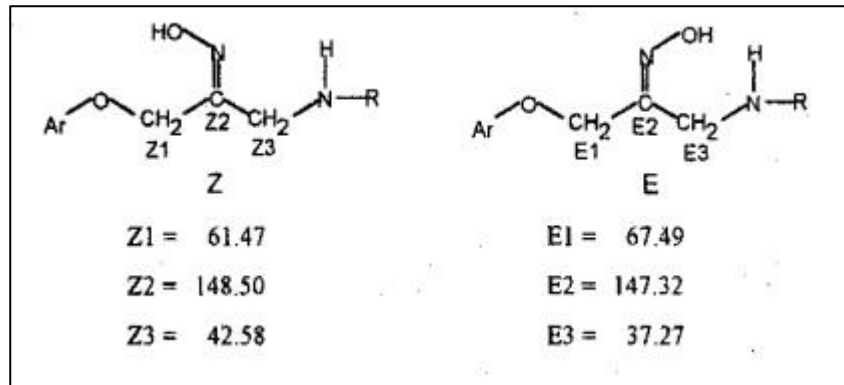
2.9.3. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektroskopisi

NMR tekniği izomerlerin konfigürasyonlarını anlamak için kullanılan en yaygın tekniktir.

Oksimlerde bulunan O-H piki ^1H -NMR spektrumunda genellikle 7-10 ppm arasında singlet ve broad olarak görünür. Fakat madde miktarı ve kullanılan dörto çözücüye göre bu pik 11-13 ppm arasında da gözlenebilir [31]. N-H pikleri ise 5-8 ppm arasında singlet ve keskin bir pik olarak görünürler [12].

Oksimlerin *syn*, *amfi* ve *anti* pozisyonlarına göre OH gruplarında ^1H -NMR spektrumunda farklılıklar bulunur. *Anti* OH grupları genellikle 10 ppm üzerinde kimyasal kayma gözlenir. *Amfi* konumda oksimin azot atomu ile hidroksil grubu arasında hidrojen bağı yağtığı için, bunun yanı sıra *syn* OH grupları diğer O atomu ile etkileşime girdiği için birisi daha zayıf diğeri ise normal olarak 2 adet singlet pik verir [30].

Oksimlerin ^{13}C -NMR spektroskopisindeki değerleri (Şekil 2.47) 145-150 ppm arasında gözlenmektedir.



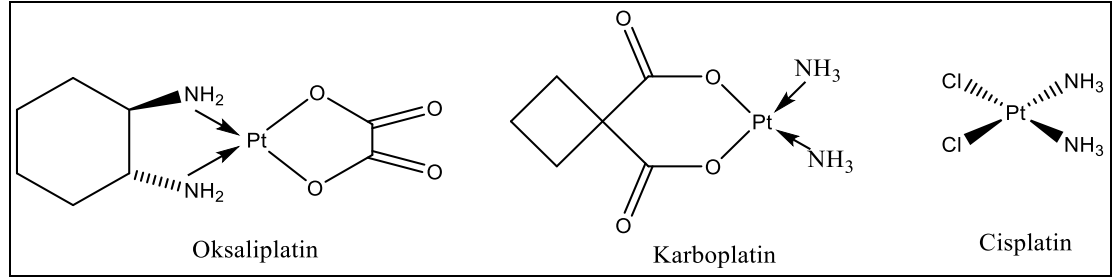
Şekil 2.47: Oksimlerin ^{13}C -NMR değerleri.

3. METAL KOMPLEKSLERİ ve ANTİKANSER ÖZELLİKLERİ

Metal içeren ilaçların terapötik alanda önemli bir rol oynaması ile yeni metalli ilaçların keşfi ve geliştirilmesi, inorganik temelli ilaç kimyasının gelişmesini sağlamaktadır [32].

Güçlü bir anti-kanser ilacı olan *cis*-platin molekülünün keşfi ve onayının ardından daha az yan etkiye sahip olmak üzere birçok *cis*-platin kompleksi sentezlenmiş ve test edilmiştir [33]. 1965 yılında, bu molekül Rosenberg tarafından tesadüfen keşfedilmiştir [34].

Kanser tedavisi için kullanılan en başarılı metal bağlı bileşikler(Şekil 3.1) Carboplatin, Oksaliplatin ve *cis*-platin'dir. Aslında bu bileşikler akciğer, ovaryum, boyun ve pankreas kanseri dahil olmak üzere birçok alanda yüksek aktivite göstermiştir. Carboplatin, *cis*-platin ile kıyaslandığı zaman daha az yan etki göstermektedir. Bu ilacın dezavantajı vücuttaki kan hücrelerini ve trombositleri düşürmeye neden olan kemik iliği aktivitesinin etkinliğini düşürmesidir. Karboplatin, oksaliplatin ve *cis*-platin gibi platin bağlı ilaçlar tedavide yaklaşık 50-70% oranında kullanılmaktadır [34].



Şekil 3.1: Oksaliplatin, Karboplatin ve Cisplatin molekül yapısı.

Bu ilaçlar yüksek aktivite göstermesine rağmen, sudaki zayıf çözünürlüğü ve bulantı, böbrek rahatsızlığı, ağır metal zehirlenmesi gibi ciddi yan etkilere sahiptirler. Bu platin bileşiklerinin kullanımında bulunan bir başka problem ise, bir tümör tarafından ilaç toleransının geliştirilmesidir. Bu yüzden, yeni platin metal komplekslerinin tasarımı ve test edilmesi önemli bir konudur [35].

3.1. Oksim İçeren Pt(II) Kompleksleri

Oksim grubu yapısında hidrojen bağı içerdiğinden dolayı önemli bir gruptur. Aynı zamanda, biyolojik önemlerinden dolayı yeni metal içeren ilaç elde etmek için iyi bir aday moleküldür. Oksim bileşikler $C=N-OH$ fonksiyonel grupları ile oksidatif DNA yıkımı, lipofilisitelerinden dolayı antitümör eylemlerinde değişim gibi bazı biyolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Dahası, bir metal iyon olan Pt(II) ve oksim ligandları arasındaki sinerjik etkinin olasılığı antitümör aktivitede bir gelişime öncü olabilir [36].

cis ve *trans* $[Pt((CH_3)_2C=NOH)_2Cl_2]$ kompleksi literatüre göre sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Ardından hücre kültüründe aktiviteleri incelenmiştir. Aynı zamanda *cis*-platin ilacında karşılaştırma yapmak üzere incelenmiştir. Özetle, MTT analizlerinin sonucunda *trans* formu *cis* formundan daha az sitotoksik etki göstermiştir. Bu bileşik NRK-52E hücrelerinde en sitotoksik madde olarak kanıtlanmıştır [36].

(2-amino-2-metil-3-bütanonoksim)dikloroplatin(II), $[PtCl_2(ambo)]$, adenine bağlanma yönelimi göstermiştir. Bu kompleksin in vitro sitotoksik etkileri insanlarda mesane kanser hücrelerine karşı analiz edilmiş ve *cis*-platin gibi hücre içine girme ve DNA'ya bağlanmada eşit etki göstermiştir [37].

Pt(II)(oksim) komplekslerinin sitotoksik etkileri üzerine Scaffidi-Domianello ve arkadaşları çalışmalar yapmışlardır. Özellikle, yeni ve potansiyel olarak tümör-inhibe edici komplekslerin geliştirilmesi için ümit verici bir ligand olan, ticari olarak satılan, inert olmayan ve asidik koşullarda aktive olabilen 1,3-dihidroksiaseton oksim üzerine yoğunlaşmışlardır. Ligand üzerinde 3 tane hidroksil grubu olması, platinin DNA'ya bağlanması için gerekli olan hidrojen bağları oluşturabilmesi önemli bir faktördür. Dahası, 1,3-dihidroksiaseton oksim ligandı önemli bir şekilde ilginçtir. Çünkü, pH'a bağlı molekül içi şelat yapma ve halka açılımı özelliklerine sahiptir. Bu yüzden ön ilaç olarak kullanılabilir ve düşük pH değerlerinde tümörlü dokularda daha reaktif olabilirler [38].

Zorbas-Seifried ve arkadaşları, Pt(II) metali ile yeni bir kompleks elde etmişler. *trans*- $[PtCl_2(asetoksim)_2]$ yüksek toksisite göstermiştir. Hidroksilamin ve asetoksimin sitotoksik etkileri ovaryum(CH1) ve kolon kanser(SW480) hücrelerinde incelenmiştir [39].

3.2. Oksim İçeren Diğer Metal Kompleksleri ve Biyolojik Etkileri

(E)-3-(2-(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)hidrazono)bütan-2-on oksiminin Fe(III), Cu(II), Ag(I), ZrO(IV) ve UO₂(VI) metal iyonları ile kompleksleri sentezlenmiştir. Cu(II) kompleksi hariç diğer metal kompleksleri oktahedral geometrik yapıya sahiptir. Cu(II) kompleksi ise kare düzlem yapıya sahiptir. Bu ligand *N*-azometin, *N*-triazin ve *O*-oksim ile üç dişli koordinasyon yaparlar. Ligandın ve komplekslerin biyolojik etkilerini, gram-positive *S. aureus* ve *B. subtilis*, gram-negative *S. typhimurium* ve *E. Coli* bakteri türleri ve *C. albicans*, ve *A. fumigatus* mantar türleri üzerinde çalışmışlardır. Ayrıca, ligand ve kompleksleri, Hep-G2 hücre hatlarına karşı antitümör aktivitede göstermiştir. Cu(II) ve Ag(I) kompleksleri antitümör ilaç Doxorubicin ile karşılaştırıldığında daha az etki, fakat kıyaslanabilir IC₅₀ değerleri göstermiştir[40].

Ketooksim içeren yeni bir amin ligandı(HBOX) ve bu ligandın Cu(II), Mn(II) ile kompleksleri sentezlenmiştir. Ardından analitik, spektroskopik ve biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. HBOX'ın inhibisyon kapasitesi neoanjiyogenik etkilerine, vasküler endotelyum büyüme faktörüne(VEGFR-2) ve siklooksijenaz-2(COX-2) ye karşı moleküler kenetlenme çalışmaları aracılığıyla araştırılmıştır. HBOX ligandı COX-2 proteinine iki hidrojen bağı ile en düşük enerjide bağlanmıştır. Hesaplanan k_{obs} değerlerine göre Mn(II) kompleksi Cu(II) kompleksinden daha aktif bulunmuştur [41].

Yeni üç dişli 1-[2-(2,4-dihidroksibenziliden)aminofenil]etanon oksim (H₂L) ligandı 1-(2-aminofenil)etanon oksim ve 4-hidroksisalisilaldehitin kondenzasyonu aracılığı ile elde edilmiştir. H₂L ligandı ve Cr³⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ ve Cu²⁺ metal iyonları ile kompleksleri sentezlenmiş, ardından analitik ve spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir. Hazırlanan tüm komplekslerin geometrik yapıları oktahedral yapıya sahiptir. Bu komplekslerin, gram-positive *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* ve gram-negative *E. coli* and *Klebsella spp.* bakterileri üzerindeki etkileri incelenmiştir [42].

Son yıllarda genel formülü NC-C(=NOH)-R olan, aynı zamanda oksimlerin bir alt sınıfı olan siyanoksim ilgi görmektedir. Üzerinde CN⁻ grubunun bulunması bu bileşeni ~10,000 oranında daha asidik yapmakta, diğer yapısal monoksim ve dioksimlerden daha iyi yapmaktadır. Ligandların, alkali metal tuzlarının ve metal

komplekslerinin *in vivo* ve *in vitro* insan kanser hücrelerine karşı sitotoksiste, ayrıca antimikrobiyal etkide olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite göstermektedir. Bu yüzden, Pt ve Pd metal iyonları ile siyanoksim ligandını kullanarak yeni kompleksler elde etmişler ve bu komplekslerin insan kanser hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksiste etkilerini incelemek için çalışmalar yapmışlardır [43].

Azo schiff bazı ligandı olan 2-hidroksi-3-metoksi-5-(tolildiazenil)benzaldehit oksim ve 2-hidroksi-3-metoksi-5-(metoksifenil)benzaldehit oksim geçiş metal iyonları Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) ile kompleksleri sentezlenmiştir. Ligandların ve metal komplekslerinin yapıları birçok analiz teknikleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen ligandların ve metal komplekslerinin *in vitro* antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri incelenmiştir. Biyolojik çalışmalar, tüm sentezlenen maddelerin arasında Cu(II) kompleksinin standart bir antibiyotik olan Chloramphenicol'den daha iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Her iki ligand da antiinflamatuvar etkinin yanında antioksidan etkide göstermiştir. Ligandların her ikisi de DNA plazmasına karşı serbest radikallerin koruyucu etkileri için test edilmiştir ve her ikisi de iyi DNA'ya kenetlenme aktivitesi göstermiştir [44].

Bir tetraoksim ligandı olan (2E, 3E, 9E, 10E)-1, 4, 8, 11-tetraazasiklotetradekan-2, 3, 9, 10-tetron tetraoksim, 1-3-propandiamin ve siyanojen di N oksit reaksiyonu aracılığı ile elde edilmiştir. Koordinasyon zincir polimerleri $[(pnngH_2)_2Ni]_n$ ve $[(pncgH_2)_2Cu]_n$ Ni(II) ve Cu(II) geçiş metalleri ile hazırlanmıştır. Oksim ligandı çok dişli bir ligand olarak davranmaktadır. Elde edilen bu maddeler üzerinde antibakteriyel çalışmalar yapılmıştır. Tüm kompleksler, tüm fungi türlerine karşı orta dereceli aktivite göstermiştir. $[(pnngH_2)_2Ni]_n$ kompleksi diğer komplekslere göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Komplekslerin inhibisyon aktivitesi komplekslerin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir [45].

Yeni bir egonol hidrazon gliksim ligandı sentezlenmiş ve yapı karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Ardından bu ligandın Ni(II), Cu(II) ve Co(II) ile kare düzlem geometride kompleksleri sentezlenmiştir. Zn(II) metali ile de $[Zn(LH)Cl_2]$ kompleksi de elde etmişlerdir. Ligandın ve geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerin antimikrobiyal etkileri disc diffusion metoduna göre incelenmiştir. L, LH₂, $[Ni(LH)_2]$ ve $[Zn(LH)Cl_2]$ maddeleri gram-positive ve gram-negative bakterilerine karşı yüksek aktivite göstermiştir [46].

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Kullanılan Ekipmanlar

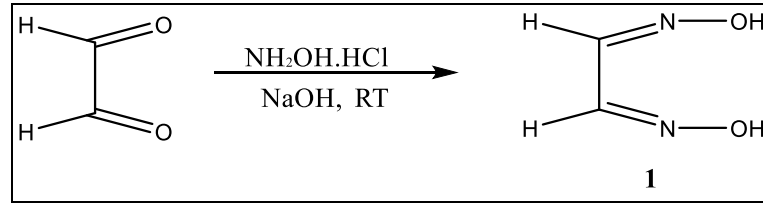
Tablo 4.1: Kullanılan ekipmanları ait liste.

Cihazın İsmi	Modeli	Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Büchi 535	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrofotometresi	Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spektrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Bruker 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
LC-MS/MS	Thermo Scientific	Gebze Teknik Üniversitesi
X-Ray Diffraction	Bruker APEXII Quazar Diffractometer	Gebze Teknik Üniversitesi

4.2. Sentezler

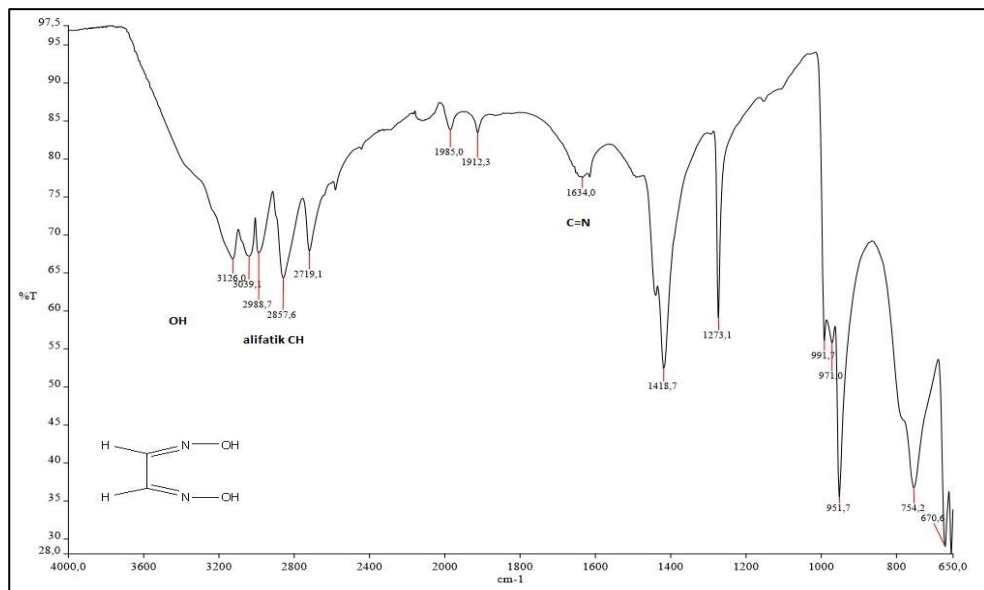
4.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

4.2.1.1. Glioksim(1) Sentezi



Şekil 4.1: 1 Bileşiğinin sentezi.

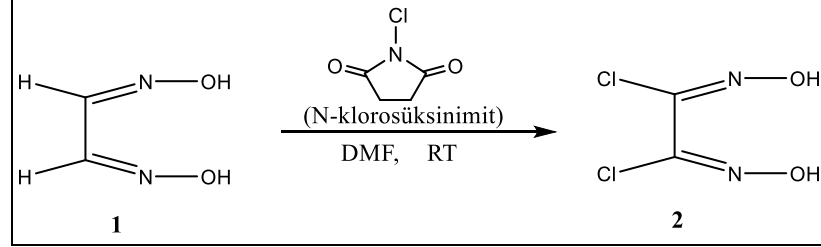
3 boyunlu reaksiyon balonunda 12.24 g (0.3059 mol) NaOH 40 ml suda çözüldükten sonra tuz-buz banyosunda 0-5 °C arasında karıştırılır ve 30.37 g (0.437 mol) NH₂OH.HCl porsiyonlar halinde üzerine eklenir. Sıcaklık termometre ile kontrol edilerek 10 °C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Damlatma hunisi ile 25 ml %40'lık glioksal (0.219 mol) reaksiyona ortamına ilave edilir. Ekleme tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Oluşan çökelti filtre ile süzülerek buz-su karışımı ile yıkanır. Beyaz renkli katı vakum etüvünde kurumaya bırakılır. Verim: 19.03 g, %65, erime noktası: 178 °C [47].



Şekil 4.2: 1 Bileşiğinin Infrared spektrumu.

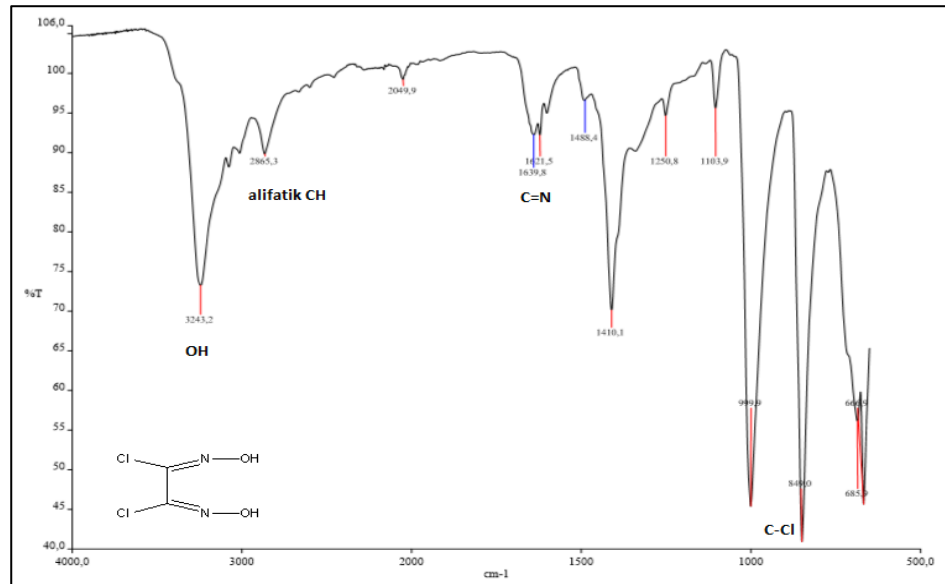
IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3126.0 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2988.7 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1634.0 cm^{-1} (C=N gerilmesi) elde edilen **1** bileşiği ile uyumludur.

4.2.1.2. *anti*-DCGO(*anti*-Diklorogliksim) (**2**) Sentezi



Şekil 4.3: **2** Bileşiğinin sentezi.

1 g gliksim(11.36 mmol) 20 ml kuru DMF' de çözülür. Tuz-buz karışımında(-10 °C) karıştırılır ve üzerine 3 g(22.8 mmol) NCS(N-klorosüksinimit) porsiyonlar halinde ilave edilir. 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Üzerine 50 ml saf su ilave edilir ve Et₂O ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur, Et₂O evaporatörde uçurulur. Beyaz katı tolüen ile kristallendirilir. Verim: 1.8 g (%91), erime noktası: 214 °C [48].

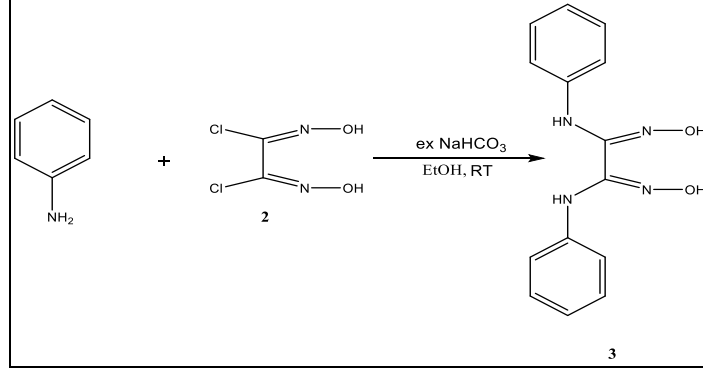


Şekil 4.4: **2** Bileşiğine ait Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3243 cm^{-1} (OH gerilmesi), 1639 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 849.0 cm^{-1} (C-Cl gerilmesi) elde edilen **2** bileşiği ile uyumludur.

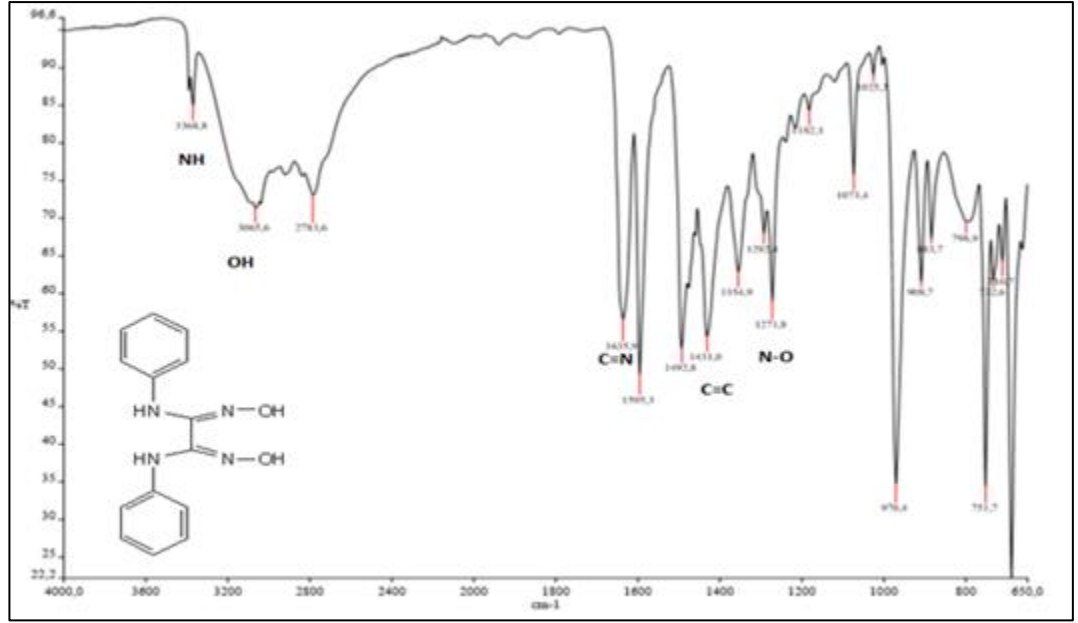
4.2.2. Ligandların Sentezleri

4.2.2.1. *N,N'*-bis(anilino)glioksim (**3**) Sentezi



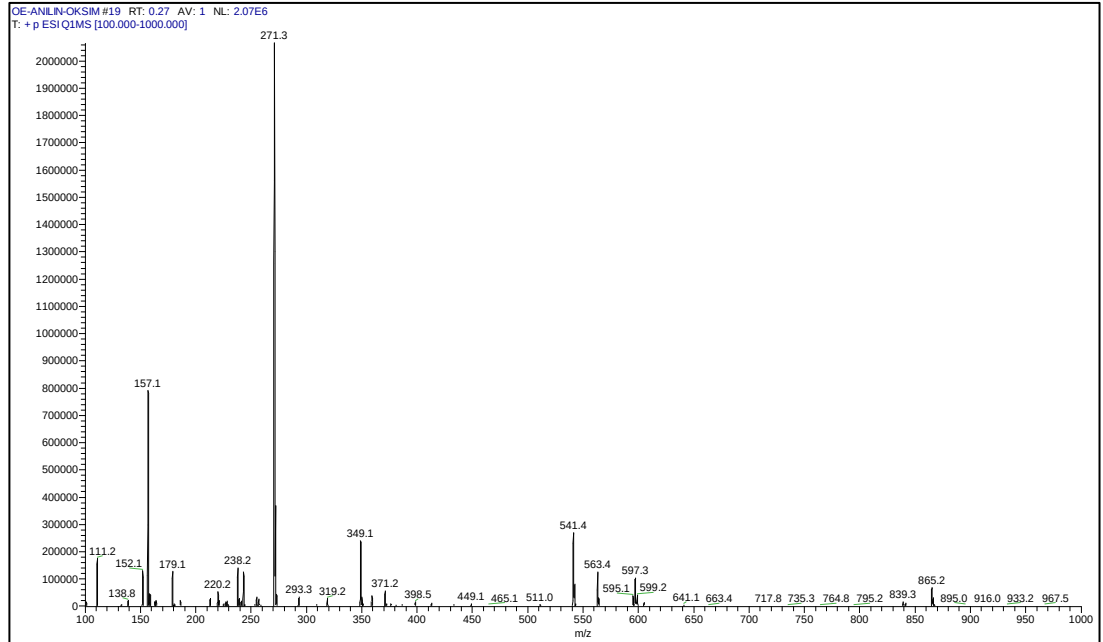
Şekil 4.5: **3** Bileşiğinin sentezi.

Anilin (32.21 mmol, 2.94 ml) 20 ml etanolde çözülür. Üzerine 6.8 g NaHCO_3 eklenerek 1 saat boyunca karıştırılır. Karışıma, DCGO (**3**) (2.53 g, 16.105 mmol) 20 ml'deki etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında gece boyu karışmaya devam eder. NaHCO_3 süzülerek uzaklaştırılır ve reaksiyon hacmi 10 ml'ye getirilir. Süzüntü 4°C' de bir gece bekletildikten sonra oluşan beyaz katılar süzülerek alınır ve kurumaya bırakılır. Ardından solvent içerisinde kalan maddenin eldesi için solventin tamamı çekilir ve önce CH_2Cl_2 ve az miktarda Et_2O ilave edilerek maddenin çökmesi sağlanarak ortamdan izole edilir. Erime noktası: 228°C, verim: 1.8 g (%61) [31].



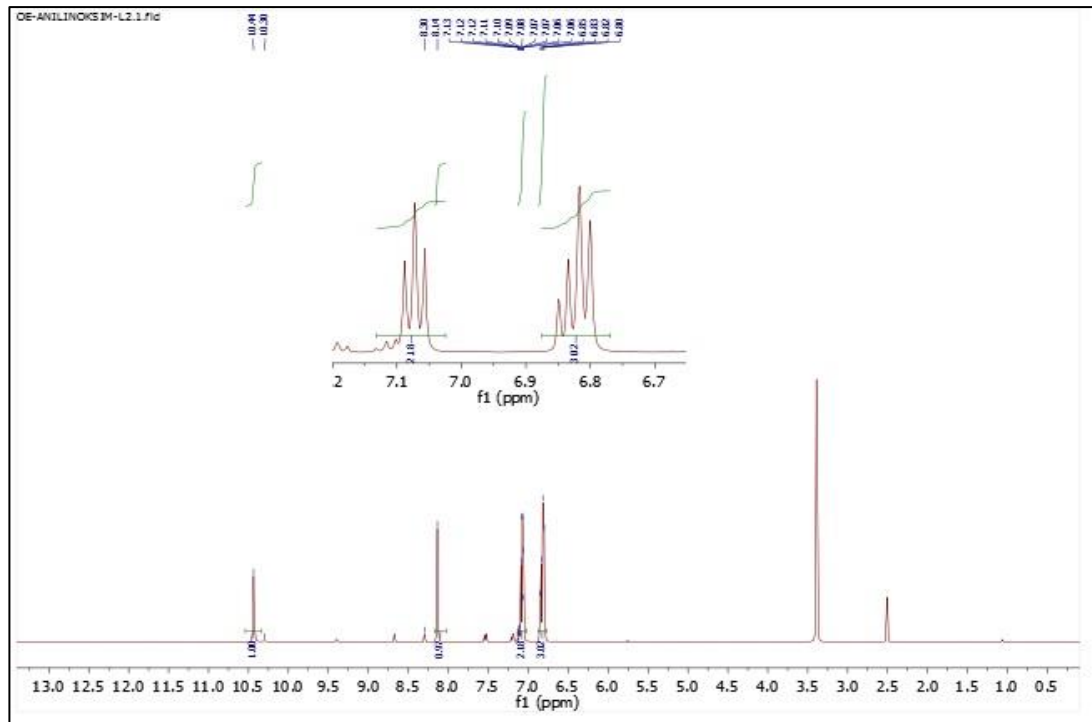
Şekil 4.6: 3 Bileşiğine ait Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3369.0 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3065.2 cm^{-1} (OH gerilmesi), 1636.6 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1431.4 cm^{-1} (C=C gerilmesi), 1271.8 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen 3 bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.7: 3 Bileşiğine ait kütle spektrumu.

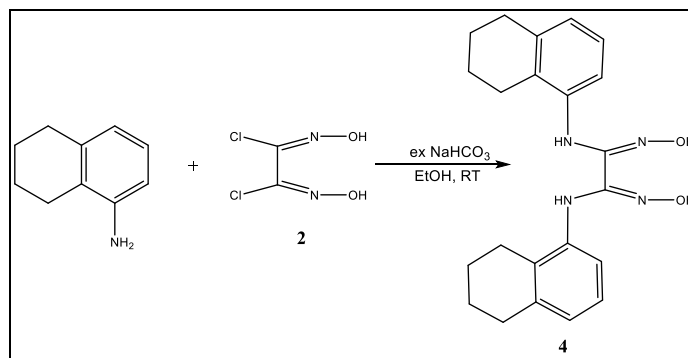
LS-MS/MS: Ligandın $[\text{M}^{+1}]^+$ piki 271.3'te gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.8: **3** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

¹H NMR (500 mHz, DMSO-d₆); δ ppm: 7.07 ppm(aromatik CH), 6.75 – 6.9 ppm arası (2 tane aromatik CH), 10.44(OH) ve 8.14 (NH) elde edilen **3** bileşiği ile uyumludur.

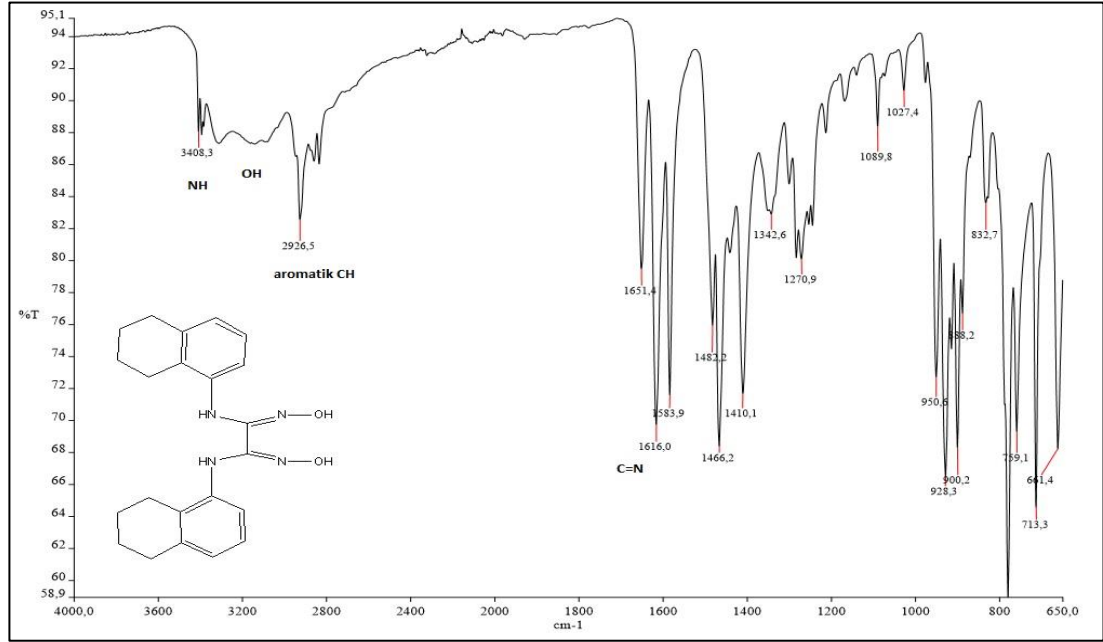
4.2.2.2. *N,N'*-bis(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamino)glioksim (4) Sentezi



Şekil 4.9: **4** Bileşiğinin sentezi.

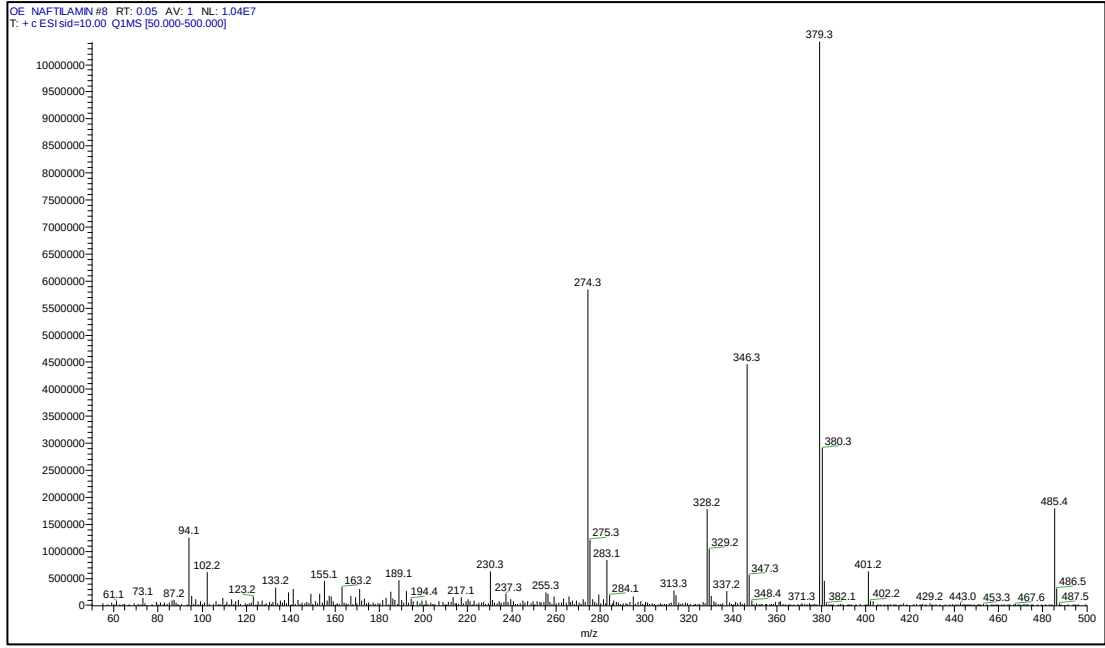
1,2,3,4-tetrahidro-5-naftilamin(3.82 mmol, 0.563 g) 10 ml etanol ile çözülür ve reaksiyon balonuna koyulur. 1 saat boyunca karıştırılır. Üzerine 0.8 g NaHCO₃ eklenir. DCGO (**2**) (1.91 mmol, 0.3 g) 10 ml etanol ile çözülür ve damla damla

eklenir. Reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldıktan sonra NaHCO_3 süzülerek ortamdaki uzaklaştırılır ve reaksiyon hacmi 10 ml'ye getirilir. Süzüntü 4 °C' de bir gece bekletilir. Oluşan beyaz katılar süzülerek alınır ve kurumaya bırakılır. Ardından solvent içerisinde kalan maddenin eldesi için solventin tamamı çekilir ve önce CH_2Cl_2 ve az miktarda Et_2O ilave edilerek beyaz renkli ürünün çökmesi sağlanır. Verim: %53 (0.386 g), erime noktası: 234°C [31].



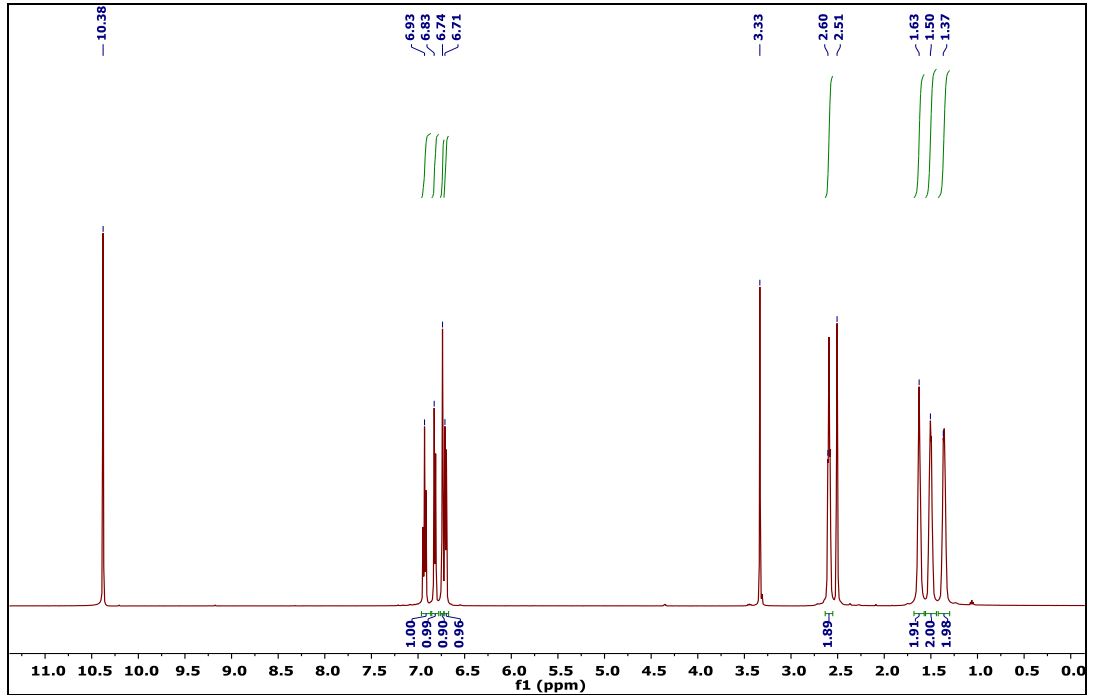
Şekil 4.10: 4 Bileşiğinin Infrared Spektrumu

IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3408.3 cm^{-1} (NH gerilmesi), 2926.5 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1616.0 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1466.2 cm^{-1} (C=C gerilmesi), 1270.9 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen 4 bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.11: 4 Bileşiğine ait kütle spektrumu.

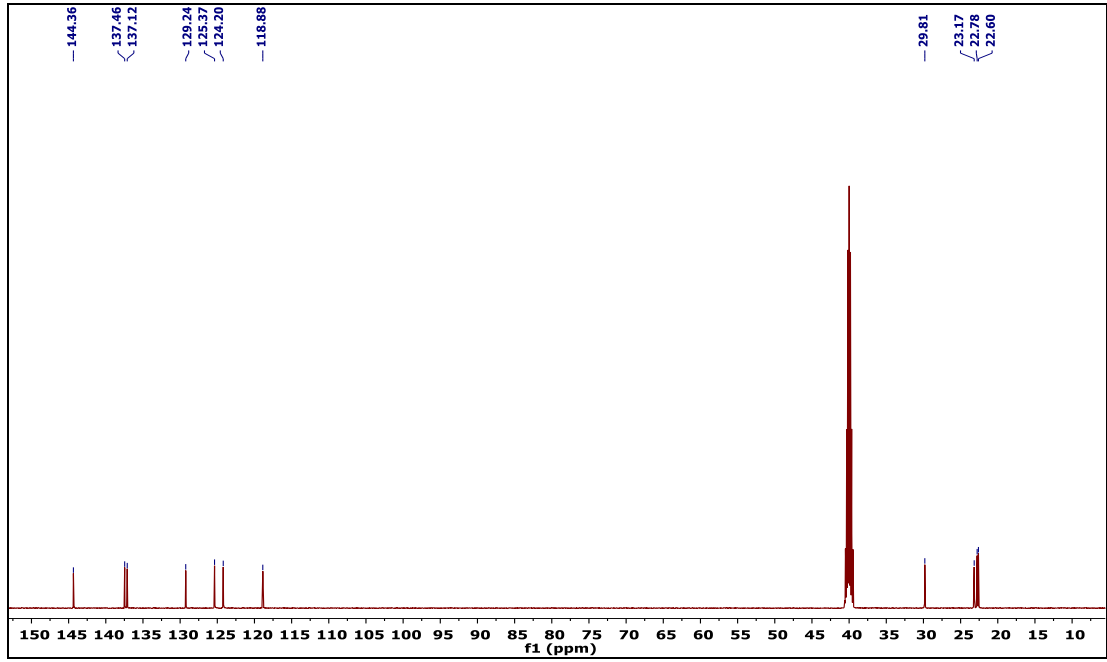
LC-MS/MS: Ligandın $[M+1]^+$ piki 379.3'te gözlenmisi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.12: 4 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 6.93 ppm(aromatik CH), 6.82 ppm(aromatik CH), 6.70 ppm(aromatik CH), 2.56 ppm(alifatik CH), 1.50

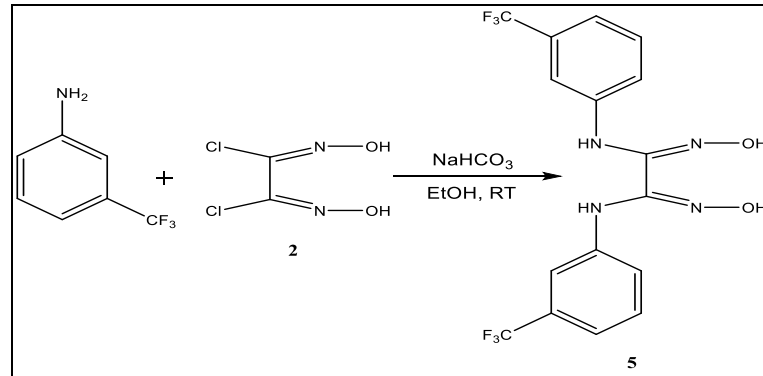
ppm(alifatik CH), 10.30 ppm(OH) ve 6.74 ppm(NH)'de gözlenen pikler elde edilen **4** bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.13: **4** Bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

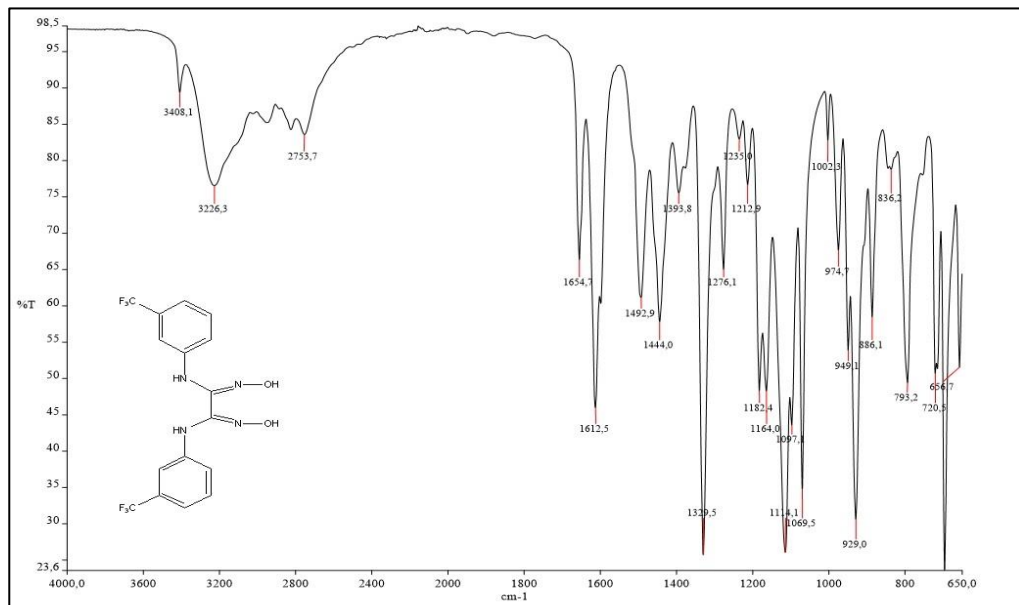
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); δ ppm: 144.36 ppm(C=N), 137.46 ppm(aromatik CH), 137.12 ppm(aromatik CH), 129.24 ppm(aromatik CH), 125.37 ppm(aromatik CH), 124.20 ppm(aromatik CH), 29.82 ppm(alifatik CH), 23.17 ppm(alifatik CH) ve 22.69 ppm(alifatik CH) elde edilen **4** bileşiği ile uyumludur.

4.2.2.3. N,N'-bis(3-aminobenzotrifloro)glioksim (5) Sentezi



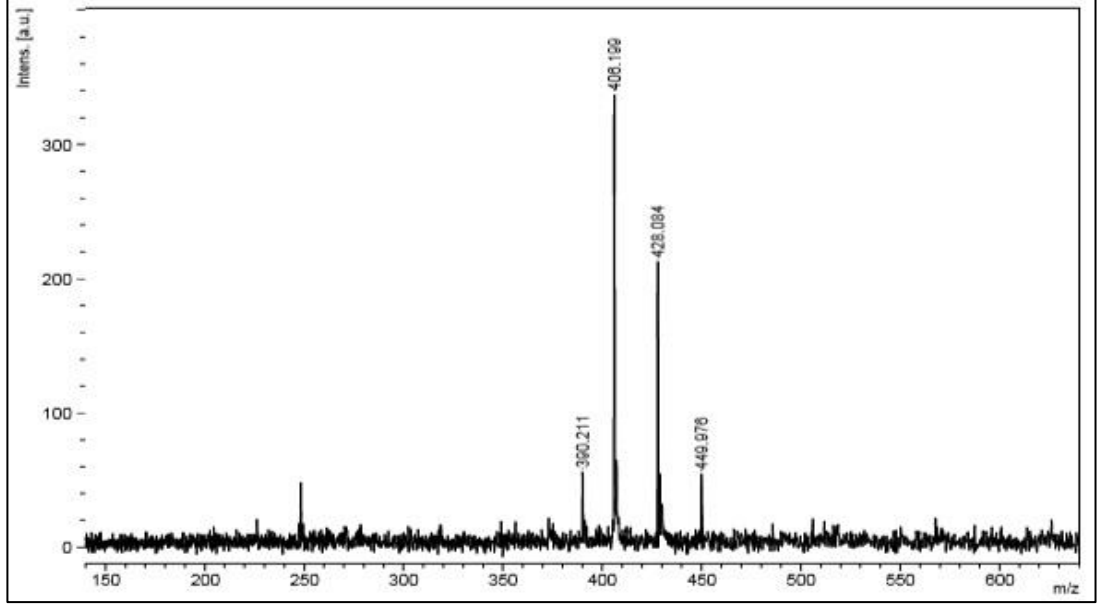
Şekil 4.14: 5 Bileşiğinin sentezi.

3-aminobenzotriflorür (4.29 g, 0.0106 mol) 20 ml etanol içerisinde çözülür. Üzerine 0.015 mol NaHCO_3 eklenir. 1 saat sonra DCGO(2) (0.0512 mol, 0.8 g) 15 ml etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilir, 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. 40 ml saf su reaksiyona yavaş yavaş eklenir ve beklenen beyaz renkli katı ürün çöker ve filtre ile süzülerek izole edilir. Verim: 0.386 g, %19, erime noktası: 220-223° [31].



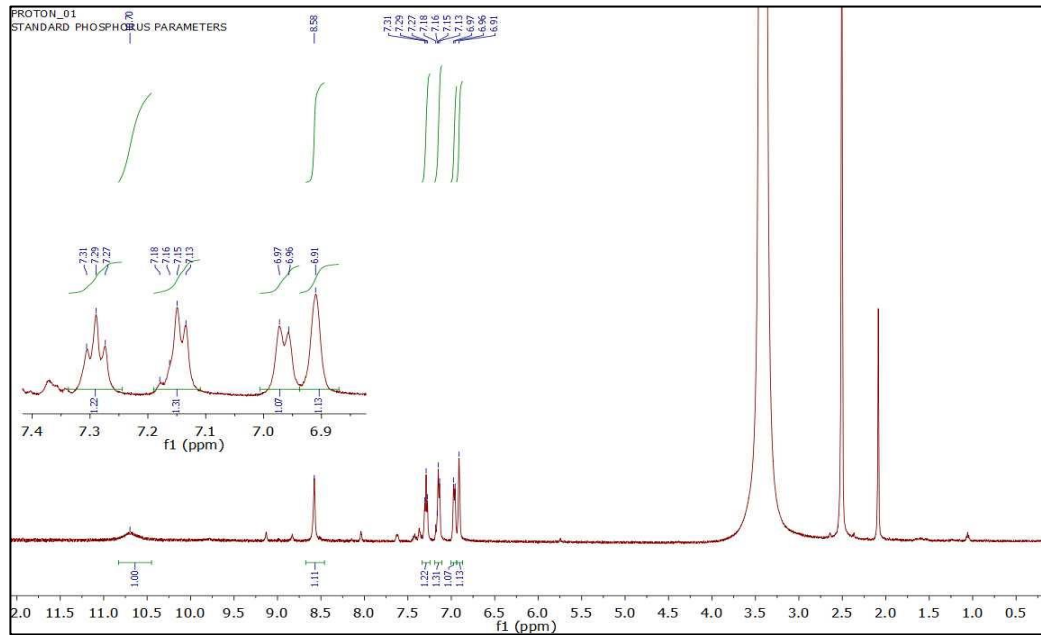
Şekil 4.15: 5 Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3408.1 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3226.3 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2753.7 cm^{-1} (alifatik CH), 1654.7 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1444.0 cm^{-1} (C=C gerilmesi), 1276.1 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen 5 bileşiği ile uyumludur.



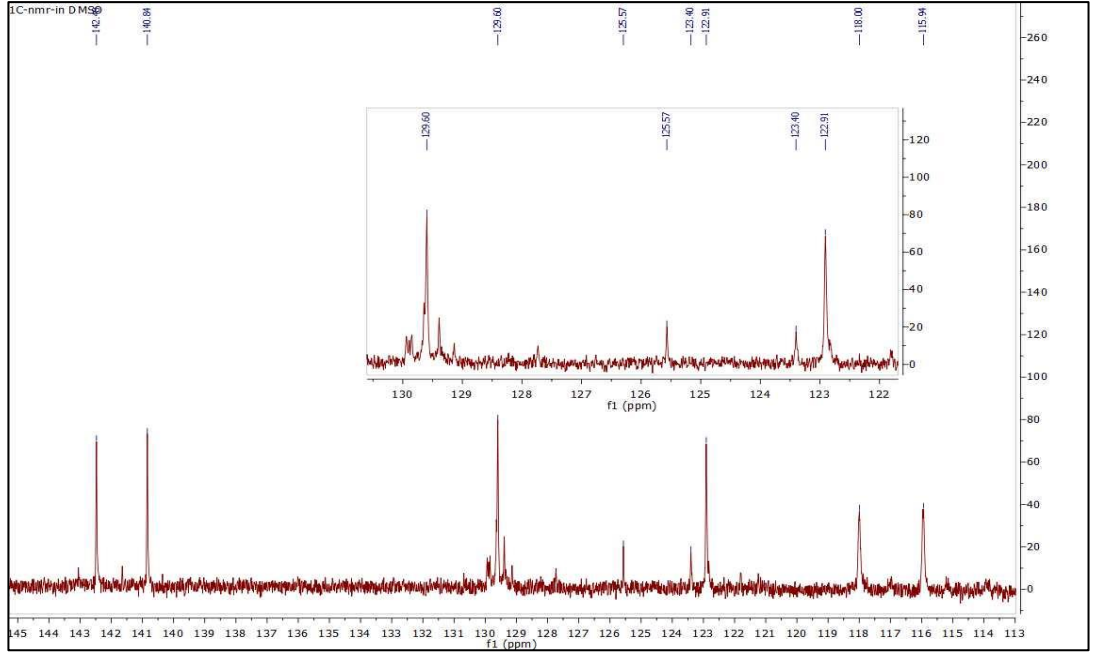
Şekil 4.16: 5 Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Ligandın $[M]^+$ piki 406.199' da gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



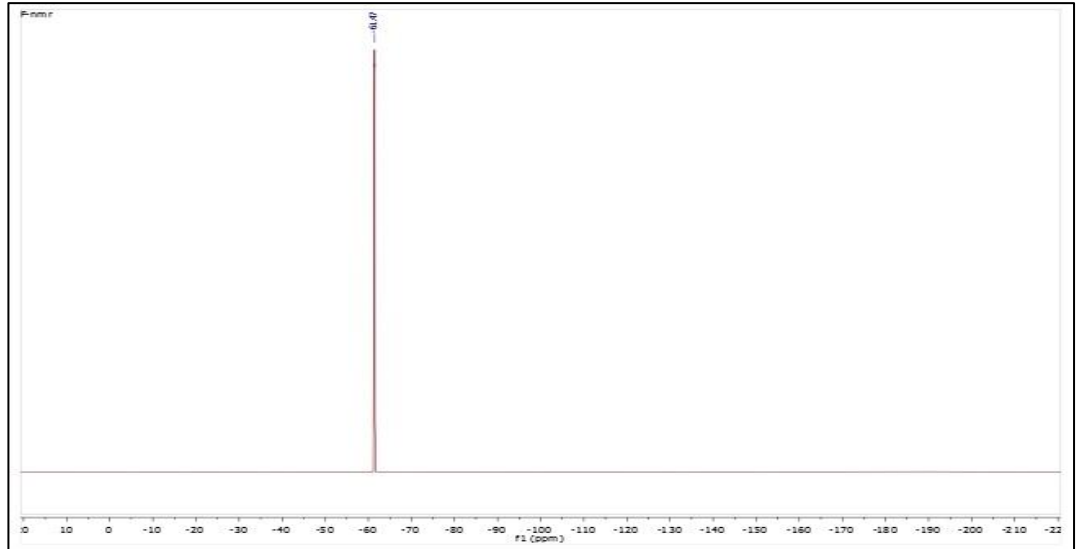
Şekil 4.17: 5 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

¹H NMR (500 mHz, D₂O); δ ppm: D₂O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 10.73 ppm ve 8.58 ppm’ de görülen OH ve NH piklerine ait spektrumlar kaybolmuştur.



Şekil 4.19: 5 Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

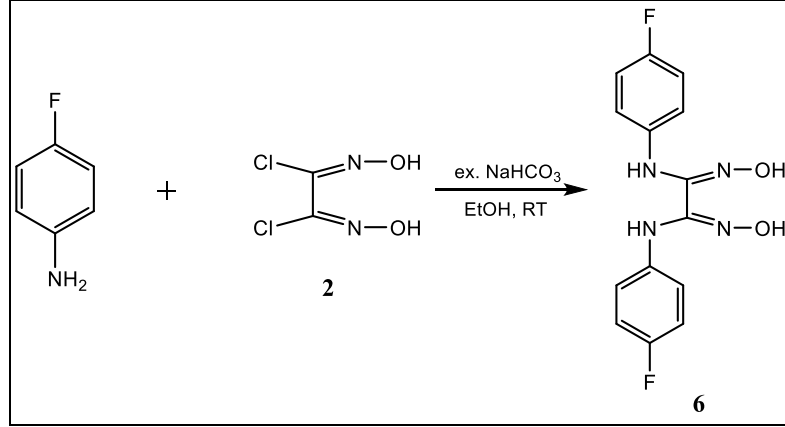
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 142.48 ppm(C=N), 140.84 ppm(aromatik C, C-NH), 129.60 ppm(C-F), 125.57 ppm(aromatik CH), 123.40 ppm(aromatik CH), 122.91 ppm(aromatik CH), 118.00 ppm(aromatik CH), 115.95 ppm(aromatik CH) pikleri elde edilen 5 bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.20: 5 Bileşiğine ait ^{19}F -NMR spektrumu.

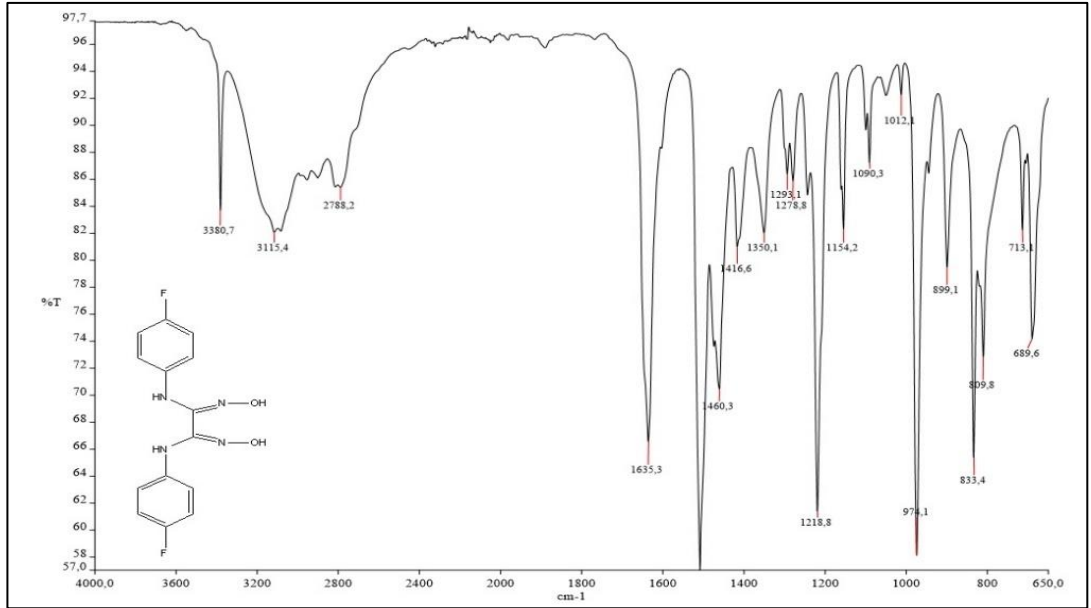
^{19}F -NMR(100 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: -61.57 ppm 'de görülen C-F sinyali elde edilen bileşik ile uyumludur.

4.2.2.4. N,N'-bis(4-floroanilino)glioksim (6) Sentezi



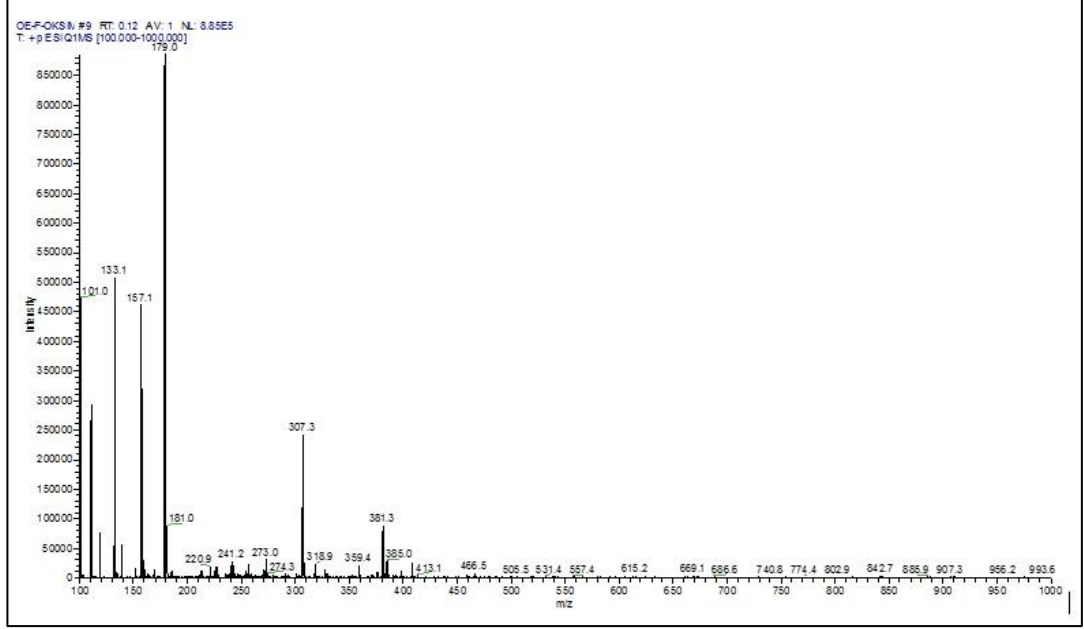
Şekil 4.21: 6 Bileşiğinin sentezi.

15.3 mmol 4-floroanilin 20 ml etanol içerisinde çözülür, üzerine NaHCO₃(45 mmol) eklenir. 1 saat sonra DCGO(2)(7.65 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisi reaksiyona damla damla ilave edilir. Reaksiyon 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Filtre ile NaHCO₃ süzülür ve süzüntü hacmi yarıya kadar evaporatör de çekilir. Az miktar da CH₂Cl₂ ilave edilerek madde çöktürülür. Beyaz katılar filtre edilir ve vakumlu etüvde kurumaya bırakılır. Verim: %47(36 mg), erime noktası: > 250 decomposition [31].



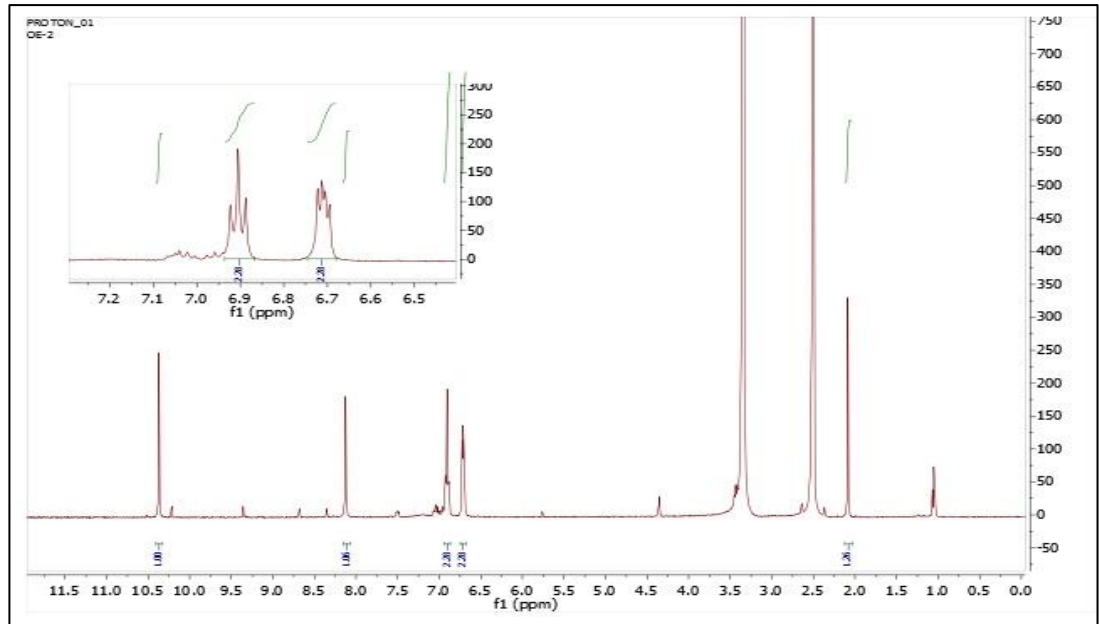
Şekil 4.22: 6 Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [ν_{max} (cm^{-1}): 3380.7 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3115.4 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2788.2 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1635.3 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1460.3 cm^{-1} (C=C gerilmesi) elde edilen **6** bileşiği ile uyumludur.



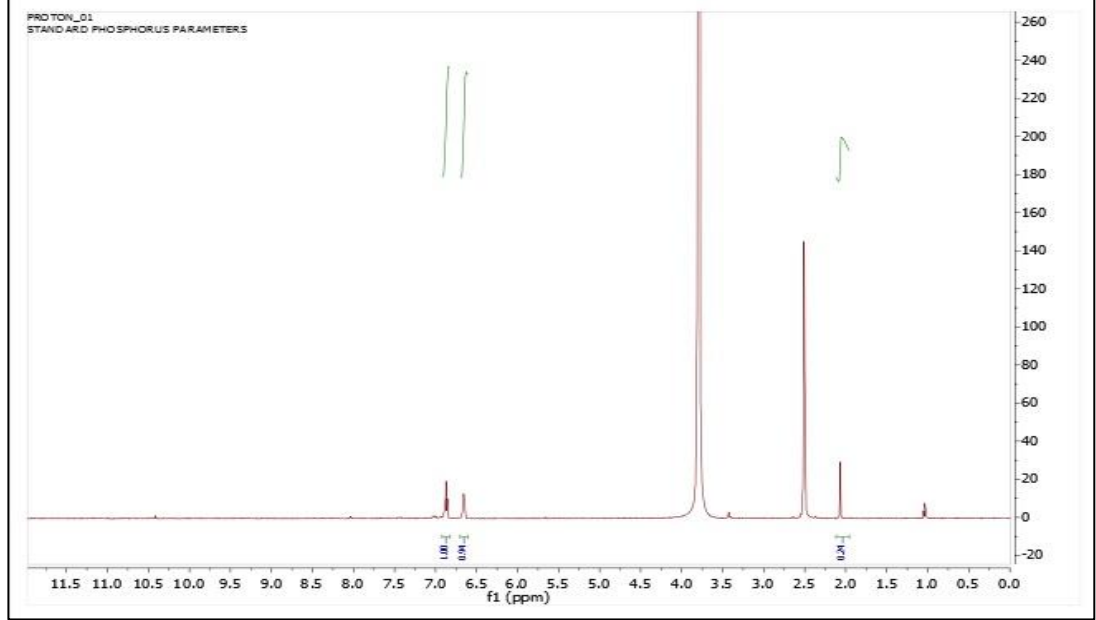
Şekil 4.23: **6** Bileşiğine ait kütle spektumu.

LC-MS/MS: Analize göre **6** ligandının 307.3' de gözlenen $[\text{M}^{+1}]^{+}$ iyon piki önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



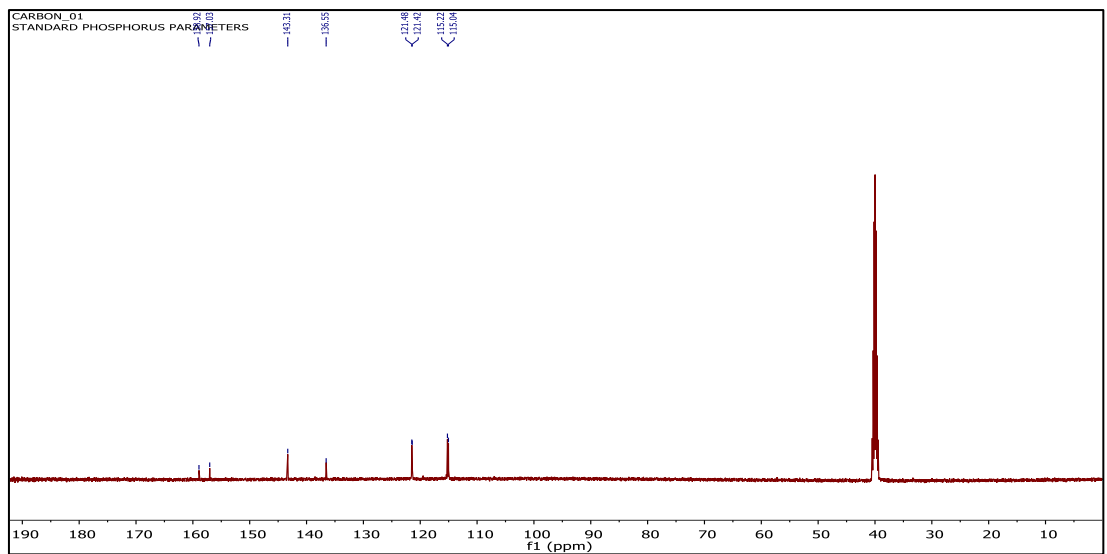
Şekil 4.24: **6** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektumu.

^1H NMR (500 mHz, DMSO- d_6); δ ppm: 6.71 ppm ve 6.91 ppm’ de aromatik protonlara ait pikler, 10.37 ppm ve 8.13 ppm’ de ise OH ve NH protonlarına ait singlet pikler gözlenmektedir.



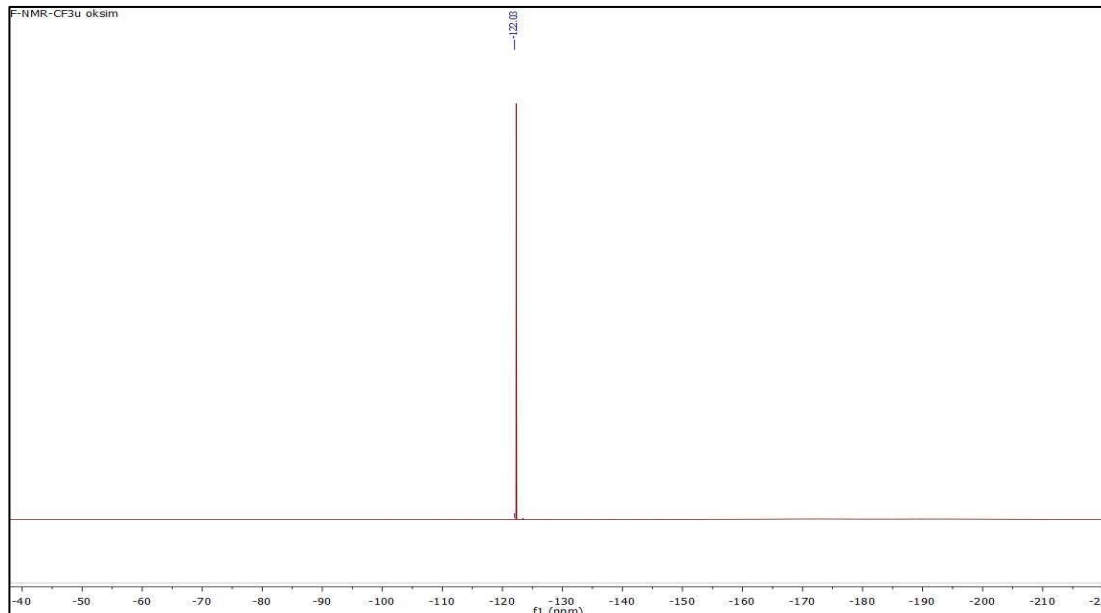
Şekil 4.25: **6** Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.

^1H NMR (500 mHz, D_2O); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 10.37 ppm ve 8.13 ppm’ de görülen OH ve NH piklerine ait spektrumlar kaybolmuştur.



Şekil 4.26: **6** Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

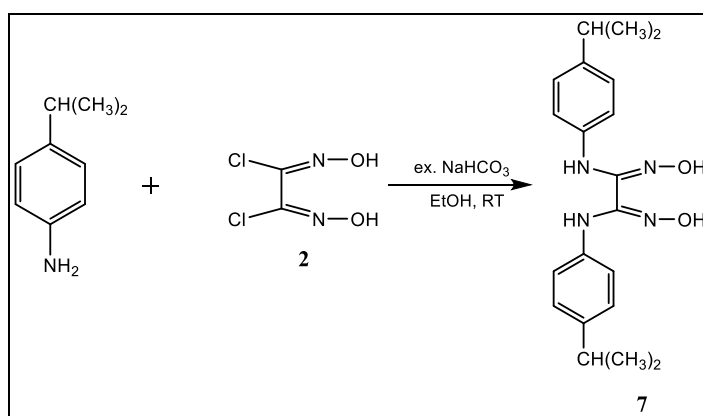
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); δ ppm: 158.92 ppm(C=N), 157.03 ppm(C-F), 136.55 ppm(aromatik CH), 121.45 ppm(aromatik CH), 115.13 ppm(aromatik CH) ait pikler yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.27: 6 Bileşiğine ait ¹⁹F-NMR spektrumu.

¹⁹F-NMR(100 MHz, DMSO-d₆); δ ppm: -122.03 ppm'de görülen C-F piki yapıyı desteklemektedir.

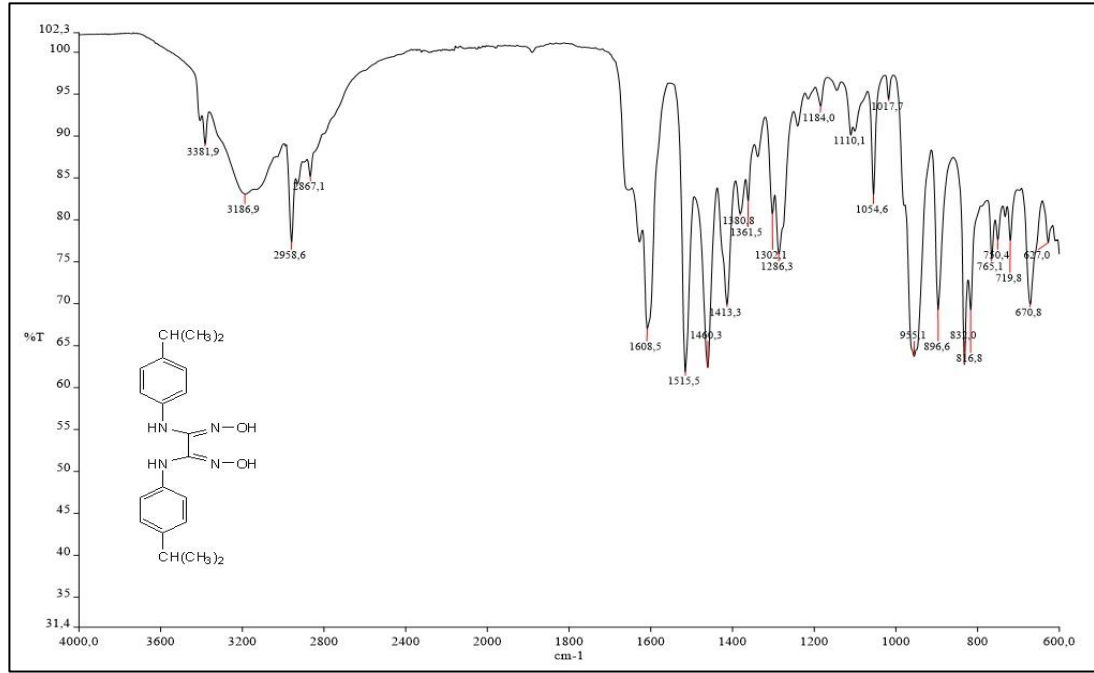
4.2.2.5. N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksim (7) Sentezi



Şekil 4.28: 7 Bileşiğinin sentezi.

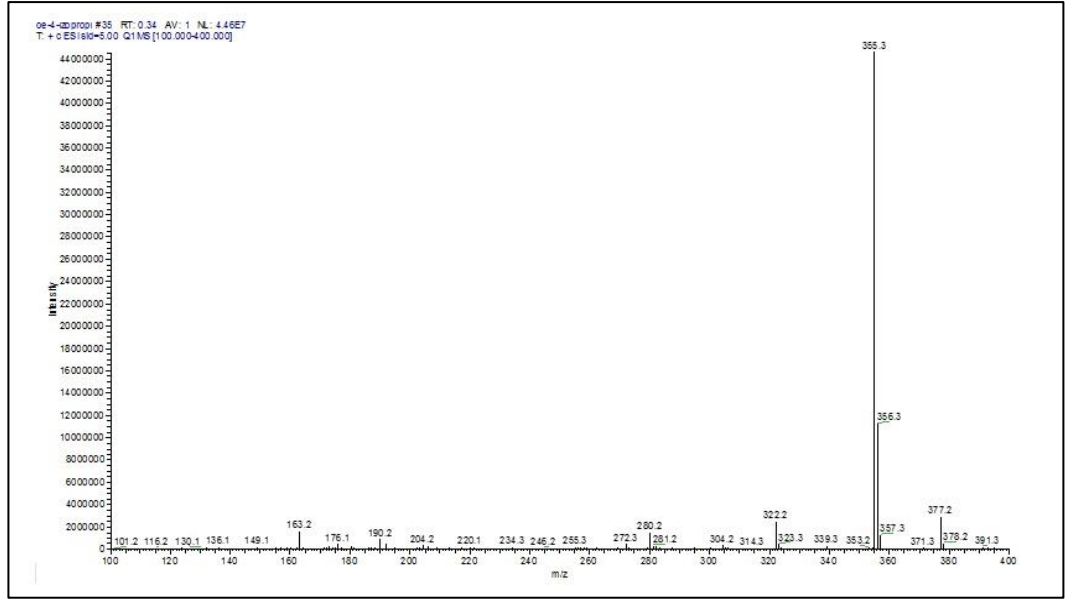
4-isopropilanilin(12.74 mmol, 1.8 ml) 20 ml etanol içerisinde çözülür ve üzerine 2.68 g NaHCO₃ eklenir. 1 saat sonra DCGO(2)(6.37 mmol, 1.0 g) 20 ml

etanol ile çözülür ve reaksiyon karışımına damla damla ilave edilir. Reaksiyon 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Filtre ile NaHCO_3 süzülür ve süzüntü hacminin yarısına kadar evaporatör de çekilir. Az miktar da CH_2Cl_2 ilave edilerek istenilen ürün çöktürülür. Beyaz katılar filtre edilir ve vakumlu etüvde kurumaya bırakılır. Verim: %44(28 mg), erime noktası: 195 °C [31].



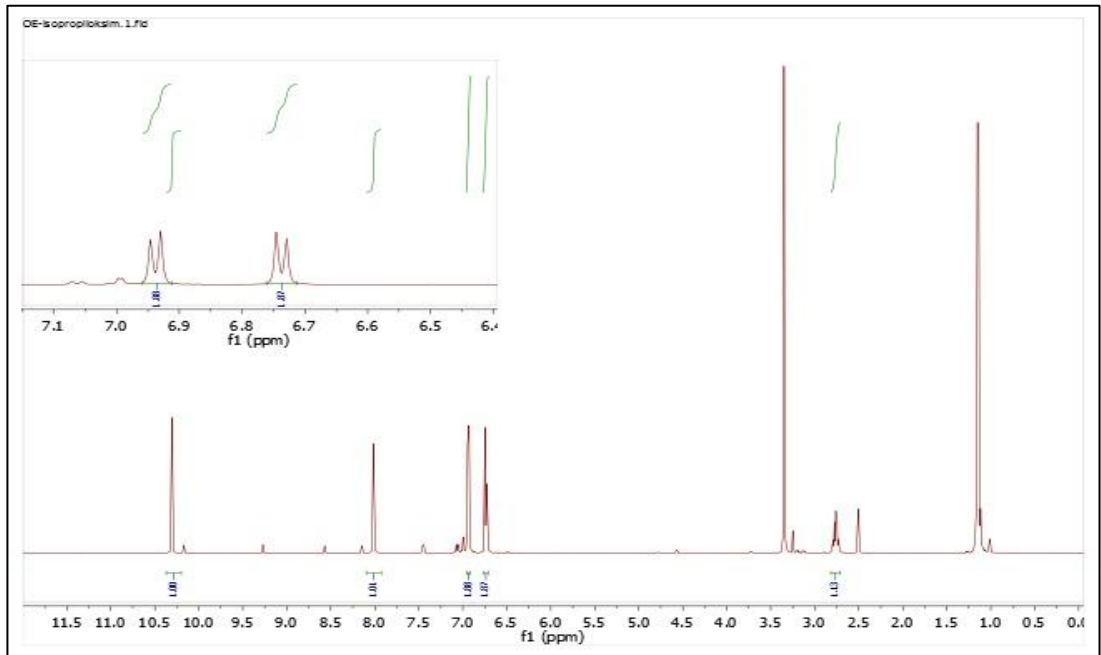
Şekil 4.29: 7 Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [ν_{max} (cm^{-1})]: 3381.9 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3186.9 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2958.6 cm^{-1} (CH gerilmesi), 1608.5 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1460.3 cm^{-1} (C=C gerilmesi) elde edilen 7 bileşiği ile uyumludur.



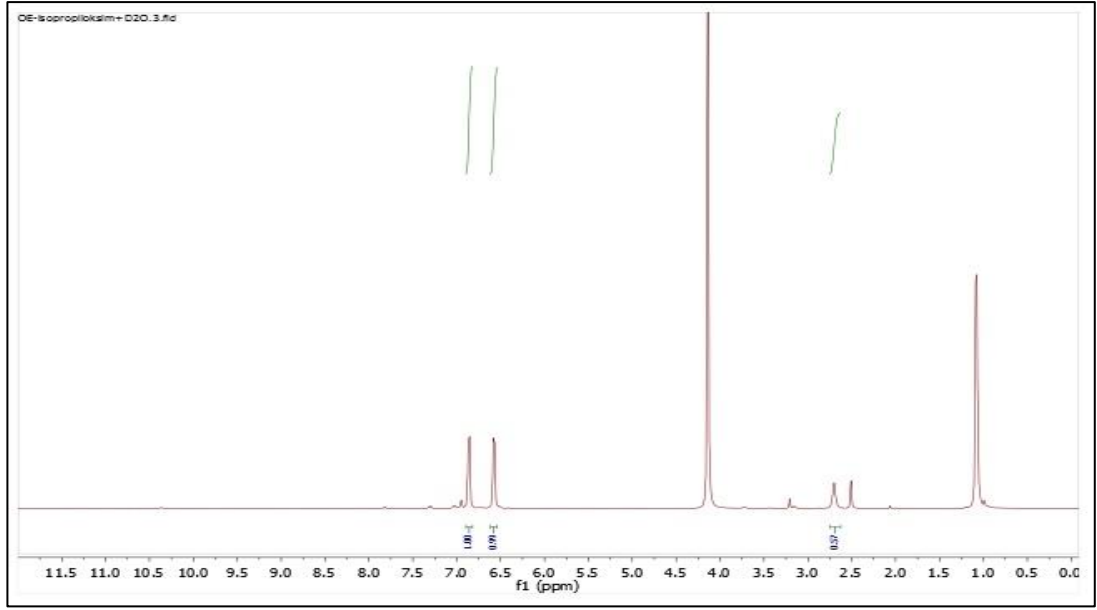
Şekil 4.30: 7 Bileşiğine ait kütle spektrumu.

LC-MS MS: Analize göre ligandın $[M^{+1}]^{+}$ piki 355.2' de gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.



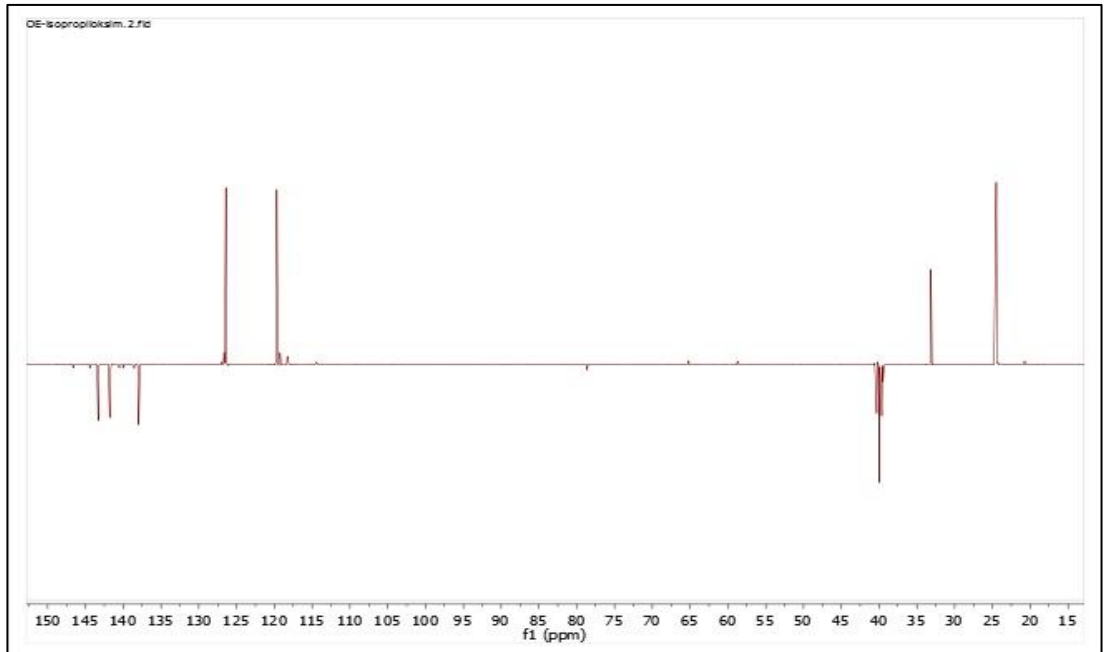
Şekil 4.31: 7 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 6.74 ppm ve 6.94 ppm' de aromatik protonlara ait pikler, 2.76 ppm(alifatik CH), 1.14 ppm(alifatik CH_3), 10.31 ppm ve 8.02 ppm' de ise OH ve NH protonlarına ait singlet pikler gözlenmektedir.



Şekil 4.32: 7 Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.

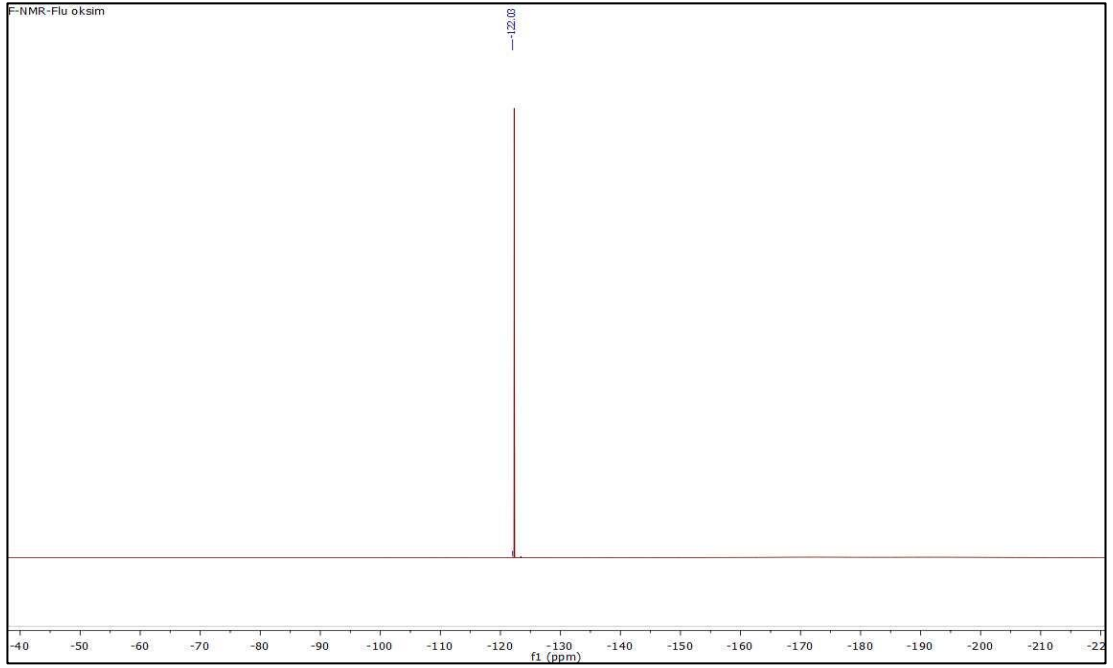
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 10.31 ppm ve 8.02 ppm’ de görülen OH ve NH piklerine ait spektrumlar kaybolmuştur.



Şekil 4.33: 7 Bileşiğine ait ^{13}C -NMR(APT) spektrumu.

^{13}C - NMR(125 MHz, DMSO-d_6); δ ppm: 143.33 ppm($\text{C}=\text{N}$), 141.80 ppm(aromatik CH), 137.96 ppm(aromatik CH), 126.43 ppm(aromatik CH), 119.68

ppm(aromatik CH), 33.13 ppm ve 24.49 ppm(alifatik CH) pikleri yapıyı desteklemektedir.

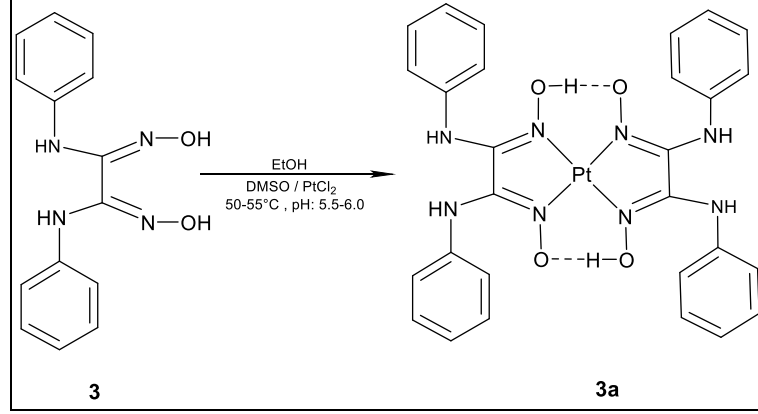


Şekil 4.34: 7 Bileşiğine ait ^{19}F -NMR spektrumu.

^{19}F -NMR(100 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: -122.03 ppm'de görülen C-F sinyali yapıyı desteklemektedir.

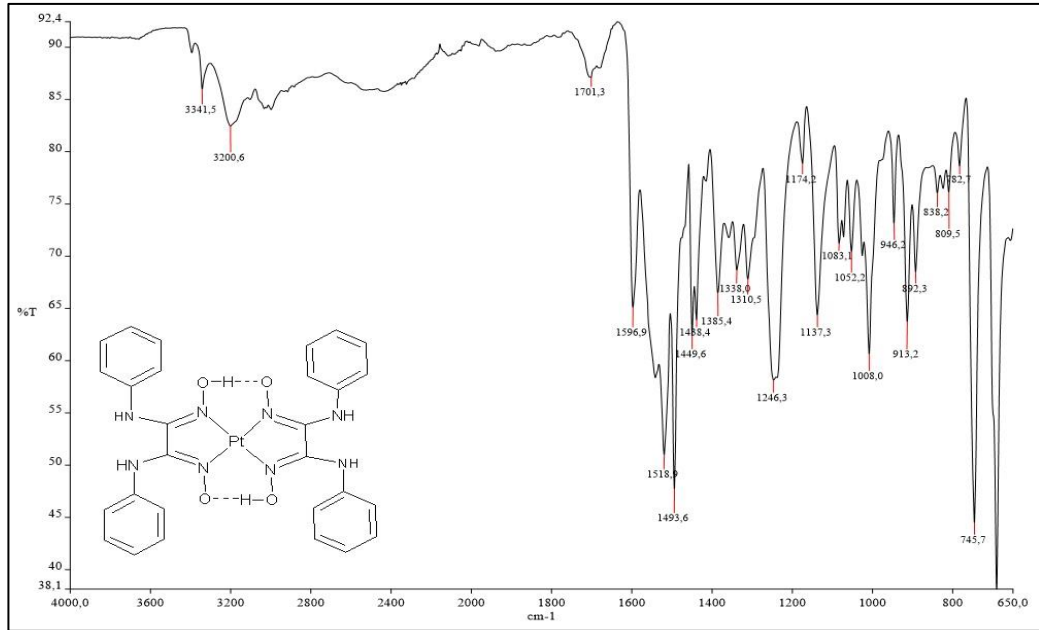
4.2.3. Komplekslerin Sentezleri

4.2.3.1. Bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II) (3a) Sentezi



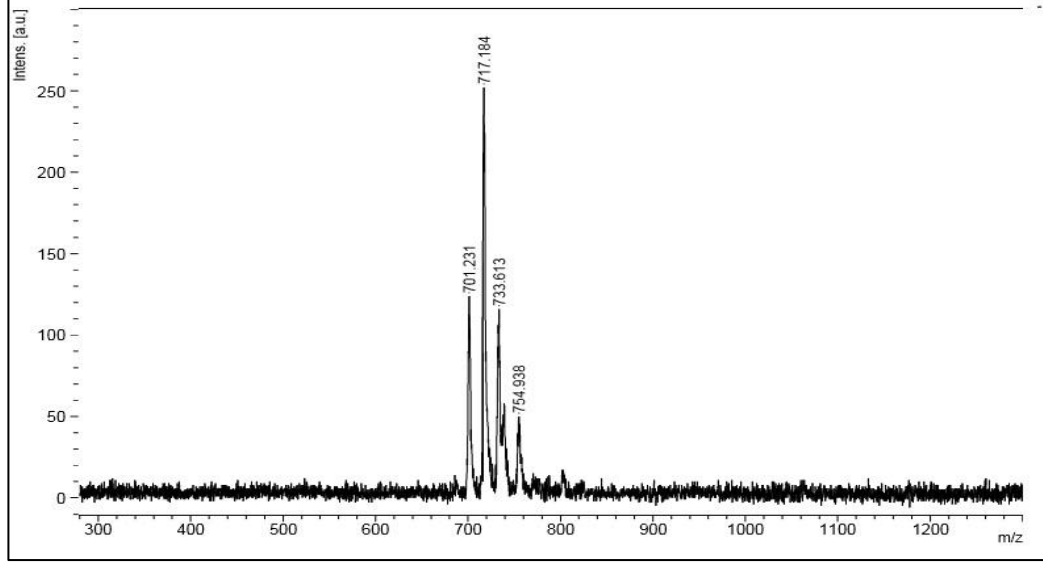
Şekil 4.35: **3a** Bileşiğinin sentezi.

PtCl₂(68.2 mg, 0.256 mmol) 10 ml DMSO(dimetilsülfoksit) ile çözülür. Bis(anilino)glioksim(3)(137 mg, 0.506 mmol) 20 ml etanol ile çözüldü. Üzerine PtCl₂ çözeltisi damla damla ilave edildi. Etanollü 0.1 M KOH çözeltisi ile pH 2'den 5'e çıkarılır. 60-65 °C' de 20 dk boyunca karıştırılır. Oda sıcaklığına getirilir ve çökmesi için beklenir. Koyu kahverengi çökelti filtre ile süzülür. Verim: %43(0.1008 g), erime noktası: 254-255°C [31].



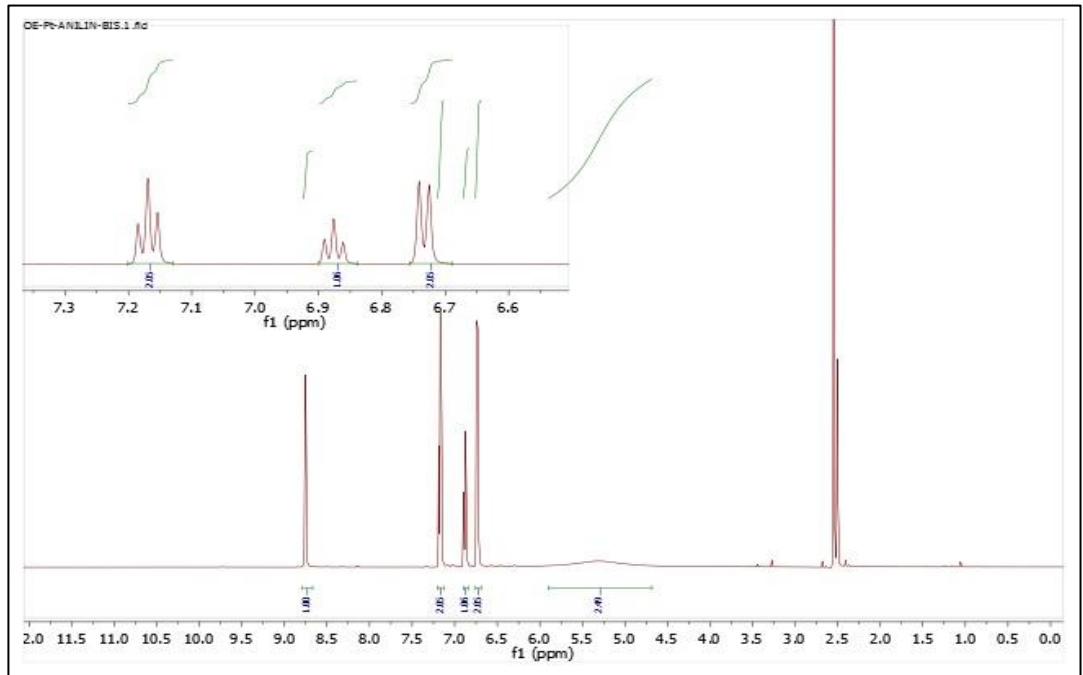
Şekil 4.36: **3a** Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3341.5 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3200.6 cm^{-1} (OH gerilmesi), 1701.3 cm^{-1} (OH köprüsü), 1596.9 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1449.6 cm^{-1} (aromatik C=C gerilmesi), 1008.0 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **3a** bileşiği ile uyumludur.



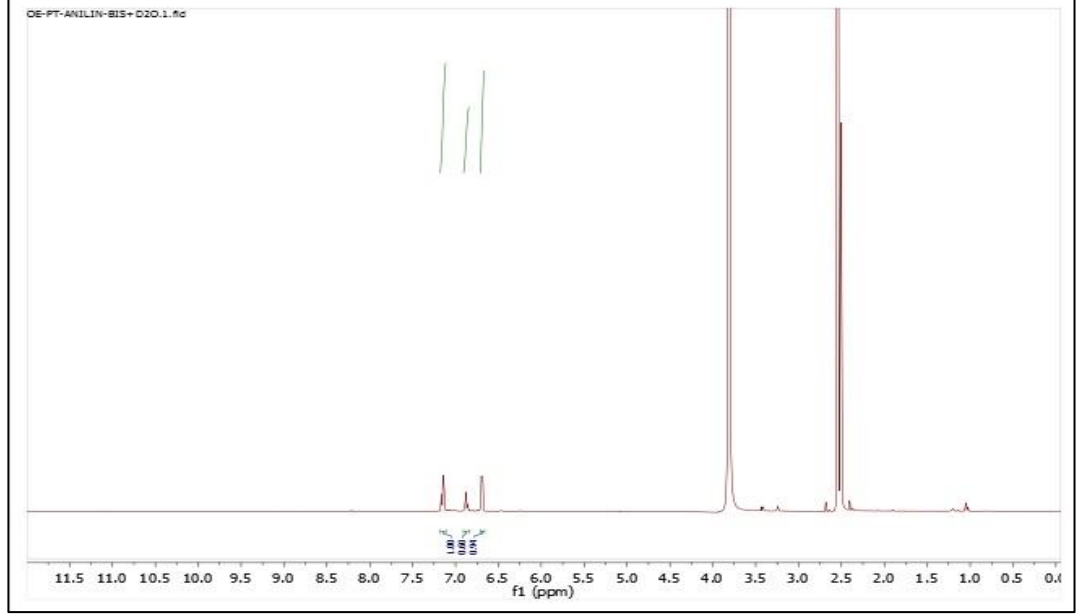
Şekil 4.37: **3a** Bileşiğinin kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): Analizi yapılan ligandın M^{+1} piki 733.613' de gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



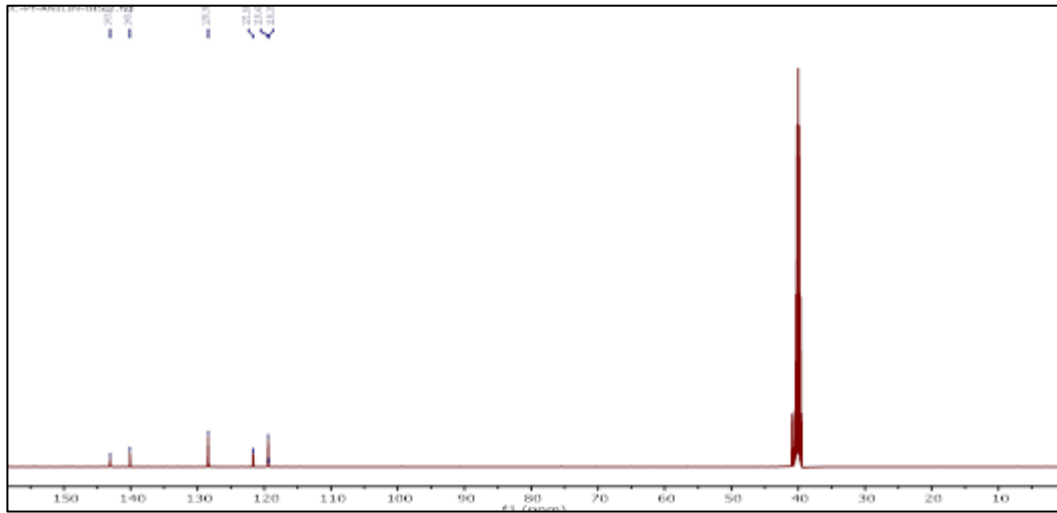
Şekil 4.38: **3a** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) δ (ppm), DMSO-d₆ : 7.14 ppm, 6.88 ppm ve 6.70 ppm’ de aromatik protonlara ait pikler, 5.31 ppm ve 8.75 ppm’ de sırasıyla NH ve OH protonlarına ait pikler yapıyı desteklemektedir.



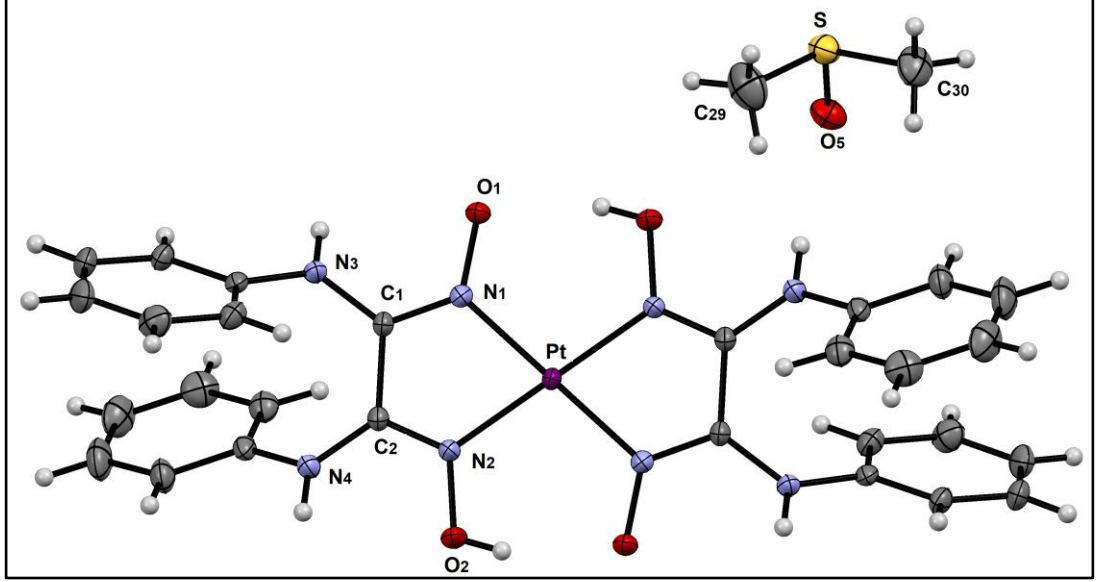
Şekil 4.39: **3a** Bileşiğine ait ¹H-NMR-D₂O spektrumu.

¹H NMR (500 mHz, DMSO-d₆); δ ppm: D₂O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 8.75 ppm ve 5.31 ppm’ de görülen OH ve NH piklerine ait spektrumlar kaybolmuştur.



Şekil 4.40: **3a** Bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 143.08 ppm(C=N), 140.13 ppm, 128.38 ppm, 121.68 ppm ve 119.40 ppm (aromatik CH) ait pikler yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.41: Bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II)(**3a**) bileşiğine ait molekül yapısı. Termal elipsoidler %50 olasılıkla gösterilmiştir.

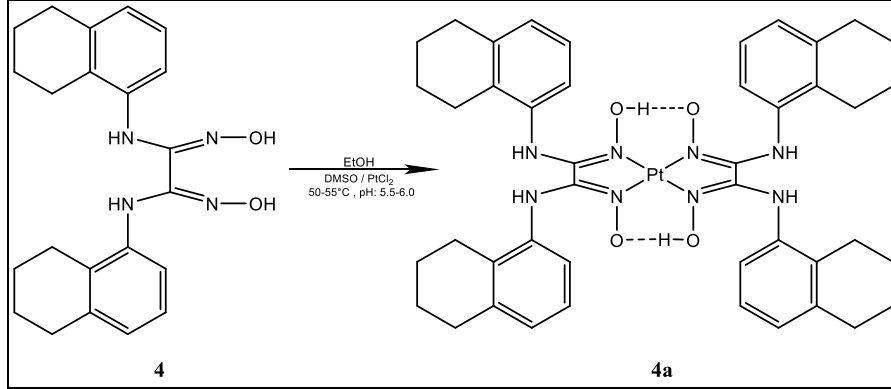
X-ışını tek kristal yapı analizi verilerine göre bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II) dimetilsülfoksit çözücüsü içerisinde tek kristaller elde edilmiştir. Yapının kristal sistemi triklinik ve birim hücrelerinde bir tane molekül vardır. Kristal örgü içerisinde dimetilsülfoksit çözücüsü kristallenmiş bulunmaktadır. Komplekse ait X-ışını tek kristal yapı analizi Tablo 4.2' de verilmiştir.

Tablo 4.2: Bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II)(**3a**) bileşğine ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri

Kimyasal formül	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ O ₄ Pt. 2(C ₂ H ₆ OS)
Formül ağırlığı (g. mol ⁻¹)	805.74
Sıcaklık (K)	296.15
Dalgaboyu (Å)	triklinik
Kristal sistem, Uza grubu	P-1
a (Å)	8.764(2)
b (Å)	9.213(2)
c (Å)	12.335(3)
α(°)	110.847(4)
β(°)	94.859(3)
γ(°)	107.980(3)
Kristal boyutları (mm ³)	0.301 × 0.299 × 0.139
V (Å ³)	863.8(4)
Z	1
ρ hesaplanan (g. cm ⁻³)	1.549
μ (mm ⁻¹)	4.169
F(000)	396.0
Data toplama için θ (°) aralık değeri	3.622 - 49.988
h/k/l	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -14 ≤ l ≤ 14
Toplanan yansımalar	6276
Bağımsız yansımalar	2973 [R _{int} = 0.0285, R _{sigma} = 0.0375]
Data/tutulan/parametreler	2973/0/227
F ₂ için uygunluk derecesi	1.046
R[F ₂ > 2σ(F ₂)], wR(F ₂)	R ₁ = 0.0226, wR ₂ = 0.0551
En büyük yansıma piki ve boşluk (e.Å ⁻³)	1.60/-0.69

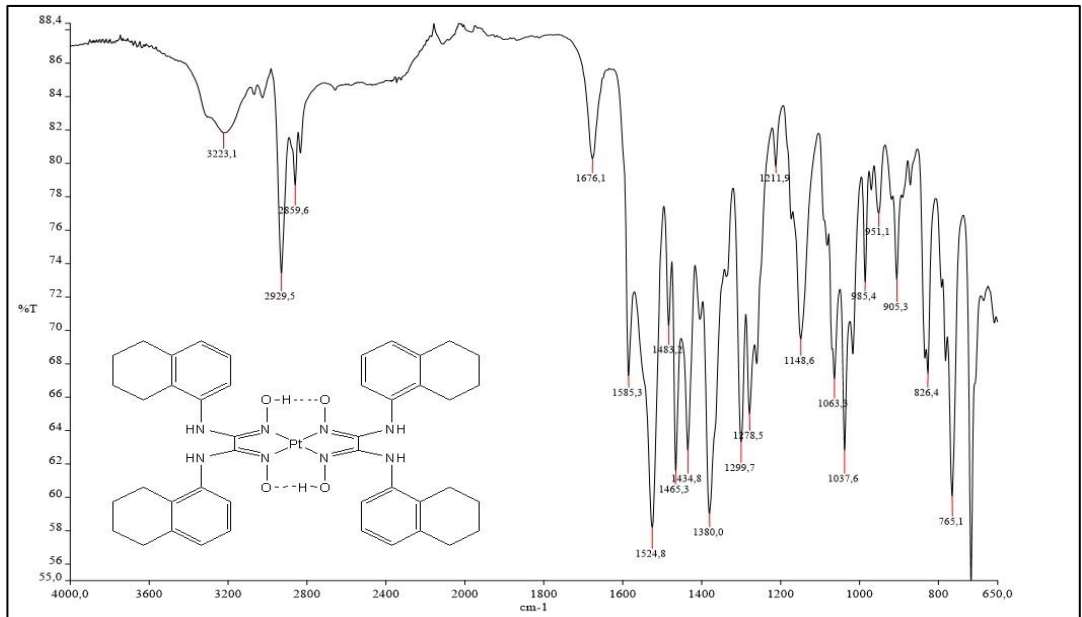
Tüm spektral veriler yapıyı desteklemektedir.

4.2.3.2. Bis[N,N'-bis(naftilamino)glioksimato]platin(II) (4a) Sentezi



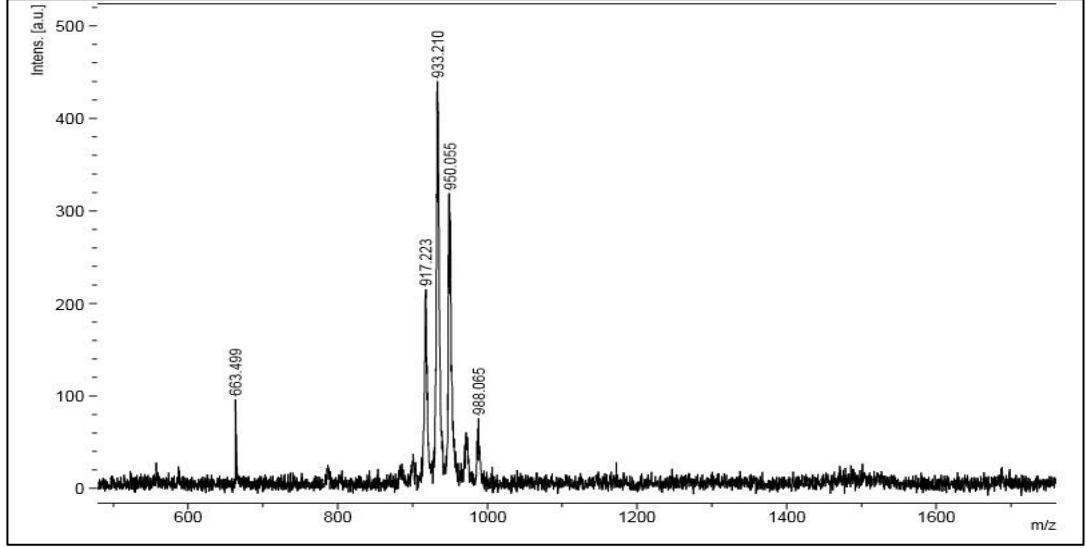
Şekil 4.42: **4a** Bileşiğinin sentezi.

PtCl_2 (70 mg, 0.263 mmol) 10 ml DMSO içerisinde çözülür. Ligand (**4**) (0.199 g, 0.526 mmol) 10 ml etanolde çözülür ve PtCl_2 çözeltisi üzerine ilave edilir. 10 dakika boyunca 50°C ' de karıştırıldı. Kırmızıdan kahverengiye renk değişimi olduktan sonra pH ölçümü yapıldı ve pH'n 2.5-3 civarında olduğu gözlemlendi. pH değeri 0.1 M KOH 50 ml etanol ile hazırlanan çözelti ile 5'e çıkarıldı. Oda sıcaklığında maddenin çökmesi için bekletildi. Bir süre sonra turuncu renkli kristaller oluştu. Kristaller süzüldü ve kurumaya bırakıldı. Verim: %43(0.1077 g), erime noktası: 290°C [31].



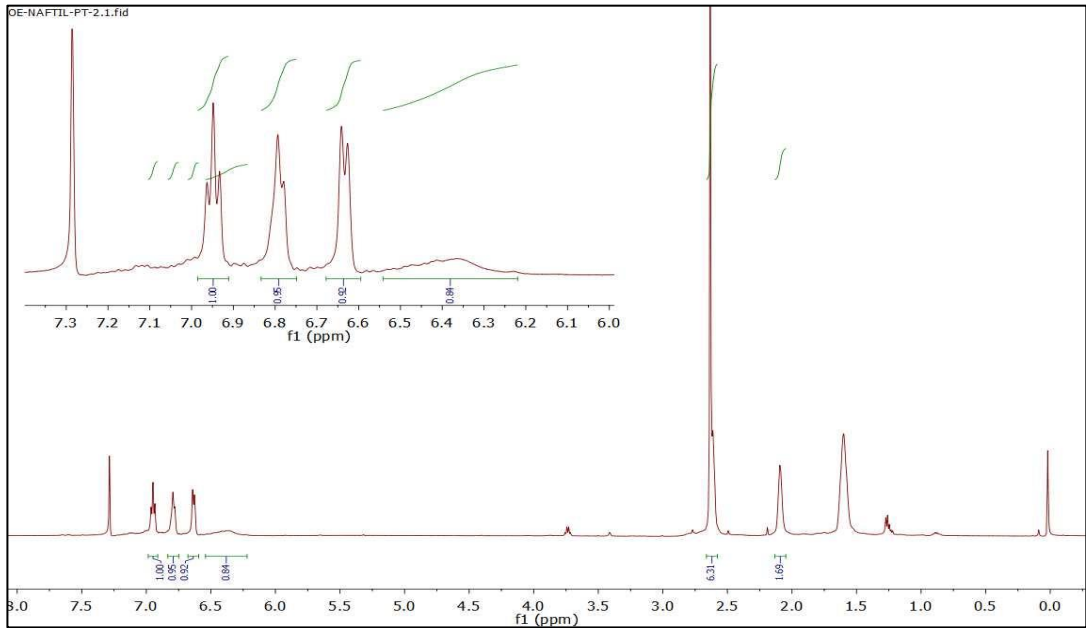
Şekil 4.43: **4a** Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3314.04 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3223.1 cm^{-1} (OH gerilmesi), 3023.96 cm^{-1} (aromatik CH gerilmesi), 2929.2 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1675.9 cm^{-1} (OH köprüsü), 1584.9 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1037.2 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **9** bileşiği ile uyumludur.



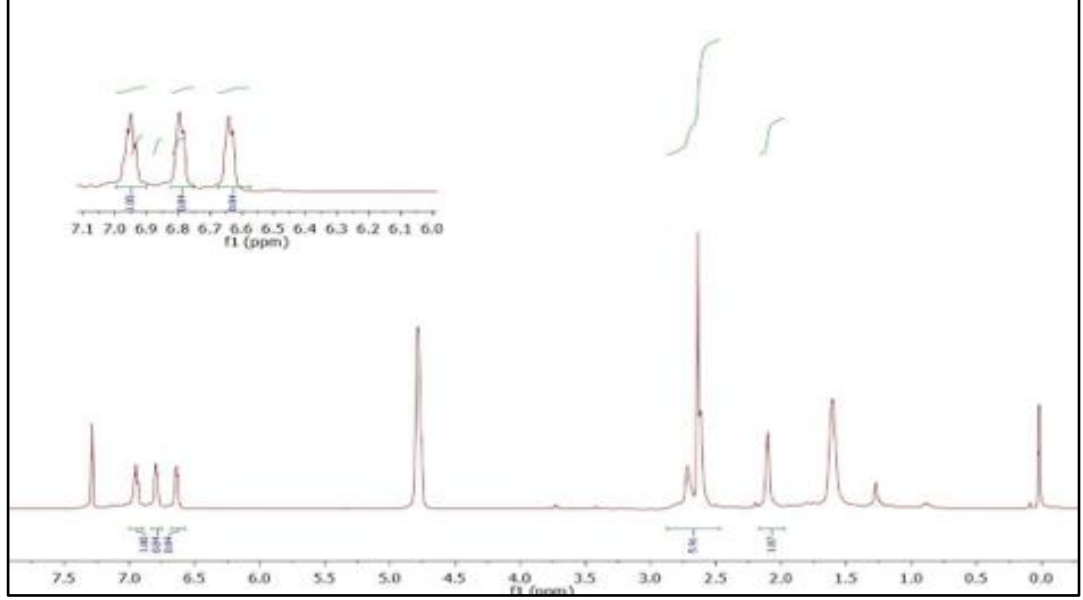
Şekil 4.44: **4a** Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Analizi yapılan ligandın M^{+1} piki 950.055' de gözlenmesi oluşan yapıyı doğrulamaktadır.



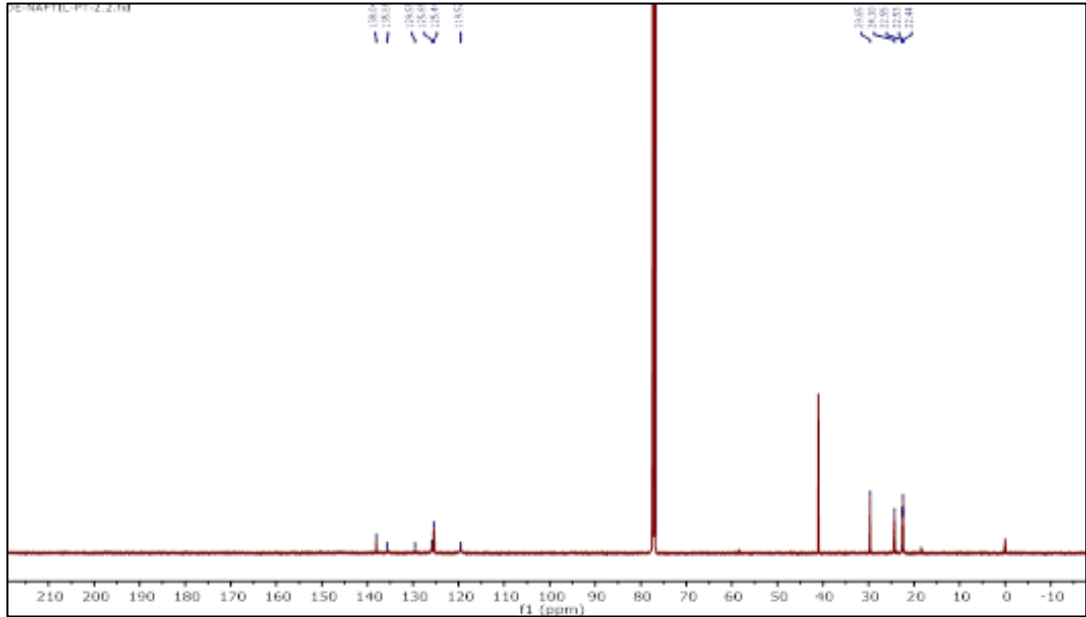
Şekil 4.45: **4a** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ ppm: 6.95 ppm, 6.79 ppm ve 6.63 ppm’ de aromatik protonlara ait pikler, 6.42 ppm’ de NH protonuna ait pik, 2.63 ppm ve 2.09 ppm’ de görülen pikler ise alifatik -CH protonlarına ait piklerdir.



Şekil 4.46: **4a** Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.

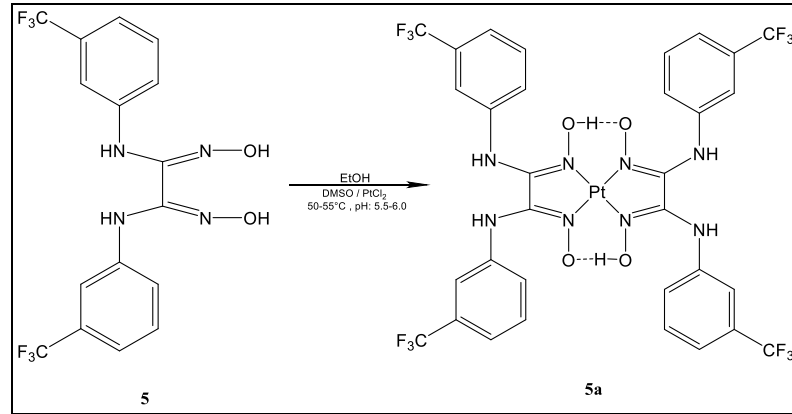
^1H NMR (500 MHz, D_2O); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 6.42 ppm de görülen NH pikinin kaybolduğu görülmüştür.



Şekil 4.47: **4a** Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

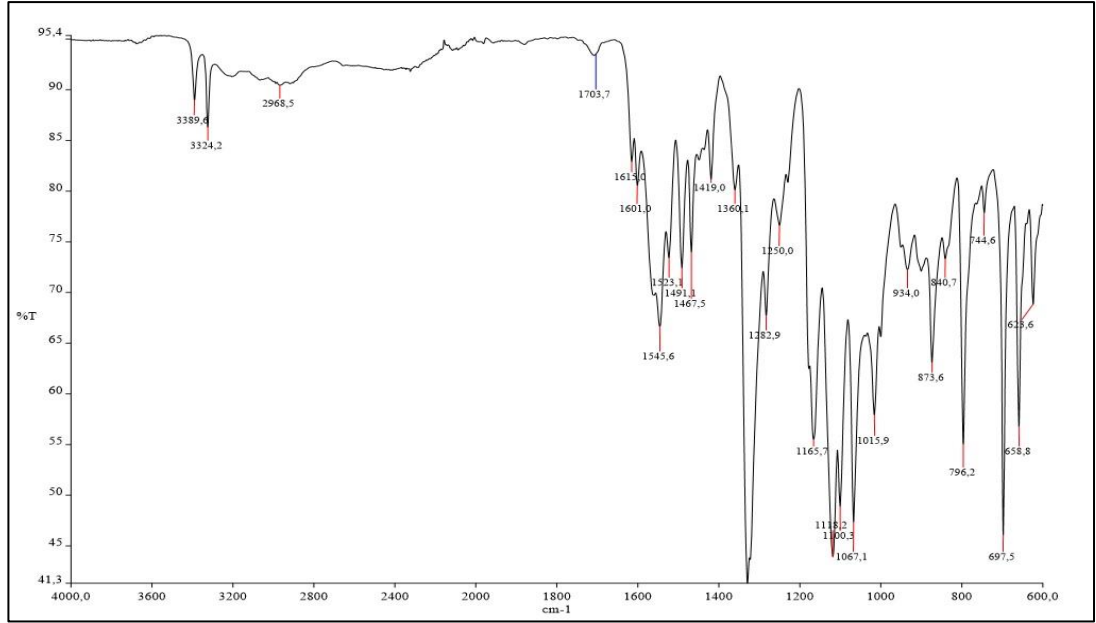
^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ ppm: 138.04 ppm(C=N), 135.68 ppm(aromatik CH), 129.55 ppm(aromatik CH), 125.85 ppm(aromatik CH), 125.44 ppm(aromatik CH), 119.52 ppm(aromatik CH), 41.02 ppm(alifatik CH), 29.65 ppm(alifatik CH), 24.30 ppm(alifatik CH), 22.49 ppm(alifatik CH) elde edilen **9** bileşiği ile uyumludur.

4.2.3.3. Bis[N,N'bis(3-aminobenzotrifloro)glioksimato]platin(II) (**5a**) Sentezi



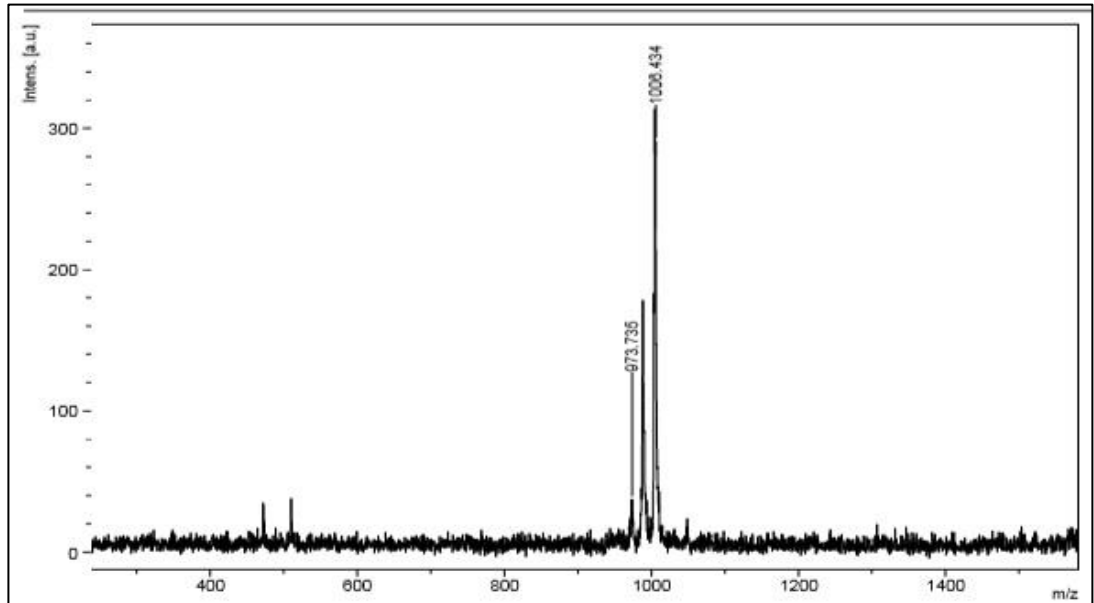
Şekil 4.48: **5a** Bileşiğinin sentezi.

PtCl_2 (0.263 mmol, 70 mg) 10 ml DMSO içerisinde çözüldü. Ligand(**5**)(0.526 mmol, 213 mg) tartıldı ve 20 ml etanolde çözüldü. Ardından PtCl_2 çözeltisine damla damla ilave edildi. Yaklaşık 10-15 dakika kadar reaksiyon 50 °C'de karıştırıldı ve renk değişimi gözlemlendi. Reaksiyonun pH değerinin 2-3 arasında olduğu gözlemlendi ve 0.1 M KOH(etanol) kullanılarak reaksiyon pH'ı 5'e getirildi. Oda sıcaklığında kristallenmek üzere bırakıldı. Çökmüş olan kahverengi kristaller süzüldü ve kurumaya bırakıldı. Verim: %43.7(0.1156 g), erime noktası: 289 °C [31].



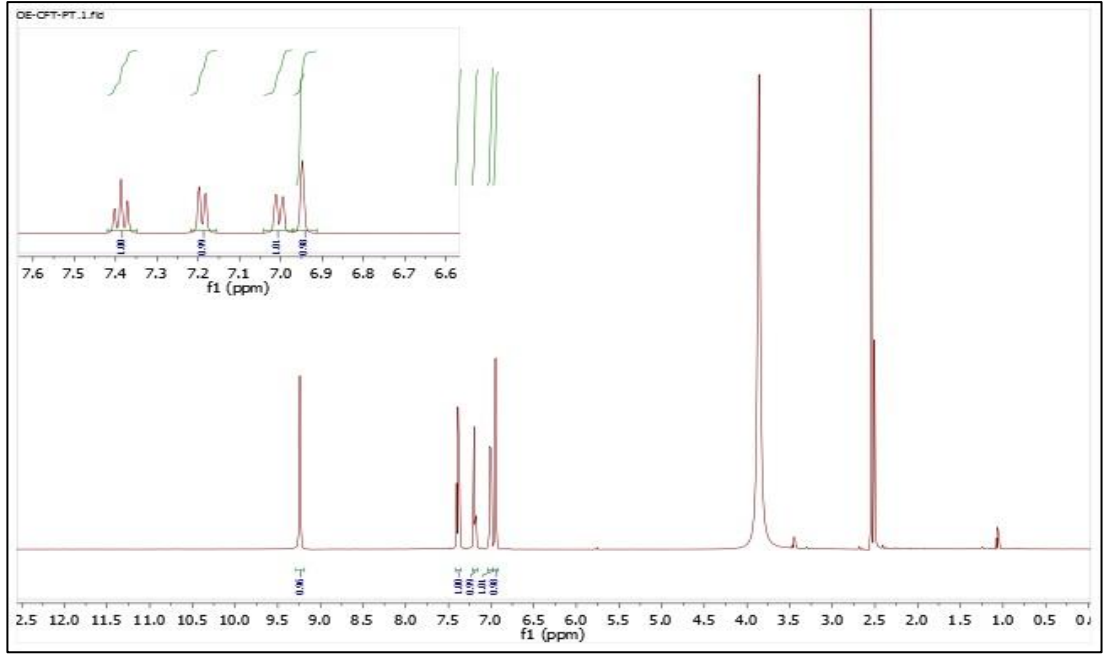
Şekil 4.49: 5a Bileşiğine ait Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3389.6 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3324.2 cm^{-1} (OH gerilmesi), 1703.7 cm^{-1} (OH köprüsü), 1545.6 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1067.1 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen 5a bileşiği ile uyumludur.



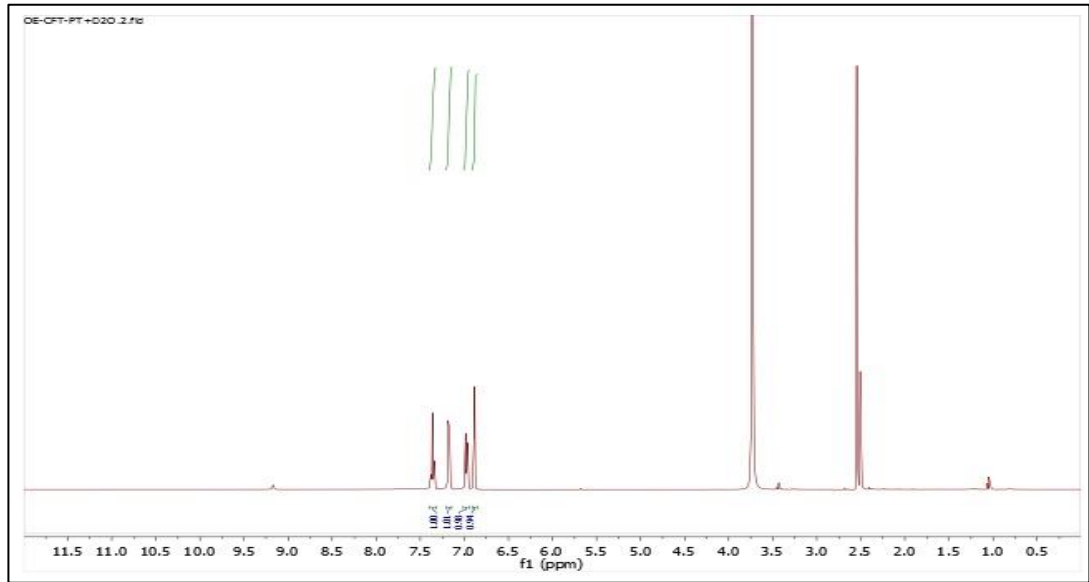
Şekil 4.50: 5a Bileşiğinin kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : MALDI-TOF tekniği ile kütle analizi yapılan kompleksin 1006.434' de gözlenen $[M^{+1}]^{+}$ moleküler iyon piki yapının oluştuğunu doğrulamaktadır.



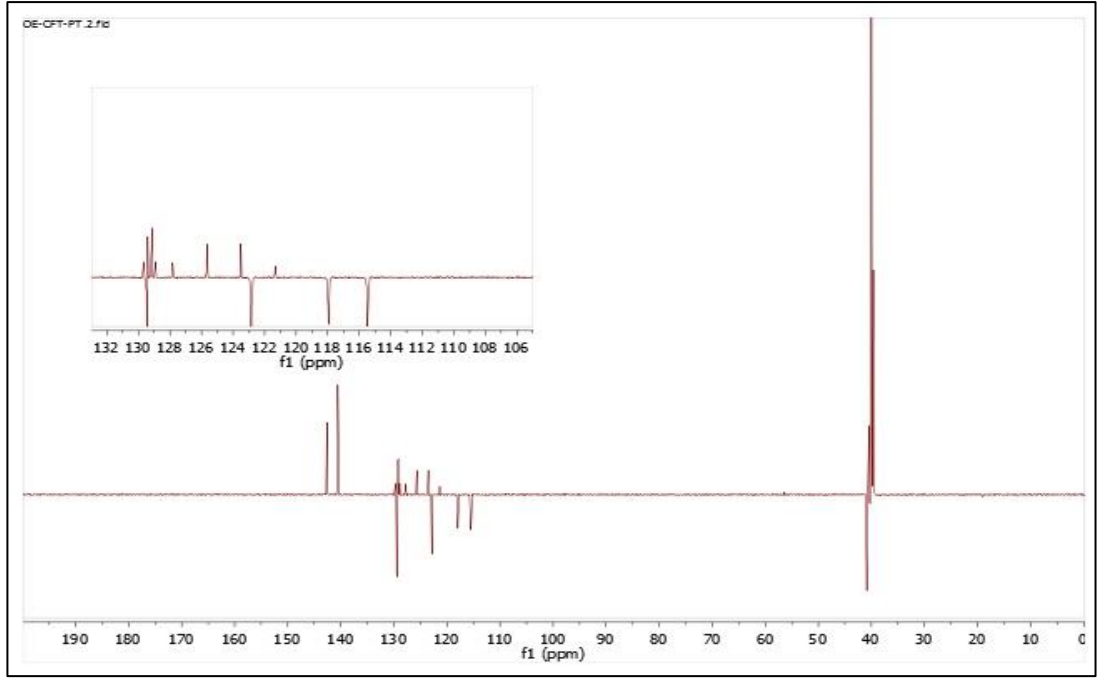
Şekil 4.51: **5a** Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 7.39, 7.19, 7.00 ve 6.96 ppm (aromatik –CH), 9.24 (NH) protonuna ait pikler gözlenmiştir.



Şekil 4.52: **5a** Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.

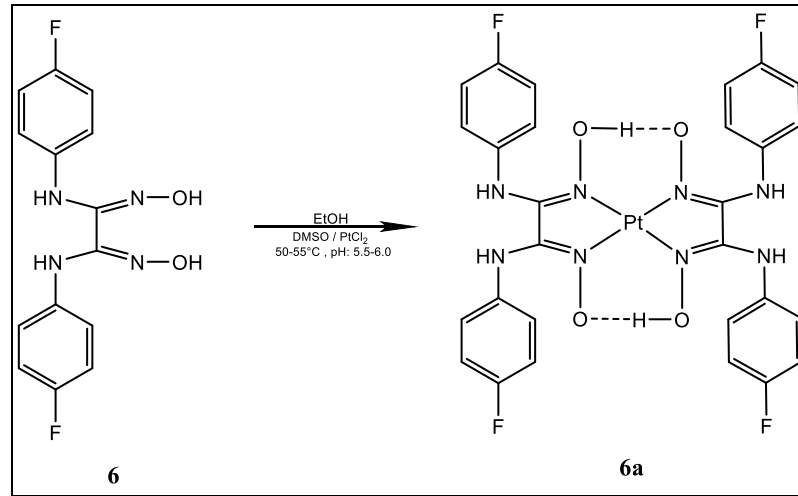
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 9.24 ppm’ de görülen NH pikine ait spektrum kaybolmuştur.



Şekil 4.53: **5a** Bileşiğinin ^{13}C -NMR(APT) spektrumu.

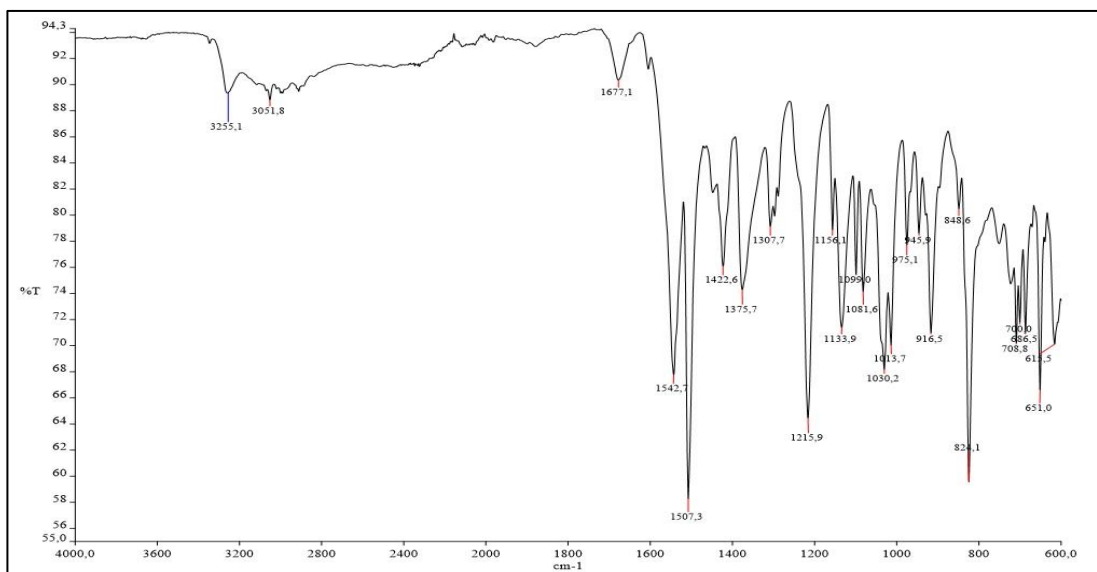
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 142.60 ppm(C=N), 140.57(aromatik C, C-NH), 129.29 ppm(C-F), 129.45 ppm(aromatik C), 124.58 ppm(aromatik C), 122.85 ppm(aromatik C), 155.46 ppm(aromatik C) elde edilen 10 bileşiği ile uyumludur.

4.2.3.4. Bis[N,N'bis(4-floroanilino)glioksimato]platin(II) (6a) Sentezi



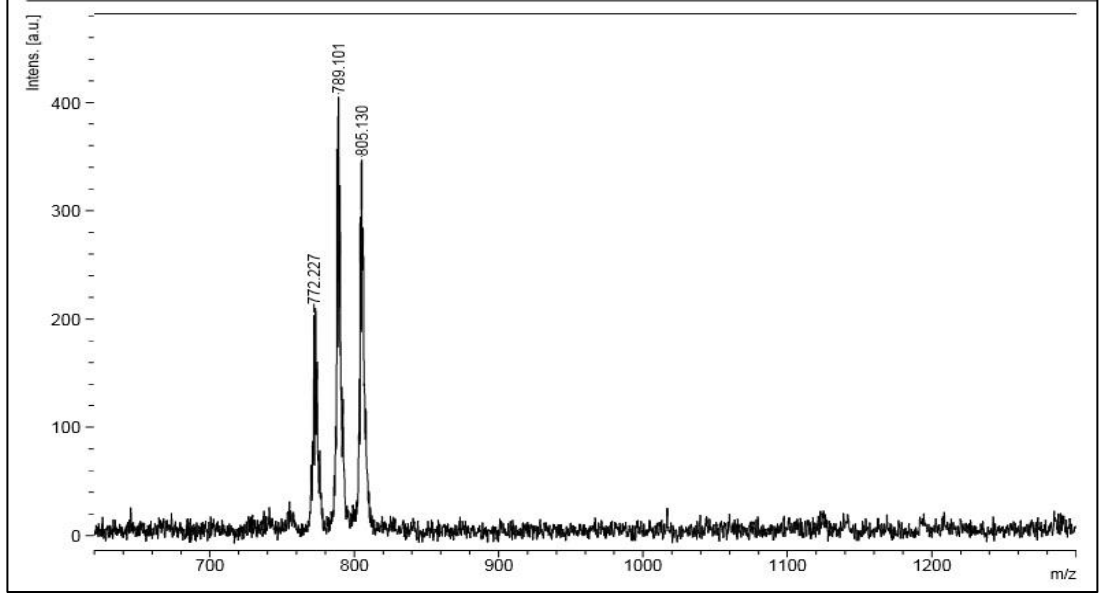
Şekil 4.54: **6a** Bileşiğinin sentezi.

PtCl_2 (0.263 mmol, 70 mg) 10 ml DMSO içerisinde çözülür. Ligand (**6**) (0.526 mmol, 161 mg) 20 ml etanol ile çözülür ve PtCl_2 çözeltisi üzerine damla damla ilave edilir. 50 C’de renk değişimi gözleninceye kadar karıştırılır. Renk değişimi sarıdan kırmızıya geçtikten sonra pH ölçümü yapılır. pH değeri EtOH ile hazırlanan 0.1 M KOH çözeltisi ile 2’den 5’e çıkarılır. Reaksiyon rengi kahverengiye dönüşür. Madde oda sıcaklığında çökmesi için bırakılır. Çöken kahverengi kristaller süzülür ve kurumaya bırakılır. Verim: %27(0.0581 g), erime noktası: >250 bozunma [31].



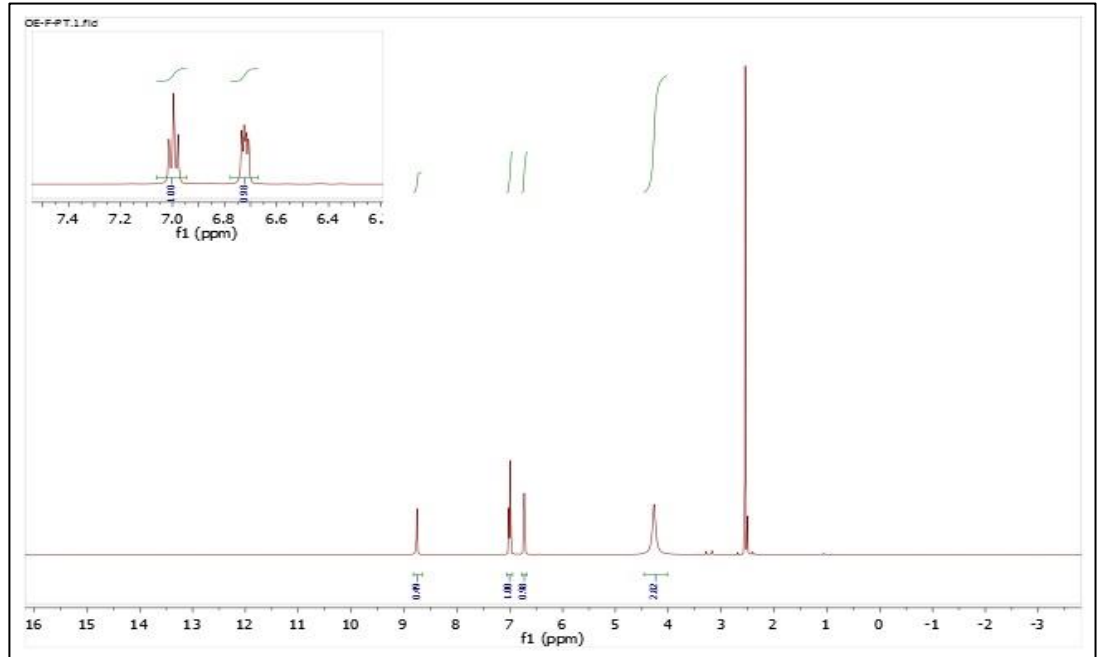
Şekil 4.55: **6a** Bileşiğine ait Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3340.7 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3255.5 cm^{-1} (OH gerilmesi), 3052.4 cm^{-1} (aromatik CH gerilmesi), 1678.2 cm^{-1} (OH Köprüsü), 1543.5 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1013.6 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **6a** bileşiği ile uyumludur.



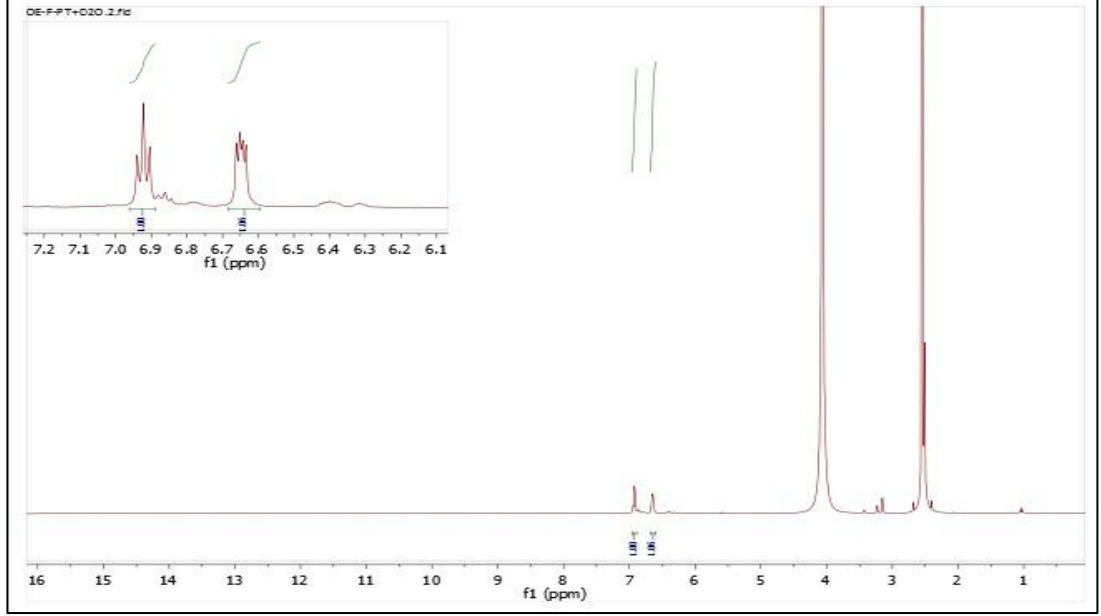
Şekil 4.56: **6a** Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Analizi yapılan ligandın $[M]^+$ moleküler iyon piki 805.130 'da gözlenmiş ve önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



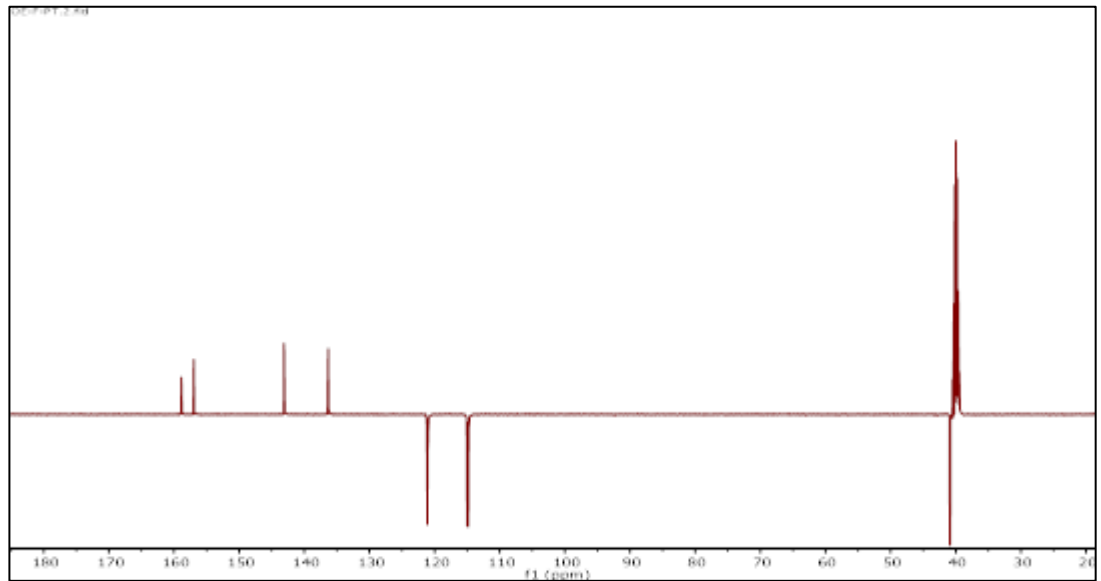
Şekil 4.57: **6a** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 mHz, DMSO- d_6); δ ppm: 7.00 ppm ve 6.72 ppm’ de aromatik protonlara ait pikler, 8.76 ppm ve 4.27 ppm’ de OH ve NH protonlarına ait pikler gözlenmektedir.



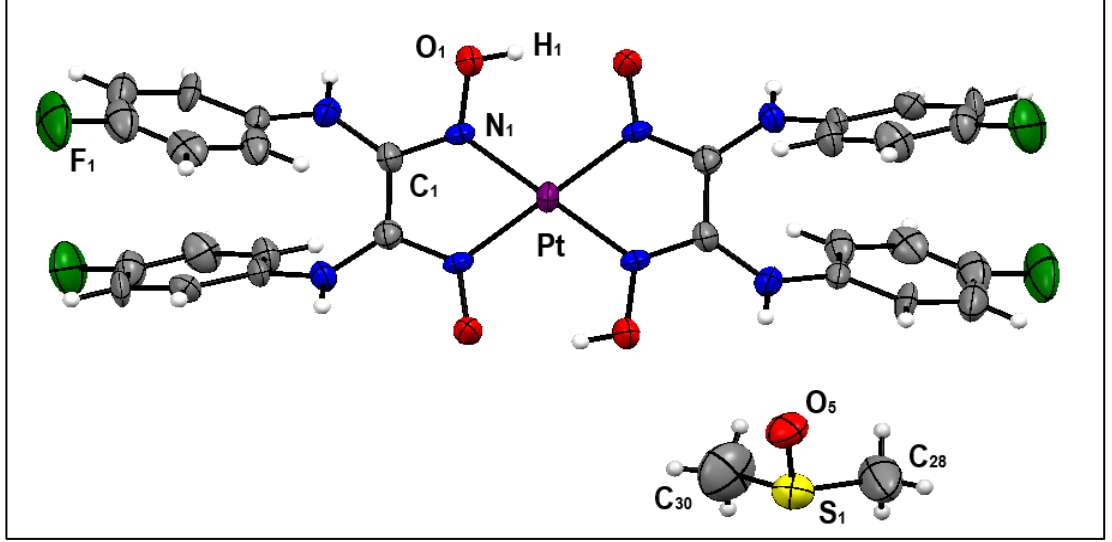
Şekil 4.58: **6a** Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.

^1H NMR (500 mHz, D_2O); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 8.76 ppm ve 4.27 ppm’ de OH ve NH protonlarına ait pikler kaybolmuştur.



Şekil 4.59: **6a** Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 158.85 ppm(C=N), 114.91 ppm(C-F), 156.96 ppm(aromatik C), 148.10 ppm(aromatik C), 136.34 ppm(aromatik C) deki pikler kompleksin yapısını desteklemektedir.



Şekil 4.60: Bis[N,N'-bis(*p*-floroanilino)glioksimato]platin(II)(**6a**) ait molekül yapısı. Termal elipsoidler %50 olasılıkla gösterilmiştir.

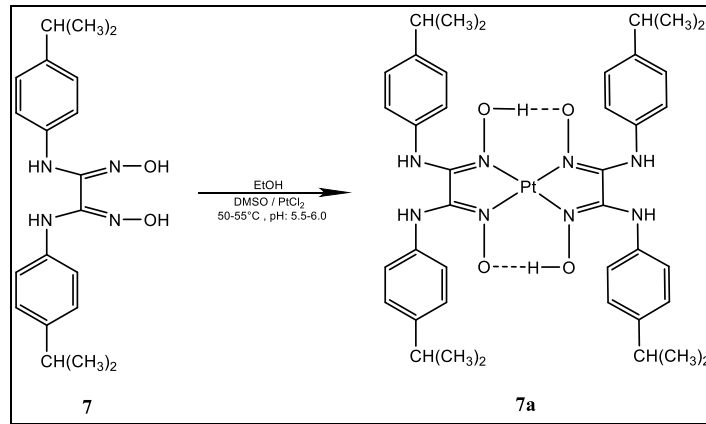
X-ışını tek kristal yapı analizi verilerine göre Bis[N,N'-bis(*p*-floroanilino)glioksimato]platin(II) dimetilsülfoksit çözücüsü içerisinde tek kristaller elde edilmiştir. Yapının kristal sistemi triklinik ve birim hücrelerinde bir tane molekül vardır. Kristal örgü içerisinde dimetilsülfoksit çözücüsü kristallenmiş bulunmaktadır. Komplekse ait X-ışını tek kristal yapı analizi Tablo 4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.3: Bis[N,N'-bis(*p*-floroanilino)glioksimato]platin(II) (**6a**) ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri.

Kimyasal formül	C ₂₈ H ₂₂ F ₄ N ₈ O ₄ Pt 2(C ₂ H ₆ OS)
Formül ağırlığı (g. mol ⁻¹)	805.61
Sıcaklık (K)	296.2
Dalgaboyu (Å)	triclinic
Kristal sistem, Uza grubu	P-1
a (Å)	9.202(3)
b (Å)	9.330(3)
c (Å)	12.053(4)
α(°)	111.14(2)
β(°)	92.77(2)
γ(°)	110.46(2)
Kristal boyutları (mm ³)	0.307 × 0.101 × 0.054
V (Å ³)	886.1(5)
Z	1
ρ hesaplanan (g. cm ⁻³)	1.803
μ (mm ⁻¹)	1.803
F(000)	476.0
Data toplama için θ (°) aralık değeri	3.698-50.054
h/k/l	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 8, -13 ≤ l ≤ 14
Toplanan yansımalar	5701
Bağımsız yansımalar	2996 [Rint = 0.0836, Rsigma = 0.1455]
Data/tutulan/parametreler	2996/0/245
F ₂ için uygunluk derecesi	0.911
R[F ₂ > 2σ(F ₂)], wR(F ₂)	R1 = 0.0459, wR2 = 0.0788
En büyük yansıma piki ve boşluk (e.Å ⁻³)	2.31/-2.40

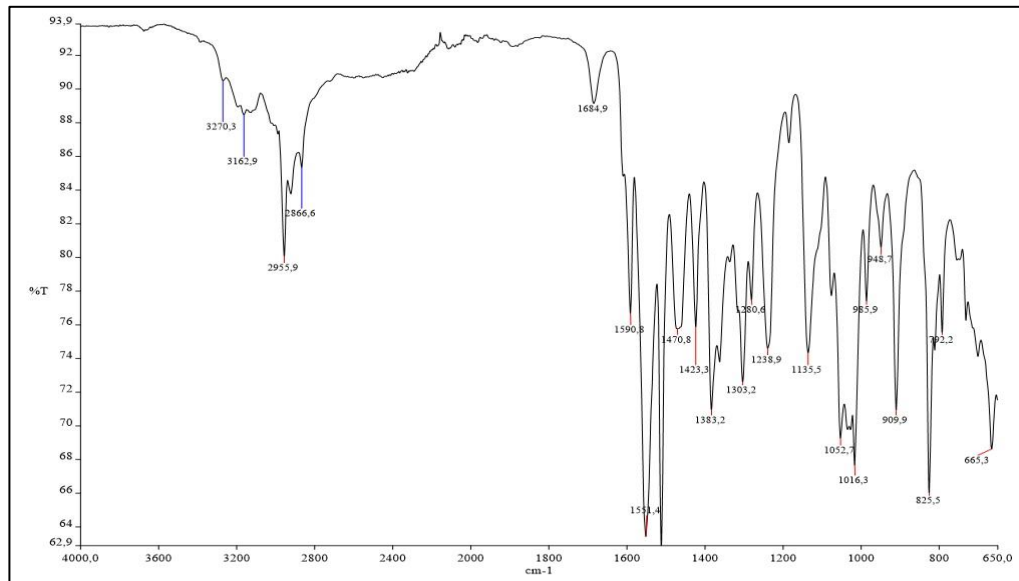
Tüm spektral veriler yapıyı desteklemektedir.

4.2.3.5. Bis[N,N'bis(4-isopropilanilino)glioksimato]platin(II) (7a) Sentezi



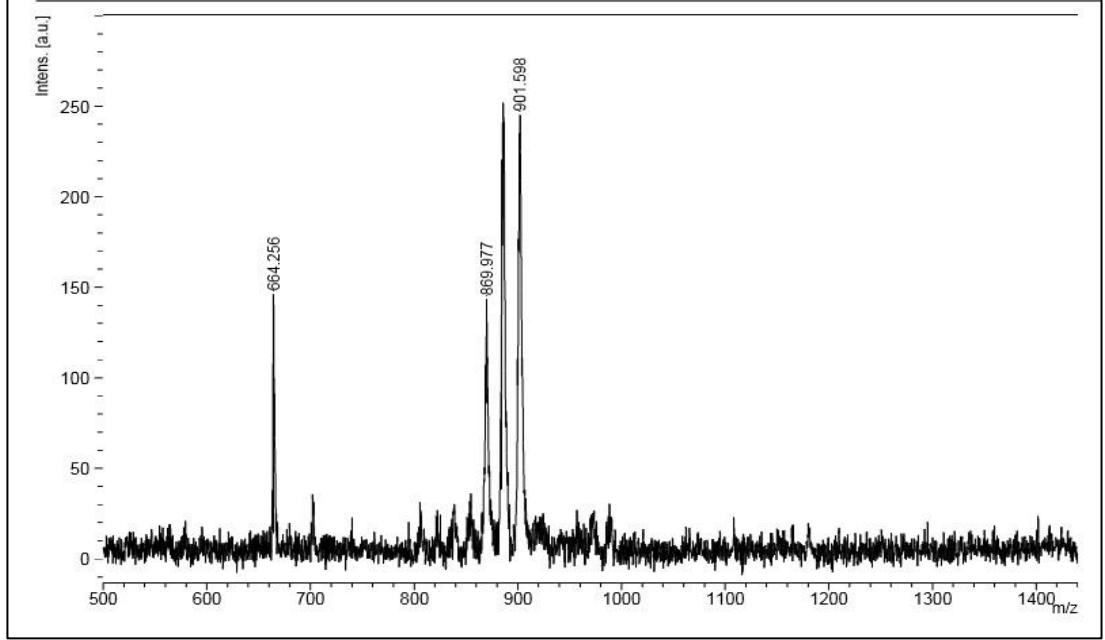
Şekil 4.61: 7a Bileşiğinin sentezi.

PtCl₂(70 mg, 263 mmol) 10 ml DMSO'da çözülür. Ligand (7) (0.526 mmol, 186 mg) 20 ml etanol ile çözülür ve PtCl₂ çözeltisi üzerine damla damla ilave edilir. Reaksiyon 50 °C'de 10-15 dakika boyunca karıştırılır. Ardından renk dönüşümü gözlenir ve pH ölçümü yapılır. Etanolde hazırlanan 0.1 M KOH çözeltisi ile pH değeri 2'den 5'e çıkarılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan kahverengi kristaller süzülür ve kurumaya bırakılır. Verim: %52.8(0.1255 g), erime noktası: 278 °C [31].



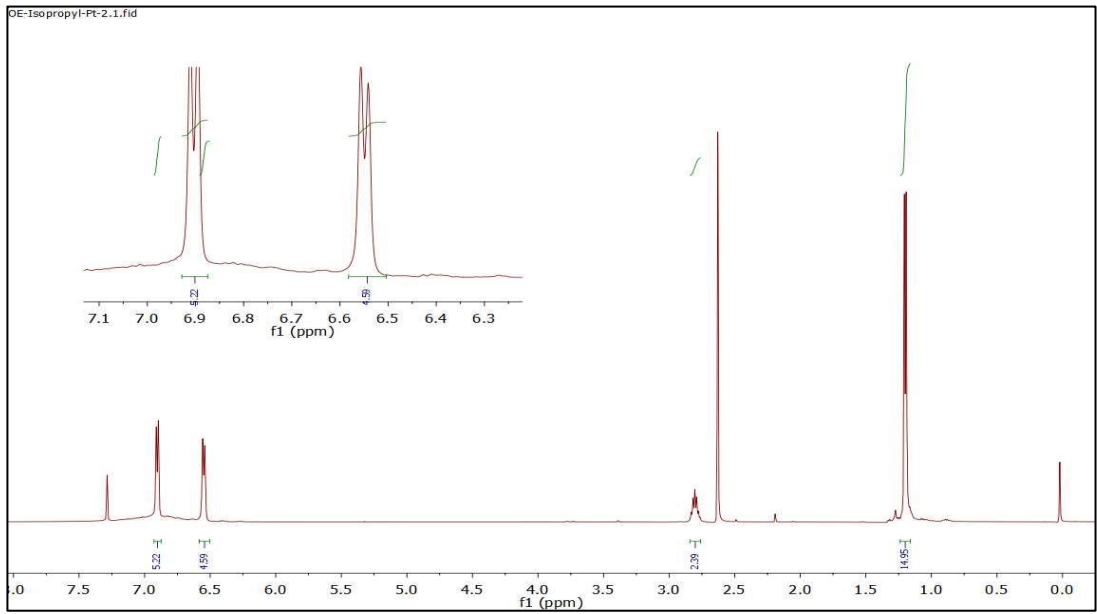
Şekil 4.62: 7a Bileşiğe ait Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3270.3 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3162.9 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2955.9 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1684.9 cm^{-1} (OH Köprüsü), 1590.8 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1016.4 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **7a** bileşiği ile uyumludur.



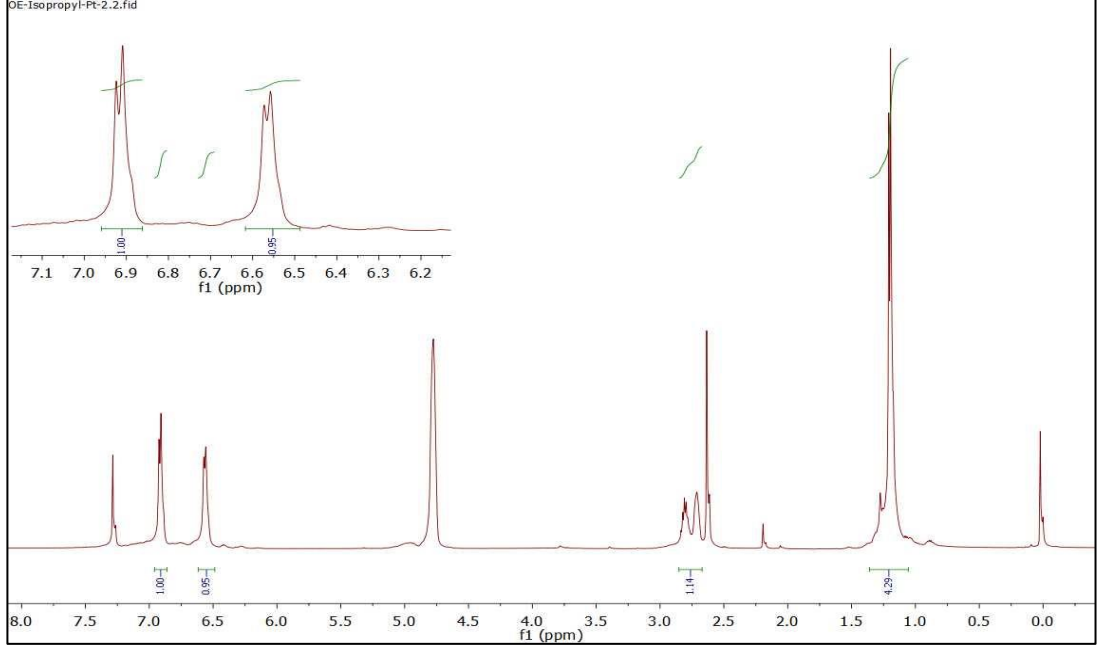
Şekil 4.63: **7a** Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Analizi yapılan ligandın $[M]^+$ piki 901.598 'de gözlenmiş olması önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



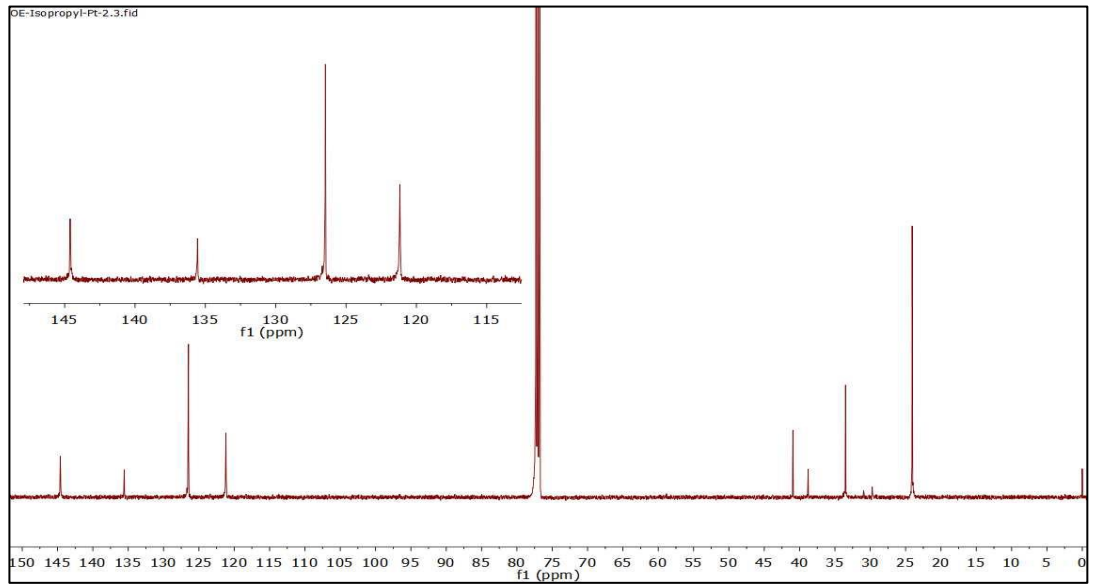
Şekil 4.64: **7a** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ ppm: 6.90 ppm(aromatik CH), 6.55 ppm(aromatik CH), 6.73 ppm(N-H), 2.80 ppm(alifatik CH) ve 1.20 ppm(alifatik CH) elde edilen **7a** bileşiği ile uyumludur.



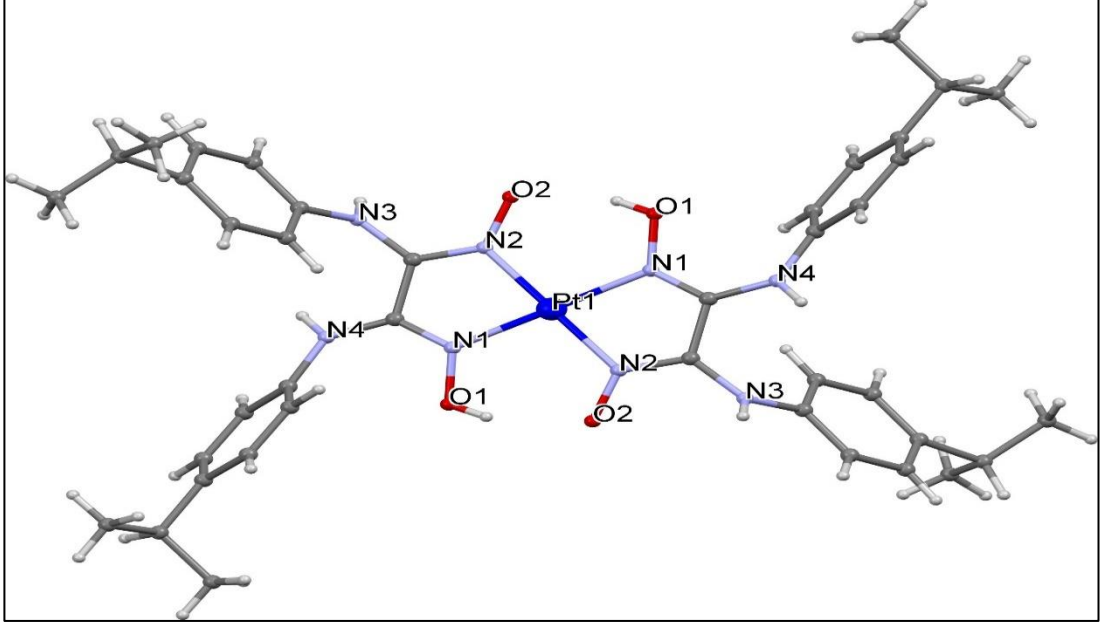
Şekil 4.65: **7a** Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^1H NMR (500 MHz, D_2O); δ ppm: D_2O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 6.73 ppm' de gözlenen NH protonuna ait pik kaybolmuştur.



Şekil 4.66: **7a** Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ ppm: 144.61 ppm($\text{C}=\text{N}$), 136.56 ppm(aromatik C, C-CH), 126.47 ppm(aromatik C, 2 C atomunu temsil ediyor.), 40.95 ppm(alifatik CH), 33.51 ppm(alifatik CH) ve 24.07 ppm(alifatik CH) elde edilen 12 bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.67: Bis[N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksimato]platin(II)(7a)'e ait tek kristal X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmış yapısı.

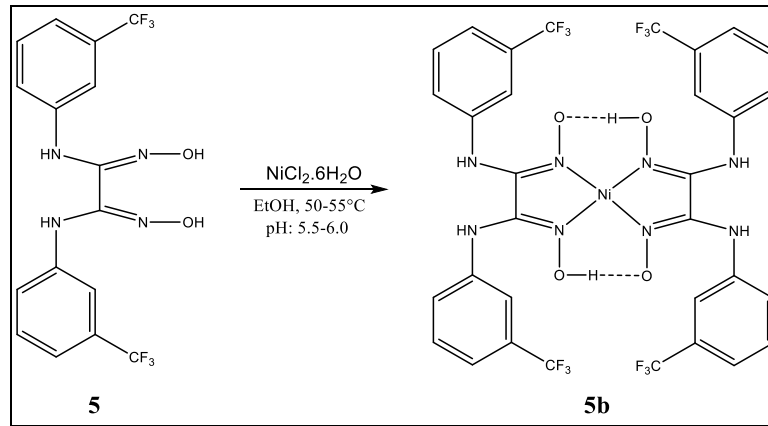
Tek kristal X-ışını kırınım analiz verilerine göre bis[N,N'-bis(4-isoproilanilino)glioksimato]platin(II)(7a) dimetilsülfoksit çözücüsü içerisinde tek kristaller elde edilmiştir. Yapının kristal sistemi trikliniktir (P-1 uzay grubu) ve birim hücrelerinde bir tane oksim kompleksi bulunmaktadır. Kristal örgü içerisinde dimetilsülfoksit çözücüsü kristallenmiş bulunmaktadır. Komplekse ait X-ışını tek kristal yapı analizi Tablo 4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.4: bis[N,N'-bis(4-isoproilanilino)glioksimato]platin(II) (**7a**)'ya ait kristal verileri, veri toplama ve yapı arıtım bilgileri.

Kimyasal formül	3(C ₄₀ H ₅₀ N ₈ O ₄ Pt)·2(C ₂ H ₆ OS)
Formül ağırlığı (g. mol ⁻¹)	2862.16
Sıcaklık (K)	296.2
Dalgaboyu (Å)	Triklirik
Kristal sistem, uzay grubu	P-1
a (Å)	14.939(4)
b (Å)	15.892(4)
c (Å)	16.609(4)
α(°)	87.244(7)
β(°)	79.735(7)
γ(°)	73.426(7)
Maksimum kristal boyutları (mm)	0.34 × 0.22 × 0.06
Birim hücre hacmi (Å ³)	3718.9(17)
Birim hücredeki molekul sayısı (Z)	1
ρ hesaplanan (g. cm ⁻³)	1.278
μ (mm ⁻¹)	2.902
F(000)	1452.0
Data toplama için 2θ (°) aralık değeri	5.884-50
h/k/l aralığı	-17 ≤ h ≤ 17, -18 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 19
Toplanan yansıma sayısı	113141
Bağımsız yansıma sayısı	13044 [R _{int} = 0.0638, R _{sigma} = 0.0328]
Data/kısıtlamalar/parametreler	13044/93/774
S faktörü	1.117
Final R faktörü [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0389, wR ₂ = 0.1162
Final R faktörü [bütün data]	R ₁ = 0.0446, wR ₂ = 0.1185
En büyük yansıma piki ve boşluk (e.Å ⁻³)	2.02/-1.23

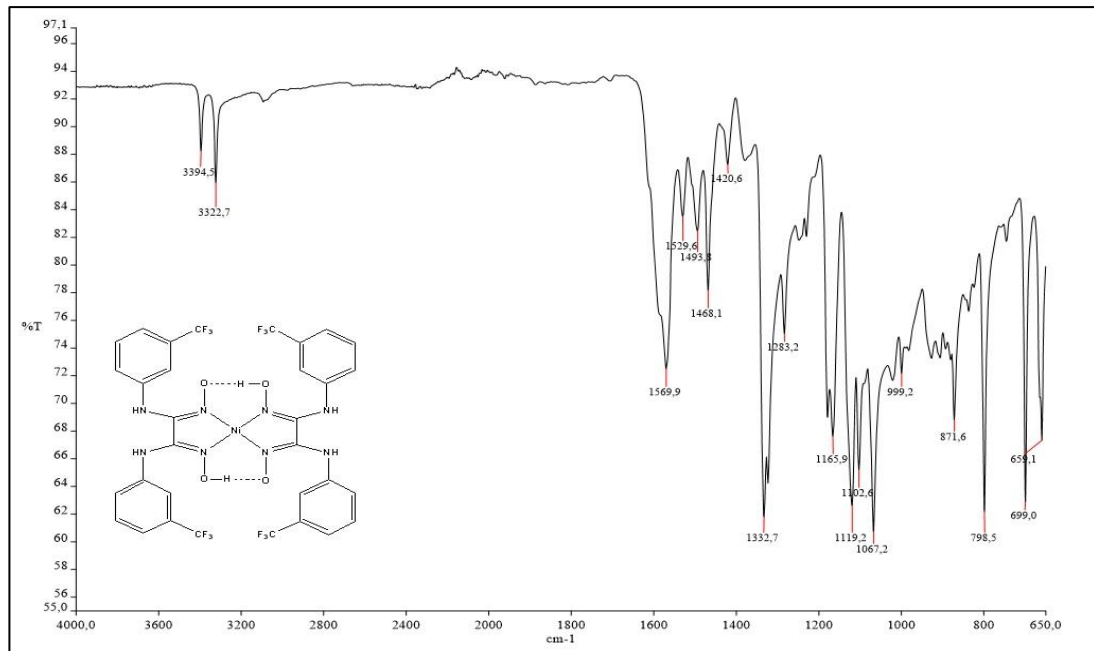
Tüm spektral veriler yapıyı desteklemektedir.

4.2.3.6. Bis[N,N'-bis(benzotrifloroanilino)glioksimato]nikel(II) (5b) Sentezi



Şekil 4.68: **5b** Bileşiğinin sentezi.

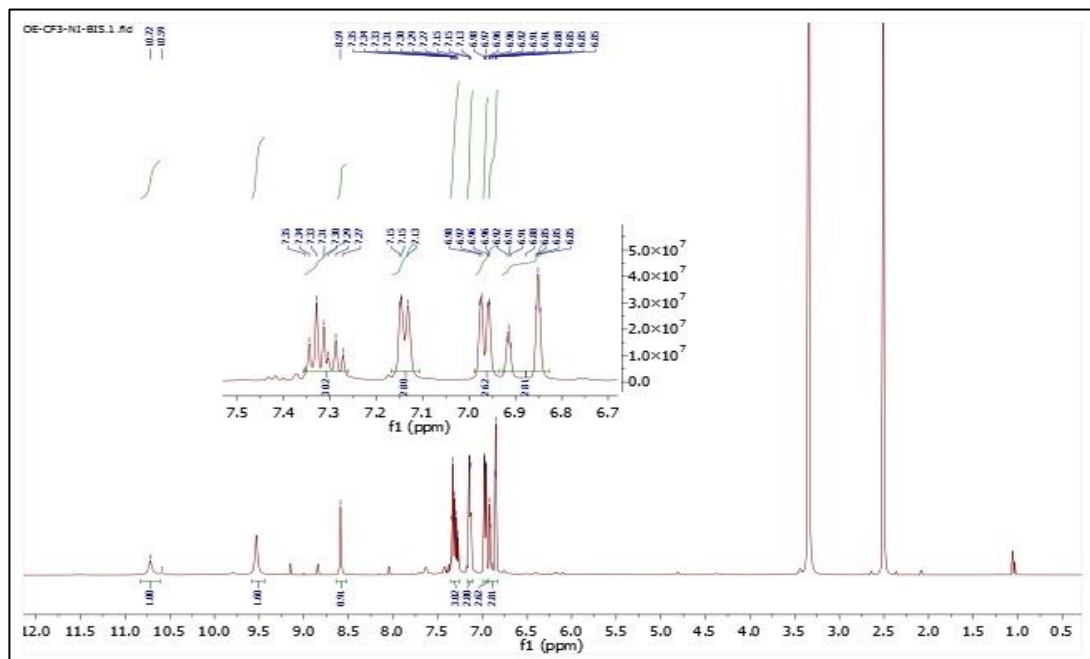
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.21 mmol) 5 ml etanolde çözülen karışıma ligand (**5**) (0.42 mmol, 170 mg) 10 ml etanolde eklenir. 50 °C'de 10-15 dakika boyunca karıştırılır ve renk değişimi olması beklenir. Renk değişiminin ardından çözelti üzerine etanolde hazırlanan 0.1 M KOH çözeltisi ilave edilir. pH değeri 2'den 5' çıkartılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve çökmesi için bir süre beklenir. Oluşan turuncu renkli katılar filteren süzülür ve kurumaya bırakılır. Erime noktası: 262-263 C. Verim: %65 (119.5 mg) [31].



Şekil 4.69: **5b** Bileşiğinin Infrared spektrumu.

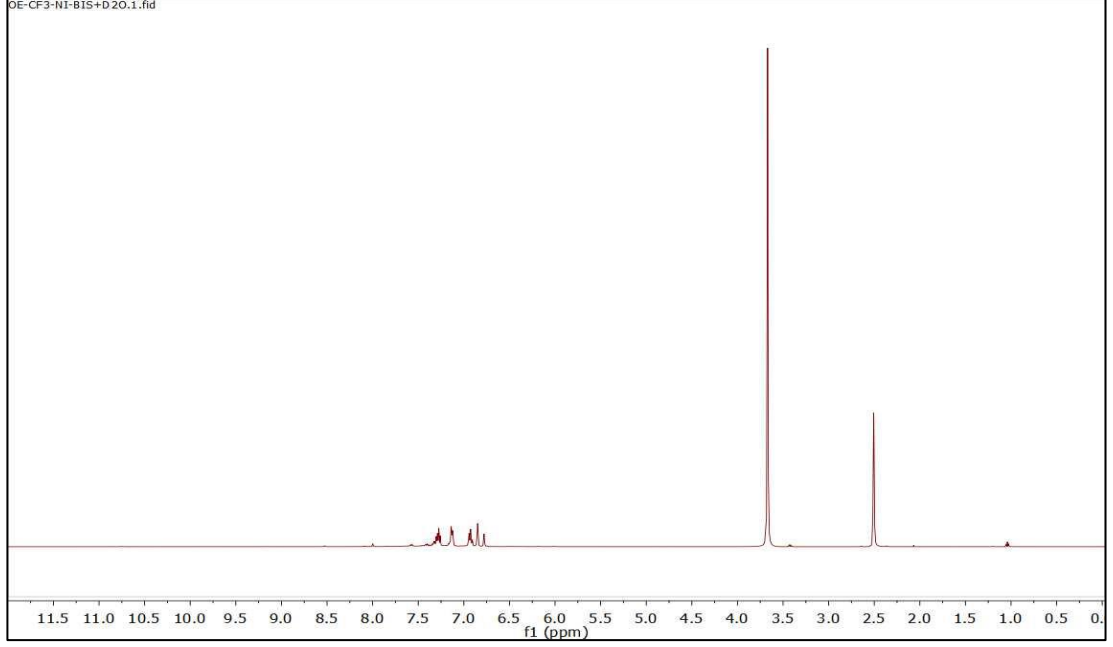
Mass spectrum showing relative intensity (0 to 200+) versus m/z (300 to 1200). The base peak is at m/z 869.332. Other labeled peaks include m/z 406.716, 689.329, and 853.452.

MS (MALDI-TOF) (DIT): *m/z*: Analizi yapılan ligandın $[M]^+$ piki 869.332 'de gözlenmiş ve yapının oluştuğunu doğrulamaktadır.



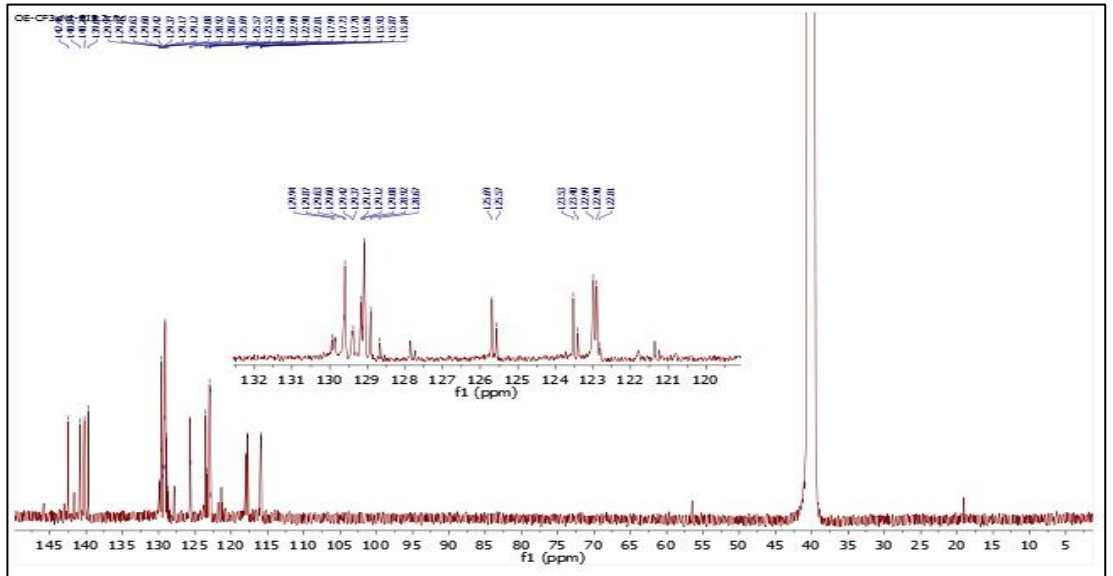
77

^1H NMR (500 MHz, DMSO, d_6) δ ppm: 9.53 ppm(NH), 7.31 ppm(aromatik CH), 7.14 ppm(aromatik CH), 6.97 ppm(aromatik CH), 6.88 ppm(aromatik CH) pikleri elde edilen **5b** bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.72: **5b** Bileşiğine ait ^1H -NMR- D_2O spektrumu.

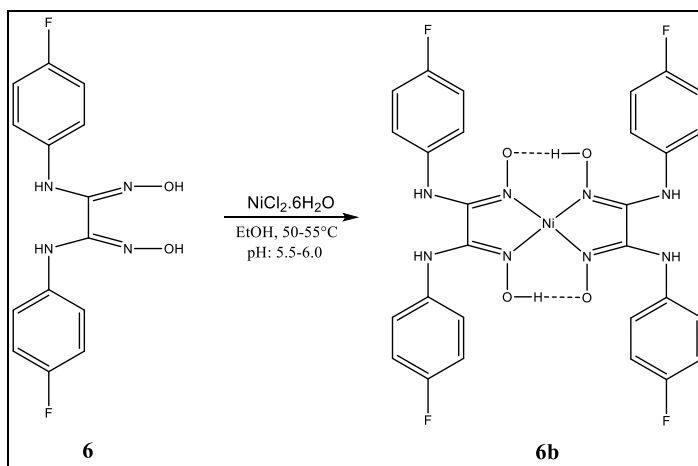
^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm: D_2O Exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 9.53 ppm(NH) 'de görülen pikler kaybolmuştur.



Şekil 4.73: **5b** Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

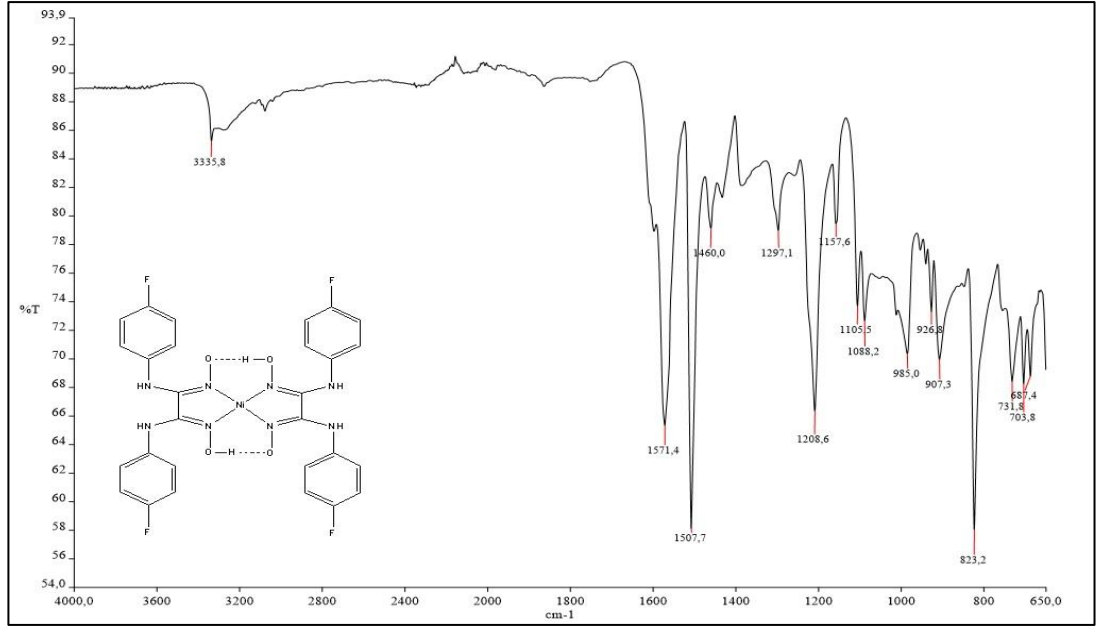
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO, d_6); δ ppm: 142.46 ppm(C=N), 140.26 ppm(C-NH), 129.29 ppm(C-F), 125.63 ppm(aromatik CH), 123.46 ppm(aromatik CH), 122.94 ppm(aromatik CH), 117.81 ppm(aromatik CH) ve 115.90 ppm(aromatik CH) pikleri elde edilen **16** bileşiği ile uyumludur.

4.2.3.7. Bis[N,N'-bis(4-floroanilino)glioksimato]nikel(II) (**6b**) Sentezi



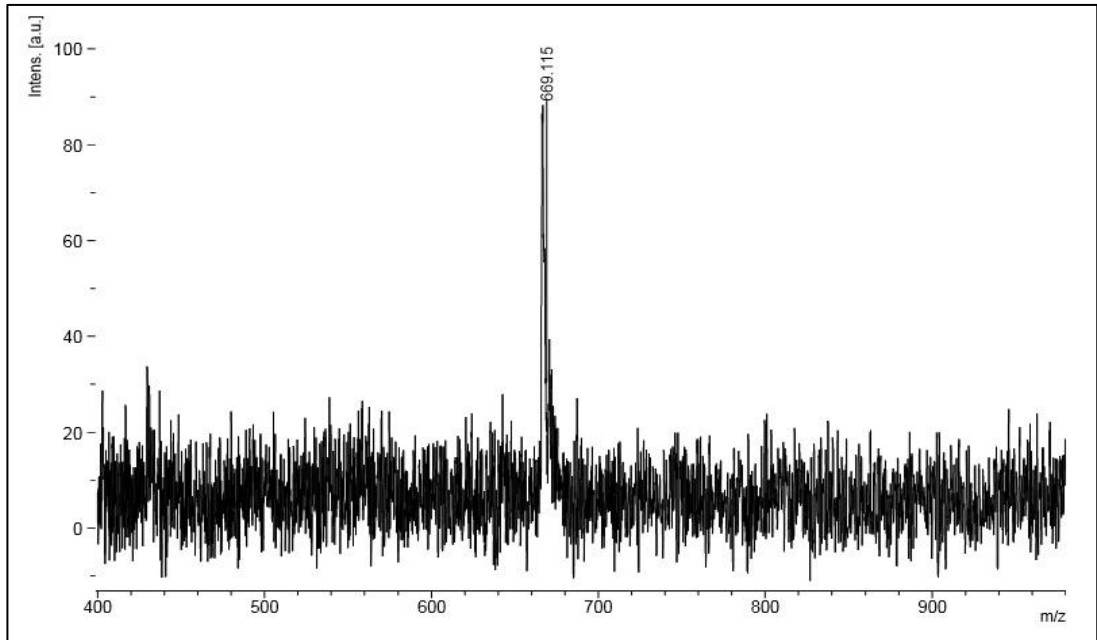
Şekil 4.74: **6b** Bileşiğinin sentezi.

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.195 mmol, 46 mg) 5 ml etanolde çözüldükten sonra üzerine 10 ml etanolde çözülen ligand (**6**) (120 mg, 0.39 mmol) ilave edilir ve 50 °C'de 15 dakika süreyle karıştırılır. Renk değişimi gözlemlendikten sonra etanolde çözülerek hazırlanan 0.1 M KOH çözeltisi ile pH 2'den 5'e yükseltilir. Oda sıcaklığına getirilir ve çökeltilerin oluşması için bekletilir. Turuncu renkli katılar süzülür ve kurumaya bırakılır. Erime noktası: 276 °C, verim: %76(98.5 mg) [31].



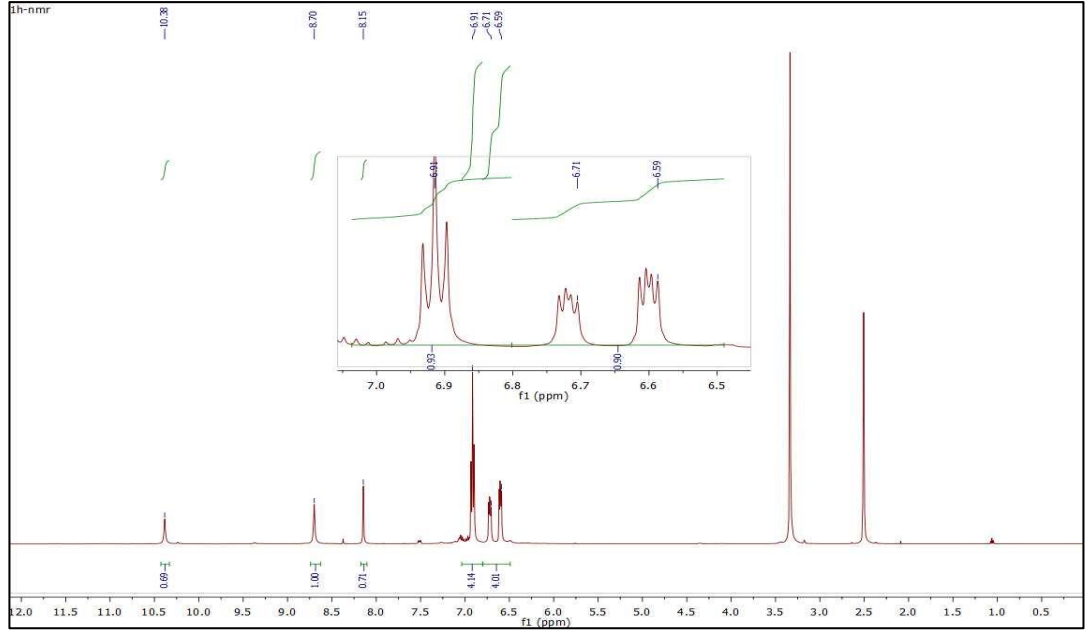
Şekil 4.75: **6b** Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3336.4 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3266.6 cm^{-1} (OH gerilmesi), 3078.3 cm^{-1} (aromatik CH gerilmesi), 1571.5 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1088.3 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **6b** bileşiği ile uyumludur.



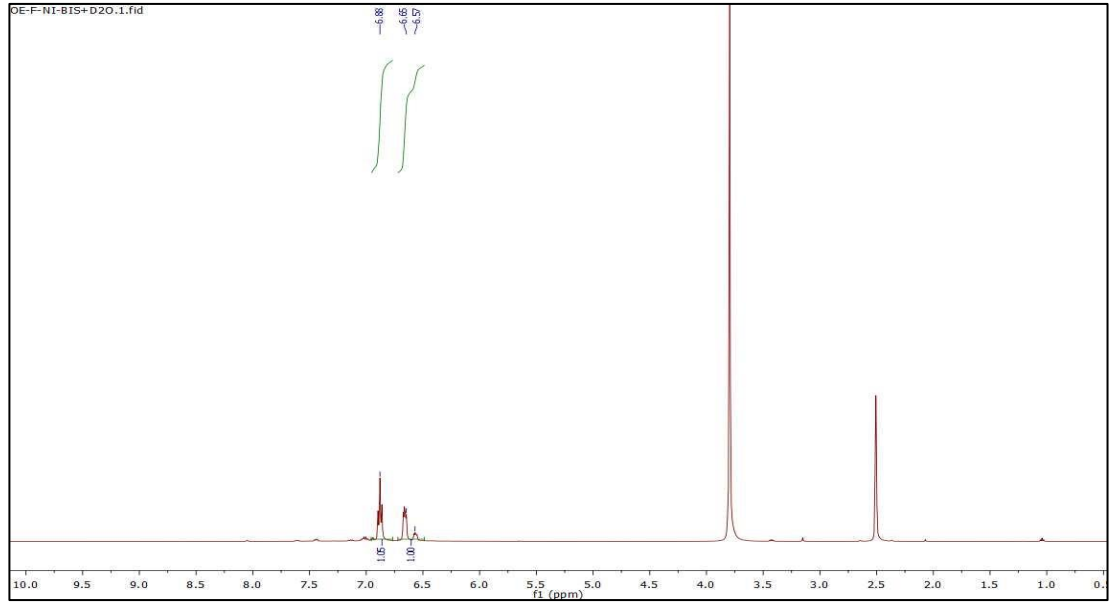
Şekil 4.76: **6b** Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Analizi yapılan ligandın $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki 669.115 'de gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



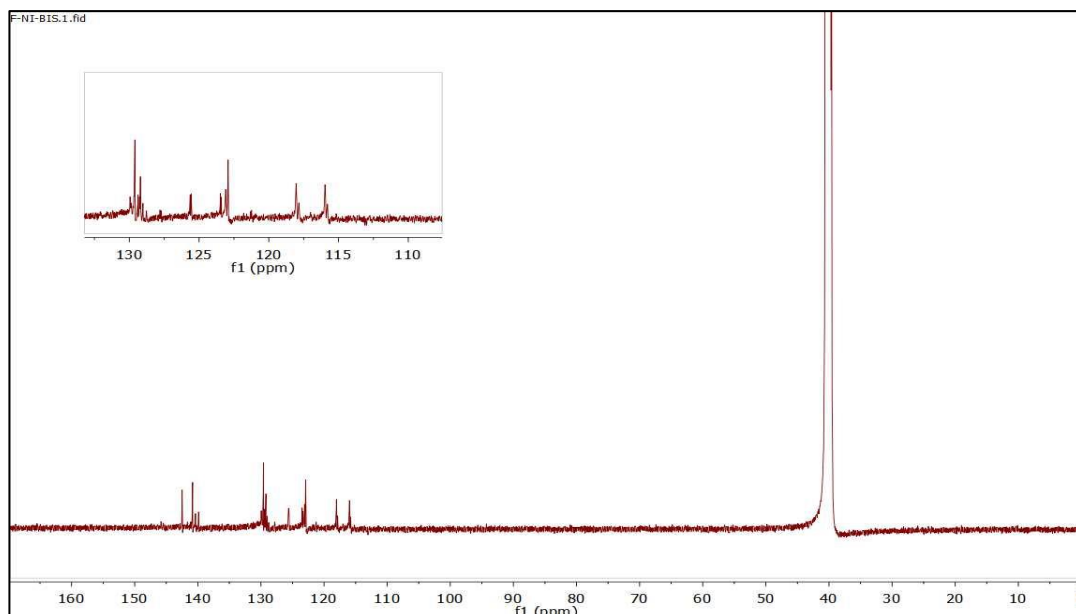
Şekil 4.77: **6b** Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.

¹H NMR (500 mHz, DMSO,d₆) δ ppm: 8.70 ppm (NH), 6.91 ppm(aromatik CH), 6.71 ppm ve 6.59 ppm(aromatik CH) pikleri elde edilen **17** bileşiği ile uyumludur.



Şekil 4.78: **6b** Bileşiğine ait ¹H-NMR-D₂O spektrumu.

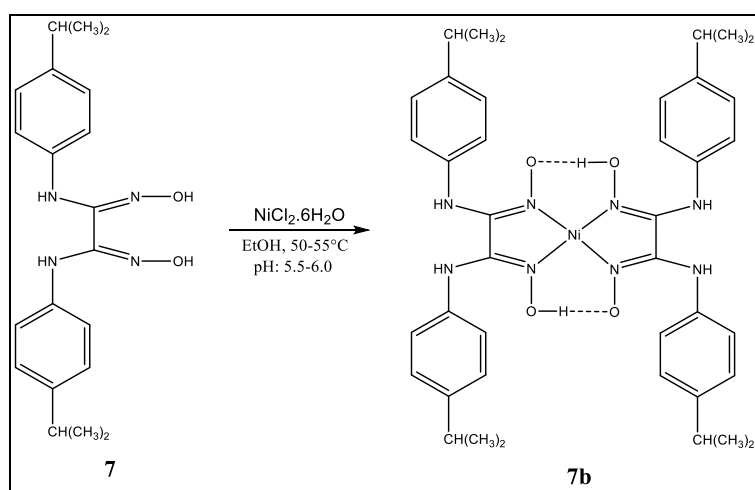
¹H NMR (500 mHz, D₂O) δ ppm: D₂O exchange işlemi ardından madde tekrar analiz edilmiştir. 8.70 ppm'deki (NH) pik kaybolmuştur.



Şekil 4.79: **6b** Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6); δ ppm: 157.03 ppm($\text{C}=\text{N}$), 141.04 ppm($\text{C}-\text{NH}$), 135.86 ppm(aromatik C), 121.81 ppm(aromatik C) ve 114.75 ppm($\text{C}-\text{F}$) pikleri elde edilen **6b** bileşiği ile uyumludur.

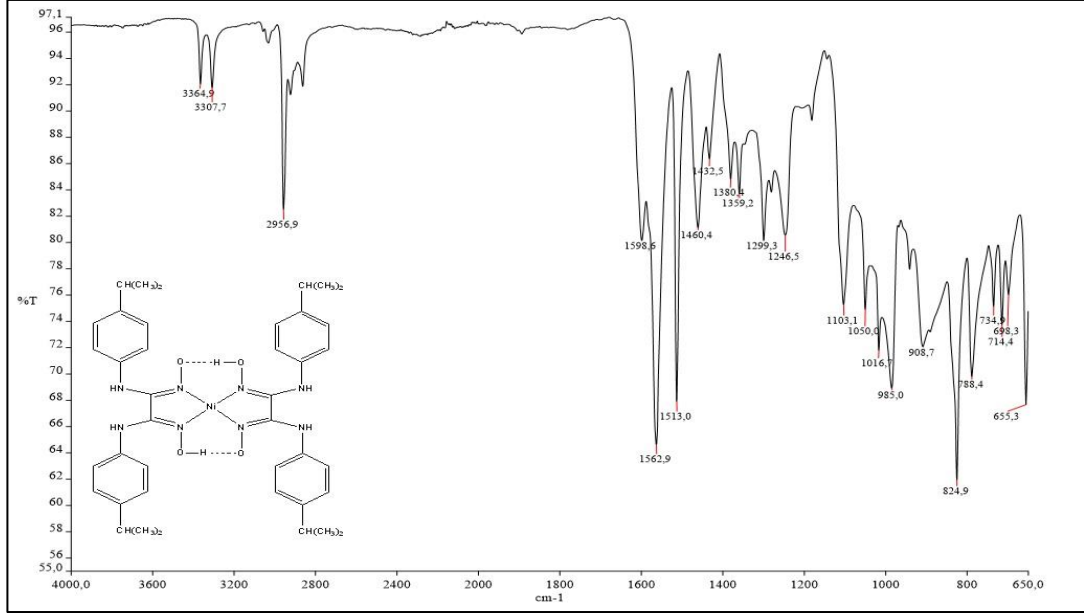
4.2.3.8. Bis[N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksimato]nikel(II) (**7b**) Sentezi



Şekil 4.80: **7b** Bileşiğinin sentezi.

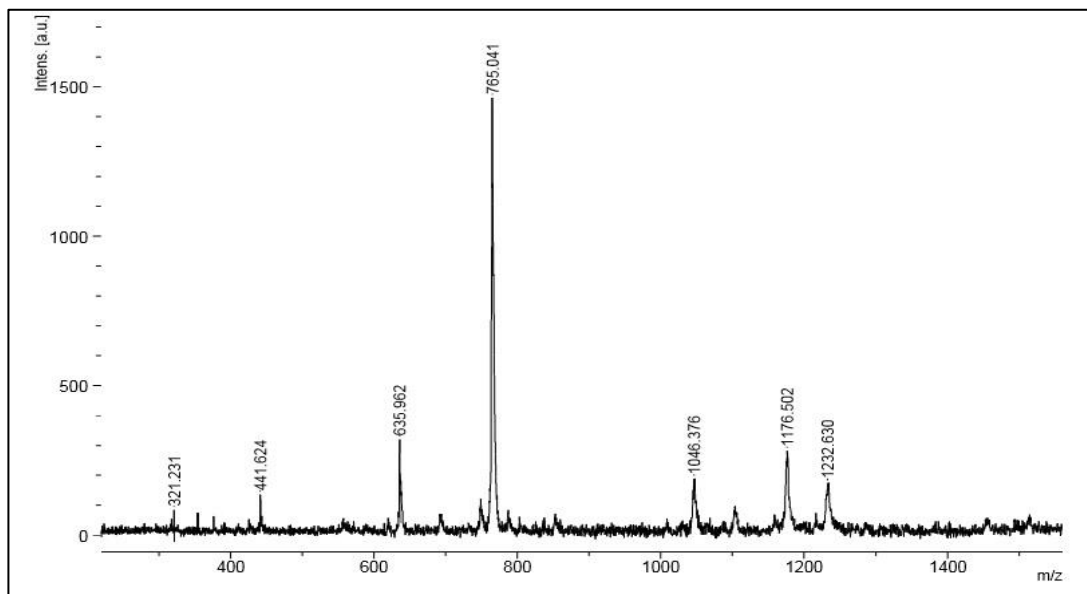
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40.4 mg, 0.17 mmol) 5 ml etanol ile çözüldü ve üzerine 10 ml etanolde çözülen ligand (**7**) (120 mg, 0.34 mmol) ilave edildikten sonra 50°C 'de 15 dakika boyunca karıştırılır. Renk değişimi gözlemlendikten sonra pH ölçümü yapılır.

pH değeri 2'den 5'e 0.1 M KOH(etanol) ile getirilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve çökmesi için bekletilir. Turuncu renkli katılar süzülür ve kurumaya bırakılır. Verim: %62(80 mg), erime noktası: 265 °C [31].



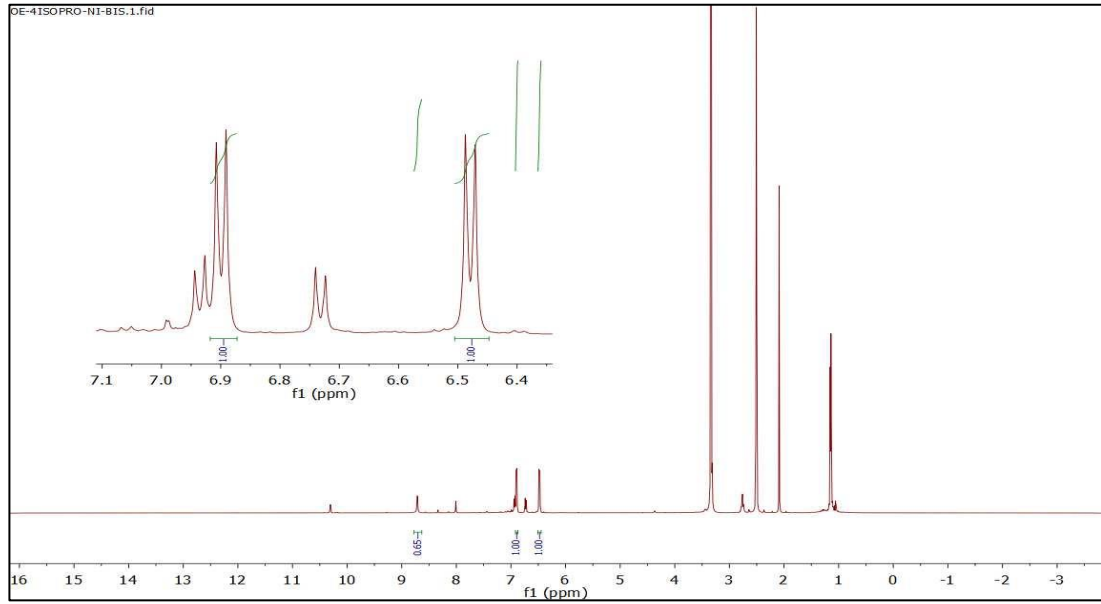
Şekil 4.81: **7b** Bileşiğinin Infrared spektrumu.

IR [$\nu_{\max}$ (cm^{-1})]: 3364.5 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3307.7 cm^{-1} (OH gerilmesi), 3033.2 cm^{-1} (aromatik CH gerilmesi), 2956.9 cm^{-1} (alifatik CH gerilmesi), 1562.9 cm^{-1} (C=N gerilmesi), 1103.1 cm^{-1} (N-O gerilmesi) elde edilen **7b** bileşiği ile uyumludur.



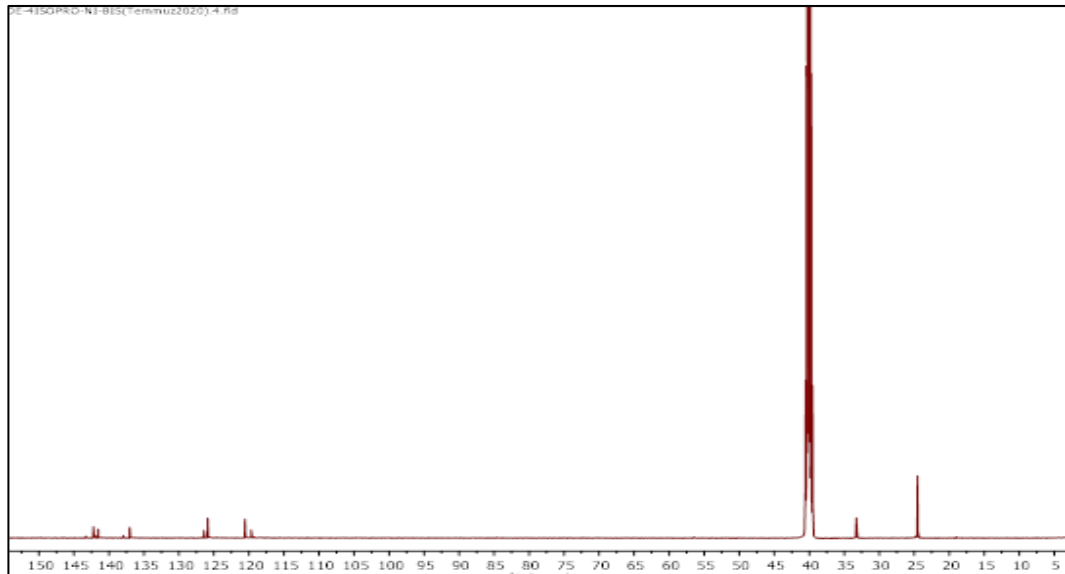
Şekil 4.82: **7b** Bileşiğine ait kütle spektrumu.

MS (MALDI-TOF) (DIT): m/z : Analizi yapılan ligandın $[M]^+$ moleküler iyon piki 765.041 'de gözlenmiş olması önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.83: **7b** Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 8.71 ppm(NH piki), 6.90 ppm(aromatik CH), 6.48 ppm(aromatik CH), 2.76 ppm(alifatik CH) ve 1.14 ppm(alifatik CH) pikleri yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.84: **7b** Bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); δ ppm: 142.22 ppm(C=N), 141.65(aromatik CH), 137.04 ppm(aromatik CH), 125.87 ppm(aromatik CH), 120.56 ppm(aromatik CH), 33.28(alifatik CH), 24.51 ppm(alifatik CH) pikleri yapıyı desteklemektedir.

4.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında 3 numaralı ligand ve bu ligandın Pt(II) kompleksinin (3a) kanser hücrelerine etkilerinin tanımlanması için iyi farklılaşmış HUH-7 ve az farklılaşmış SNU182 hepatosellüler karsinoma hücre hatları kullanılmıştır. HUH-7 hücre hattı DMEM, SNU182 hücre hattı ise RPMI1640 %10 FBS ve %1 Penisilin – Streptomisin (Gibco) içeren besiyerlerinde, %5 CO₂ içeren ortamda kültüre edilmiştir.

Diğer 4a, 5a, 6a ve 7a numaralı Pt(II)komplekslerinin anti-kanser etkinlikleri ise meme kanserine karşı etkilerinin tanımlanması için MCF10-A(epitel meme hücresi), MCF-7(kanserli meme hücresi) ve MDA-MB-231(kanserli meme hücresi) hücre hatları kullanılmıştır. MCF-7 ve MDA-MB-23 hücre hatları %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM besiyerinde kültüre edilmiştir. MCF10-A %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin, 10 µg/mL insülin, 0.5 µg/mL hidrokortizon, 20 ng/mL EGF, içeren DMEM/F12 besiyerinde kültüre edilmiştir.

4.3.1. 3 ve 3a Bileşiğinin Hücre Proliferasyon Çalışmaları

Hücre proliferasyon analizleri GTU Merkez araştırma laboratuvarında bulunan gerçek zamanlı hücre çoğalmasının takip edilebildiği xCELLigence RTCA DP Analyzer (ACEA Biosciences, USA) sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Sentezlenen N,N'-bis(anilino)glioksim (3) ve bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II) (3a) komplekslerinin HUH-7 ve SNU182 hücrelerine doz ve zaman bağımlı etkisinin test edilmesi amacıyla kuyulara 1x10⁴ hücre ekildi. Hücrelerin ekiminden 24 saat sonra 0, 5, 10 ve 20µM konsantrasyonda 3 ve 3a uygulandı ve 48 saat süre ile hücre proliferasyonu üzerine etkisi takip edilmiştir.

4.3.1.1. 3 ve 3a Bileşiminin Apoptoz Analizi

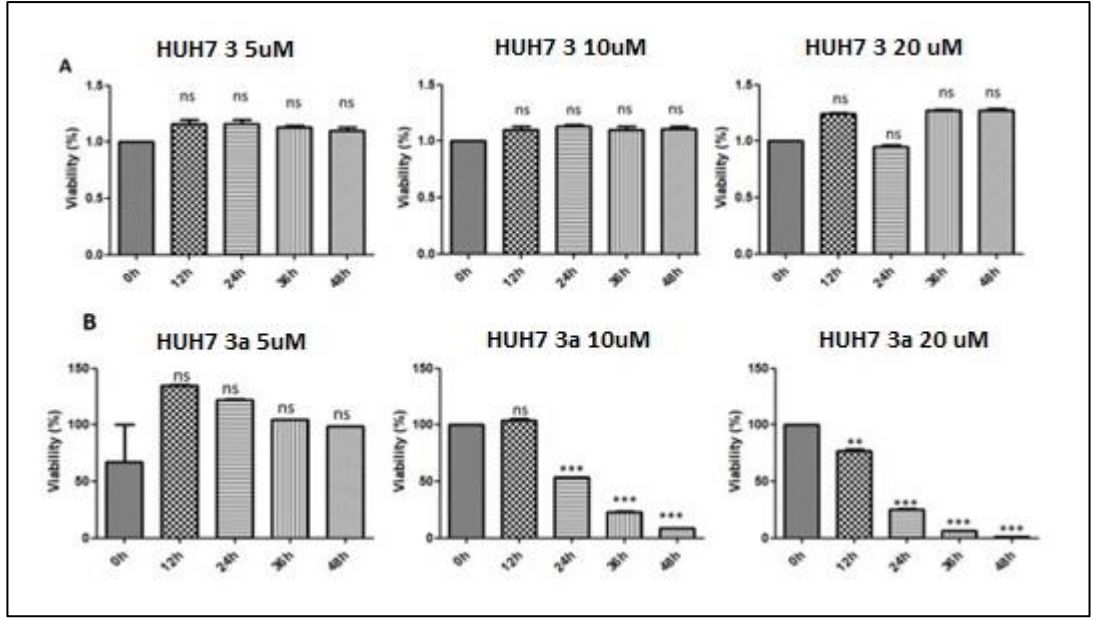
Sentezlenen **3** ve **3a** platin kompleksinin farklı dozlarda uygulandığı SNU182 ve HUH-7 hücre hatlarında apoptoz analizi FITC AnnexinV Apoptosis Detection Kit I (BD Pharmingen, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Hücreler 60 mm hücre kültür kaplarına ekildi ve 24 saat sonra hücrelere kontrol (sadece besiyeri) ve 10 μ M **3** ve **3a** kompleksi uygulandı. 24 saat madde ile hücreler muamele edilmesini takiben hücreler tripsin ile kaldırıldı ve 1200 rpm 5 dakika santrifüj edildi. Hücre pelletine 100 μ L bağlanma tamponu (10 mM HEPES/NaOH, pH 7.4; 140 mM NaCl; 2.5 mM CaCl_2) eklendi ve 5 μ L Annexin V ve 5 μ L 7AAD eklendi. 15 dk karanlıkta oda sıcaklığında inkübasyon sonrasında apoptotik hücre analizi BD Accuri C6 FACS cihazında gerçekleştirilmiştir.

4.3.1.2. 3 ve 3a Bileşiminin İstatistik Analizler

Elde edilen sonuçların istatistik analizleri Two-way ANOVA istatistik programı ile gerçekleştirildi.

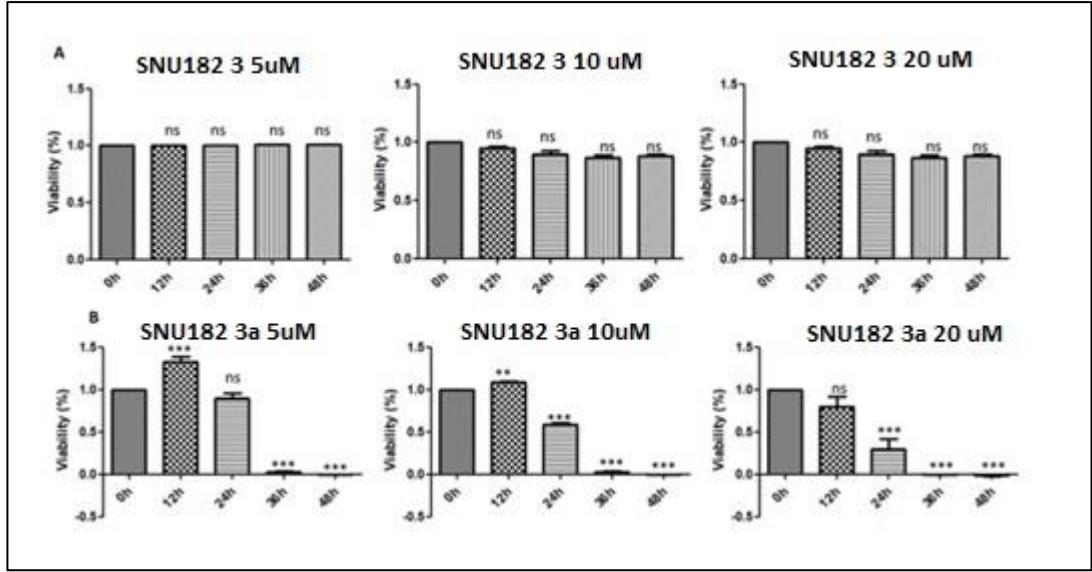
4.3.1.3. 3 ligandı ve 3a platin kompleksinin farklı doz ve zaman aralıklarında HUH-7 ve SNU182 hücre hatlarındaki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi

SNU182 ve HUH-7 hücreleri 24 saat herhangi bir madde ile muamele edilmemiş ve hücrelerin yapışarak log fazına girmeleri 24 saat takip edilmiştir. 24 saat sonrasında hücreler 0 (Kontrol), 5 μ M, 10 μ M ve 20 μ M **3** ligandı ve **3a** platin kompleksi ile muamele edilmiş ve 48 saat süre ile hücreler üzerine olan etkileri belirlenmiştir. HUH-7 hücrelerinin **3** ile 48 saat inkübe edilmesi sırasında gerçekleştirilen 12, 24, 36 ve 48. saat analizlerinde hücrelere herhangi bir toksik etkisi saptanmamıştır(Şekil 4.85A). Bununla birlikte aynı hücrelerin **3a** kompleksi ile muamelesi sonrasında 24. saatten itibaren 10 ve 20 μ M konsantrasyonun hücrelerin canlılığını anlamlı olarak baskıladığı belirlenmiştir (Şekil 4.85B).



Şekil 4.85: **(A)** HUH-7 hücrelerinin canlılığı üzerine **3** maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. **(B)** HUH-7 hücrelerinin canlılığı üzerine **3a** maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. ns; anlamlı farklılık yok, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

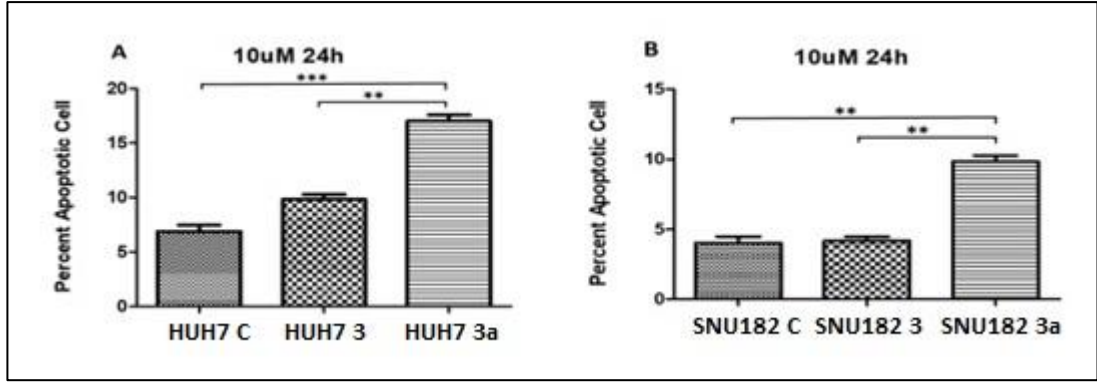
Sentezlenen maddelerin hücre canlılığı üzerine olan etkileri az farklılaşmış karaciğer kanseri modeli olan SNU182 hücre hattında da test edilmiştir. Analizin sonucunda HUH-7 hücrelerinde tespit edilen sonuçlar ile benzer olarak **3** maddesinin SNU182 hücrelerine toksik etkisi saptanmamıştır (Şekil 4.86A). **3a** kompleksi bu hücre hattında da 24. saatten itibaren anlamlı olarak hücrelerin canlılığını baskılamıştır (Şekil 4.86B).



Şekil 4.86: **(A)** SNU182 hücrelerinin canlılığı üzerine **3** maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. **(B)** SNU182 hücrelerinin canlılığı üzerine **3a** maddesinin etkisinin zamana bağlı grafiksel gösterimi. ns; anlamlı farklılık yok, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

4.3.1.4. 3 Ligandı ve 3a Kompleksinin Hücre Ölümü Üzerine Etkilerinin Analizi

Sentezlenen maddelerin karaciğer kanseri hücre hatları üzerindeki toksik etkisinin doza ve zaman bağlı olarak analizi sonrasında $10 \mu\text{M}$ konsantrasyonda 24 saatten başlayarak **3a** maddesi ile muamelesinin her iki hücre hattı için anlamlı olarak hücre büyümesini baskıladığını tespit edilmiştir. Bu etkinin hücre ölümü için geçerliliğini test etmek amacıyla hücre ölüm analizini flow cytometry analizi ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda sitotoksikite deney sonuçları ile uyumlu olarak 24 saat **3** muamelesinin hücre ölümü üzerine anlamlı etkisinin bulunmamasına karşın **3a** kompleksi ile muamele edilen HUH-7 ve SNU182 hücrelerinde ölü hücre sayısının hem kontrol hücrelerine hem de **3** uygulanan hücrelere oranla anlamlı olarak arttığını tespit edilmiştir (Şekil 4.87).



Şekil 4.87: HUH-7 hücrelerinin **3** ligandı ve **3a** kompleksi ile muamelesi sonrasında ölü hücrelerin yüzdesel gösterimi. B. SNU182 hücrelerinde **3** ligandı ve **3a** kompleksi muamelesinin apoptotik hücre sayısı üzerine etkisinin grafiksel gösterimi. C; madde uygulanmayan kontrol grubu, ** p<0.001, ***p<0.0001

4.3.2. Sentezlenen Diğer Platin Komplekslerinin (4a, 5a, 6a ve 7a) Proliferasyon Çalışmaları

4.3.2.1. Hücre Kültürü

Çalışmamızda sentezlenen maddelerin meme hücrelerine etkilerinin tanımlanması için MCF10-A (epitel meme hücresi), MCF-7(kanserli meme hücresi) ve MDA-MB-231(kanserli meme hücresi) hücre hatları kullanılmıştır. MCF-7 ve MDA-MB-23 hücre hatları %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM besiyerinde kültüre edilmiştir. MCF10-A %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin, 10 µg/mL insülin, 0.5 µg/mL hidrokortizon, 20 ng/mL EGF, içeren DMEM/F12 besiyerinde kültüre edilmiştir.

4.3.2.2. Hücre Proliferasyon Analizi

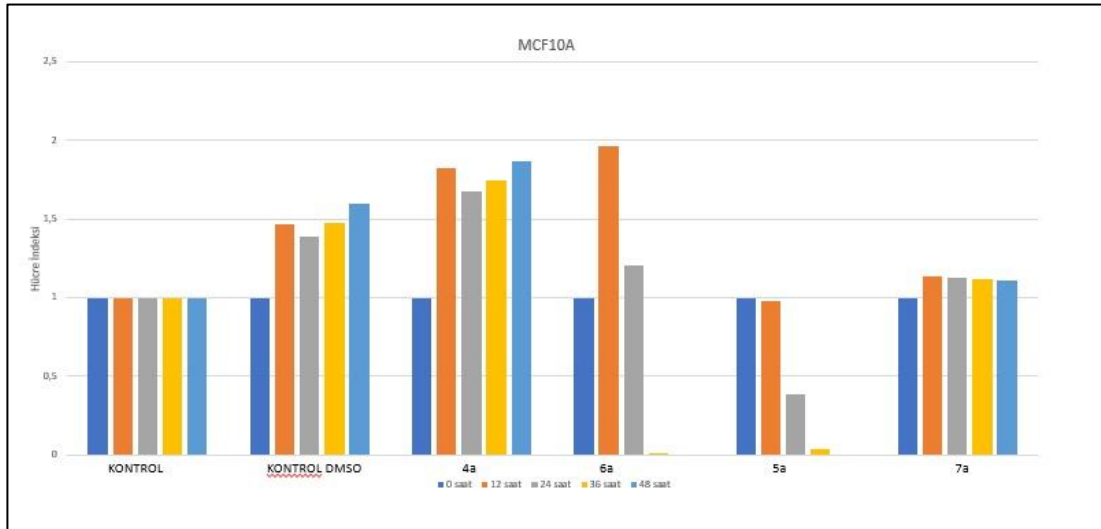
Hücre proliferasyon analizleri gerçek zamanlı hücre çoğalmasının takip edilebildiği xCELLigence RTCA DP Analyzer (ACEA Biosciences, USA) sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen **4a** (bis[N,N'-bis(naftilamino)glioksimato]platin(II)), **6a** (bis[N,N'-bis(p-floroanilino) glioksimato] platin(II)), **5a** (bis[N,N'-bis(3-trifloroanilino)glioksimato]platin(II)) ve **7a** (bis[N,N'-bis(p-izopropilanilino)glioksimato]platin(II)) komplekslerinin MCF10A, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde 50µM konsantrasyonda ve zamana bağımlı etkisinin test

edilmesi amacıyla kuyulara hücreler ekilmiştir. Hücrelerin ekiminden 24 saat sonra 50µM konsantrasyonda **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** uygulanarak ve 12, 24, 36 ve 48 saat süre ile bu bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerine etkileri takip edilmiştir.

4.3.2.3. 4a, 5a, 6a ve 7a Pt(II) Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

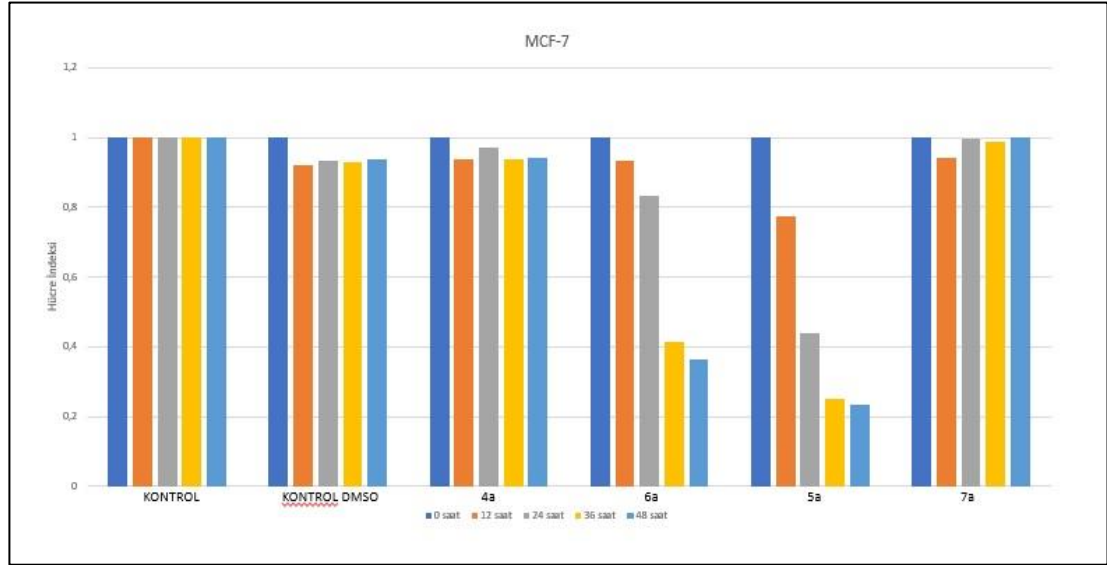
MCF10-A, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri 24 saat herhangi bir madde ile muamele edilmemiş ve hücrelerin yapışarak log fazına girmeleri 24 saat takip edilmiştir. 24 saat sonrasında hücreler 50 µM konsantrasyonda **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** kodlu platin kompleksleri ile muamele edilmiş ve 12, 24, 36 ve 48 saat aralıkları ile hücreler üzerine olan etkileri belirlenmiştir.

MCF10-A meme epitel hücresinin **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** kodlu platin kompleksleri ile 48 saat inkübe edilmesi sırasında gerçekleştirilen 12, 24, 36 ve 48. saat analizlerinde hücrelere herhangi bir toksik etkisi saptanmamıştır. **4a**'nın hücre indeksi yaklaşık 1.5-2 arasında, **7a**'nın hücre indeksi ise 1 olarak gözlenmiştir. **5a** ve **6a** ile 36 saat inkübe edilmesi sonucunda hücrelerin canlılığını anlamlı olarak baskıladığı belirlenmiştir (Şekil 4.88).



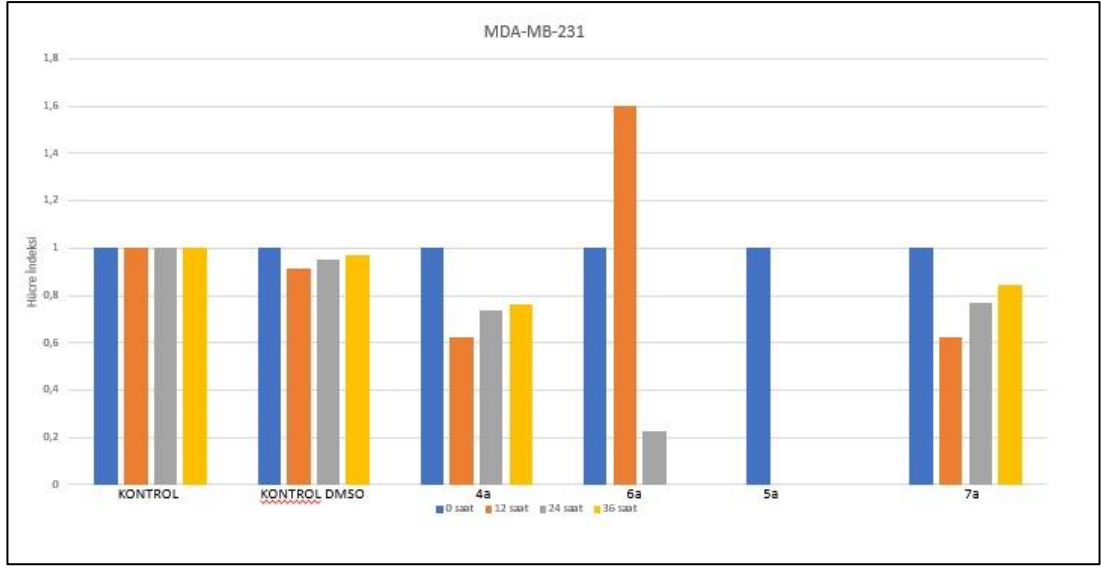
Şekil 4.88: **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** kodlu platin kompleksleri (50µM) ile muamele edilen MCF10-A meme kanseri epitel hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi. Kontrol: Sadece besiyeri, Kontrol DMSO: 1/1000 oranında DMSO içeren besiyeri.

Aynı şekilde MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücresi **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** kodlu Pt(II) kompleksleri ile 48 saat inkübe edilmesi sırasında gerçekleştirilen 12, 24, 36 ve 48. saat analizlerinde hücelere herhangi bir toksik etkisi saptanmamıştır (Şekil 6.7 ve Şekil 6.8). MCF-7 kanser hücreleri için **4a** ve **7a** için hücre indeksi yaklaşık 1 olduğu görülmektedir. **6a** 48 saat sonrasında hücre indeksi 0.4, **5a**'nın ise 0.2'dir (Şekil 6.5).



Şekil 4.89: **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** platin kompleksleri (50µM) ile muamele edilen MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi. Kontrol: Sadece besiyeri, Kontrol DMSO: 1/1000 oranında DMSO içeren besiyeri.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücreleri için en etkin olan platin kompleksleri **6a** ve **5a**'dır. **4a** ve **7a** kodlu maddeler için hücre indeksi yaklaşık 0.9'dur. **6a**'un 24 saat sonrasında, **5a**'ın ise 12 saat sonrasında hücreyi anlamlı bir şekilde baskıladığı gözlenmiştir (Şekil 6.6).



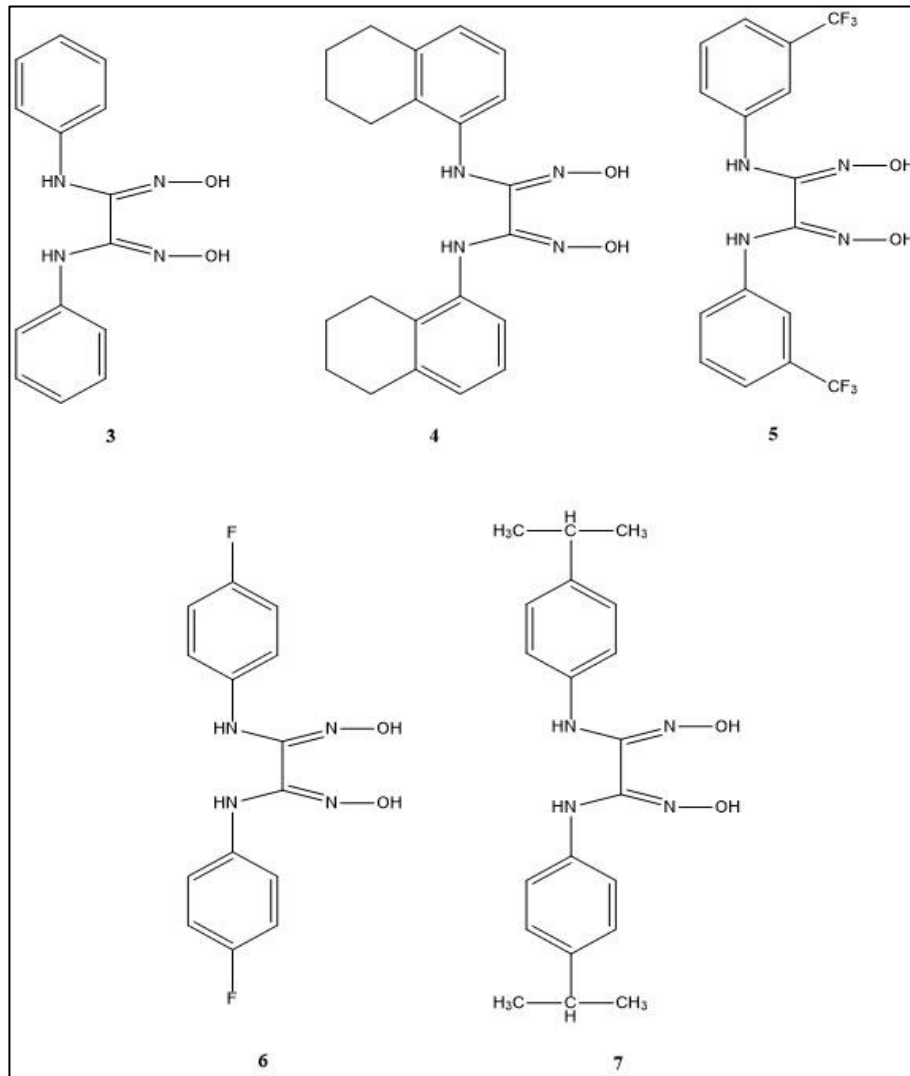
Şekil 4.90: **4a**, **5a**, **6a** ve **7a** kodlu platin kompleksleri (50µM) ile muamele edilen MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerinin zaman bağımlı hücre indeksi değerlerinin gösterimi. Kontrol: Sadece besiyeri, Kontrol DMSO: 1/1000 oranında DMSO içeren besiyeri.

MCF10-A, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri üzerinde en büyük etkinin 50 µM konsantrasyonda yapılan ön denemeler sonucunda **6a** ve **5a** komplekslerinde görüldüğü belirlenmiştir. Bu da oksim komplekslerinin yapısında F atomlarının olmasının meme kanseri hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkiyi arttırdığını göstermektedir.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

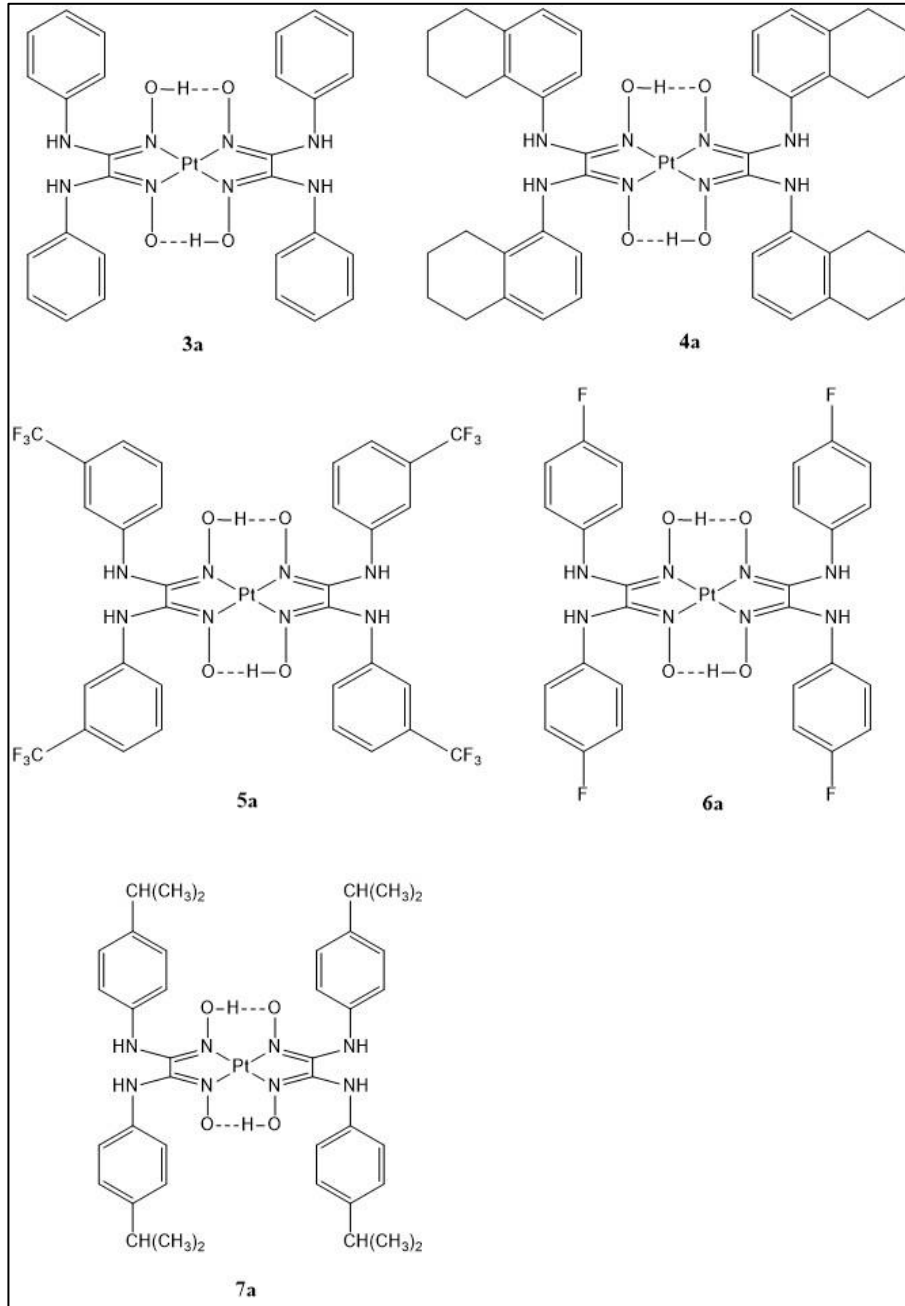
5.1. Sentezler

Tez kapsamında, öncelikle literatürde bulunan ve yapıları aydınlatılmış glioksim (1) ve DCGO (2) başlangıç maddeleri sentezlenmiştir. Ardından bilinen N,N'-bis(anilino)glioksim (3), N,N'-bis(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamino) glioksim (4) ligandları literatürde verilen yöntemlere göre sentezlenmiştir. Ayrıca yeni N,N'-bis(3-aminobenzotrifloro)glioksim (5), N,N'-bis(4-floroanilino)glioksim (6), N,N'-bis(4-isopropilanilino)glioksim (7) ligandları aynı yöntemlerle sentezlenmiştir (Şekil 5.1).

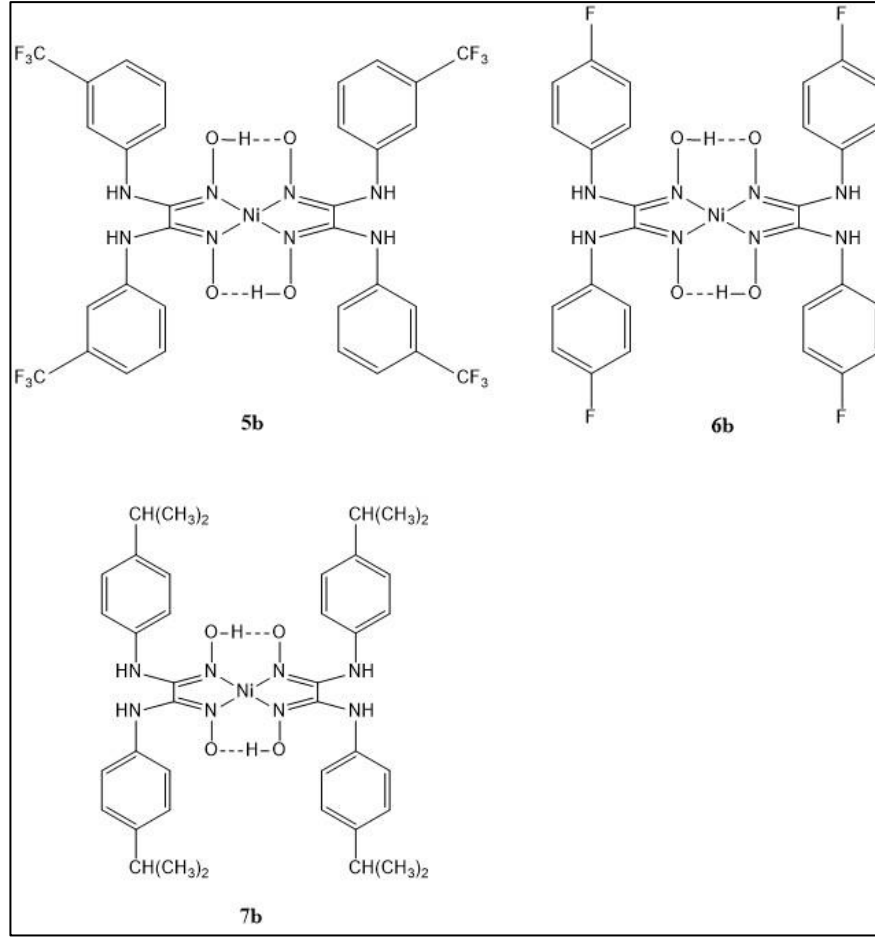


Şekil 5.1: Tez kapsamına sentezlenen *vic*-dioksim bileşikleri.

Daha sonraki aşamada ise, tezin asıl amacı olan çeşitli kanser hücrelerini inhibe edici özelliğe sahip olabilecek Pt(II)(oksim) komplekslerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. **3,4, 5, 6 ve 7** nolu ligandlar ile PtCl₂ tuzu kullanılarak kare düzlem yapıya sahip yeni Pt(II) kompleksleri (**3a-7a**) elde edilmiştir (Şekil 5.2). Ayrıca **5,6 ve 7** oksim türevleri kullanılarak yeni Ni(II) kompleksleri elde edilmiştir (**5b-7b**) (Şekil 5.3). Tez kapsamında sentezlenen tüm maddelerin yapıları FT-IR, NMR, MALDI-TOF ve LC-MS/MS cihazları yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 5.2: Tez kapsamına sentezlenen Pt(II) kompleksleri (**3a-7a**)



Şekil 5.3: Tez kapsamına sentezlenen Ni(II) kompleksleri (**5b-7b**).

PtCl₂ ve K₂PtCl₄ tuzları **3** ligandı ile *cis*-platin benzeri mono yapıda kompleks çalışmaları yapılmış ancak istenilen kompleks elde edilememiştir. Ayrıca daha önce **3** ligandının NiCl₂.6H₂O tuzu ile sentezlenmiş Ni(II) tris yapısına benzer Pt(II) tris komplekslerinin sentez çalışmaları da yapılmış ancak tris kompleksler elde edilememiştir. Bu sentezlerde Pt(II) komplekslerinin oluştuğu belirlenmiştir. Ni²⁺ ve Pt²⁺ iyonlarının elektron dizilimleri aynı d⁸ yapısında olmasına rağmen, Pt²⁺ iyonlarının Ni²⁺ iyonlarına göre çapının büyük olmasının tris komplekslerin oluşumu yerine kare düzlem yapıda bis komplekslerinin oluşumunu tercih ettiği düşünülmektedir.

Pt (II) komplekslerinden bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II) (**3a**) ve bis[N,N'-bis(*p*-floroanilino)glioksimato]platin(II) (**6a**) çözücü olarak DMSO kullanılarak oda sıcaklığında bekletilerek kristallendirilmiş ve elde edilen tek kristallerin yapıları X-ışınları analiz yöntemiyle de aydınlatılmıştır.

5.2. Biyolojik Aktivite İncelemeleri

Tezin amacına yönelik olarak elde edilen Pt(II) komplekslerinin çeşitli kanser hücreleri üzerindeki biyolojik etkinlikleri (hücre proliferasyon ve apoptoz analizleri vs.) GTÜ-Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde yapılan incelenmeler ile belirlenmeye çalışılmıştır.

N,N'-bis(anilino)glioksim (**3**) ve bis[N,N'-bis(anilino)glioksimato]platin(II) (**3a**) bileşiklerinin HUH-7 ve az farklılaşmış SNU182 hepatosellüler karsinoma hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelendiğinde Pt(II) oksim kompleksinin oksim türevine göre çok daha etkin olduğu belirlenmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen diğer dört Pt(II)bis-glioksim kompleksleri (**4a-7a**), MCF10-A, MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücreleri ile muamele edilerek bu bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerine etkileri takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlar kıyaslandığında F atomlarının varlığı ve sayısının hücre proliferasyonu üzerindeki etkiyi arttırdığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Chakravorty A., (1974), "Structure chemistry of transition metal complexes of oximes", *Coordination Chemistry*, 13 (1), 1–46.
- [2] Wilkinson G., Gillard R. D., Cleverly Mc., (1987), "Comprehensive coordination chemistry" Pergamon Press, Oxford, 19 (10), 715-738
- [3] Ungnade H. E., Fritz G., Kissinger L. W., (1963), "Structure and physical properties of glyoximes", *Tetrahedron*, 19 (1), 235-248.
- [4] Köroğlu A. M., (2006), "Yan Dalda Oksim Esteri Taşıyan Yeni Metakrilat Monomerleri ve Polimerlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Stirenle Kopolimerizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi.
- [5] Sahyoun T., Arrault A., Schneider R., (2019), "Amidoximes and oximes: synthesis, structure, and their key role as NO donors", *Molecules*, 24 (13), 2470.
- [6] Karakurt A., Dalkara S., (1999), "Oksim ve oksim eterler: I. Sentezleri ve farmakolojik özellikleri", *FABAD Journal of Pharmaceutical Science, Scientific Reviews*, 24, 143-156.
- [7] Balsamo A., Broccali G., Lapucci A., Macchia B., Macchia F., Orlandini E., Rossello A., (1988), "Synthesis and antimicrobial properties of substituted p-aminooxypropionyl penicillins and cephalosporins", *Journal of Medicinal Chemistry*, 32 (6), 1398-401.
- [8] Dimmock J. R., Sidhu K. K., Chen M., Li J., Quail J. W., Allen T. M., Kao G. Y., (1994), "Synthesis and cytotoxic evaluation of some cyclic arylidene ketones and related oximes, oxime esters and analogs", *Journal of Pharmaceutical Science*, 83 (6), 852-859.
- [9] Kazancı U., (2018), "Yeni Bir Dioksim Ligandı ile Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- [10] Villani F. J., Tavares R. F., Ellis C. A., (1969), "Oximino ethers: Dialkylaminoalkyl derivatives", *Journal of Pharmaceutical Science*, 58 (1), 138-141.
- [11] Benkli K., Gündoğdu Karaburun N., Karaburun A.  ., Demirayak  ., Kiraz N., Uçucu  ., (2003), "Synthesis and antifungal activities of some aryl (3-MethylBenzofuran-2-yl) ketoximes", *Archives of Pharmacal Research*, 26 (3), 202-206.

- [12]Küçükdumlu A., (2010), “Bazı Oksim ve Schiff Bazları ile Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- [13]Yılmaz S., (2011), “vic-Dioksim Türevi Metal Kompleks Sentezleri ve Karbon Nanotüp Üzerinde Metalik Depozisyon İşleminde Kullanılabilirliklerinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi.
- [14]Roca López D., Darù A., Tejero T., Merino P., (2016), “Oxime–Nitrone Tautomerism. Evidence of nitrone tautomer participation in oxime nucleophilic addition reactions”, RSC Advances, 6 (26), 22161–22173
- [15]Hajipour A. R., Mallakpour S. E., Imanzadeh G., (1999), “A rapid and convenient synthesis of oximes in dry media under microwave irradiation”, Journal of Chemical Research, 13 (3), 228–229.
- [16]March J., (1977) “Advanced Organic Chemistry”, New York, Mc Graw-Hill Book Company, Sixth Edition, ISBN 13: 978-0-471-72091-1
- [17]Lynn E. V., (1919), “A new reaction of paraffin hydrocarbons”, Journal of the American Chemical Society, 41 (3), Page: 368-370
- [18]Porcheddu A., Giacomelli G., (2010), “Synthesis of Oximes and Hydroxamic Acids”, Patai’s Chemistry of Functional Groups 9, John Wiley & Sons, Ltd., ISBN: 9780470512616.
- [19]Witek S., Czekanski T., Kaczmar A., (1990), “On the reaction of chloroglyoximes with aryl isocyanates”, Journal für Praktische Chemie, 332 (6), 731-736.
- [20]Suzuki K., Watanabe T., Murahashi S., (2013), “Oxidation of primary amines to oximes with molecular oxygen using 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl and WO₃/Al₂O₃ as catalysts”, Journal of Organic Chemistry, 78 (6), 2301–2310.
- [21]Smith P. A. S., Benjamin W. A., (1966), “The chemistry of open-chain organic nitrogen compounds”, Angewandte Chemie, 79 (6), 29-68.
- [22]Abele E., Lukevics E., (2000), “Recent advances in the chemistry of oximes”, Organic Preparations and Procedures International, 32 (3), 235-264.
- [23]Freeman, J. P., (1979), “Less known reactions of oximes”, Chemical Reviews, 93 (4).
- [24]Musluoğlu E., (1996), “Yeni Tip Dallanmış vic-Dioksim ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi”, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- [25]Dede B., Korkmaz H., (2014), “Oksim grubu içeren dinükleer Fe(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, katalaz ve katekolaz Enzim aktivitelerinin incelenmesi”, SDU Journal of Science, 9 (1), 163-175.

- [26]Harikrishna A. S., Kumar K. K., Elias G., (2017), "Oxime esters as potential pharmacological agents", *International Journal of Pharmaceutical, A Review*, 7 (2), 128-137.
- [27]Gümüş G. ve Ahsen V., (2000), "Synthesis and mesomorphism of [N,N'-bis(3',4'-didode cyloxyphenyl)diaminoglyoxime] complexes with nickel and palladium", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 348 (1), 167-178.
- [28]Koraiem A., El-Aal R. A., Salaheldin N., (2006), "The use of N-bridgehead heterocyclic indolizinium ylide in the synthesis of aza-cyanine dyes", *Dyes and Pigments*, 68 (2-3), 235-242.
- [29]Karakurt A., Dalkara S., (1999), "Oksim ve oksim Eterler: II. Kimyasal ve spektral özellikleri", *FABAD Journal of Pharmaceutical Science*, 24, 157-169.
- [30]Yılmaz S., (2011), "vic-Dioksim Türevi Metal Kompleks Sentezleri ve Karbon Nanotüp Üzerinde Metalik Depozisyon İşleminde Kullanılabilirliklerin Araştırılması", Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi.
- [31]Yuksel F., Gürek A., Ahsen V., Durmuş M., Gürol İ., Jeanneau E., Luneau D., (2008), "New insight in coordination of vic-dioximes: Bis- and tris(E,E-dioximato)Ni(II) complexes" *Inorganica Chimica Acta*, 361 (8), 2225-2235.
- [32]Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M. M., Panda D., Ghosh P., (2007), "Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes", *Journal of American Chemical Society*, 129 (48), 15042-15053.
- [33]Amico D., Colalillo M., Via L. D., Acqua M. D., García-Argáez A. N., Hyeraci M., Labella L., Marchetti F., Samaritani S., (2018), "Synthesis and reactivity of cytotoxic platinum(II) complexes of bidentate oximes: a step towards the functionalization of bioactive complexes", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018 (14), 1589-1594.
- [34]Simpson P. V., Desai N. M., Casari I., Massi M. & Falasca M., (2019), "Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin", *Future Medicinal Chemistry, A Review*, 11 (2), 119-135.
- [35]Eddings D., Barnes C., Gerasimchuk N., Durham P., Domasevich K., (2004), "First bivalent palladium and platinum cyanoximates: synthesis, characterization, and biological activity", *Inorganic Chemistry*, 43 (13), 3894-3909.
- [36]Quiroga A. G., Cubo L., Blas E., Aller P., Navarro-Ranninger C., (2007), "Trans platinum complexes design: one novel water soluble oxime derivative that contains aliphatic amines in trans configuration", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101 (1), 104-110.

- [37] Hambley T. W., Ling E. C., O'Mara S., Mark J. McKeage & Pamela J. Russell, (2000), "Increased targeting of adenine-rich sequences by (2-amino-2-methyl-3-butanone oxime)dichloroplatinum(II) and Investigations into Its Low Cytotoxicity", *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 5 (6), 675-681.
- [38] Domianello S. Y., Legin A. A., Jakupec M. A., Arion V. B., Kukushkin N. V., Galanski M., and Keppler B. K., (2011), "Synthesis, characterization, and cytotoxic activity of novel potentially pH-sensitive nonclassical platinum(II) complexes featuring 1,3-dihydroxyacetone oxime ligands", *Inorganic Chemistry*, 50 (21), 10673-10681.
- [39] Zorbas-Seifried S., Kukushin N. V., Keppler B. K., (2007), "Reversion of structure-activity relationships of antitumor platinum complexes by acetoxime but not hydroxylamine ligands", *Molecular Pharmacology*, 71 (1), 357-365.
- [40] Samy F., Shebl M., (2020), "Synthesis, spectroscopic, biological, and theoretical studies of new complexes from (E)-3-(2-(5, 6- diphenyl-1,2,4- triazin-3-yl)hydrazono)butan-2- one oxime", *Applied Organometallic Chemistry*, 34 (4), 5502.
- [41] Görgülü G., Dede B., (2019), "Synthesis, characterization, theoretical calculations and biochemical evaluation of a novel oxime ligand with complexes", *Journal of Molecular Liquids*, 284, 473-491.
- [42] Al-Zaidi B. H., İsmail A. H., Nabil A., Khamis W. M., (2018), "Preparation, characterization and biological activity of new tridentate imine-oxime ligand (H₂L) and its metal complexes", *Asian Journal of Chemistry*, 30 (5), 1157-1164.
- [43] Gerasimchuk N., (2019), "Chemistry and applications of cyanoximes and their metal complexes", *Dalton Transactions*, 48 (23), 7985-8013.
- [44] Kasare M. S., Dhavan P., Jadhav B., (2019), "In-vitro antibacterial activity of Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes incorporating new azoazomethine ligand possessing excellent antioxidant, anti-inflammatory activity and protective effect of free radicals against plasmid DNA", *Synthetic Communications*, 49 (23), 1-13.
- [45] Kurtoğlu M., İspir E., Kurtoğlu N., Toroğlu S., Serin S., (2005), "New soluble coordination chain polymers of nickel(II) and copper(II) ions and their biological activity", *Transition Metal Chemistry*, 30, 765-770.
- [46] Babahan İ., Emirdağ Öztürk S., Poyrazoğlu Çoban E., (2014), "Spectroscopic and biological studies of new mononuclear metal complexes of a bidentate NN and NO hydrazone-oxime ligand derived from egonol", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 141, 300-306.
- [47] Wang X., Jin S., Zhang C., Li L., Chen S., Shu Q., (2015), "Preparation, crystal structure and properties of a new crystal form of diammonium 5,5'-bistetrazole-1,1'-diolate", *Chinese Journal of Chemistry*, 33 (11), 1229 – 1234.

- [48] Peet P. L. V., Connell T. U., Gunawan C., White J. M., Donnelly P. S., Williams S. J., (2013), "A click chemistry approach to 5,5'-disubstituted-3,3'-bisisoxazoles from dichloroglyoxime and alkynes: luminescent organometallic iridium and rhenium bisisoxazole complexes", *Journal of Organic Chemistry*, 78 (14), 7298-7304.

ÖZGEÇMİŞ

Özge Eroğlu Gülümsek 1992 yılında İstanbul, Şişli’ de doğdu. Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde 2016 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2016 yılında Hadımköy’de üretim tesisleri bulunan Abdi İbrahim İlaç A.Ş. ’de Kalite Kontrol Departmanı’nda “Kalite Kontrol Analisti” olarak çalıştı. Ardından 2018 yılında Kağıthane’ de bulunan “Çevre Gıda ve Endüstriyel Analiz Laboratuvarları” nda “Analist” olarak çalıştı. 2018-2020 yılları arasında Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini tamamlamıştır.