

**OKSİJEN KÖPRÜLÜ İKİ ÇEKİRDEKLİ Mn(II) ANTRANİLİK ASİT VE 4-FLORO
BENZOİK ASİT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KATALAZ VE DNA BAĞLANMA
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Esra SU

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı
Temmuz 2015

**Bu tez çalışması TÜBİTAK (113Z303) ve Anadolu Üniversitesi BAP
(1406F390) tarafından desteklenmiştir.**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Esra Su'nun "Oksijen Köprülü İki Çekirdekli Mn(II) Antranilik asit ve 4-Floro benzoik asit Komplekslerinin Sentezi, Katalaz ve DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması" başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 06.07.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Prof. Dr. İbrahim KANI
Üye	: Doç. Dr. Filiz YILMAZ
Üye	: Doç. Dr. Erdal EREN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

OKSİJEN KÖPRÜLÜ İKİ ÇEKİRDEKLİ Mn(II) ANTRANİLİK ASİT VE 4-FLORO BENZOİK ASİT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KATALAZ VE DNA BAĞLANMA AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Esra SU

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İbrahim KANI

2015, 85 sayfa

Reaktif oksijen bileşiklerinden birisi olan hidrojen peroksidin, su ve oksijene bozunumunu sağlayan enzim katalaz enzimidir ve katalaz enzimi yapısı gereği çift çekirdekli oksijen köprülü mangan komplekslerine benzemektedir. Bu nedenle katalaz benzeri bileşiklerin sentezlenmesine karşı ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Bu sistemlerde kompleksin yapısının metal enzim aktivitesini etkilediği bilinmektedir. Çalışmada, karışık ligandlı ve literatürde metal kompleksleri az olan katalaz enzimi benzeri iki çekirdekli mangan kompleksleri ($[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1), $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) ve $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3)) sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Katalaz enzimi benzeri bu yapıların hidrojen peroksit bozunmasına karşı etkinliği farklı çözücü, sıcaklık ve baz ortamlarında çalışılarak optimum koşullar tespit edildi. Peroksit bozunma tepkimesinin kinetik çalışmaları yapılarak hız denkliği $v = 47,8[\text{H}_2\text{O}_2]^{0,7}[\text{katalizör}]^{1,9}$ olarak belirlendi.

DNA ile metal komplekslerinin etkileşimi kimya, moleküler biyoloji ve tıp alanında disiplinler arası bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu alana duyulan ilgi 1964'te cis-platin $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ 'in hücre bölünmesini durdurma, kanser tedavisindeki kullanımı ve metal-esaslı ilaçların geliştirilmesi ile hızla artmıştır. Geleneksel platin bazlı moleküllerin kullanılabilirliği, küçük hücreli moleküller tarafından inaktivasyona uğraması ve hücre dışına atılması nedeniyle sınırlıdır. Bu sınırlamalar daha etkin, daha az toksik ve özel olarak hedefli DNA-bağlanma ilaçlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada, sentezlenen komplekslerin DNA bağlanma aktiviteleri değişen DNA ve kompleks derişimi ile incelendi. Metal-DNA bağlanma aktivitesinin incelenmesinde elektronik absorpsiyon titrasyonu ve floresans sönmüleme yöntemi kullanıldı. Ölçümler sonucunda komplekslerin DNA bağlanma afinitesinin $3>1>2$ olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: DNA, katalaz, kompleks, kemoterapik, mangan, toksik

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS OF OXYGEN BRIDGED BINUCLEAR Mn(II) WITH ANTHRANILIC ACID AND 4-FLUOROBENZOIC ACID COMPLEXES: CATALASE AND DNA BINDING AVTIVITY

Esra SU

Anadolu University
Graduate School of Sciences
Chemistry Program

Supervisor: Prof. Dr. İbrahim KANI

2015, 85 pages

The enzyme that work for cleavage of hydrogen peroxide which is one of the reactif oxygen specieses to water and molecular oxygen is catalase and it is similar to oxygen bridged dinuclear manganese complexes regarding to its structure. For this reason, the synthesis of structures as catalase enzyme has an increasing interest. In this systems, it is known that the structures of the complex affect activity of manganese. In this thesis, dinuclear manganese complexes with mixed ligands ($[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (**1**), $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$ (**2**) and $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (**3**)) which are similar to catalase enzyme were synthesized and characterized. The reaction conditions were optimized in variable mediums like solvent, temperature and base for activity of cleavage of hydrogen peroxide (catalase activity) of this structures. Reaction rate equation for disproportionation of peroxide was determined as $v = 47,8[\text{H}_2\text{O}_2]^{0,7}[\text{catalyst}]^{1,9}$ by kinetic studies.

Interaction between metal complexes and DNA has is a multidiscipliner research topic in chemistry, molecular biology and medicine. Interest in this field have increased fastly since utilizing of cis-platin $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ for inhibition of cell division and chemotherapy, development in metal mediated drugs. Utilizing of traditional platin mediated molecules is limited to inhibition by little cellular molecules and throwed out of cell. These limitations require to develop more affective, less side effects and special targeted DNA-binding drugs. In this study, the DNA binding activity of synthesized complexes were investigated in different DNA and complex concentrations. Electronic absorption titration and floresance quenching methods were used to investigate the activity of metal-DNA binding. Conclusion of measurements, DNA binding affinity of complexes was found as $3 > 1 > 2$.

Key Words: DNA, catalase, complex, chemotherapeutic, manganese, toxic

TEŞEKKÜR

“Oksijen Köprülü İki Çekirdekli Mn(II) Antranilik asit ve 4-Floro benzoik asit Komplekslerinin Sentezi, Katalaz ve DNA Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması” adlı bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde, Prof. Dr. İbrahim KANI danışmanlığında yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının yapılması aşamasında bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. İbrahim KANI’ye çok teşekkür ederim.

Tezimin değerlendirilmesinde jüri üyesi olarak yer alan Sayın Doç. Dr. Filiz YILMAZ ve Sayın Doç. Dr. Erdal Eren’e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılmasında proje desteği sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumuna ve Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri’ne teşekkür ederim.

Tez çalışmam esnasında olanaklarından yararlanmamı sağlayan Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı’na ve Kimya Bölümü Başkanlığı’na, gerekli analizlerin yapılmasını sağlayan AÜBİBAM’a ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu süreçte yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım çalışma arkadaşlarım Sayın Yalçın KILIÇ, Serkan BOLAT, Emre AKDOĞAN, Tuğçe GÜNAY ve Özlem ATLIER’e teşekkür ederim.

Son olarak yaşamımın her anında bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Esra SU

Temmuz 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Organometalik Kimya	1
1.2. Koordinasyon Kimyası.....	1
1.3. Katalaz.....	2
1.4. DNA Metal Bağlanması	5
1.4.1. Kovlent bağlanma.....	9
1.4.2. Kovalent olmayan bağlanma	11
1.4.3. Metal kompleksi-DNA bağlanması görüntüleme teknikleri	13
1.5. Literatür Özeti	14
2. MATERYAL VE YÖNTEM	24
2.1. Materyal.....	24
2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler	24
2.1.2. Kullanılan cihazlar.....	24
2.2. Yöntem	25
2.2.1. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin sentezi	25
2.2.2. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin sentezi	25
2.2.3. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin sentezi ..	26
2.2.4. Katalaz tipi aktivitenin izlenmesi	27

3. BULGULAR VE TARTIŞMA	28
3.1. Karakterizasyon.....	28
3.1.1. Kristalografik çalışmalar	28
3.1.2. Komplekslerin UV-Vis ölçümleri	40
3.1.3. Komplekslerin FT-IR ölçümleri.....	44
3.2. Katalaz Tipi Aktivite Çalışmaları.....	46
3.2.1. Çözücü etkisi	46
3.2.2. Baz ilavesi etkisi.....	53
3.2.3. Sıcaklık etkisi	58
3.2.4. Kompleks 3 ile yapılan kinetik çalışmalar	60
3.2.5. Katalitik döngü deneyleri	68
3.3. DNA-Metal Bağlanma Çalışmaları	69
3.3.1. Elektronik absorpsiyon titrasyonu	69
3.3.2. Floresans spektroskopik çalışmalar	73
4. SONUÇ	78
KAYNAKLAR	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

1.1. Reaktif oksijen türlerinin SOD ve CAT enzimleri ile ortamdan uzaklaştırılması.....	3
1.2. Mangan süperoksitdismutaz enziminin metal bağlanma bölgesi	3
1.3. Lactobacillus plantarum katalaz enziminin metal bağlanma bölgesi	3
1.4. Mangan katalaz enziminin H ₂ O ₂ bozunma katalitik döngüsü	4
1.5. DNA'nın yapısı.....	5
1.6. Majör ve minör oluk	6
1.7. Hücre ölümü	7
1.8. Platin temelli yaygın antikanser ilaçları	8
1.9. DNA zincirine cis-platinin bağlanma bölgesi.....	9
1.10. Nükleotidlerle yakınlaşabilen ajanların reaktif bölgeleri	10
1.11. Non-kovalent bağlanma türleri: (A) interkalasyon (B) DNA-minör oluk bağlanma.....	11
1.12. [(ac)Mn(bbml) ₂ Mn(ac)]·(BF ₄) ₂ ·3,5H ₂ O kompleksinin molekül yapısı.....	14
1.13. Çok halkalı bakır (II) komplekslerinin kimyasal yapıları.....	15
1.14. [MnL(NO ₃)(H ₂ O) ₃]NO ₃ ·CH ₃ OH (1) kompleksinin molekül yapısı.....	16
1.15. a) [LMn(O) ₃ MnL](PF ₆) ₂ (1) ve b) [LMnIV(OMe) ₃](PF ₆) (2) komplekslerinin kimyasal yapıları.....	16
1.16. Mn ₄ (II/II/II/IV)(O)(pko) ₄ (2,4,5-T) ₄ kompleksinin molekül yapısı	17
1.17. {[MnCl(bpma)] ₂ -[Mn(μ-Cl) ₄ (H ₂ O) ₂]}·CH ₃ CN (1) kompleksinin molekül yapısı.....	18
1.18. [N,N'-bis(salisiliden)-1,3-propandiaminato]nikel(II) NiL kompleksinin kimyasal formülü.....	18
1.19. a) [Zn(dm4bt)Br ₂] (1) ve b) [Zn(dm4bt)I ₂] (2) kompleksinin molekül yapısı.....	19
1.20. Tetרבakır(II) komplekslerinin sentez mekanizması	20
1.21. MnPD'lerin çoklu antioksidatif aktiviteleri.....	21
1.22. [Mn(IDB) ₂](pic) ₂ (1) kompleksinin molekül yapısı.....	22
1.23. [Ag ₂ (IDB) ₂](pic) ₂ (2) kompleksinin molekül yapısı.....	22
1.24. Katyonik μ-oxo demir corrole dimer (1b) ve mangan corrole monomer	

(2b) yapıları	23
1.25. $[\text{Mn}(\text{Etobb})_2]-(\text{pic})_2 \cdot 2\text{DMF}$ (1) kompleksinin molekül yapısı	23
1.26. $\text{Mn}(\text{Etobb})\text{Cl}_2$ (2) kompleksinin molekül yapısı	23
2.1. Kompleks 1 ve 2 'nin sentez şeması.....	26
2.2. Kompleks 3 'ün sentez şeması.....	27
3.1. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin yapısı ((i) 2-x, 2-y, 1-z).....	30
3.2. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin birim hücre yapısı (a eksenini).....	31
3.3. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin $\text{Mn} \cdots \text{Mn}$ uzunluğu (Å).....	32
3.4. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri ile oluşan 1D supramoleküler yapısı	32
3.5. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin 2D tabakalı yapısı	33
3.6. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin 3D polimerik yapısı	33
3.7. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin yapısı ((i) $\frac{1}{2}$ -x, $\frac{1}{2}$ -y, 1-z)	34
3.8. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin birim hücre yapısı (b eksenini).....	35
3.9. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin $\text{Mn} \cdots \text{Mn}$ uzunluğu (Å).....	36
3.10. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin 3D yapısı ...	36
3.11. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin yapısı ((i) 2-x, y, 1/2-z).....	37
3.12. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin birim hücre yapısı (c eksenini)	38
3.13. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin $\text{Mn} \cdots \text{Mn}$ uzunluğu	39
3.14. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin 2D tabakalı yapısı.....	39

3.15. Kompleks 1'e ait UV-Vis spektrumu	41
3.16. Kompleks 2'ye ait UV-Vis spektrumu	42
3.17. Kompleks 3'e ait UV-Vis spektrumu	43
3.18. Kompleks 1'e ait IR spektrumu	44
3.19. Kompleks 2'ye ait IR spektrumu	45
3.20. Kompleks 3'e ait IR spektrumu	46
3.21. Kompleks 1 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi	47
3.22. Kompleks 2 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi	48
3.23. Kompleks 3 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi	49
3.24. Aseton içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi	50
3.25. Asetonitril içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi	50
3.26. Metanol içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi	51
3.27. Saf su içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi	52
3.28. Tris-HCl tamponu içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi	52
3.29. Kompleks 1 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	54
3.30. Kompleks 1 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	54
3.31. Kompleks 2 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	55
3.32. Kompleks 2 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	56
3.33. Kompleks 3 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	57
3.34. Kompleks 3 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi	57
3.35. Kompleks 3 bileşiğinin katalaz aktivitesine sıcaklık etkisi	58
3.36. Kompleks 3 bileşiğine ait katalaz aktivite hız sabitinin sıcaklıkla değişimi	59
3.37. Kompleks 3 için katalaz tipi aktiviteye sabit katalizör derişiminde farklı substrat/katalizör oranlarının etkisi	60
3.38. Kompleks 3 için katalaz tipi aktiviteye sabit substrat derişiminde farklı substrat/katalizör oranlarının etkisi	61

3.39. Kompleks 3 için sabit [katalizör]'de substrat derişiminin reaksiyon hızına etkisi.....	62
3.40. Kompleks 3 için substrat derişimine bağlı reaksiyon hızı.....	62
3.41. Kompleks 3 için sabit [H ₂ O ₂]'de katalizör derişiminin reaksiyon hızına etkisi.....	63
3.42. Kompleks 3 için katalizör derişimine bağlı reaksiyon hızı	63
3.43. Kompleks 3 bileşine ait sıfıncı derece katalaz aktivite hız grafiği.....	64
3.44. Kompleks 3 bileşine ait birinci derece katalaz aktivite hız grafiği.....	65
3.45. Kompleks 3 bileşine ait ikinci derece katalaz aktivite hız grafiği.....	65
3.46. Sabit substrat derişiminde sıfıncı dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmalarını.....	66
3.47. Sabit substrat derişiminde birinci dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmalarını.....	66
3.48. Sabit substrat derişiminde ikinci dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmalarını.....	67
3.49. Değişen [substrat] ve [katalizör]'e bağlı katalaz aktivite reaksiyon hız denklemini çalışmalarını.....	68
3.50. Kompleks 3 'ün ilk üç döngüde katalaz tipi aktivitesi	69
3.51. Kompleks 1 'in DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu.....	70
3.52. Kompleks 2 'nin DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu.....	70
3.53. Kompleks 3 'ün DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu.....	71
3.54. Kompleks 1 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi	72
3.55. Kompleks 2 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi	72
3.56. Kompleks 3 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi	73
3.57. EB-DNA'nın kompleks 1 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi varlığındaki emisyon spektrumu.....	74
3.58. EB-DNA'nın kompleks 2 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi varlığındaki emisyon spektrumu.....	75
3.59. EB-DNA'nın kompleks 3 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi	

varlığındaki emisyon spektrumu.....	75
3.60. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks 1 ilavesi ile floresans sönümlene eğrisi	76
3.61. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks 2 ilavesi ile floresans sönümlene eğrisi	77
3.62. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks 3 ilavesi ile floresans sönümlene eğrisi	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

3.1. Kompleks 1-3'ün kristal verileri.....	28
3.1. Kompleks 1-3'ün kristal verileri(Devam)	29
3.2. Kompleks 1'in seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°)	31
3.3. Kompleks 2'nin seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°)	35
3.4. Kompleks 3'ün seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°).....	38
3.5. Kompleks 1 ve ligandlara ait maksimum absorbans değerleri ve derişimleri.....	41
3.6. Kompleks 2 ve ligandlara ait maksimum absorbans değerleri ve derişimleri.....	42
3.7. Kompleks 3 ve ligandlara ait maksimum absorbans değerleri ve derişimleri.....	43
3.8. Kompleks 1 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler.....	47
3.9. Kompleks 2 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler.....	48
3.10. Kompleks 3 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler.....	49
3.11. Kompleks 1 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler	53
3.12. Kompleks 2 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler	55
3.13. Kompleks 3 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler	56
3.14. Kompleks 3'ün H ₂ O ₂ bozunum reaksiyonuna ait termodinamik veriler	59
3.15. Değişen [substrat] ve [katalizör]'e bağlı katalaz aktivite reaksiyon hız denklemleri çalışmalarına ait veriler.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

phen	: 1,10-fenantrolin
bipy	: 2,2-bipiridin
TON	: Çevrim sayısı
TOF	: Çevrim frekansı
SOD	: Süperoksitdismutaz
CAT	: Katalaz
MeOH	: Metanol
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
dk.	: Dakika
sa	: Saat
K	: Kelvin
CT-DNA	: Calf thymus DNA
EB	: Etidyum bromür

1. GİRİŞ

1.1. Organometalik Kimya

Organometalik kimya hem metal ve hem de organik gruplar içeren ve en az bir metal-karbon bağına sahip bileşiklerin kimyasıdır. Organik ve anorganik kimya dallarının bileşimi şeklinde ifade edilebilir.

Organometalik kimya çalışmaları Louis Claude Cadet de Gassicourt'un 1760 yılında kobalt tuzu bazlı mürekkepleri araştırması ile başlamasına rağmen bilinen ilk organometalik bileşik William Cristopher Zeise tarafından 1827 yılında keşfedilen *Zeise tuzu* $K[PtCl_3(C_2H_4)]$ 'dur. Organometalik kimya çalışmaları 1912 yılında Victor Grignard ve Paul Sabatier'in *Grignard bileşikleri* ile Nobel ödülü almasıyla hız kazanmıştır.

Fakat organometalik kimyada asıl gelişmeler X-ışınları yapı analizleri ve yeni spektroskopik tekniklerin kullanılması ile başlamıştır. Buna paralel olarak yeni maddelerin sentezlenmesi için çalışılmıştır. $K[PtCl_3(C_2H_4)]$ kompleksinde etilenin metale nasıl bağlandığı da ancak 1950'lerde gerçekleştirilen X-ışınları yapı analizinden sonra anlaşılmıştır.

Organometalik kimya oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu bileşiklerin homojen katalizde kullanımı (karbon monoksit ve alken türevi polimerlerin katalitik prosesi ve çoğu sentetik aldehitin hidroformilasyon aracılığı ile üretimi) yaygındır [1].

1.2. Koordinasyon Kimyası

Koordinasyon bileşikleri ya da kompleksler, merkezde yer alan bir metal atomu ve bu merkeze elektron çifti sağlayan ligandlardan (atom, iyon veya molekül) oluşan yapılardır. Bu kompleksler nötral ya da yüklü olabilmektedirler. Yüklü olmaları halinde karşıt bir iyon ile kararlı hale gelirler. Metal-ligand bağları tipik Lewis asit-baz etkileşimleri gibi düşünülmektedir. Ligandlar elektron çifti sunan (Lewis bazı) türler olarak davranırken, metal atomu elektron alıcısı (Lewis

asidi) olarak davranır. Metal ligand arasındaki bağ moleküler arası etkileşimlerden daha güçlü olmasına rağmen kovalent ve iyonik bağlardan daha zayıftır.

Koordinasyon kimyası modern kimyanın başlangıcı olarak görülmektedir ve bilinen ilk kompleks *Prusya mavisini* gibi boyalardır. Koordinasyon kimyası alanındaki ilk Nobel ödülü ise 1913'de Alfred Werner'e verilmiştir. Werner, koordinasyon bileşiklerini üzerine yaptığı çalışmalarla Werner kuramını geliştirerek, koordinasyon bileşiklerinin yapılarını ve iyonlaşmalarını açıklamıştır.

Koordinasyon bileşiklerinin temel kullanım alanı organik madde üretiminde homojen kataliz olmasına rağmen son yıllarda katalize ek olarak; gaz depolama, lüminesans, manyetik materyal ve gaz ayırımı gibi uygulama alanlarından dolayı bu bileşiklere duyulan ilgi büyük artış göstermiştir [2].

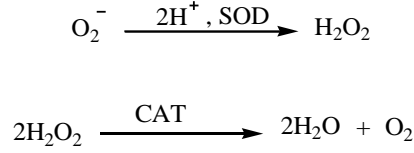
1.3. Katalaz

Katalizör, kimyasal bir tepkimeyi aktivasyon enerjisini düşürerek hızlandıran fakat tepkime sonunda tüketilmeden kalan maddedir. Katalizörler doğada, endüstride ve daha birçok alanda kullanılmaktadırlar [3].

Katalitik süreçte tüketilmediği için, substrata göre çok az miktarda katalizöre ihtiyaç vardır. Katalizörlerin verimini karşılaştırmak için çevrim sayısı (TON) ve çevrim frekansı (TOF) tanımları kullanılır. TON; birim katalizör başına oluşan ürün şeklinde ifade edilirken, TOF; birim zamandaki TON değeri ya da birim zamanda katalizöre bağlı oluşan ürün şeklinde ifade edilebilmektedir.

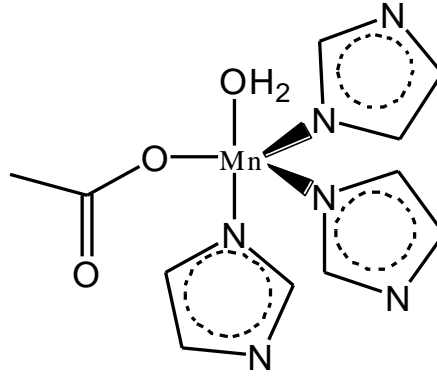
Metabolizmada oksijenli solunum sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (hidroksi radikalleri, hidrojen peroksit ve süperoksit iyonu) DNA ile etkileşime giren reaktif moleküllerdir. Bu reaktif oksijen türlerinin kronik hastalıklar ve yaşlanmayla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu yapıların oluşturacağı hasarın önlenmesi için organizma tarafından kontrol altında tutulması gereklidir. Bu reaktif türler yapısında metal bulunan enzimatik antioksidantlar tarafından kontrol altına alınmaktadır. Örneğin, süperoksitdismütaz (SOD) enzimi süperoksit radikalini (O_2^-), H_2O_2 'ye dönüştürür. Ancak üretilen peroksit de başka bir reaktif

oksijen bileşimidir ve bu yapıda katalaz enzimi (CAT) tarafından su ve oksijene dönüştürülür (Şekil 1.1).

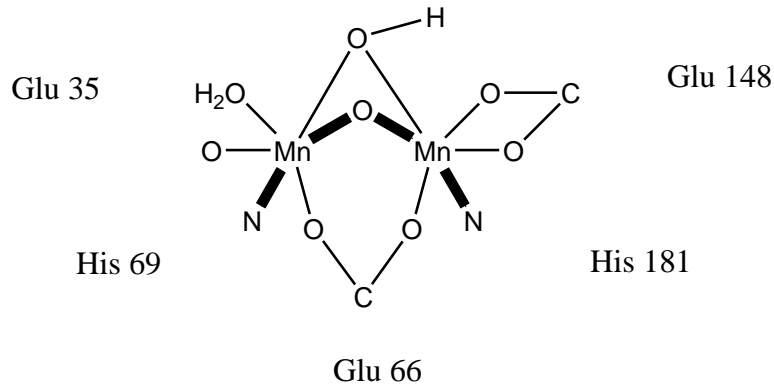


Şekil 1.1. Reaktif oksijen türlerinin SOD ve CAT enzimleri ile ortamdaki uzaklaştırılması

Karboksilat köprülü iki çekirdekli Mn komplekslerine karşı olan ilgi Mn içeren enzimlere karşı potansiyel biyolojik benzerliği nedeniyle son yıllarda giderek artmaktadır (Şekil 1.2-3). Mn komplekslerinin biyolojik sistemlerdeki önemi, onun kimyasal tepkimelerde sahip olduğu farklı oksidasyon seviyelerinden (II, III ve IV) kaynaklanmaktadır.

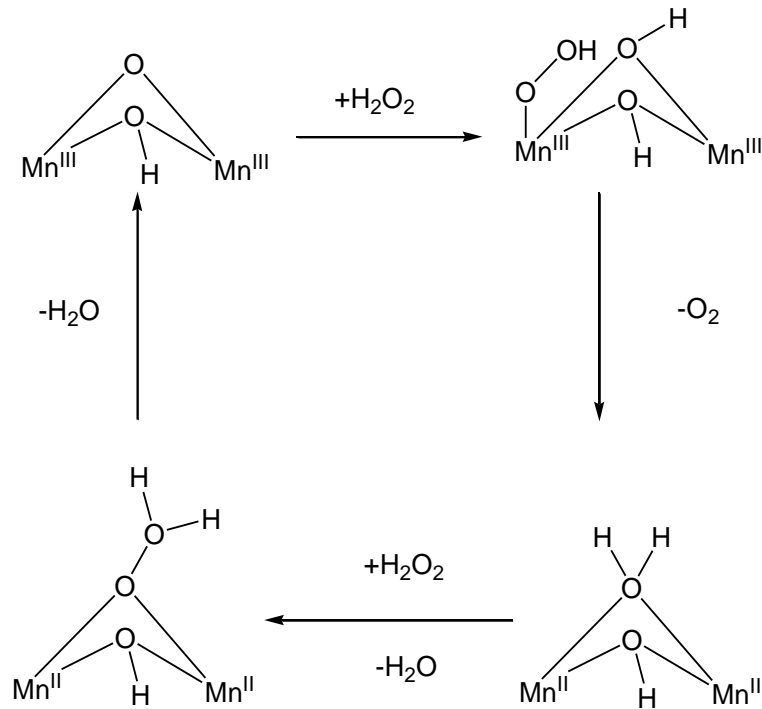


Şekil 1.2. Manganez süperoksitdismutaz enziminin metal bağlanma bölgesi



Şekil 1.3. Lactobacillus plantarum katalaz enziminin metal bağlanma bölgesi

Katalizörler ilaç ve kimya endüstrisi için çok önemlidir. Kimyacıların en büyük amaçlarından birisi enzimler kadar seçiciliği yüksek, aktif merkezlere sahip katalizörler üretmektir. Bu nedenle düşük molekül ağırlıklı Mn-katalaz benzeri kompleksler sentezlenmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada da amacımız, katalaz enzimi benzeri karboksilat köprülü çift çekirdekli mangan komplekslerinin sentezlenmesi ve hidrojen peroksit bozunmasına karşı aktivite çalışmalarını ile bu alana katkı yapabilmektir. Katalaz enzimi ile H_2O_2 bozunma mekanizması için önerilen katalitik döngü Şekil 1.4’de gösterilmiştir [4].



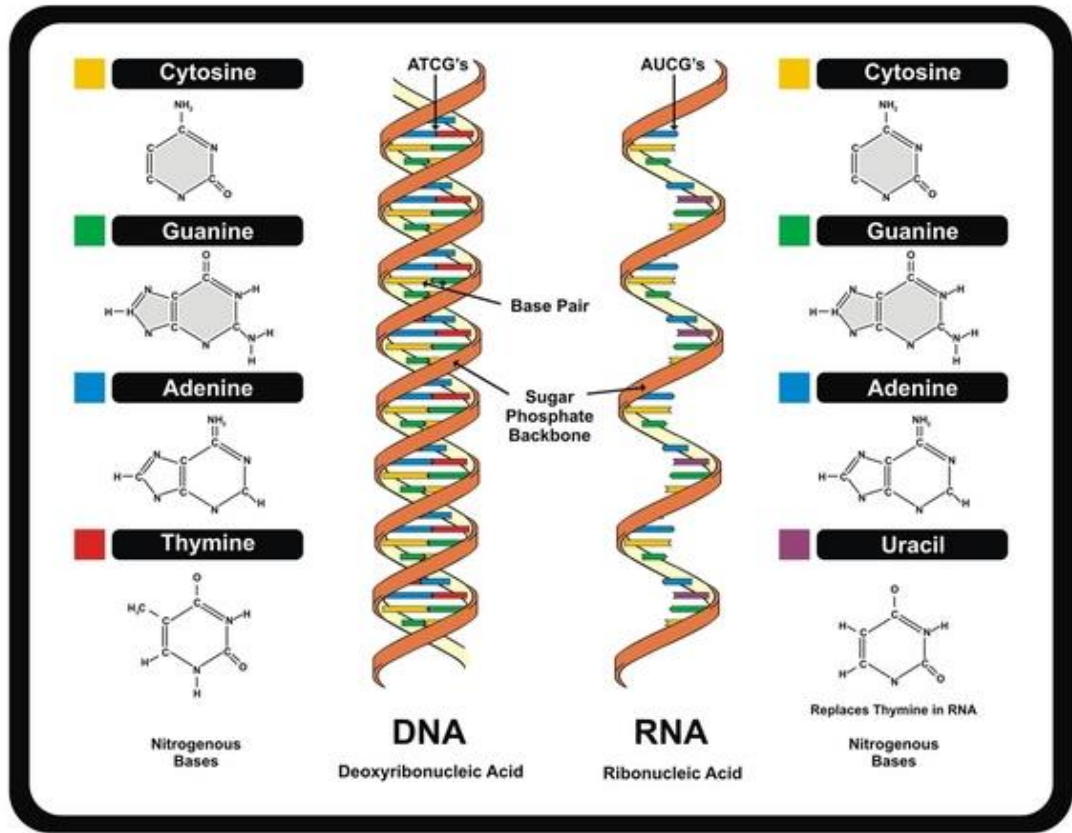
Şekil 1.4. Mangan katalaz enziminin H_2O_2 bozunma katalitik döngüsü

Koordinasyonda azot içeren çok halkalı yapıların katalaz aktivitesini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada da benzer şekilde yardımcı ligand olarak 2,2'-bipiridin (bipy) ve 1,10'-fenantrolin (phen) kullanılacaktır. Azot atomları üzerinden bağlanacak nötral ligandların metale elektron aktarımı, kısmen elektronegatifliği yüksek olan oksijen atomunun metal üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltması etkisini ortadan kaldırarak metalin aktivitesine olumlu katkı yapacağı düşünülmektedir. Bu iki tür ligandın iki çekirdekli mangan

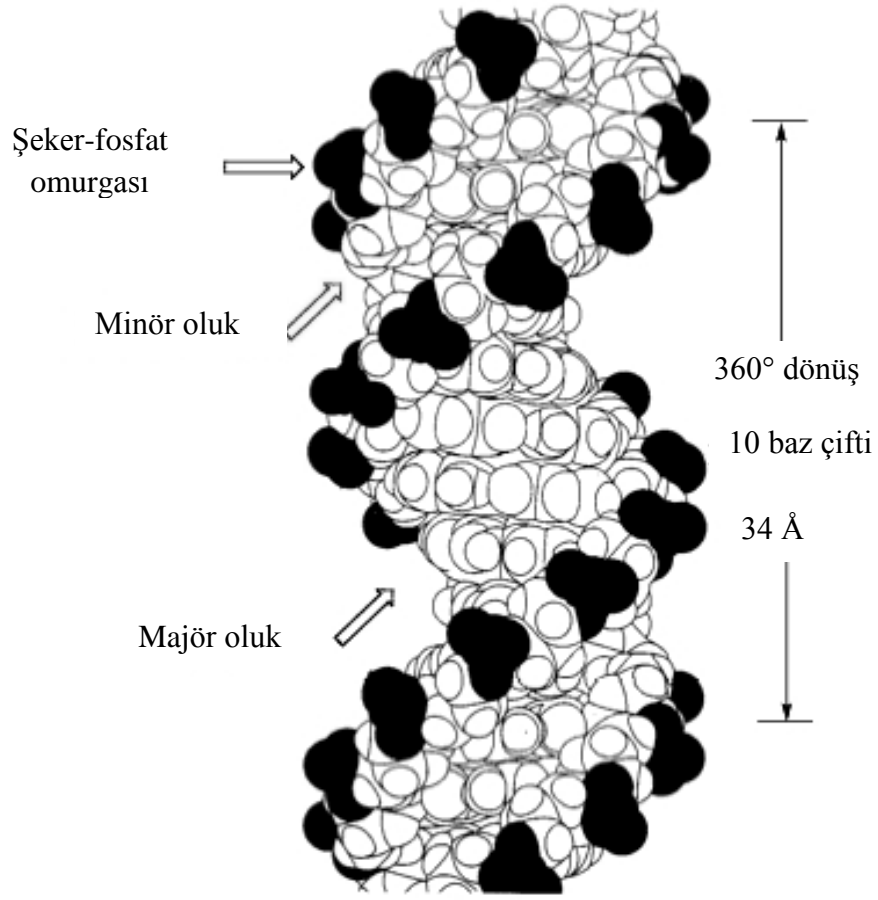
komplekslerinin peroksit bozunmasına karşı etkisi literatürde az çalışılan bir alandır. Bu çalışmayla bu alana katkı yapılacağı düşünülmektedir.

1.4. DNA-Metal Bağlanması

DNA, 4 nükleotidin (adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C)) kombinasyonu ile oluşan her dizinin birlikte bir çift sarmal oluşturmasıyla meydana gelir (Şekil 1.5). İki zincirin birbirine yaklaştığı dar-derin bölge minör oluk olarak adlandırılırken, uzaklaştığı geniş-sığ bölge majör oluk olarak adlandırılır (Şekil 1.6).

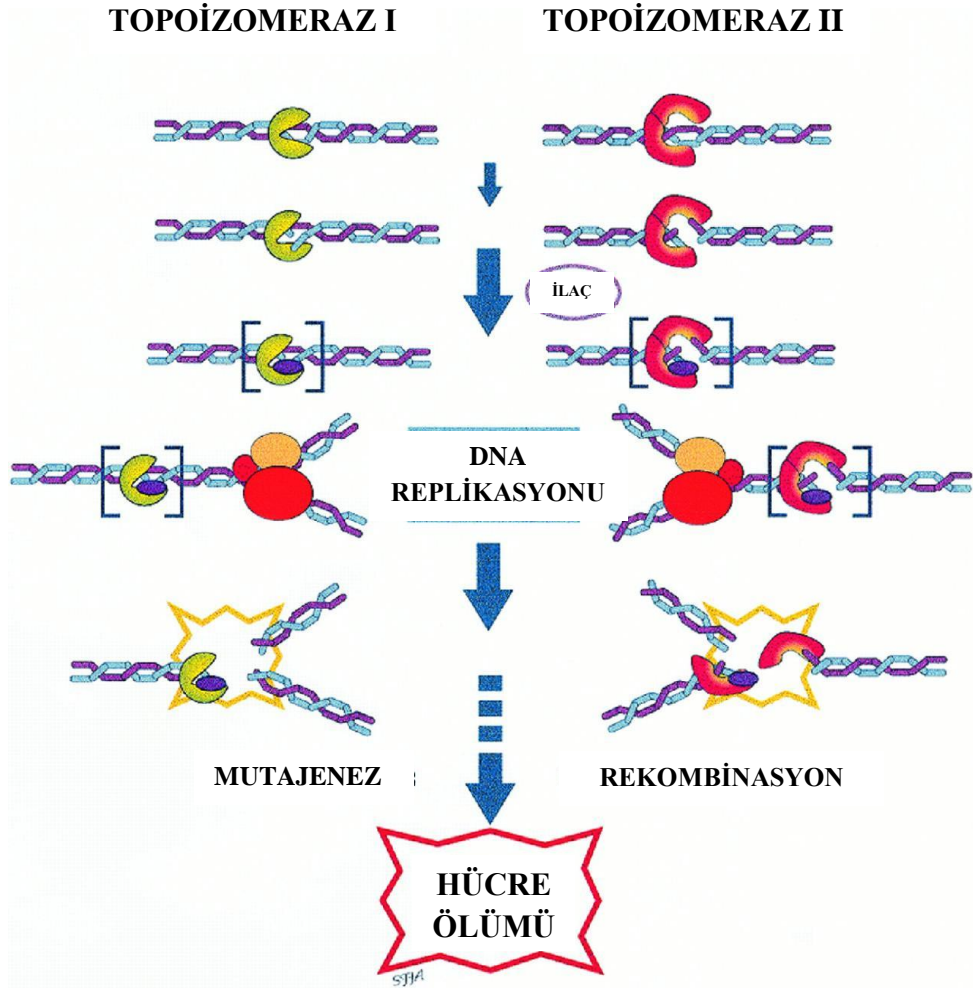


Şekil 1.5. DNA'nın yapısı



Şekil 1.6. Majör ve minör oluk

DNA ile ilaç etkileşim çalışmaları hem etkileşim mekanizmasının anlaşılmasında hem de yeni ilaçların dizaynında ilgi çekici ve önemli bir konudur. Transkripsiyonu ayarlayarak ya da replikasyonu engelleyerek hücre fonksiyonlarını düzenlemek için DNA hedefleme ilgi çekici ve etkilidir. Küçük ligand moleküllerinin ilaç olarak davranması DNA'ya bağlanıp bir hastalığın kontrolü ya da tedavisinde gereken DNA fonksiyonunda yavaşlama veya durdurma gibi aktivite göstermesi ile gerçekleşir [5] (Şekil 1.7). Fakat bu süreç hala tam olarak bilinmemektedir. Bu etkileşimi anlamak kimya, moleküler biyoloji ve tıp alanında ortak bir araştırma konusu olmaktadır.



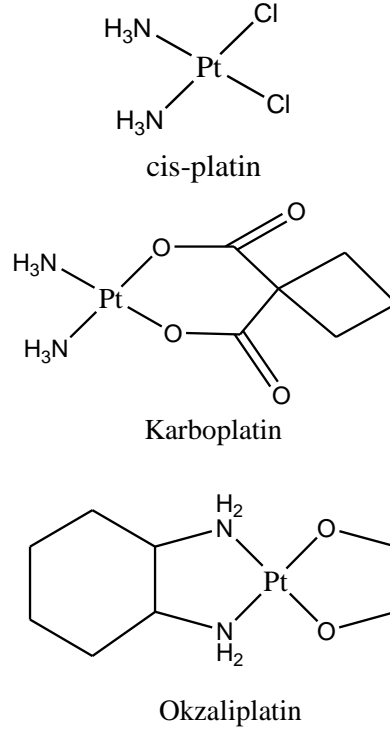
Şekil 1.7. Hücre ölümü

Nükleik asit bazları G, A, T ve C farklı metal iyon afinitesine sahiptir. Fizyolojik pH'da nükleobazlar üzerindeki tercih edilen bağlanma bölgeleri şunlardır: N7 guanin, N1 ve N7 adenin, N3 sitozin ve O4 timin. Nükleotidler için fosfat ve baz bağlanma arasındaki ilişki metal iyonunun türüne bağlıdır. DNA'nın termal bozunma sıcaklığında (T_b) indüklenmiş metal değişimine bağlı olarak Eichhorn ve Shin DNA'nın fosfat omurgasına metal afinite ilişkisinin aşağıdaki sıraya göre olduğunu önermektedir [6]:



En yaygın kullanılan metal-bazlı DNA hedefleyen antitümör ilaç cis-platin'dir. Platin temelli üç antikanser ilacı (cis-platin, karboplatin ve okzaliplatin) (Şekil 1.8) dünya çapında kabul edilmiştir. Küresel pazarda rağbet gören bu

ilaçlar çeşitli kanser türlerinin tedavisinde aktif olmasına rağmen [7], yan etkileri onun potansiyel etkinliğini sınırlamaktadır [8]. Bu nedenle daha etkili ve düşük toksisiteye sahip olan geçiş metal kompleksleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmaktadır.



Şekil 1.8. Platin temelli yaygın antikanser ilaçları

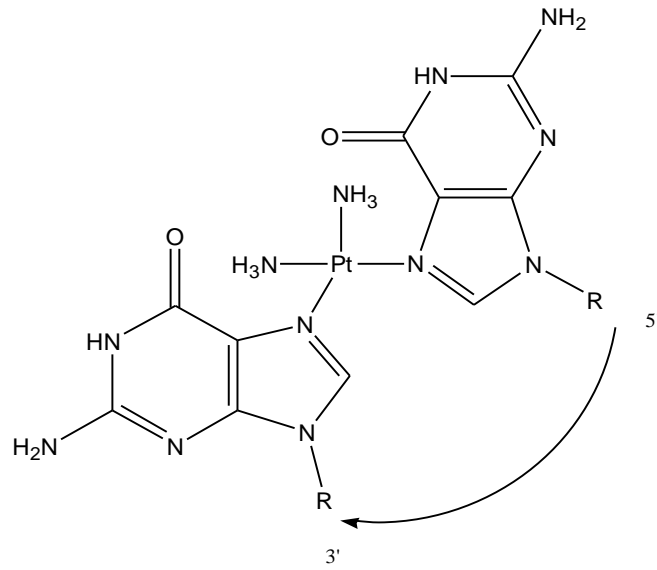
DNA ile antikanser ilaç etkileşiminin üç temel yolu vardır. Bunlardan ilki ilaçların DNA'ya bağlanan proteinlerle etkileşimini kapsayan transkripsiyon faktörleri ve polimerazların kontrolüdür. İkinci yol nükleik asit üçlü sarmal yapıları oluşturmak veya zincir spesifik bağlanma için DNA çift sarmalına RNA bağlanmasıdır. DNA-ilaç etkileşiminin üçüncü ve son yolu DNA çift sarmal yapılarına küçük aromatik ligand moleküllerinin bağlanmasıdır. DNA'ya küçük moleküllerin bağlanması elektrostatik etkileşim, baz çiftleri arasındaki interkalasyon, majör ve minör DNA oluk bağlanma etkileşimleri şeklinde olabilmektedir [9].

Metal DNA etkileşiminde gözlenen bağlanma türlerini genel olarak kovalent ve kovalent olmayan bağlanmalar olarak sınıflandırmak mümkündür.

1.4.1. Kovalent bağlanma

Nükleik asitlerle metal komplekslerinin kovalent bağlanması geri dönüşümsüzdür ve hücre replikasyonunu önleyen türleri yakınlaştırmak için bir yol sunar. Kovalent bağlayıcıların en büyük avantajlarından biri yüksek bağlama gücüdür.

Antikanser ilaç olarak kullanılan cis-platin ünlü bir kovalent bağlayıcıdır ve DNA bazlarındaki azotlar ile kloro gruplarından iç/ara zincir çapraz bağlanma yapar.



Şekil 1.9. DNA zincirine cis-platinin bağlanma bölgesi

Geçiş metal komplekslerine organik interkalatörlerin kovalent olarak eklenmesiyle metalointerkalatörler üretilir ve onların etkili biyolojik aktiviteleri yeni DNA etkileşimlerine yön verir. Metalointerkalatörler DNA'ya hem metal koordinasyonu ile hem de eklenen aromatik ligandın interkalasyonu ile bağlanır. Bu aromatik yan kollar bağlanmanın yeni modunu belirler [10].

Kovalent bağlayıcılar eklenti oluşumundan dolayı sıklıkla alkilleşme ajanları olarak adlandırılır çünkü onlar DNA'ya bir alkil grubu (C_nH_{2n+1}) ekleyerek kanser tedavisinde kullanılır [11].

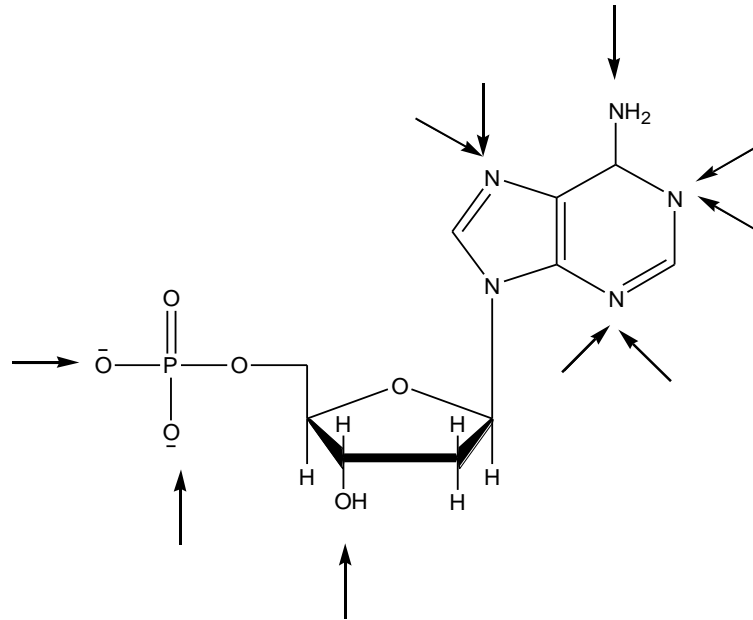
Alkilleme ajanları DNA'da guanin ile reaksiyona girer. Ancak, bazı alkilleme ilaçları çapraz bağları ve diğer pozisyonları alkillemek için güçlerini harcarlar [12]. Bu sırasıyla baz eşleşmesi ve onların doğru kullanımını inhibe

eder ve DNA'nın yanlış kodlanmasına neden olur. Alkilleme ajanları 3 mekanizma üzerinden etkileşebilir.

İlk mekanizmada, bir alkilleme ajanı DNA bazlarına alkil grupları ekleyerek alkilenen bazların yerini almak için üretilen onarım enzimleri ile DNA'nın parçalanmasına yol açar.

Alkilleme ajanlarının DNA hasarına yol açtığı ikinci mekanizmada iki baz iki DNA bağlanma bölgesine sahip olan bir alkilleme ajanı ile birleşir. Çift fonksiyonel alkilleme ajanları tarafından üretilen DNA'nın iki dizisinin çapraz bağlanması replikasyon ve transkripsiyonun inhibisyonu sonrasında hücre ölümünü yöneten ileri DNA ve RNA sentezi için bir şablon olarak DNA'nın kullanımını önler.

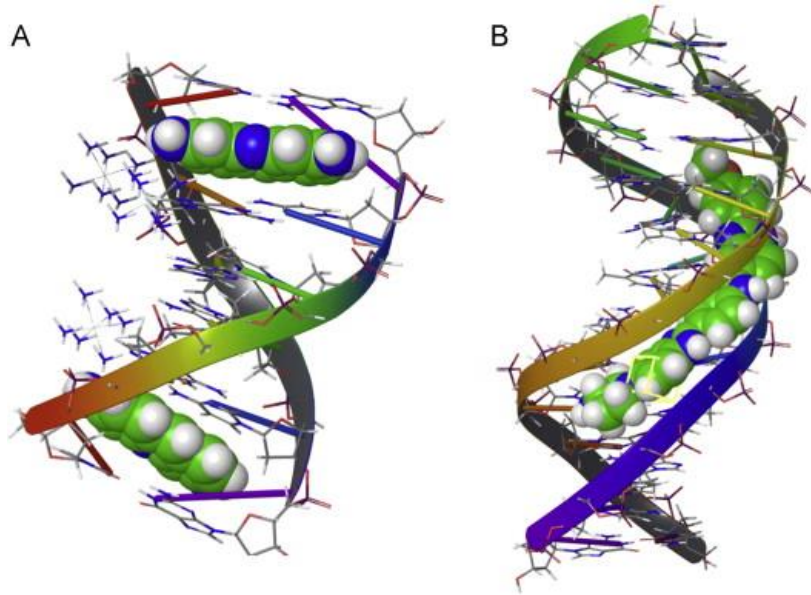
Alkilleme ajanlarının üçüncü aksiyon mekanizması nükleotidlerin yanlış eşleşmesine neden olarak mutasyonlara neden olur. Bu alkilleme ajanları kimyasal etkileşimler ile DNA ile kovalent bağ oluşturur. Bu yanlış eşleşme, dallanma veya kopmayla sonuçlanabilecek DNA'da hatalara neden olur. Bu hatalar DNA sentezinde inhibisyon ve çoğalma olabilir ya da programlı hücre ölümüne (apoptosis) neden olabilir [11].



Şekil 1.10. Nükleotidlerle yaklaşabilen ajanların reaktif bölgeleri

1.4.2. Kovalent olmayan bağlanma

Son zamanlarda antikanser, antiviral, farmasötik ya da antibiyotik olarak kullanılan ilaçların çoğu nükleik asitlerle dönüşümlü etkilerini non-kovalent etkileşimin temel modelleri olan interkalasyon ve oluk bağlanma ile gösterir (Şekil 1.11). Bu nedenle, bu ilaçların oluk bağlayıcı ya da interkalatör olarak davranmalarının çözücü koşulları, iyonik güç, pH ve sıcaklığa bağlı olup olmadığını ayırtetmek önemlidir [13,14].



Şekil 1.11. Non-kovalent bağlanmanın türleri: (A) İnterkalasyon (B) DNA-minör oluk bağlanma

İnterkalasyon (Şekil 1.11 A) iki baz çifti arasındaki π -bölgelerinde çözölmeye yol açarak komşu baz çiftleri arasına ilaç girmesiyle oluşur. Bu süreç, protein-DNA etkileşiminin girişimi ile DNA omurgasında konformasyonel değişikliğe neden olur [15-16]. Sonraki aşamada, transkripsiyon ve replikasyon süreçlerini yavaşlatarak ya da durdurarak, topoizomerazlar, polimerazlar, DNA onarım sistemleri ve transkripsiyon faktörleri gibi DNA ile etkileşen proteinlerin fonksiyonunu ve tanınmasını engelleyebilir [17,18]. Ayrıca interkalatörler çerçeve kayması mutajenleri olarak davranırlar. Pozitif yüklü bileşikler interkalasyonu tercih eder. Çünkü pozitif yük ve omurga fosfat grupları arasındaki elektrostatik çekim, ilaç-DNA etkileşimini kararlı kılar [19]. Tüm interkalatörler genotoksik,

temel, katyonik veya elektrofilik fonksiyonel gruplar olmamalarına rağmen genotoksik aktivite için gereklidirler [20].

DNA oluklarındaki yüksek elektrostatik potansiyel oluk bağlanmanın temelini oluşturur (Şekil 1.11 B) [21]. Küçük hilal biçimli moleküllerin minör oluk üzerinden DNA'yı bağladığı önerilmektedir. DNA omurga fosfat grupları ve bazların atomları ile H-bağı yapabilen donör ve akseptör atomlarla donatılan bu iki yapı oluk ile yeterince uyumlu olabilmek için bükülür. Oluk bağlayıcılar, interkalatörlerin aksine, esnek yapılar olmak zorundadırlar; ikili, üçlü ya da G-quadruplex sarmalların oluklarına ilaç yüklemesini açıklayan bu bağlanma türü interkalasyonun sebep olduğundan daha küçük DNA omurga ayrılmasına sebep olur [22]. Elektrostatik hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimlerinin ortak etkisi sadece interkalasyonun neden olduğundan daha kararlı kompleksler elde edilmesini sağlamaktır [23].

Moleküler seviyede, herbir oluk türü farklılıklar gösterir. Major oluklar çoklu etkileşim bölgelerine aittir ve konuk moleküllerle daha güçlü bağlanma yeteneği gösterirler. 11,6 Å genişlik 8,5 Å derinliğe sahiptir ve büyük moleküllerin girişine kolaylık sağlar. Diğer taraftan minör oluklar bağlanma bölgelerinin sayısını azaltmakta, 8,2 Å derinlik ile boyut olarak daha küçüktür. Ancak minör oluklar sıkça küçük molekülleri bağlamak için uygun yer ve esneklik avantajına sahiptir. Verilen antibiyotik ve antikanser ilaçlarının tümü küçük moleküllerdir, bu yüzden temel bağlanma bölgeleri minör oluklardır [24,25].

Katyonik türler ve negatif yüklü DNA fosfat omurgası arasındaki elektrostatik etkiler küçük moleküllerin bağlanmasını artırmak için önemli etkileşimlerdir. Yalnızca elektrostatik ya da oluk bağlanmada görülen bu klasik dış bağlanma etkileşimleri genellikle sarmalın dış tarafında ortaya çıkar. Dış etkileşim olarak adlandırılan elektrostatik etkileşim, ilaç-ilaç dış etkileşimine izin veren bir yapı olarak DNA'nın davranışını etkiler. Bu etkileşim türü, UV absorpsiyon spektrumunda saf elektrostatik etkileşimlerin kaymadan kalan spektral eğrilerinde gözle görülür bir fark oluşturur (batokromik etki). Dış bağlanmanın bağlanma sabitleri ($\Delta G = -12,6 \text{ kJ mol}^{-1}$) interkalasyona kıyasla

düşüktür [26]. Hem interkalasyon hem de dış bağlanma reaksiyon ortakları olarak düzlemsel aromatik ligandlar gerektirir. Bu çalışmada da düzlemsel ve şelat bağlanma ile rijit yapılar oluşturan phen ve bipy ligandları yardımcı ligandlar olarak kullanılmıştır.

1.4.3. Metal kompleksi-DNA bağlanmasını görüntüleme teknikleri

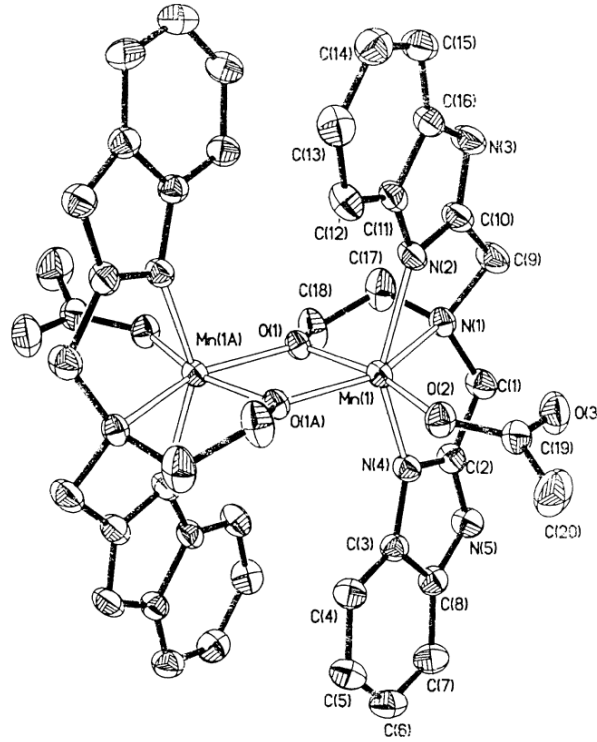
Metal kompleksi-DNA etkileşim çalışmalarında pek çok teknik kullanılmaktadır fakat yalnızca X-Işınları ve NMR, konak-konakçı bağlanmanın detaylarını atomik seviyede açıklayabilir [27,28]. Polarize ışık spektroskopisi, DNA-ilaç komplekslerinin hızlı karakterizasyonuna olanak sağlar. Lineer dikroizm (LD) DNA uzun eksenine göre ilacın yönelmesi ile doğrudan ilişkilidir. Çözeltideki küçük serbest ilaçlar yönlendirilmez ve LD sinyali vermez. Bu yüzden LD sinyali DNA'ya ilaçların bağlandığını gösterir. Baz çiftlerine yakın yığın oluşturmuş interkalatörler, baz çiftlerine benzer LD sinyali gösterirken oluk bağlayıcılar zıt LD sinyali gösterir [29]. Dolayısıyla LD ile bağlanmanın türüne ait bilgiler de elde edilebilir.

UV-görünür absorpsiyon ve floresans spektrometresi sahip olduğu yüksek hassasiyet, basitlik, yeniden kullanılabilirlik ve çok yönlülük gibi özellikleri nedeniyle en çok kullanılan tekniklerdendir. İlaçların absorpsiyon ve floresans spektrumunun maksimumunda nükleik asit etkileşimi ile kayma gözlenir. Ayrıca nükleik asitlerle etkileşim floresansın şiddetinde de değişikliğe neden olabilir [30]. İlaç-DNA komplekslerinin termal bozunması DNA eriyiğinin termodinamik özelliklerini sağlayan diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ya da UV-Vis ölçümleriyle değerlendirilir [31]. İnterkalatörler erime sıcaklığını artırır. Fakat diğer bağlanma modları için termal kararlılık gözlenmez.

Viskozite ve çöktürme hidrodinamik metodları, bağlanma modunun belirlenmesinde çok önemlidir. Baz çiftleri arasındaki ligandın interkalasyonu sedimentasyon sayısındaki azalma ve viskozitedeki artış ile DNA çift sarmalında bölgesel çözülmeye, kontür uzunluğunda artışa neden olur. Böyle değişiklikler oluk bağlanmada görülmez.

1.5. Literatür Özeti

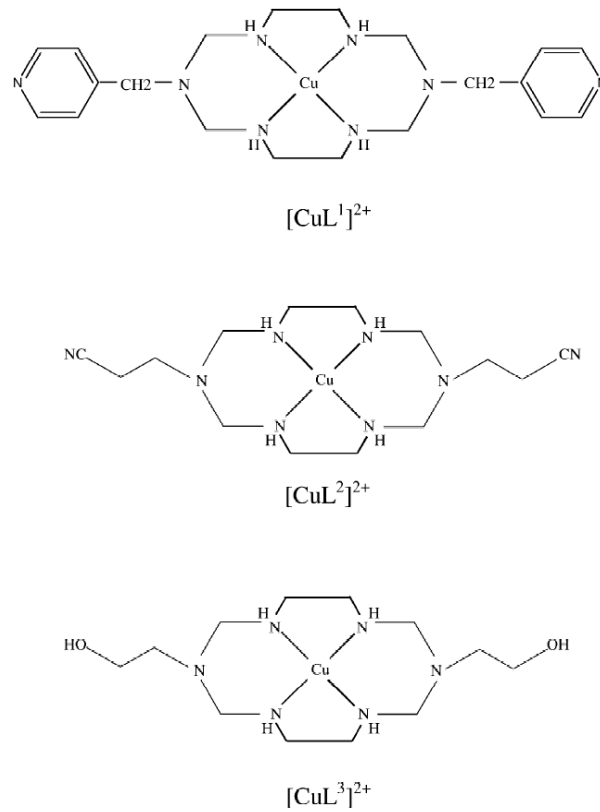
Jian-Jun Zhang ve arkadaşları, iki çekirdekli Mn(III) kompleksi (Şekil 1.12) sentezleyip, çeşitli fiziksel yöntemlerle karakterize ederek, elektrospray kütle spektrometresi (ES-MS) ile deney takibi yaparak kompleks katyonunun kolayca bir yada iki asetat iyonunu kaybettiğini ve hem koordinasyonu hemde hidrojen peroksit akvitesini kolaylaştıran boş koordinasyon bölgeleri oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmalarında, kompleksin hidrojen peroksit bozunumuna karşı katalitik aktivitesi ve heterosiklik baz ilavesinin etkili olduğunu tespit edilmiştir [32].



Şekil 1.12. [(ac)Mn(bbml)₂Mn(ac)]·(BF₄)₂·3.5H₂O kompleksinin molekül yapısı

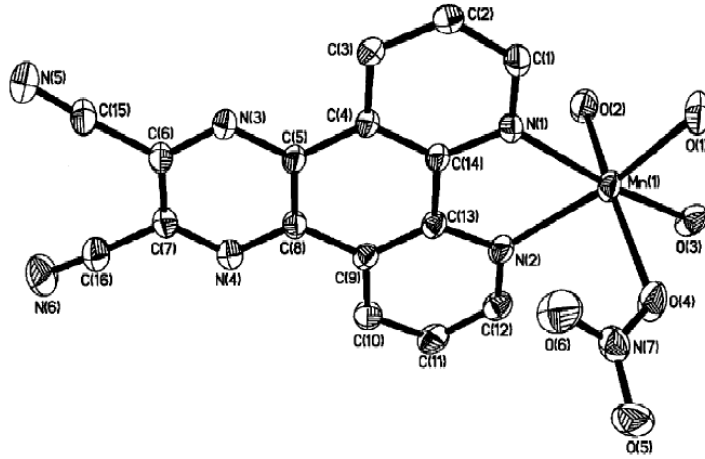
Jie Liu ve arkadaşları, farklı fonksiyonel gruplarla 3 tane çok halkalı bakır(II) kompleksi (Şekil 1.13) sentezleyerek dönüşümlü voltametri ve florimetri ile komplekslerin DNA'ya bağlanmasını incelemişlerdir. [CuL₁]²⁺ DNA'nın baz çiftlerine piridin halkası üzerinden kısmi interkalasyon ile bağlandığını ve [CuL₃]²⁺'ın daha zayıf hidrojen bağları ile bağlanırken, [CuL₂]²⁺'nın hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim ile DNA'ya bağlandığını göstermişlerdir. Çoklu halkanın

yan zinciri üzerindeki fonksiyonel grupların DNA'ya kompleksin bağlanma ölçüsü ve moduna karar vermede anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu üç kompleksin 2-merkaptoetanol ve H₂O₂ varlığında çift zincirli pUC18 DNA'yı parçalayabildiği sonucuna varılmıştır [33].



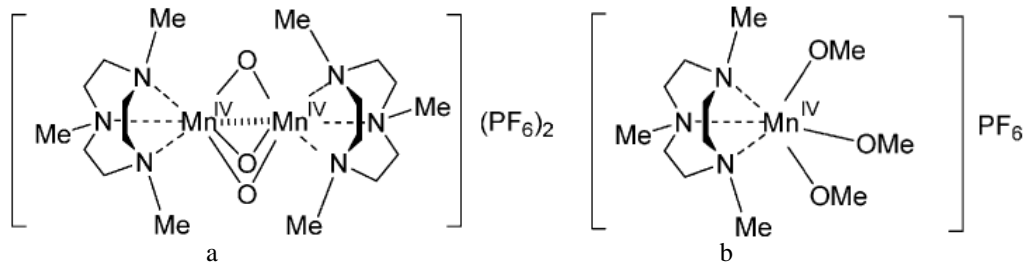
Şekil 1.13. Çok halkalı bakır (II) komplekslerinin kimyasal yapıları

Zhi-Dong Xu ve arkadaşları, yeni bir Mn(II) kompleksi (Şekil 1.14) sentezleyerek yapısını X-ışınları kırınımı, elementel analiz, IR, TG-DTA ve molar iletkenlik ile karakterize etmişler ve DNA ile kompleksin bağlanmasını spektrofotometrik yöntemler, viskozite ve termal bozunma ölçümleri ile araştırmışlardır. Deneysel sonuçlar kompleksin DNA'ya ligand üzerinden DNA baz çiftleri ile interkalasyon ile bağlandığını göstermiştir. Bağlanma sabitleri kompleks(1) ve ligand(L) için sırasıyla $K_b1=5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ve $K_bL=1,65 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ absorpsiyon titrasyonu ile belirlenmiştir. Dört farklı hücre dizisine karşı biyolojik testler kompleksin 5-floro urasil kontrol ilacına kıyasla benzer antitümör aktivite gösterdiğini belirlemiştir [34].



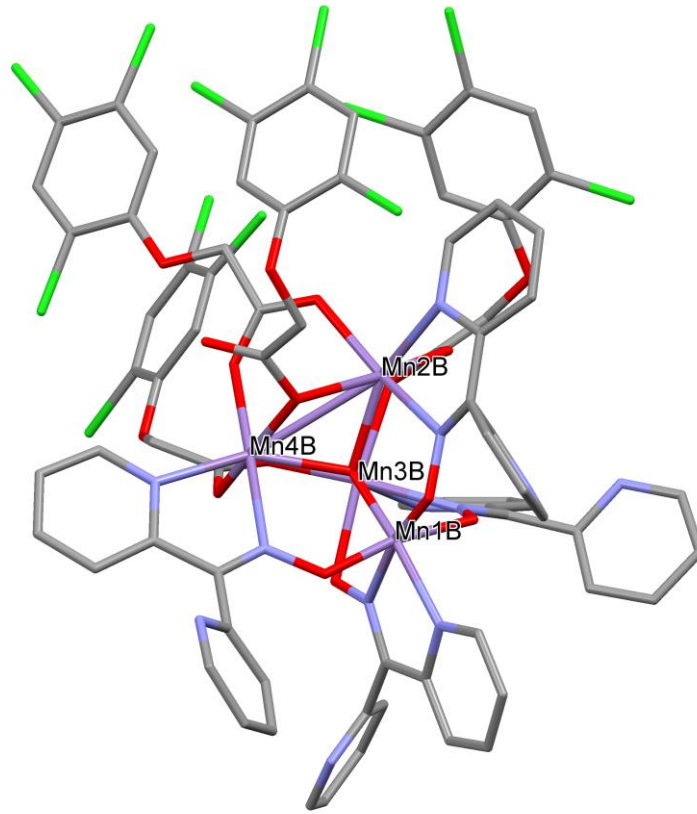
Şekil 1.14. $[\text{MnL}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (1) kompleksinin molekül yapısı

Çift çekirdekli Mn(IV) komplekslerinin etkili bir şekilde alkenlerin epoksidasyonunu katalizlediği bilinmektedir. Camile B. Woitiski ve arkadaşları, 1-deken'in epoksidasyon ve dioksijen oluşumu (katalaz aktivitesi) çalışmalarını asetik asit varlığında oda sıcaklığında asetonitril çözücüsünde gerçekleştirmişlerdir. Epoksidasyon ve O_2 oluşumunun başlangıç oranları katalizörün başlangıç derişimi ile orantılı olduğu ve asetik asit derişiminin artmasıyla epoksidasyon oranının arttığı, O_2 oluşum oranının azaldığı bulunmuştur. Farklı karboksilik asitlerin katalitik aktiviteye etkileri araştırılmış ve epoksidasyondaki en yüksek aktivite okzalik asit varlığında bulunurken katalaz aktivitesinin bu asit varlığında çok düşük olduğu görülmüştür [35].



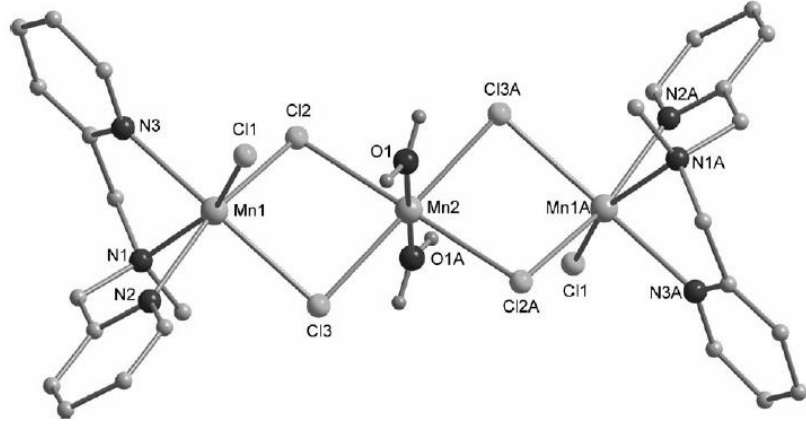
Şekil 1.15. a) $[\text{LMn}(\text{O})_3\text{MnL}](\text{PF}_6)_2$ (1) ve b) $[\text{LMnIV}(\text{OMe})_3](\text{PF}_6)$ (2) komplekslerinin kimyasal yapıları

Anastasia Dimitrakopoulou ve arkadaşları, nötral dört çekirdekli mangan kompleksleri (Şekil 1.16) sentezleyerek bu komplekslerin DNA ile etkileşimini spektroskopik çalışmalarla incelemiştirlerdir. Spektroskopik çalışmalar komplekslerin DNA'ya bağlandığını göstermektedir. Kompleksin DNA için bağlanma gücü $1,1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Kompleksin DNA ile interkalasyon yoluyla bağlandığı etidyum bromür ile yapılan yarışmalı deneylerle gösterilmiştir [36].



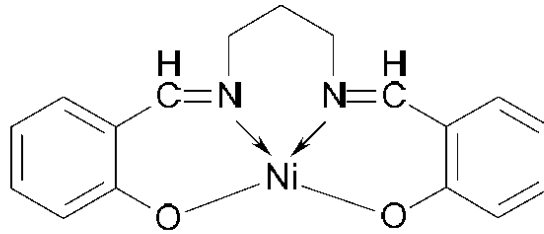
Şekil 1.16. $\text{Mn}_4(\text{II/II/II/IV})(\text{O})(\text{pko})_4(2,4,5\text{-T})_4$ kompleksinin molekül yapısı

Jing Qian ve arkadaşları, iki yeni üç çekirdekli Mn(II) kompleksi (Şekil 1.17) sentezleyerek yapısını X-ışınları kristalografisi ile aydınlatmışlardır. $[\text{Mn}_2(\text{bpma})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})]^+$ iyonu indirgeyici ajan varlığında, süper sargılı plazmid DNA'nın aktif türler tarafından hasara uğradığı bulunmuştur. Çift çekirdekli türler için pseudo-Michaelis-Menten kinetik parametreleri $k_{\text{cat}} = 1,11 \text{ h}^{-1}$ ve $K_M = 6,65 \times 10^{-4} \text{ M}$ olarak hesaplanmıştır [37].



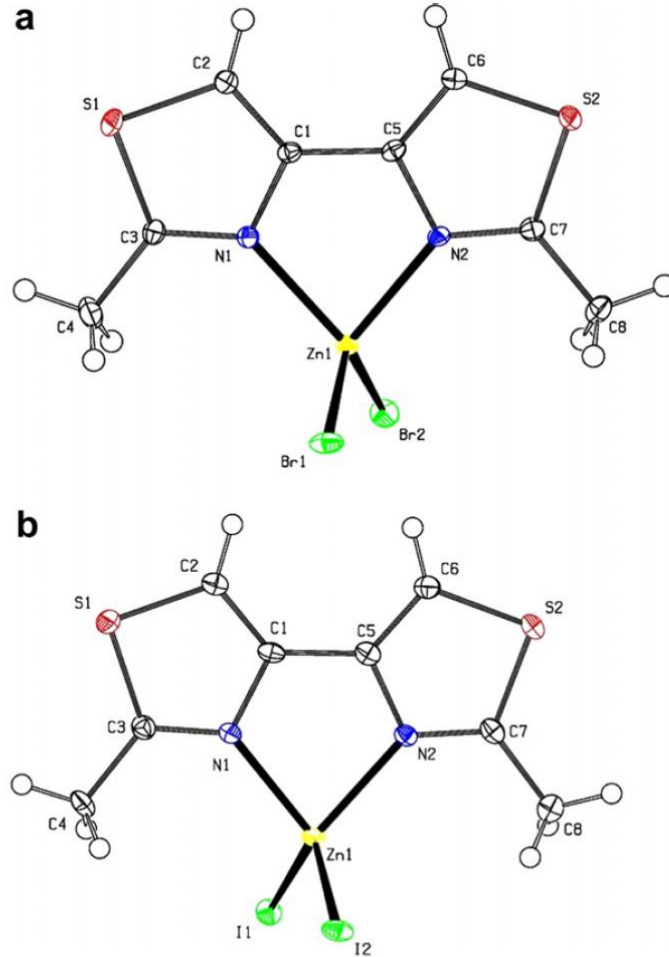
Şekil 1.17. $\{[\text{MnCl}(\text{bpma})]_2-[\text{Mn}(\mu\text{-Cl})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (1) kompleksinin molekül yapısı

Mürsel Arıcı ve Hasan Nazır, sentezledikleri NiL kompleksinin (Şekil 1.18) pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini ultraviyole absorpsiyon spektroskopisi (UV), dönüşümlü voltametri (CV) ve agaroz jel elektroforez ile incelemişlerdir. NiL kompleksinin DNA varlığında UV spektrumunun hiperkromik etki gösterdiği UV absorpsiyon spektroskopisi kompleksin DNA ile etkileşiminin elektrostatik veya interkalasyon biçiminde olduğunu göstermiş ve kaydedilen voltamogramda pik akımının azaldığı bulunmuştur. Dönüşümlü voltametri ile kompleksin DNA ile etkileştiği görülmektedir. NiL kompleksinin indirgeyici maddeler olmadan plazmid DNA'yı etkilediği agaroz jel elektroforez ile belirlenmiştir. Bu çalışma sonunda Hperchem® programıyla yapılan hesaplamalar ile DNA'nın kısmi interkalasyon ve elektrostatik bağlanma ile gerçekleştiği sonucuna varmışlardır [38].



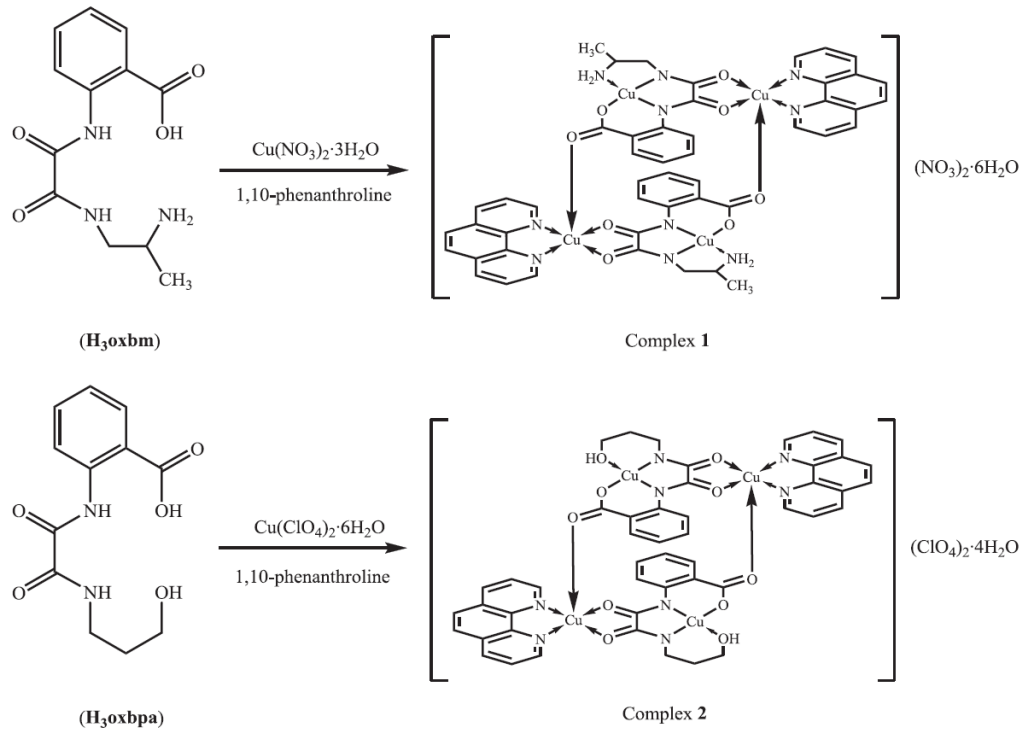
Şekil 1.18. $[\text{N,N}'\text{-bis(salisiliden)-1,3-propandiaminato}]$ nikel(II) NiL kompleksinin kimyasal formülü

Zohreh Mehri Lighvan ve arkadaşları iki nötral tek çekirdekli çinko kompleksi (Şekil 1.19) sentezleyerek, yapılarını tek kristal kırınımı, elementel analiz, IR, UV-Görünür ve NMR ile aydınlatmışlardır. Komplekslerin doğal DNA (CT-DNA) ile etkileşim yeteneği UV-Vis absorpsiyon spektrofotometri, floresans spektroskopisi, dairesel dikroizm (CD) ve termal bozunma çalışmaları ile incelenmiştir. Komplekslerin UV-Vis çalışmaları ile belirlenen bağlanma sabitleri $Kb_1=3,47\pm 0,02\times 10^4 M^{-1}$ ve $Kb_2=3,19\pm 0,02\times 10^4 M^{-1}$ olarak bulunmuştur. CT-DNA ile her iki kompleksin etkileşimi floresans ile araştırılmıştır. Her iki kompleksin CT-DNA varlığında ve yokluğunda lüminesans özellik gösterdiği bulunmuştur [39].



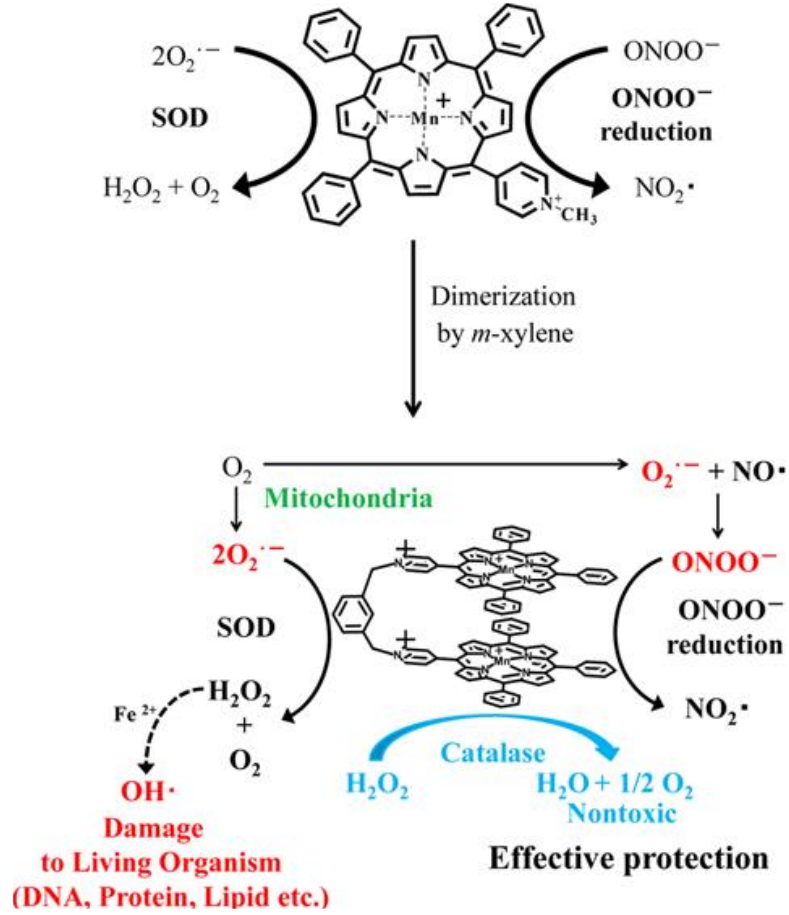
Şekil 1.19. a) [Zn(dm4bt)Br₂] (1) ve b) [Zn(dm4bt)I₂] (2) kompleksinin molekül yapısı

Xue-Jie Li ve arkadaşları, iki yeni dört çekirdekli bakır(II) kompleksi (Şekil 1.20) sentezleyerek ve yapılarını elementel analiz, molar iletkenlik ölçümleri, IR, elektronik spektrum çalışmaları ve X-ışınları tek kristal kırınımı ile karakterize ederek, DNA ile etkileşimi teorik ve deneysel olarak araştırmışlardır. Bu komplekslerin DNA ile interkalasyon modunda etkileştiği ve kompleksin güçlü interkalasyon yeteğine sahip olduğu belirlenmiştir. Komplekslerin insan akciğer salgı bezi kanser hücresi A549 ve insan hepatoselüler kanser hücresi SMMC7721'e karşı sitotoksik etkiler gösterdiği belirlenmiştir [40].



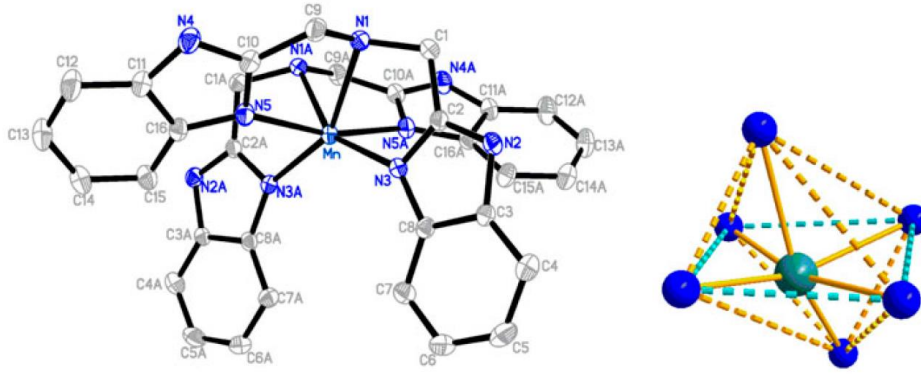
Şekil 1.20. Tetrabakır(II) komplekslerinin sentez mekanizması

Riku Kubota ve arkadaşları tarafından süperoksit dismutaz (SOD) tipi aktivite gösteren bir tek merkezli mangan kompleksi ve onun çift merkezli katalaz tipi aktivite gösteren kompleksleri sentezlenmiştir. Mekanistik çalışmalar yardımıyla kompleksin katalaz tipi aktivasyonunda hidrokso-Mn (IV) kompleksinin ara ürün olarak oluştuğu gözlenmiştir [41].

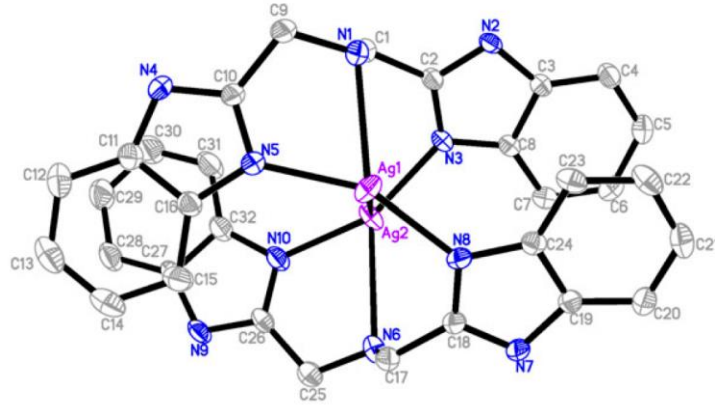


Şekil 1.21. MnPD'lerin çoklu antioksidatif aktiviteleri

Huilu Wu ve arkadaşları, Mn(II) ve Ag(I) merkezli iki kompleks (Şekil 1.22-23) sentezleyerek, kompleksleri X-ışınları, elementel analiz, IR ve UV-Vis ile aydınlatmışlardır. Bu komplekslerin DNA bağlanma ve antioksidan aktivitelerini incelemiştir. DNA bağlanma çalışmaları UV-Vis, floresans ve viskozite ölçümleri ile gerçekleştirilerek, sonucunda bu komplekslerin DNA'ya interkalatif modda tutunduğu belirlenmiştir. Mn(II) kompleksinin ($K_b=4,33 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, $K_{sv}=7,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) DNA ile ilişkisinin Ag(I) kompleksinden ($K_b=2,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, $K_{sv}=3,91 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) daha güçlü olduğu ve Mn(II) kompleksinin yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [42].

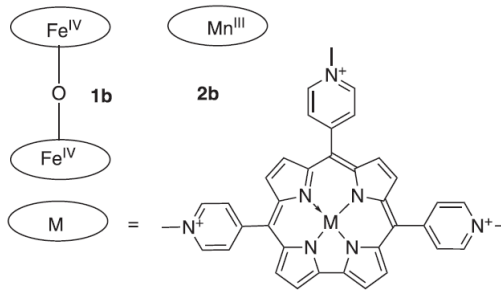


Şekil 1.22. $[\text{Mn}(\text{IDB})_2](\text{pic})_2$ (1) kompleksinin molekül yapısı



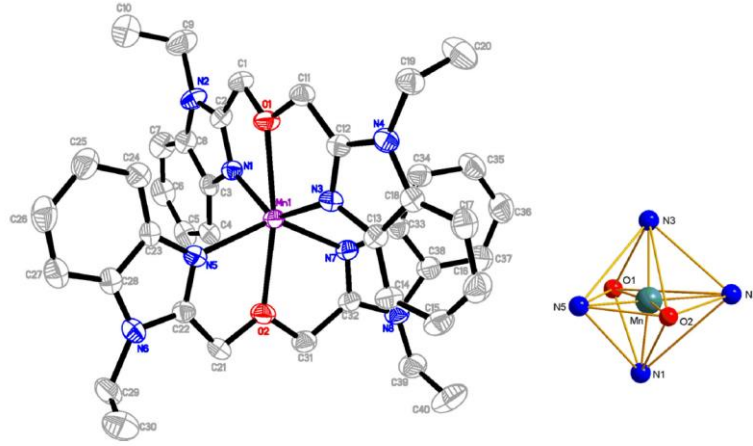
Şekil 1.23. $[\text{Ag}_2(\text{IDB})_2](\text{pic})_2$ (2) kompleksinin molekül yapısı

Yang Zhang ve arkadaşları katyonik çift çekirdekli demir corrole kompleksi (1b) ve tek çekirdekli mangan corrole kompleksi (Şekil 1.24) sentezleyerek, karakterize etmişlerdir. Komplekslerin metal-DNA bağlanma aktiviteleri UV-Vis, floresans, dairesel dikroizm ve viskozite ölçümleri ile izlenmiştir. Bağlanma çalışmaları sonucu 1b kompleksi CT-DNA ile interkalasyon ve oyuk bağlanma olacak şekilde çift modda bağlanabiliyor iken, 2b kompleksinin sadece oyuk bağlanma ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bağlanma deneyleri sonucu komplekslerin metal DNA etkileşim gücünün $1b > 2b$ şeklinde olduğu belirlenmiştir [43].

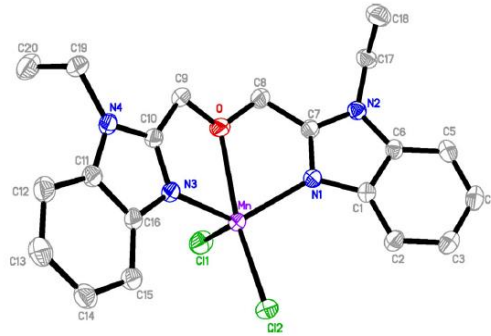


Şekil 1.24. Katyonik μ -oxo demir corrole dimer (1b) ve mangan corrole monomer (2b) yapıları

Huilu Wu ve arkadaşları, iki Mn(II) kompleksi (Şekil 1.25-26) sentezleyerek fizikokimyasal ve spektroskopik yöntemlerle karakterize etmişlerdir. Komplekslerin CT-DNA etkileşim çalışmaları elektronik absorpsiyon titrasyonu, EB-DNA yer değişim deneyleri ve viskozite ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonucu DNA-metal bağlanma modunun interkalasyon olduğuna karar verilmiştir. İleri çalışmalarda ise komplekslerin antioksidan aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir [44].



Şekil 1.25. $[\text{Mn}(\text{Etobb})_2]-(\text{pic})_2 \cdot 2\text{DMF}$ (1) kompleksinin molekül yapısı



Şekil 1.26. $\text{Mn}(\text{Etobb})\text{Cl}_2$ (2) kompleksinin molekül yapısı

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler

Sentez ve katalitik aktivite çalışmaları sırasında kullanılan reaktifler ve çözücüler analitik saflıkta Aldrich firmasından sağlanmış olup saflaştırma işlemi uygulanmadan doğrudan kullanılmıştır. Komplekslerin sentez çalışmalarında antranilik asit, 4-floro benzoik asit, bipy, phen, mangan perklorat hegzahidrat, sodyum hidroksit, ve çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Katalaz tipi aktivite çalışmalarında asetonitril, aseton, metanol, saf su, Trizma-Base, derişik hidroklorik asit, NaOH ve imidazol kullanılmıştır. DNA-metal bağlanma çalışmaları sırasında ise Trizma-Base, derişik hidroklorik asit, NaOH, calf-thymus DNA (CT-DNA) ve etidyum bromür (EB) kullanılmıştır. DNA-metal bağlanma çalışmalarında kullanılan çözeltiler ultra saf su tercih ile hazırlanmıştır.

2.1.2. Kullanılan cihazlar

Sentezlenen maddelerin UV-Vis spektrumları Shimadzu UV-2450 UV-Vis Bölge Taramalı Spektrofotometre cihazı ve FT-IR spektrumları Jasco FT/IR-300E cihazı ile alınmıştır. Sentezlenen komplekslerin elementel analizleri Vario EL III Elementel Analiz cihazı ile ve tek kristal analizleri Bruker Smart Apex II marka X-ışınları cihazı ile yapılmıştır.

Katalaz tipi aktivite deneyleri volumetrik çalışmalarla izlenmiş ve DNA-metal bağlanma çalışmaları Shimadzu UV-2450 UV-Vis Bölge Taramalı Spektrofotometre cihazı ve Cary Eclipse Floresans Spektrometre cihazı (Varian) ile takip edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-2-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$, (1) Kompleksinin Sentezi

$\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (401 mg; 1,11 mmol) 50 ml'lik balonda metanolde (10 ml) çözüldü. Antranilik asit (152 mg; 1,11 mmol) 5 ml metanolde çözülerek, pH'sı NaOH (0,245 M) çözeltisiyle (5,2 ml) 7'ye ayarlandı ve pipet yardımıyla metal çözeltisine damla damla ilave edilerek 1 saat boyunca 50°C'de karıştırıldı. Beyaz çökelek gözlemlendi. Bu çözelti üzerine 5,0 ml metanolde hazırlanmış phen çözeltisi (200 mg; 1,11 mmol) damla damla eklendi ve oluşan sarı renkli çözelti 5 saat boyunca 50°C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücü buharlaştırma yöntemi ile oda sıcaklığında sarı renkli kristaller elde edildi. Kristaller toplanarak eter ile yıkandı (205 mg; Verim % 55,4 e.n: 257°C; Λ_m : 426,8 S.cm²mol⁻¹; Deneysel: % N:10,35, % C:54,20, % H:3,31; Teorik: % N:10,49, % C:56,73, % H:3,63; CCDC:).

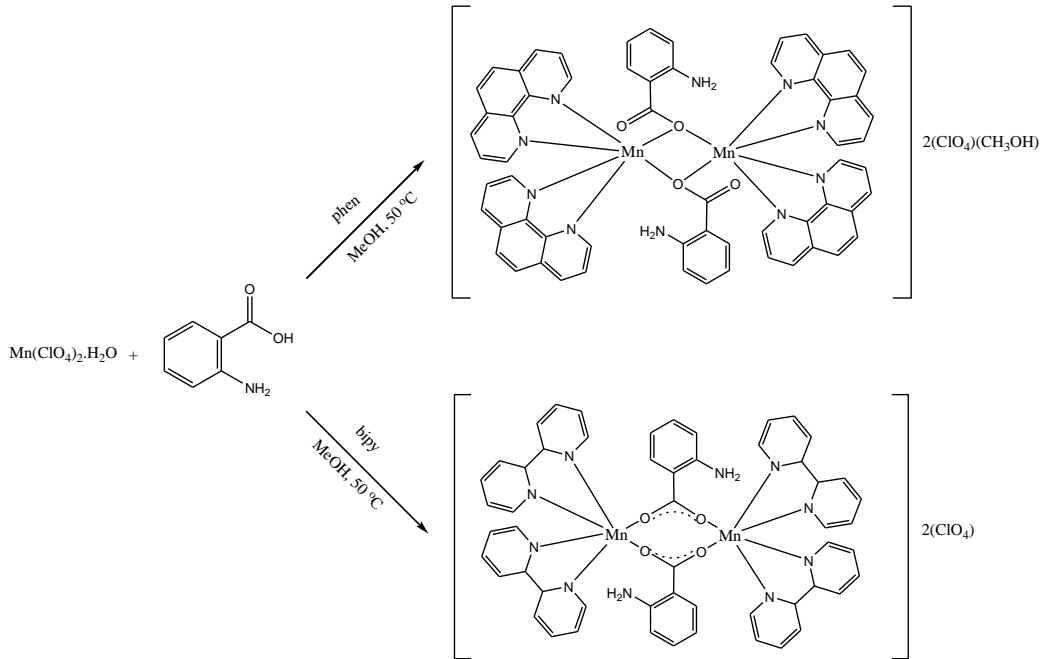
2.2.2. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-2-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$, (2), Kompleksinin Sentezi

$\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (350 mg; 0,98 mmol) 50 ml'lik balonda metanolde (10 ml) çözüldü. Antranilik asit (132 mg; 0,98 mmol) 5 ml metanolde çözülerek, çözelti pH'sı NaOH (0,245 M) çözeltisiyle (4 ml) 7'ye ayarlandı ve pipet yardımıyla metal çözeltisine damla damla ilave edilerek 1 saat boyunca 50°C'de karıştırıldı. Beyaz çökelek oluşumu gözlemlendi. Bu çözelti üzerine 5,0 ml metanolde hazırlanmış bipy çözeltisi (150 mg; 0,98 mmol) damla damla eklendi ve oluşan sarı renkli çözelti 5 saat boyunca 50°C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücü buharlaştırma yöntemi ile oda sıcaklığında sarı renkli kristaller elde edildi. Kristaller toplanarak eter ile yıkandı (125 mg; Verim % 42,3 termal bozunma: 243°C; Λ_m : 529 S.cm²mol⁻¹; Deneysel: % N:11,61, % C:53,46, % H:3,65; Teorik: % N:11,62, % C:53,79, % H:3,68; CCDC: 827685).

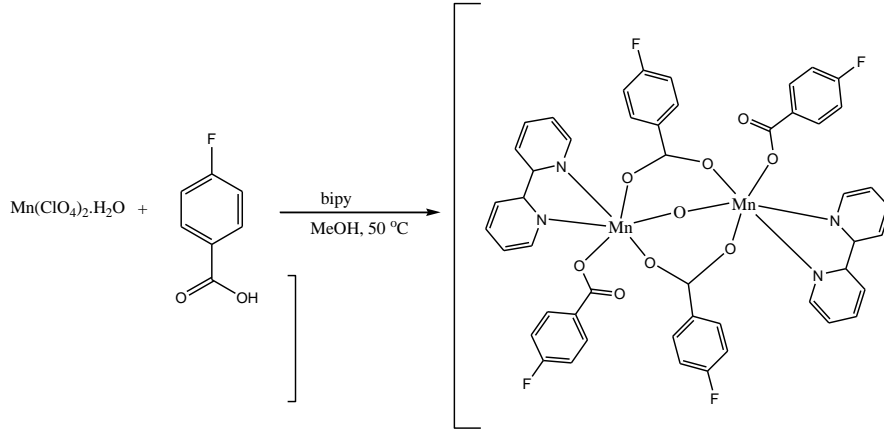
2.2.3. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-4-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$, (3), Kompleksinin Sentezi

$\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (350 mg; 0,98 mmol) 50 ml'lik balonda metanolde (10 ml) çözüldü. 4-floro benzoik asit (136 mg; 0,98 mmol) 5 ml metanolde çözülerek, çözelti pH'sı NaOH (0,25 M) çözeltisiyle (4 ml) 8'e ayarlandı ve pipet yardımıyla metal çözeltisine damla damla ilave edilerek 1 saat boyunca 50°C 'de karıştırıldı. Turuncu renkli çözelti gözlemlendi. Bu çözelti üzerine 5,0 ml metanolde hazırlanmış bipy çözeltisi (152 mg; 0,98 mmol) damla damla eklendi ve oluşan koyu turuncu renkli çözelti 5 saat boyunca 50°C 'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Vakumla çözücüsü uçurularak derişik hale getirilen çözelti hegzan ile katman difüzyonu yöntemiyle kristallenmeye bırakıldı ve 3 gün sonra oda sıcaklığında açık sarı renkli kristaller elde edildi. Kristaller toplanarak eter ile yıkandı (180 mg; Verim % 73,8 termal bozunma: 282°C ; Λ_m : $248,5 \text{ S.cm}^2\text{mol}^{-1}$; Deneysel: % N:9,24, % C:53,48, % H:3,21; Teorik: % N:5,63, % C:57,84, % H:3,41; CCDC: 1014101).

Elde edilen komplekslerin sentez şeması Şekil 2.1-2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Kompleks 1 ve 2'nin sentez şeması



Şekil 2.2. Kompleks 3'ün sentez şeması

2.2.4. Katalaz Tipi Aktivitenin İzlenmesi

Komplekslerin katalaz tipi aktivite çalışmaları volumetrik olarak izlenmiştir. H_2O_2 bozunma reaksiyonu sıcaklık kontrollü bir ortamda yuvarlak tabanlı schlenk tüpü içinde gerçekleştirilmiş ve açığa çıkan O_2 gazının hacmi bu schlenk tüpüne plastik bir boru ile bağlı su dolu büretteki su seviyesindeki düşüşe bağlı olarak kaydedilmiştir. Katalaz tipi aktivite çalışmaları sabit karıştırma hızı (1400 rpm) ile 180 dk. izlenmiştir.

Katalaz tipi aktivite çalışmaları sırasında reaksiyonun toplam hacmi 6 mL olarak seçilmiştir. Ortama H_2O_2 ilave edilmeden önce schlenk tüpünün bir mantar ile tamamen kapatılmış olduğundan emin olunduktan sonra schlenk içindeki hava alınarak $\pm 1^\circ C$ hassasiyetinde ısıtıcı karıştırıcı ile volumetrik olarak O_2 gazı çıkışı dakikada bir olacak şekilde kaydedilmiştir.

Kullanılan çözücülerin buharlaşmalarından gelen basınç düzeltmesi her çözeltinin H_2O_2 ilavesiz izlenmesi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kullanılan H_2O_2 'in o sıcaklıkta kendiliğinden parçalanmaya uğrayıp uğramadığının incelenmesi için katalizör ilavesiz reaksiyon kurulmuş ve hidrojen peroksit bozunumunun sadece katalizör varlığında gerçekleştiği gözlenmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Karakterizasyon

3.1.1. Kristalografik çalışmalar

Bruker Smart Apex II cihazı kullanılarak toplanan verilerden yapıları çözümlenen kristallerin veri toplama ve değerlendirme parametreleri Çizelge 3.1’de bütün kristaller için verilmiştir.

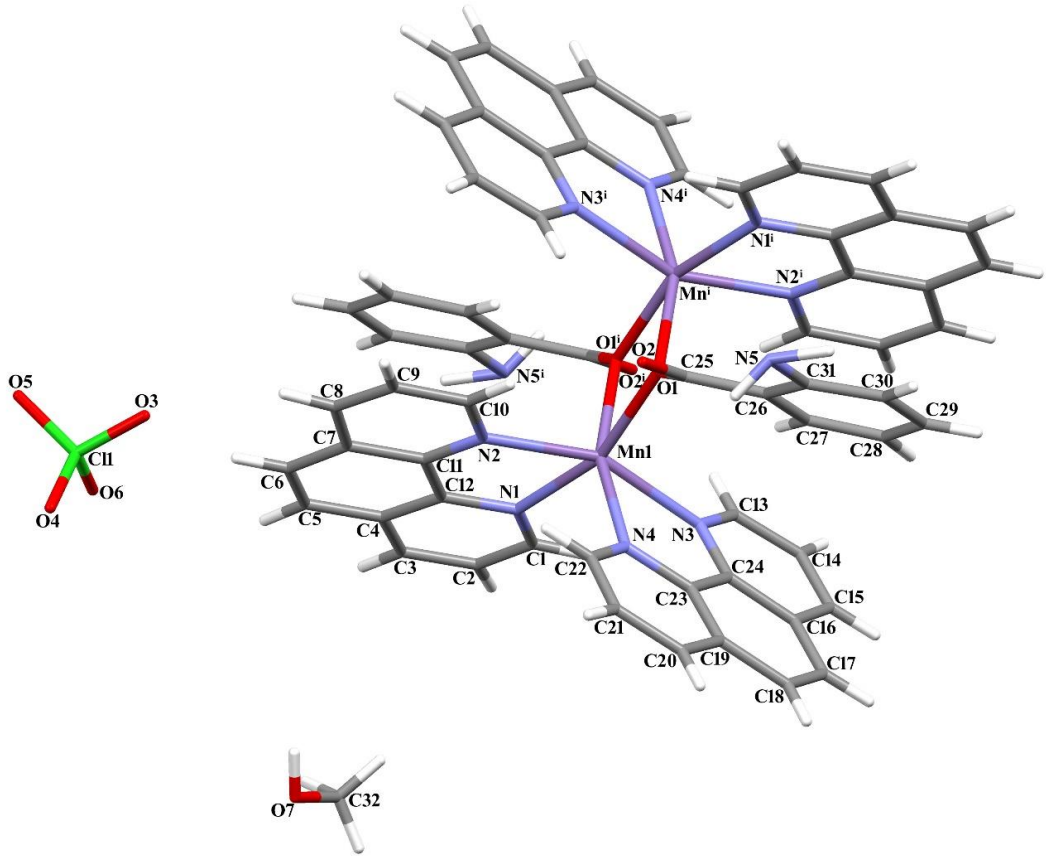
Çözümlenen kristallerin yapıları Şekil 3.1-3.14’de ve seçilmiş bazı bağ uzunlukları ve bağ açıları da Çizelge 3.2-3.4’te verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kompleks 1-3’ün kristal verileri

Complex	1	2	3
Empirical formula	C ₆₃ H ₄₈ Cl ₂ Mn ₂ N ₁₀ O ₁₃	C ₅₄ H ₄₄ Cl ₂ Mn ₂ N ₁₀ O ₁₂	C ₄₈ H ₃₄ Cl ₀ F ₄ Mn ₂ N ₄ O ₉
MA (gmol ⁻¹)	1333,84	1205,77	995,88
Diffractometer	Bruker Smart Apex II		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ₂		
Temperature (K)	100(2)	293(2)	296(2)
Wavelength (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Colour	Yellow	Yellow	Yellow
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P-1	C2/c	C1 2/c1
a (Å)	9,6696(6)	32,0516(5)	22,71(3)
b (Å)	12,4460(8)	11,0910(2)	16,128(19)
c (Å)	13,5096(9)	17,2033(3)	15,44(2)
α (°)	64,149(3)	90	90
β (°)	85,280(3)	120,1420(10)	122,98(2)
γ (°)	83,839(3)	90	90
Volume, V (Å ³)	1453,56(16)	5288,58(16)	4745(11)

Çizelge 3.1. (Devam) Kompleks 1-3'ün kristal verileri

Z	1	4	8
Density (mg/m³)	1,592	1,509	1,395
Absorption coefficient (mm⁻¹)	0,613	0,653	0,606
Theta range for data collection	1,68 to 28,32	1,47 to 28,29	1,65 to 26,37
Goodness-of-fit on F²	1,541	0,952	0,942
R indices (all data)	R ₁ = 0,2437, wR ₂ = 0,4995	R ₁ = 0,0442, wR ₂ = 0,1139	R ₁ = 0,0513, wR ₂ = 0,1361
Largest diff. peak and hole (e.Å⁻³)	9,041 and -6,142	1,461 and -0,902	0,283 and -0,419
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,2297, wR ₂ = 0,4944	R ₁ = 0,0383, wR ₂ = 0,1076	R ₁ = 0,0398, wR ₂ = 0,1224



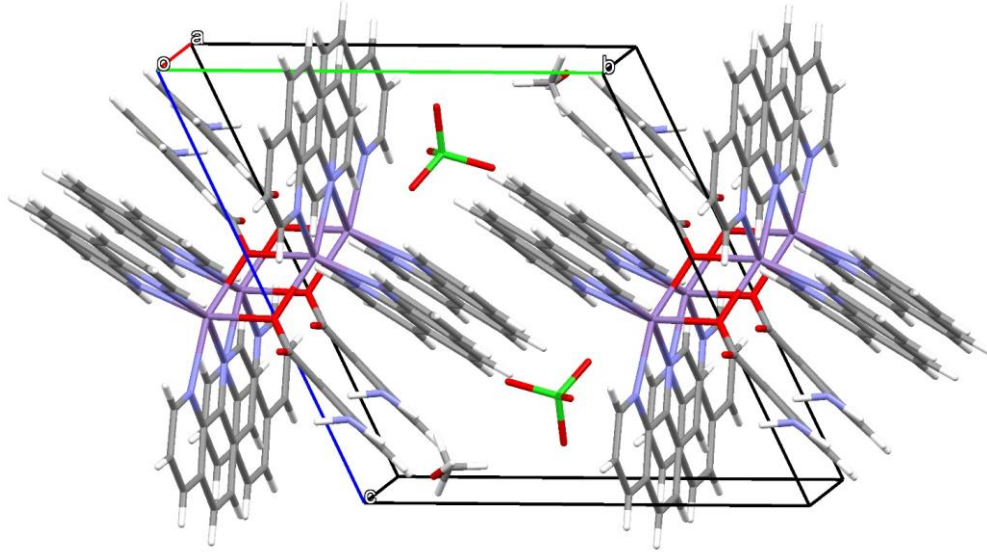
Şekil 3.1. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin yapısı ((i) 2-x, 2-y, 1-z)

Kompleks 1'in dimerik yapısı, iki adet Mn(II) iyonu, iki adet 2-amino benzoat ligandı, dört adet phen ligandının yanı sıra koordinasyon küresinin dışında yer alan bir adet metanol molekülü ve tamamlayıcı iyon olarak davranan iki adet perklorat molekülünden oluşmaktadır (Şekil 3.1). 2-amino benzoat ligandı tek oksijeni ile merkez atoma bağlanıp tek dişli ligand olarak davranırken, phen ligandları ise azot atomlarının ikisi ile koordine olarak şelat kompleksi oluşturmuştur. Kompleksin birim hücre yapısı Şekil 3.2'de görülmektedir. Kompleksteki Mn···Mn mesafesi tek oksijenli bağlanmada beklenildiği gibi 3,461 Å olarak tespit edilmiştir (Şekil 3.3). Komplekse ait $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri ile oluşan 1D supramoleküler yapı halkaları arasındaki mesafe 3 Å'un üzerinde olmasına rağmen Şekil 3.4'de gösterilmiştir.

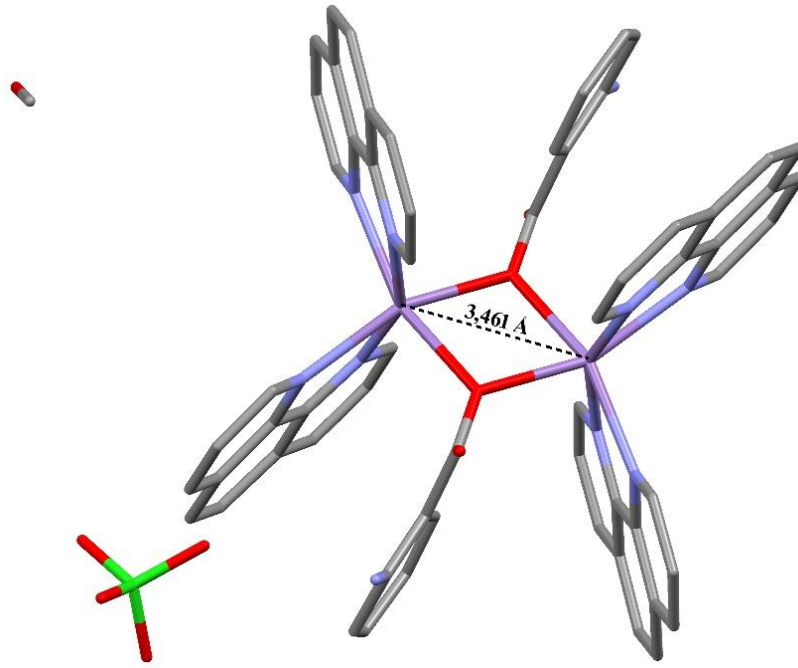
Çizelge 3.2. Kompleks **1**'in seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°).

Bağ uzunluğu (Å)			
Mn(1)-O(1)	2,160(10)	Mn(1)-N(3)	2,253(11)
Mn(1)-O(1)#1	2,193(10)	Mn(1)-N(1)	2,241(13)
Mn(1)-N(2)	2,247(12)	Mn(1)-N(4)	2,270(11)
Bağ açıları (°)			
O(1)-Mn(1)-O(1)#1	74,6(4)	N(2)-Mn(1)-N(1)	74,0(4)
O(1)-Mn(1)-N(2)	96,9(4)	N(3)-Mn(1)-N(1)	93,4(4)
O(1)#1-Mn(1)-N(2)	103,7(4)	O(1)-Mn(1)-N(4)	90,5(4)
O(1)-Mn(1)-N(3)	100,6(4)	O(1)#1-Mn(1)-N(4)	160,0(4)
O(1)#1-Mn(1)-N(3)	95,4(4)	N(2)-Mn(1)-N(4)	91,1(4)
N(2)-Mn(1)-N(3)	157,0(4)	N(3)-Mn(1)-N(4)	73,9(4)
O(1)-Mn(1)-N(1)	160,0(4)	N(1)-Mn(1)-N(4)	107,2(4)
O(1)#1-Mn(1)-N(1)	90,0(4)		

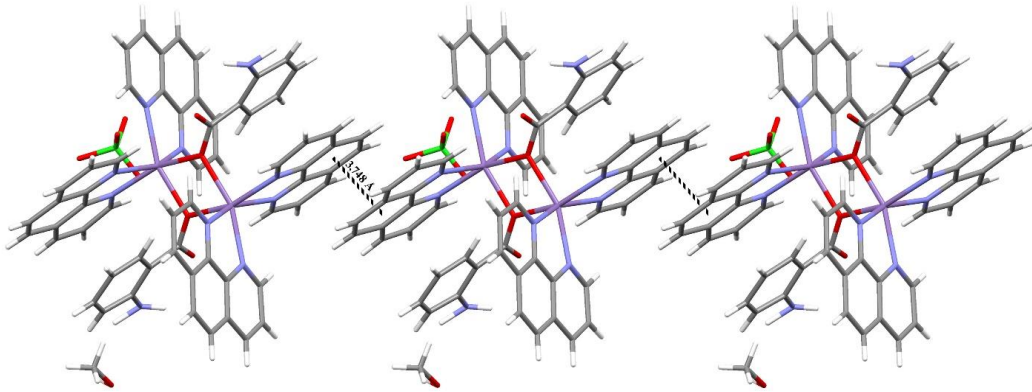
Simetri kodları: #1 -x+2,-y+2,-z+1



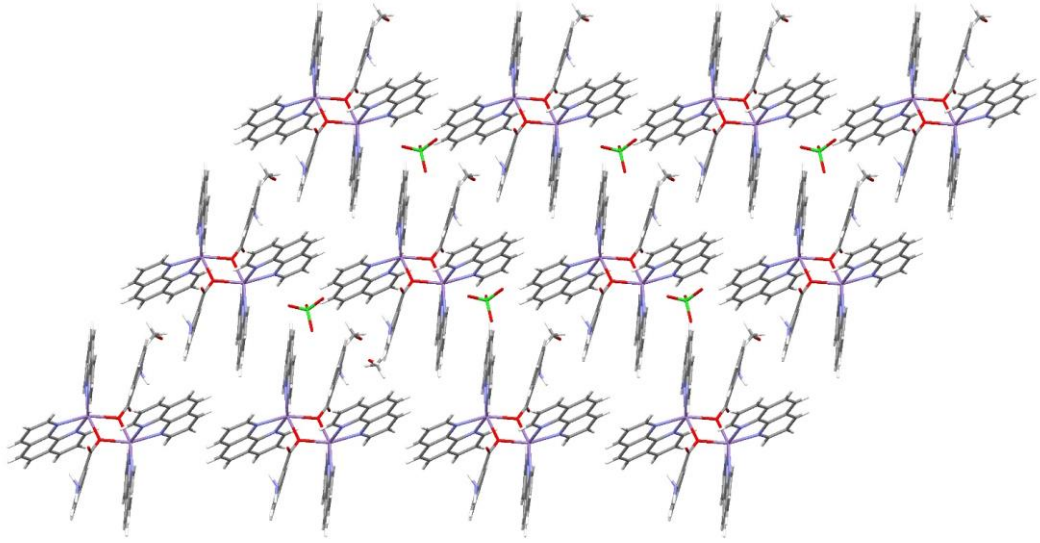
Şekil 3.2. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (**1**) kompleksinin birim hücre yapısı (a eksenini)



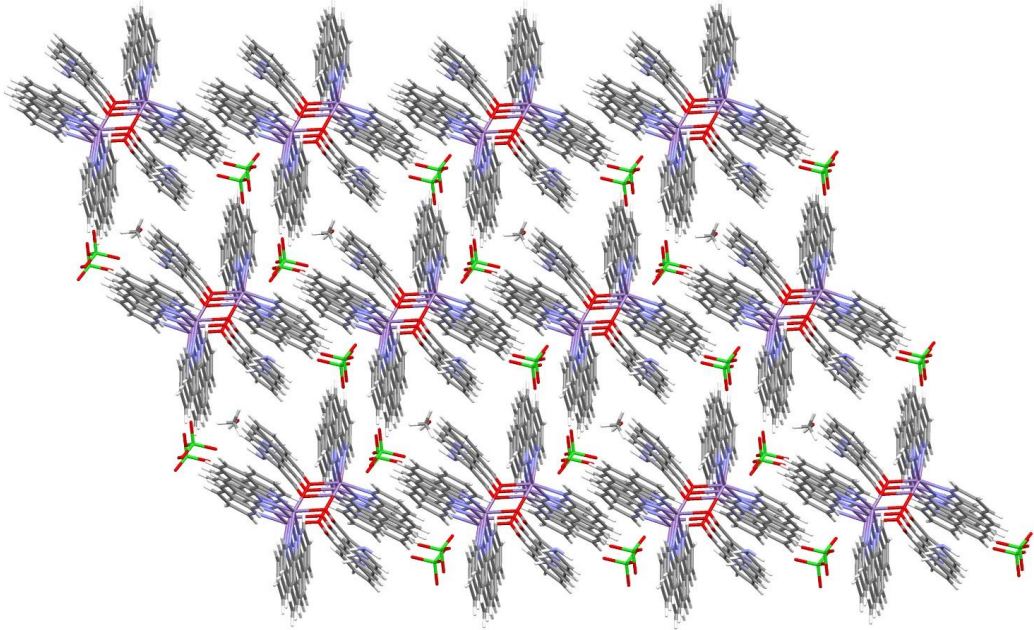
Şekil 3.3. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (**1**) kompleksinin Mn...Mn uzunluğu (Å)



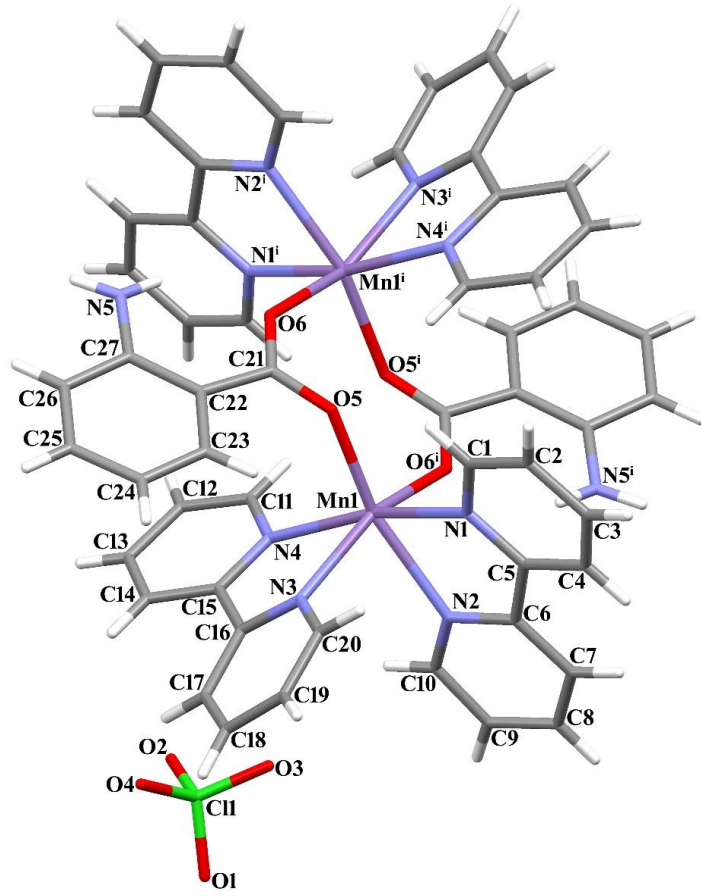
Şekil 3.4. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (**1**) kompleksinin $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri ile oluşan 1D supramoleküler yapısı



Şekil 3.5. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin 2D tabakalı yapısı



Şekil 3.6. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1) kompleksinin 3D polimerik yapısı



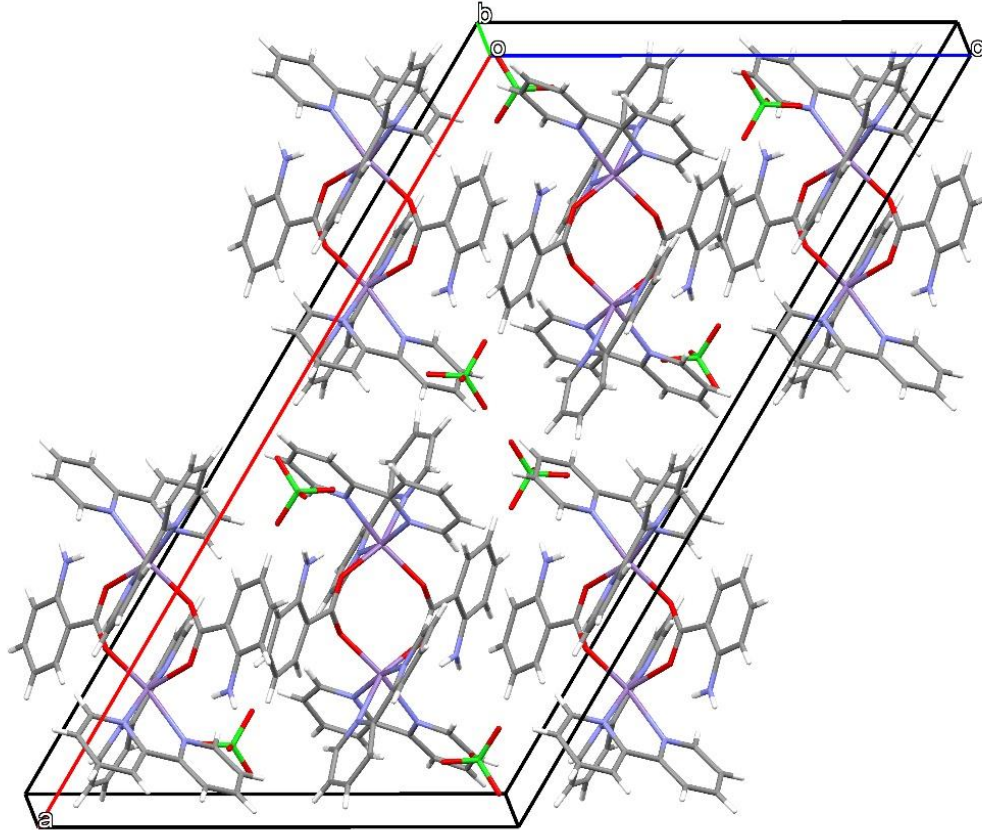
Şekil 3.7. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$ (**2**) kompleksinin yapısı ((i) $\frac{1}{2}\text{-x}$, $\frac{1}{2}\text{-y}$, 1-z)

Kompleks **2**'nin dimerik yapısı, iki adet Mn(II) iyonu, iki adet 2-amino benzoat ligandı, dört adet bipy ligandı ile tamamlayıcı karşıt iyon olarak davranan iki adet perklorat anyonundan oluşmaktadır (Şekil 3.7). 2-amino benzoat ligandlarının oksijenleri farklı metal atomlara bağlanarak köprü ligandı olarak davranmaktadır ve dimerik yapının oluşmasını sağlamaktadır. bipy ligandları ise şelat yaparak koordinasyona katılmaktadır. Kompleksin birim hücresi Şekil 3.8'de görülmektedir. Kompleksteki Mn···Mn mesafesi iki oksijenli bağlanmadan dolayı 4,639 Å olarak tespit edilmiştir (Şekil 3.9). Kompleks **2** için moleküler arası etkileşimler ile oluşan 3D yapısı Şekil 3.10'da gösterilmiştir.

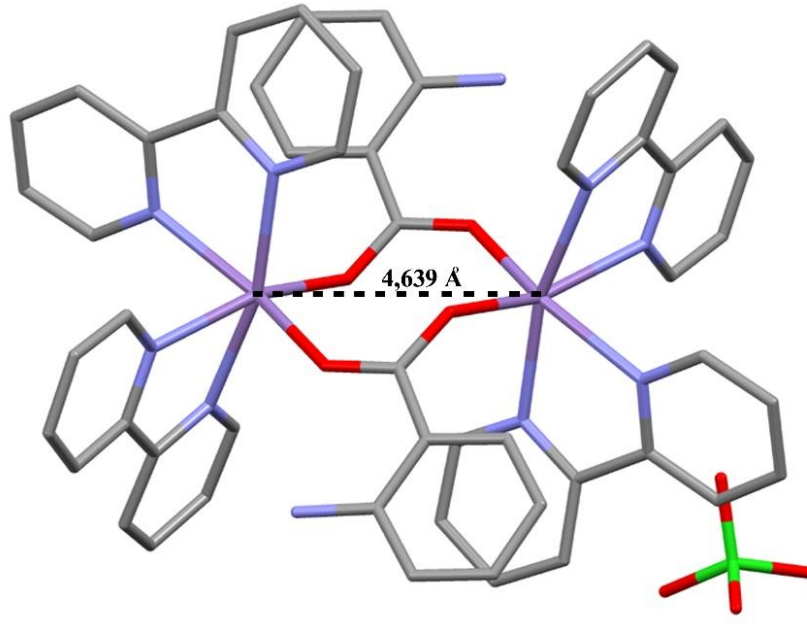
Çizelge 3.3. Kompleks 2'nin seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°)

Bağ uzunluğu (Å)			
Mn(1)-O(5)	2,0867(12)	Mn(1)-N(1)	2,2711(15)
Mn(1)-O(6)#1	2,1428(12)	Mn(1)-N(2)	2,2831(15)
Mn(1)-N(4)	2,2381(15)	Mn(1)-N(3)	2,3064(15)
Bağ açıları (°)			
O(5)-Mn(1)-O(6)#1	98,44(5)	N(4)-Mn(1)-N(2)	102,94(5)
O(5)-Mn(1)-N(4)	95,20(5)	N(1)-Mn(1)-N(2)	71,68(5)
O(6)#1-Mn(1)-N(4)	99,40(5)	O(5)-Mn(1)-N(3)	101,61(5)
O(5)-Mn(1)-N(1)	90,26(5)	O(6)#1-Mn(1)-N(3)	159,03(5)
O(6)#1-Mn(1)-N(1)	93,15(5)	N(4)-Mn(1)-N(3)	72,80(5)
N(4)-Mn(1)-N(1)	165,41(5)	N(1)-Mn(1)-N(3)	92,86(5)
O(5)-Mn(1)-N(2)	161,77(5)	N(2)-Mn(1)-N(3)	82,28(5)
O(6)#1-Mn(1)-N(2)	80,58(5)		

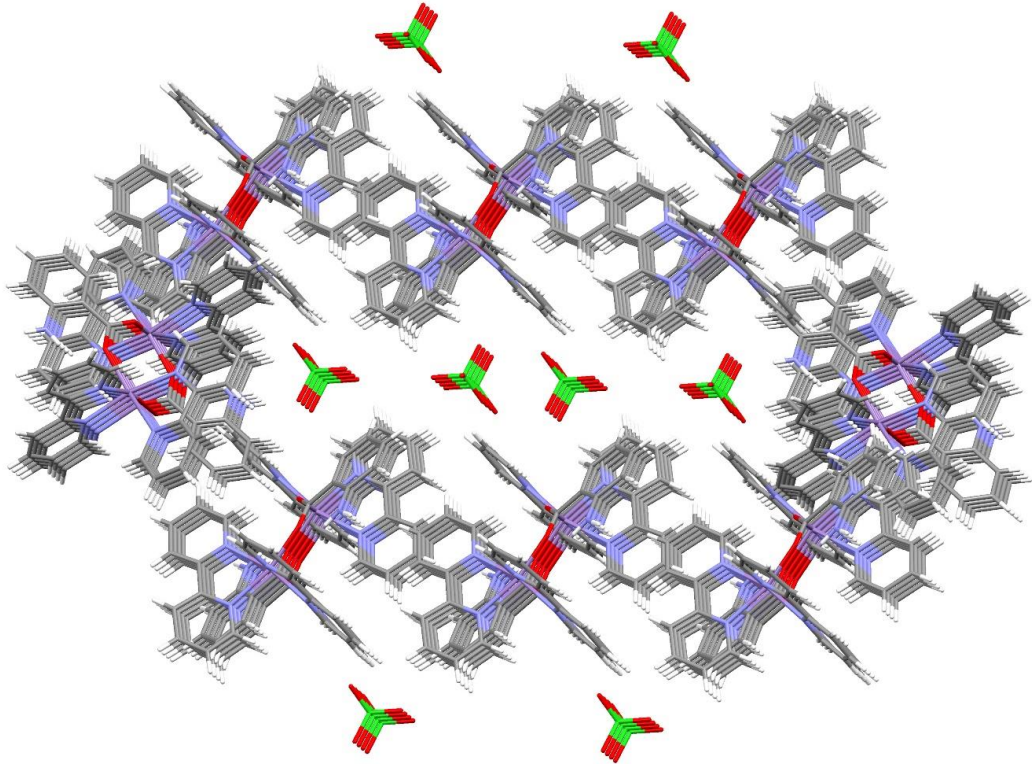
Simetri kodları: #1 -x+1/2,-y+1/2, z+1



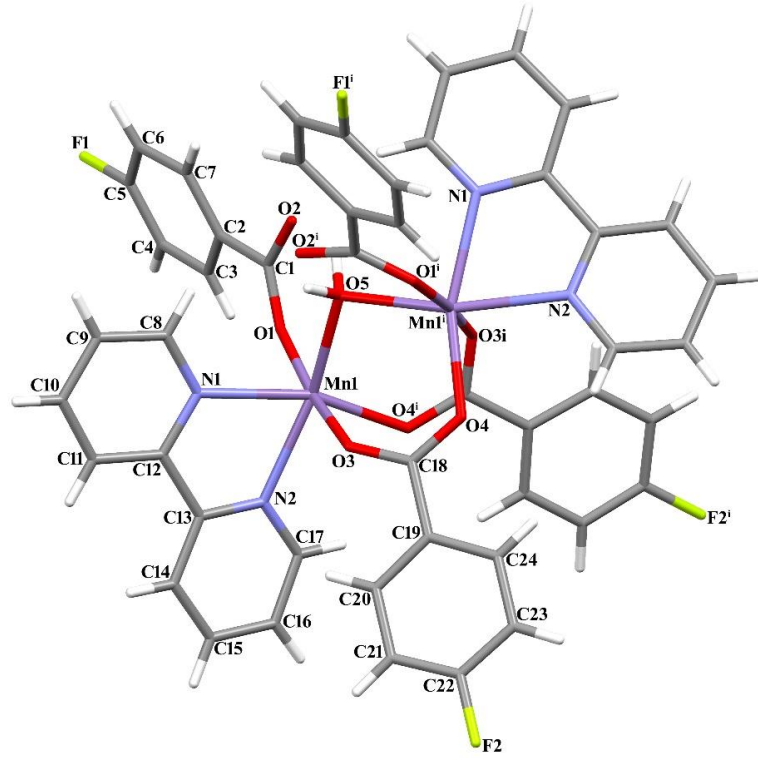
Şekil 3.8. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin birim hücre yapısı (b eksen)



Şekil 3.9. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin Mn...Mn uzunluğu



Şekil 3.10. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4] \cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) kompleksinin 3D yapısı



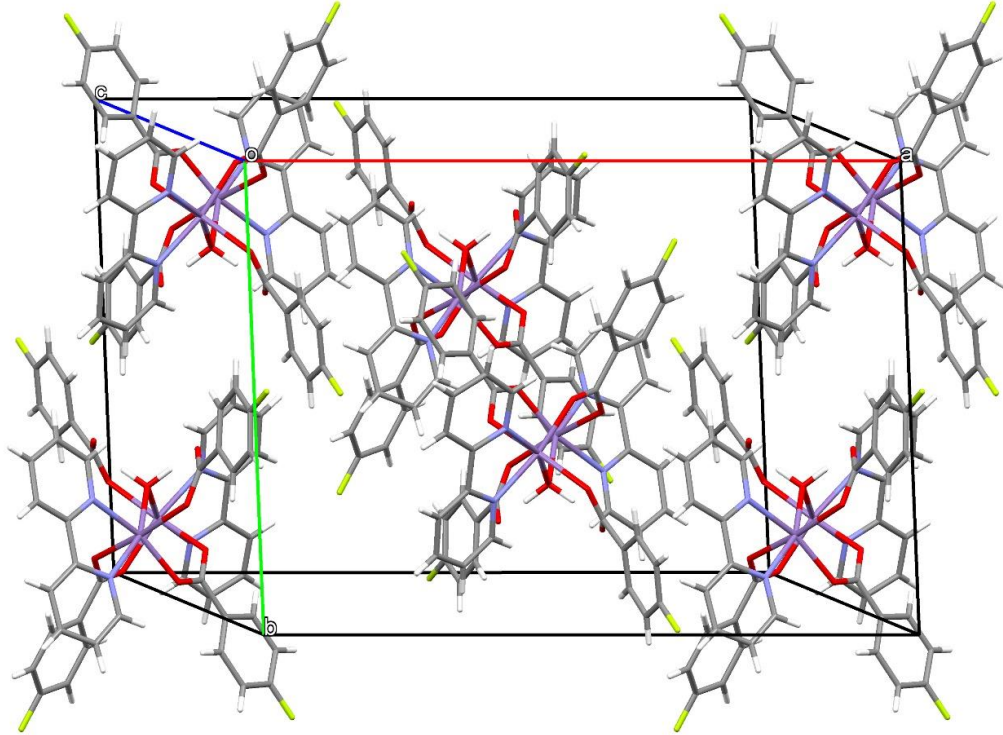
Şekil 3.11. $[Mn_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin yapısı ((i) 2-x, y, 1/2-z)

Kompleks 3'ün dimerik yapısı, iki adet Mn(II) iyonu, dört adet 4-floro benzoat ligandı, iki adet bipy ligandı ve bir adet aqua ligandından oluşmaktadır (Şekil 3.11). 4-floro benzoat ligandlarından ikisi tek oksijeni ile merkez atoma bağlanıp tek dişli ligand olarak davranırken, diğer ikisi farklı metal atomlarına bağlanarak köprü ligandı olarak davranmaktadır. Yapıda bulunan phen ligandları ise her iki azot atomu ile koordine olarak şelat kompleksi oluşturmuştur. Kompleksin birim hücre yapısı Şekil 3.12'de görülmektedir. Komplekste görülen sıra dışı bağlanmada iki köprülü 4-floro benzoat ligandına ek olarak bir H₂O molekülü de ikinci bir köprü yapmaktadır. Her bir Mn metaline tek oksijen üzerinden üçüncü benzoat ligandına bağlanmakta ve oktahedral geometri bir bipy ligandının şelat koordinasyonu ile tamamlanmaktadır. Beklenilene ek olarak su köprüsünün varlığı Mn···Mn mesafesini benzer iki oksijen köprülü yapılara kıyasla azaltarak (3,620 Å) tek oksijen köprülü Mn-Mn mesafesine yaklaştırmıştır (Şekil 3.13). Şekil 3.14'de görülen 2D tabakalı yapının oluşmasında benzoat ligantının C-H grubu ile komşu bipy halkası arasında oluşan C-H···π etkileşimleri etkilidir.

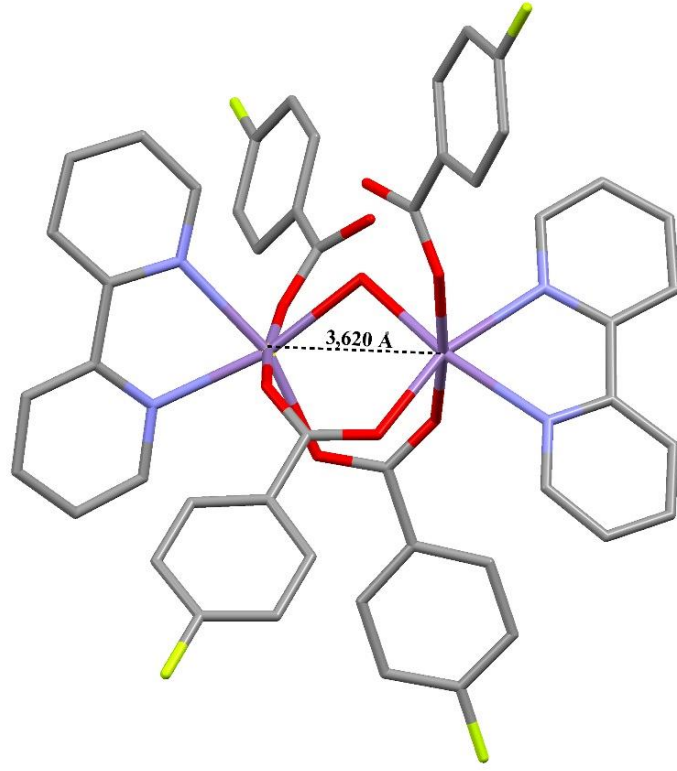
Çizelge 3.4. Kompleks 3'ün seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°)

Bağ uzunluğu (Å)			
Mn(1)-O(4)	2,148(2)	Mn(1)-O(5)	2,265(3)
Mn(1)-O(1)	2,220(2)	Mn(1)-N(2)	2,307(3)
Mn(1)-O(3)	2,244(2)	Mn(1)-N(1)	2,320(3)

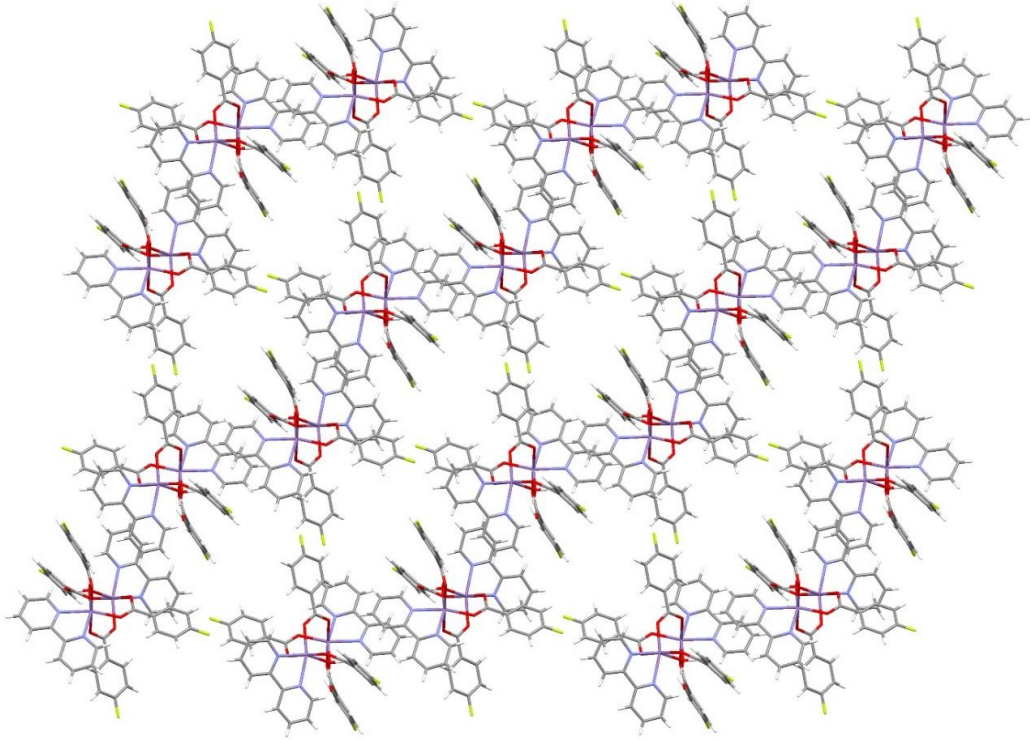
Bağ açıları (°)			
O(4)-Mn(1)-O(1)	93,92(11)	O(3)-Mn(1)-N(2)	84,00(12)
O(4)-Mn(1)-O(3)	88,27(10)	O(5)-Mn(1)-N(2)	159,78(6)
O(1)-Mn(1)-O(3)	171,43(6)	O(4)-Mn(1)-N(1)	161,58(6)
O(4)-Mn(1)-O(5)	105,63(8)	O(1)-Mn(1)-N(1)	88,73(12)
O(1)-Mn(1)-O(5)	87,61(10)	O(3)-Mn(1)-N(1)	91,80(12)
O(3)-Mn(1)-O(5)	83,82(10)	O(5)-Mn(1)-N(1)	92,69(9)
O(4)-Mn(1)-N(2)	90,07(9)	N(2)-Mn(1)-N(1)	71,63(10)
O(1)-Mn(1)-N(2)	104,25(12)		



Şekil 3.12. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-4-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) kompleksinin birim hücre yapısı (c eksenini)



Şekil 3.13. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-4-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (**3**) kompleksinin Mn...Mn uzunluğu



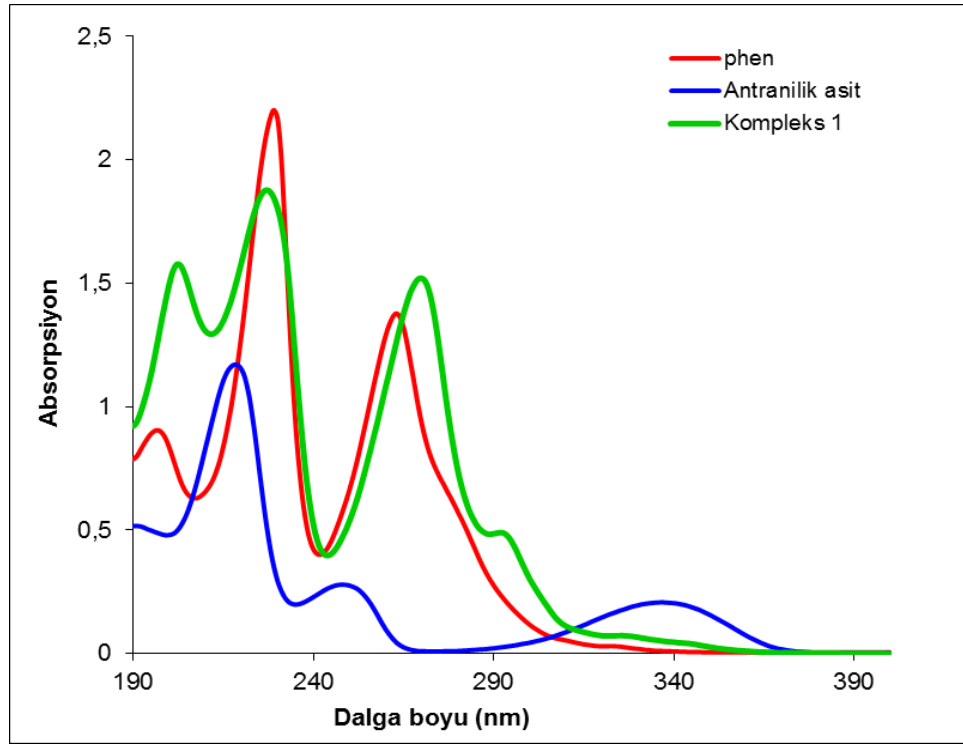
Şekil 3.14. $[\text{Mn}_2(\mu\text{-4-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (**3**) kompleksinin 2D tabakalı yapısı

Aynı anyonik liganda sahip kompleks **1** ve **2** için phen ligandı varlığında dimerik yapının tek oksijen üzerinden bağlanması, bipy ligandı varlığında ise karboksilat oksijenlerinin her ikisinde bağlanmaya katıldığına gözlenmesi, tek veya çift bağlanma modunda yardımcı ligandın bağlanma modunun belirlenmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. para- konumunda F bulunan kompleks **3** ise bipy ligandıyla birlikte iki oksijen köprülü kompleks oluşturmuştur. Bu nedenle benzil halkasındaki sübstitüentlerin bağlanma türünü doğrudan etkilediği söylenemez. Komplekslere ait Mn···Mn mesafesi $2 > 3 > 1$ şeklinde azalmaktadır.

3.1.2. Komplekslerin UV-Vis ölçümleri

Komplekslerin UV-Vis spektrumları, asetonitril ile hazırlanan çözeltileri kullanılarak kaydedilmiştir. Kompleks **1-3** için grafikler Şekil 3.15-3.17’de, komplekslerin ve ligandların maksimum absorbans değerleri ve derişimleri ise Çizelge 3.5-3.7’de verilmiştir. Spektrumda görülen bütün kuvvetli soğurma bandları (190-300 nm) ligandan metale yük aktarımı sonucu oluşmaktadır. UV-Vis spektrumlarında genel olarak komplekslerin nötral ligand ile aynı bölgede soğurma bandı verdiği görülmektedir. Fakat kompleks oluşumu sırasında gerçekleşen metal-ligand yük transferi sonucu ligandlar arası elektron transfer enerjisini düşerek daha kararlı hale gelmekte ve bunun sonucu olarak kompleksde baskın olan elektron geçişleri düşük enerji, yüksek dalga boyuna kaymaktadır. Bu nedenle komplekslerin UV soğurma bandları yüksek dalga boyuna kaymış (batokromik etki) ve şiddetleri artmıştır (hiperkromik etki). Ayrıca π - π^* konjugasyonu sonucu π - π^* ve n - π^* soğurma bantları hem yüksek dalga boyuna kaymakta, hem de bandların şiddetleri artmaktadır. Kompleks **1** için tespit edilen maksimum absorbans 202, 227 ve 270 nm dalga boylarında iken phen ligandında görülen 263 nm’deki absorbans değeri kompleks oluşumundan sonra yüksek dalga boyuna kayarak 270 nm’de gözlenmiştir (Şekil 3.15). Kompleks **1**’in UV-Vis spektrumunda absorpsiyon şiddetinin phen ligandından düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin kompleksin derişiminin ligandların derişiminin beşte biri olmasıdır (Çizelge 3.5). Eş derişimlerde spektrum alındığında kompleks ligandlara göre hiperkromik etki göstermektedir. Ayrıca kompleksin

spektrumunda görülen kaymalar phen ve antranilik asit ligandları ile uyum içindedir.

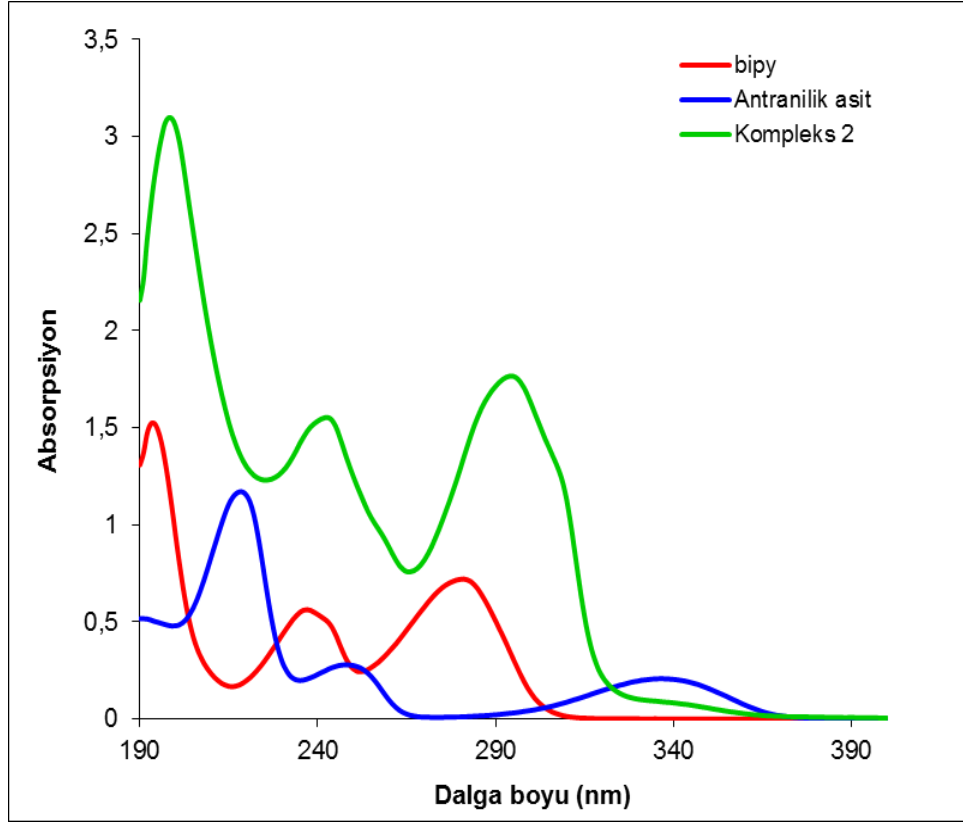


Şekil 3.15. Kompleks 1'e ait UV-Vis spektrumu

Çizelge 3.5. Kompleks 1 ve ligandlara ait maksimum absorpsiyon değerleri ve derişimler

Derişimler		Maksimum Absorpsiyon Değerleri		
		Kompleks 1	Antranilik asit	phen
Antranilik asit	5×10^{-5} M	202 nm	218 nm	197 nm
phen	5×10^{-5} M	227 nm	248 nm	229 nm
Kompleks 1	1×10^{-5} M	270 nm	336 nm	263 nm

Kompleks 2 için maksimum absorpsiyonlar 198, 242 ve 294 nm dalga boylarında gözlenmiştir (Şekil 3.16). Ligandlardaki $n - \pi^*$ geçişinin gözlendiği 281 nm ve 336 nm'deki absorpsiyonlar, komplekste 294 nm'de tespit edilmiştir. Kompleks 2'nin UV-Vis spektrumunda kompleksin ligandlara göre hiperkromik etki gösterdiği görülmektedir. Ayrıca bipy ligandının absorpsiyonunun kompleksleşme sonrası 4-13 nm kırmızıya kayması (batokromik etki) metal-ligand bağlanmasını göstermektedir (Çizelge 3.6).

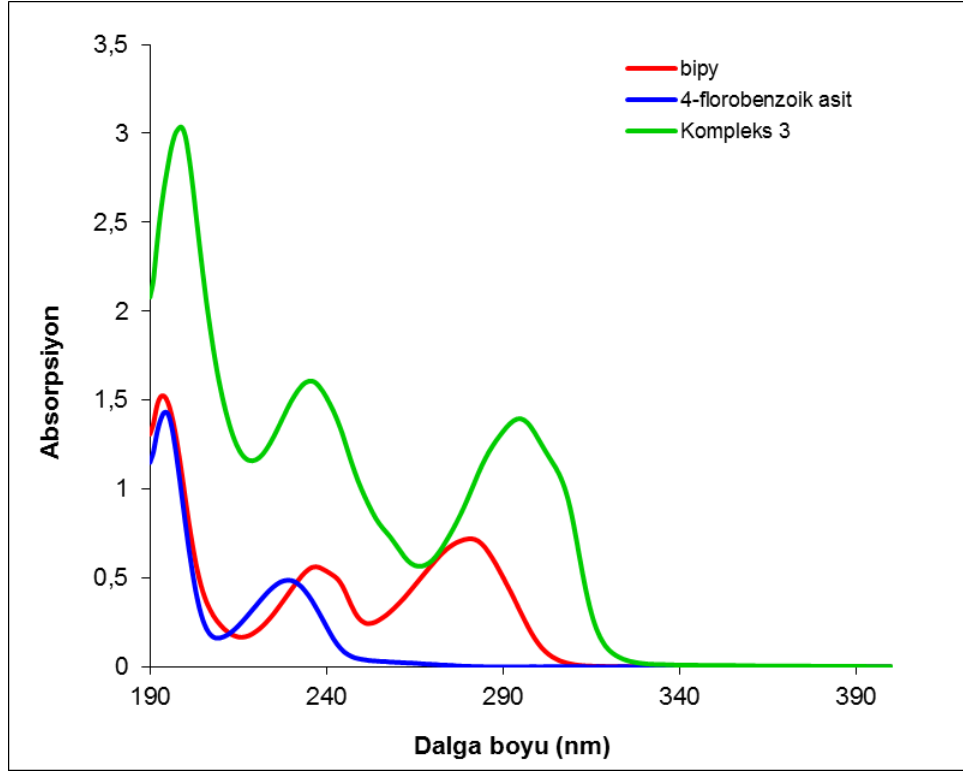


Şekil 3.16. Kompleks 2'ye ait UV-Vis spektrumu

Çizelge 3.6. Kompleks 2 ve ligandlara ait maksimum absorban değerleri ve derişimleri

Derişimler		Maksimum Absorbans Değerleri		
		Kompleks 2	Antranilik asit	bipy
Antranilik asit	5×10^{-5} M	198 nm	218 nm	194 nm
bipy	5×10^{-5} M	242 nm	248 nm	237 nm
Kompleks 2	5×10^{-5} M	294 nm	336 nm	281 nm

Kompleks 3'te ise maksimum absorban değerleri 199, 235 ve 295 nm'de tespit edilmiştir (Şekil 3.17). Konjugasyonun artmasıyla, daha az enerjili bir geçişe olanak veren bir uyarılmış durum yaratılmış olur ve bantlar yüksek dalga boyuna kayar. Bunun yanında, ligandın yapısına göre şelat bağlanmadan sonra koordinasyon bileşiminin düzlem yapısı daha kararlı hale gelmekte ve enerjisi düşmektedir. Kompleks 3 için kaydedilen UV-Vis spektrumu yine bipy ligandı ile uyum içinde olduğu ve yine 5-14 nm kırmızıya kaydığı Çizelge 3.7'de görülmektedir.



Şekil 3.17. Kompleks 3'e ait UV-Vis spektrumu

Çizelge 3.7. Kompleks 3 ve ligandlara ait maksimum absorbands değerleri ve derişimler

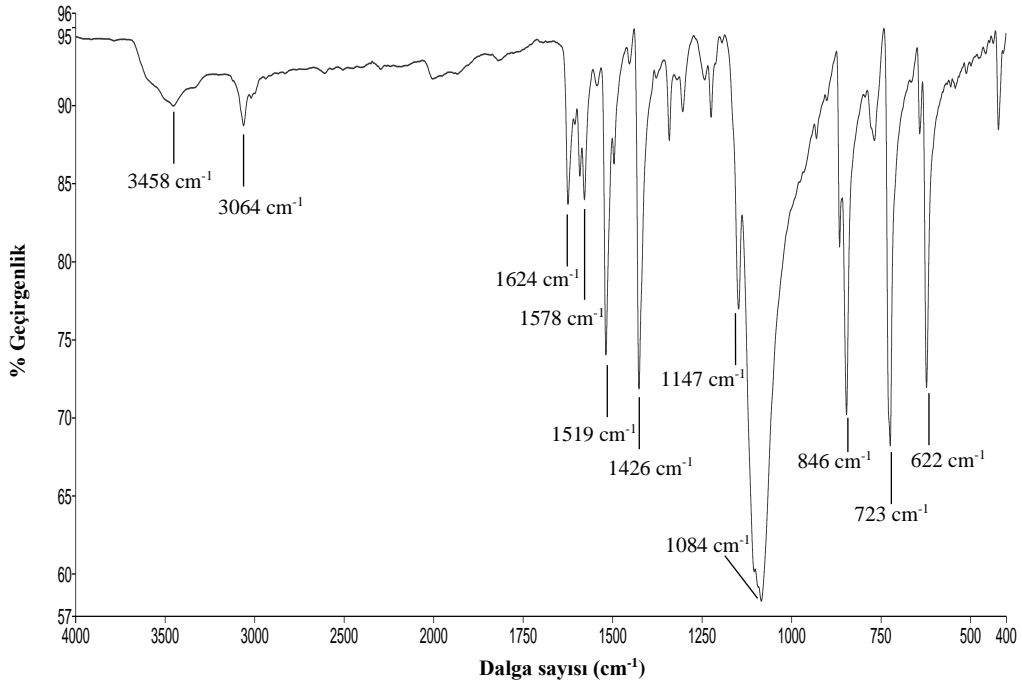
Derişimler		Maksimum Absorbans Değerleri		
		Kompleks 3	4-floro benzoik asit	bipy
4-floro benzoik asit	5×10^{-5} M	199 nm	194 nm	194 nm
bipy	5×10^{-5} M	235 nm	229 nm	237 nm
Kompleks 3	5×10^{-5} M	295 nm		281 nm

Bütün kompleksler göz önüne alındığında kompleks 2 ve 3'ün spektrumlarının birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmektedir. O halde kompleksin UV-Vis spektrumunu etkileyen en önemli faktörlerden birinin yardımcı ligand olduğu söylenebilir. Aynı anyonik liganda $(2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2$ sahip kompleks 1 ve 2 için benzerlik görülmediğinden kompleksin UV-Vis. spektrumunda benzoik asit süstitüentinin doğrudan etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

3.1.3. Komplekslerin FT-IR analizleri

Komplekslerin IR spektrumları KBr pelletleri hazırlanarak kaydedilmiştir.

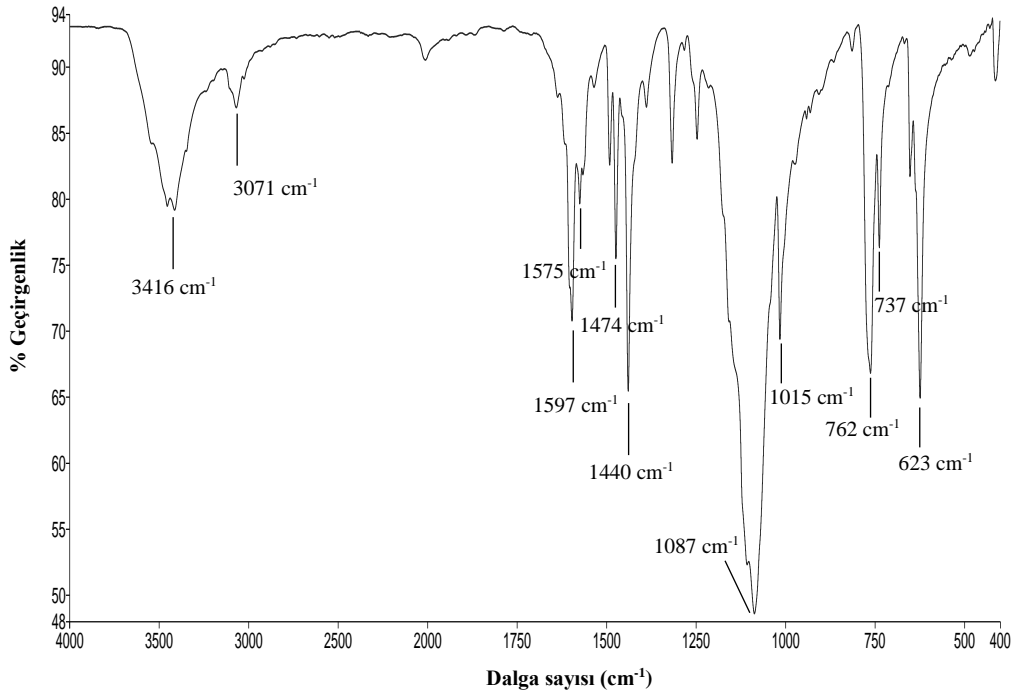
Kompleks **1**'in IR spektrumunda 3458 cm^{-1} 'de görülen yayvan ve düşük şiddetli pik, antranilik asit ligandına ait N-H gerilme titreşimidir. 3064 cm^{-1} 'de görülen düşük şiddetli pik, phen ligandına ait aromatik C-H gerilme titreşimidir. 1578 cm^{-1} 'de görülen düşük şiddetli pik C=N gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 2-amino benzoat ligandına ait asimetrik ve simetrik karboksilat gerilme titreşimleri, sırasıyla 1624 cm^{-1} ve 1426 cm^{-1} 'de görülmektedir. C=N-C=C simetrik gerilme titreşimi ise 1519 cm^{-1} 'de yüksek şiddette kaydedilmiştir. 1147 cm^{-1} 'de görülen düşük şiddetli keskin pik kompleks **1**'in koordinasyon küresi dışında yer alan metanol ligandına ait O-H gerilme titreşimine aittir. 1084 cm^{-1} 'de görülen şiddetli pik ise 2-amino benzoat ligandına ait C-O bükülme titreşimidir. Parmak izi bölgesinde 846 cm^{-1} 'de görülen şiddetli pik antranilik asit ligandına ait C-N pikidir. (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Kompleks **1**'e ait IR spektrumu

Kompleks **2**'nin IR spektrumunda 3416 cm^{-1} 'de görülen çift dişli geniş pik 2-amino benzoat ligandına ait N-H pikidir. 3071 cm^{-1} 'de görülen düşük şiddetli pik, ligandlara ait aromatik C-H gerilme titreşimidir. 1575 cm^{-1} 'de görülen orta

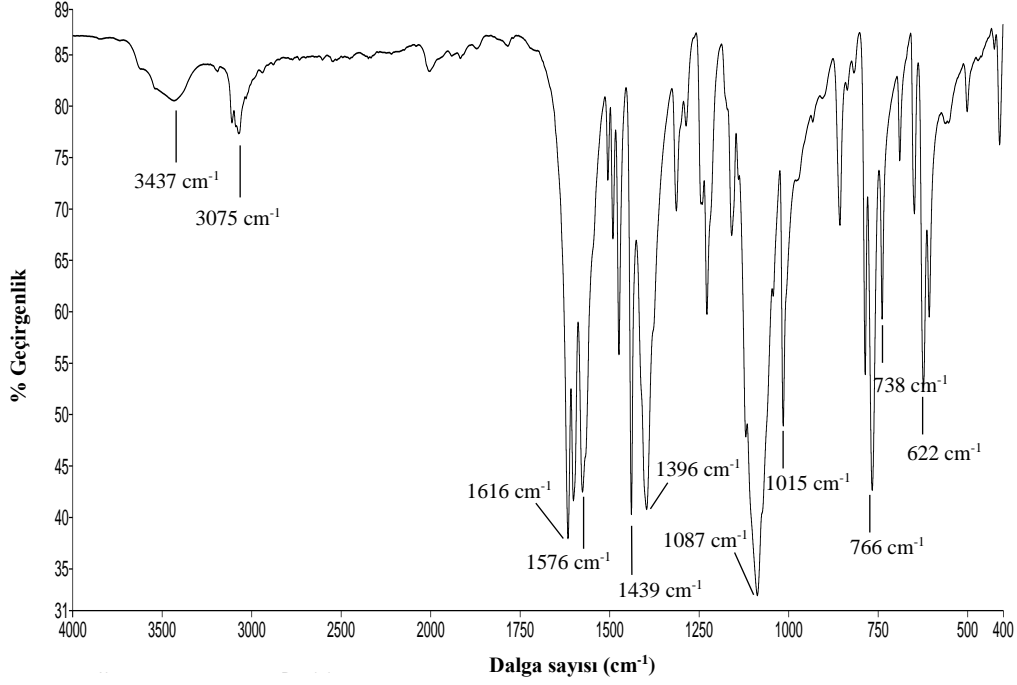
şiddetli pik C=N gerilme titreşimidir. 2-amino benzoat ligandına ait asimetrik ve simetrik karboksilat pikleri, sırasıyla 1597 cm^{-1} ve 1440 cm^{-1} 'de görülmektedir. 1474 cm^{-1} 'de simetrik C=N-C=C gerilme titreşiminden kaynaklı orta şiddetli pik görülmektedir. 1087 cm^{-1} 'de görülen şiddetli pik 2-amino benzoat ligandına ait C-O gerilme titreşimidir. 1015 cm^{-1} 'de görülen orta şiddetli keskin pik ise aromatik halka gerilmesidir. Parmak izi bölgesinde 762 cm^{-1} 'de görülen pik antranilik asit ligandına ait C-N eğilme titreşimidir ve orta şiddetli olarak kaydedilmiştir. (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. Kompleks 2'ye ait IR spektrumu

Kompleks 3'ün IR spektrumunda 3437 cm^{-1} 'de görülen yayvan ve düşük şiddetli pik su ligandından kaynaklanan O-H bağı gerilme titreşimidir. 3075 cm^{-1} 'de görülen düşük şiddetli pik, ligandlara ait aromatik C-H gerilme titreşimidir. 1576 cm^{-1} 'de görülen şiddetli pik C=N gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 4-floro benzoat ligandına ait asimetrik ve simetrik karboksilat pikleri, sırasıyla 1616 cm^{-1} ve 1439 cm^{-1} 'de görülmektedir. Simetrik C=N-C=C gerilme titreşimine ait orta şiddetli pik 1396 cm^{-1} 'de gelmektedir. 1087 cm^{-1} 'de görülen şiddetli pik 4-floro benzoat ligandına ait C-O bükülme titreşimidir. 1015 cm^{-1} 'de görülen orta şiddetli keskin pik C-F ise gerilmesidir. Parmak izi bölgesinde 4-floro benzoik

asit ligandına ait C-F bükülme titreşimi 766 cm^{-1} 'de yüksek şiddetli olarak kaydedilmiştir. (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. Kompleks 3'e ait IR spektrumu

Asimetrik ve simetrik gerilmeler arasındaki $\sim 200\text{ cm}^{-1}$ 'lik fark karboksilat ligandının **1** kompleksinde tek dişli olarak bağlandığını desteklemektedir [45]. Komplekslere ait IR spektrumlarının tümünde $726\text{--}738\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pikler simetrik Mn-O-Mn gerilme titreşimleri iken $622\text{--}623\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen şiddetli keskin piklerin kaynağı ise asimetrik Mn-O-Mn gerilme titreşimleridir. Çift oksijen köprülü **2** ve **3** kompleksleri için simetrik gerilme titreşimleri 737 ve 738 cm^{-1} 'de gözlenirken, tek oksijen köprülü kompleks **1** için 726 cm^{-1} 'de kaydedilmiştir.

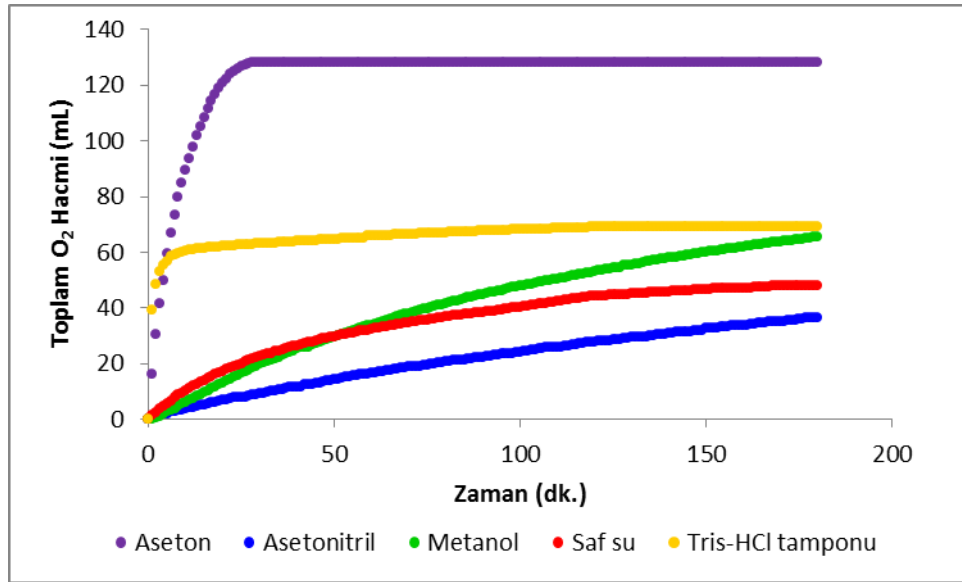
3.2. Katalaz Tipi Aktivite Çalışmaları

3.2.1. Çözücü etkisi

Komplekslerin (**1-3**) H_2O_2 bozunmasına karşı katalitik aktiviteleri asetonitril, aseton, metanol, su ve Tris-HCl tampon ortamında ($\text{pH}=7,8$) (Şekil 3.21-23) çalışıldı ve tüm kompleksler için oksijen çıkışı gözlemlendi. Elde edilen

tampona bağı O₂ çıkışı farklı katalizörler için Şekil 3.28’de, tepkimelerin ilk hızları ve TOF değerleri Çizelge 3.8’de verilmiştir. Açığa çıkan O₂’nin volumetrik ölçümleri komplekslerin H₂O₂’i katalitik olarak H₂O ve O₂’e bozabildiğini göstermektedir. Her kompleks için dönüşümün derecesi farklıdır. Tüm komplekslerin H₂O₂ bozunumuna karşı katalitik aktivitesi aynı koşullar altında çalışıldı ve Çizelge 3.8-3.10’da gösterildi.

Kompleks 1 için yapılan çözücü etkisi deneylerinde maksimum aktivite (TON=2270) aseton ortamında gözlenmiştir. 180 dk.’lık reaksiyon sonunda toplam 128 mL O₂ çıkışı kaydedilmiştir (Şekil 3.21).



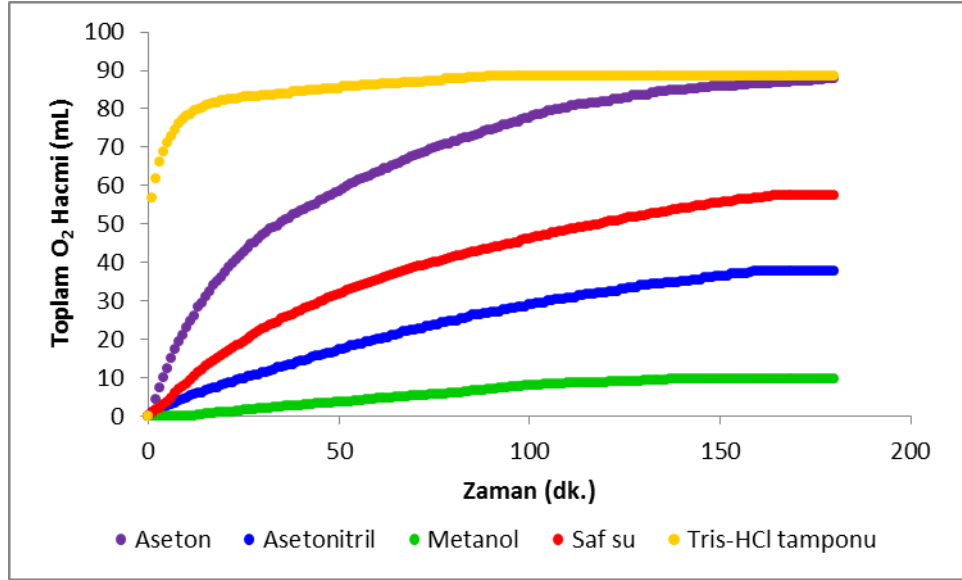
Şekil 3.21. Komplex 1 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

Çizelge 3.8. Komplex 1 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler

Çözücü	Toplam O ₂ (mL)	v ₀ ×10 ⁴ (Ms ⁻¹)	TON	TOF (sa ⁻¹)
Asetonitril	36	0,4	373	373
Aseton	128	12,0	2272	10488
Metanol	65	0,9	754	7548
Su	48	1,1	549	941
Tris-HCl Tamponu	69	30,1	1270	15241

Kompleks 2 için gerçekleştirilen çözücü denemelerinde maksimum aktivite (TON=1775) Tris-HCl tampon ortamında gözlenmiştir. 180 dk.'lık reaksiyon sonunda toplam 89 mL O₂ çıkışı kaydedilmiştir (Şekil 3.22).

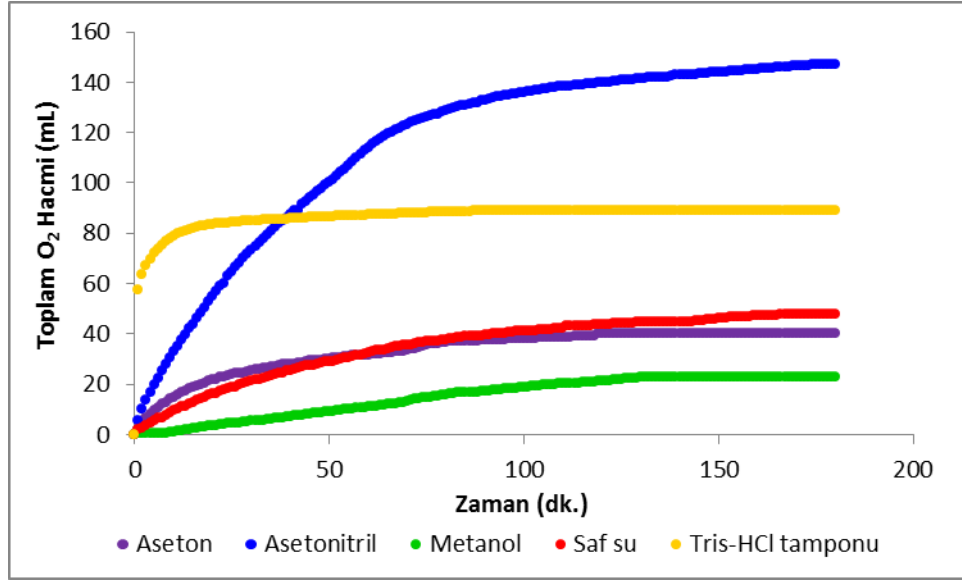


Şekil 3.22. Kompleks 2 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi
[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

Çizelge 3.9. Kompleks 2 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler

Çözücü	Toplam O ₂ (mL)	$v_0 \times 10^4$ (Ms ⁻¹)	TON	TOF (sa ⁻¹)
Asetonitril	38	4,8	446	446
Aseton	88	2,6	837	2511
Metanol	10	0,1	100	100
Su	58	1,0	563	964
Tris-HCl Tamponu	89	38,4	1775	8873

Kompleks 3 ile yapılan çözücü etkisi deneyleri içinde en yüksek dönüşüm (TON=2208) asetonitril çözüsü ile gerçekleşmiştir. 180 dk.'lık reaksiyon sonunda toplam 147 mL O₂ çıkışı kaydedilmiştir (Şekil 3.23).

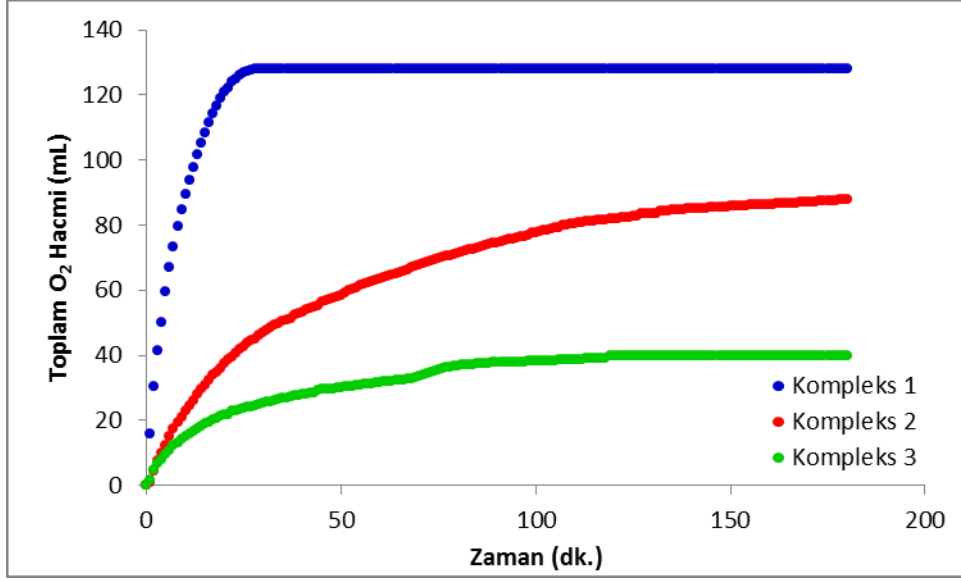


Şekil 3.23. Kompleks 3 için farklı çözücülerin katalaz tipi aktiviteye etkisi
[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

Çizelge 3.10. Kompleks 3 için farklı çözücüler ile katalaz tipi aktiviteye ait veriler

Çözücü	Toplam O ₂ (mL)	$v_0 \times 10^4$ (Ms ⁻¹)	TON	TOF (sa ⁻¹)
Asetonitril	147	3,0	2208	2944
Aseton	40	2,0	482	1446
Metanol	23	0,2	252	252
Su	48	0,9	522	895
Tris-HCl Tamponu	89	39,6	1792	8962

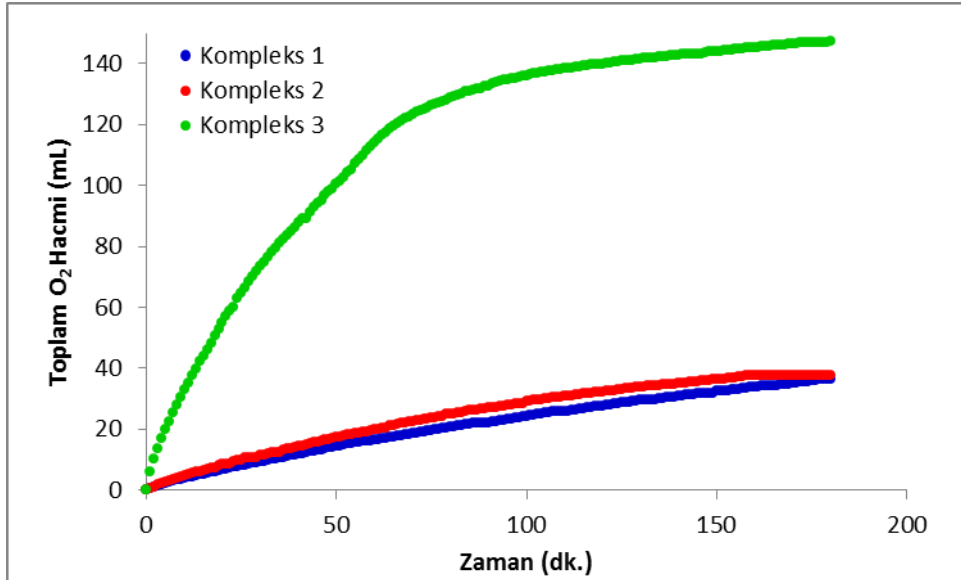
Katalizörlerin aseton içinde gerçekleştirilen H₂O₂ bozunum çalışmalarında maksimum aktivite ilk hız ($v_0=12 \times 10^{-4}$ Ms⁻¹) ve açığa çıkan O₂ gazı miktarına göre kompleks 1'e aittir (Şekil 3.24). Kompleksin 1'in H₂O₂ bozunmasına karşı gösterdiği yüksek aktivitenin diğer komplekslere kıyasla daha yakın Mn-Mn mesafesine sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Açığa çıkan O₂ gazı miktarlarına göre sıralama **1>2>3** şeklinde azalmaktadır.



Şekil 3.24. Aseton içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

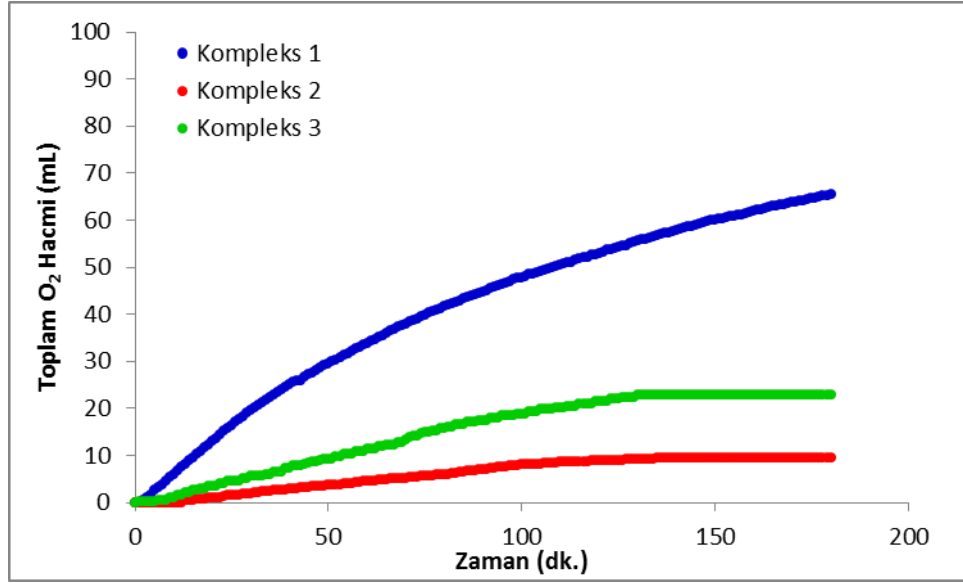
Komplekslerin asetonitril ortamında katalaz tipi aktivitesi kıyaslandığında kompleks 3'ün maksimum aktivite gösterdiği, kompleks 1 ve 2'nin ise aktivitelerinin birbirine yakın olduğu (37 mL) gözlenmiştir (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. Asetonitril içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

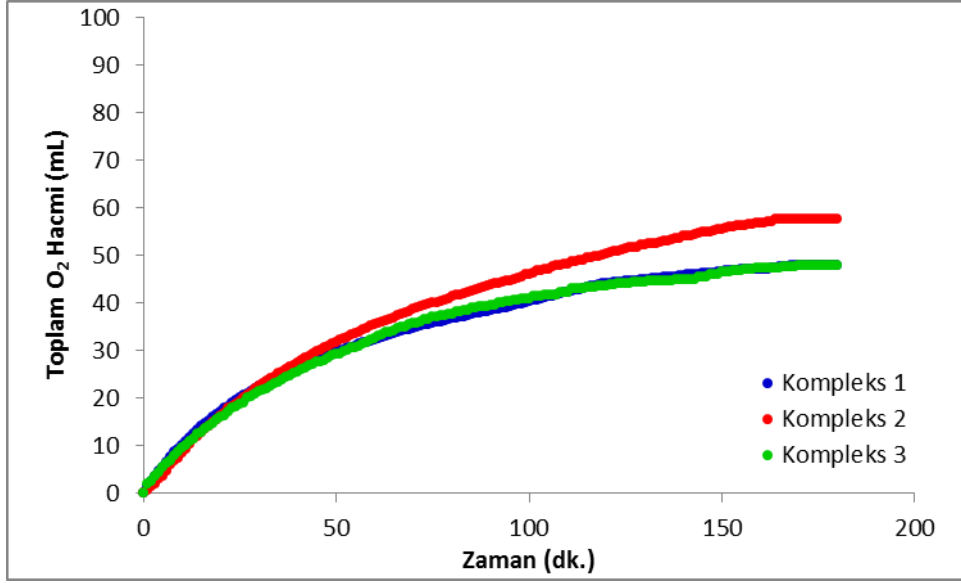
Metanol ile yapılan çözücü denemelerinde ise kompleks 2 ve 3 için açığa çıkan toplam O₂ miktarı sırasıyla 10 ve 20 mL'dir. Kompleks 1 ise diğer iki komplekse göre daha yüksek aktivite (65 mL) göstermiştir (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. Metanol içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

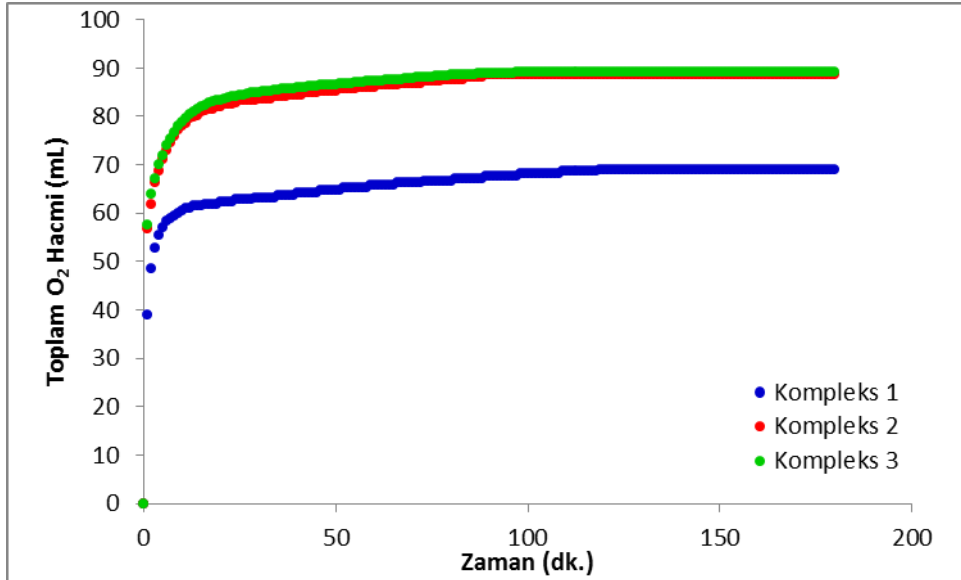
Saf su içinde gerçekleştirilen H₂O₂ bozunum reaksiyonlarında üç kompleksin de yakın aktivite gösterdiği Şekil 3.27'de görülmektedir. Komplekslerin katalaz aktivitelerinin ilk hızları aynı olmasına rağmen, açığa çıkan toplam O₂ miktarına göre kompleks 2 (58 mL) diğer iki komplekse göre daha yüksek aktivite göstermiştir.



Şekil 3.27. Saf su içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

Hazırlanan Tris-HCl tamponu (pH=7,8) içinde komplekslerin katalaz tipi aktiviteleri incelendiğinde maksimum aktivite ($v_0=39,6 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$) kompleks 3 katalizörü ile gözlemlendi (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. Tris-HCl tamponu içinde komplekslerin katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M]

Çözücü deneyleri sonunda elde edilen verilerden çözücü polaritesi ile uyumlu bir sonuç elde edilememiştir. Fakat apolar aprotik çözücüler olan aseton

ve asetonitril içinde maksimum aktivite gözlenmiştir. Ayrıca çizelge 3.8-10'da görüldüğü üzere tüm kompleksler için Tris-HCL tamponu katalaz tipi aktivite deneylerinin gerçekleştirilmesi için etkili bir çözücü ortamı sağlamaktadır.

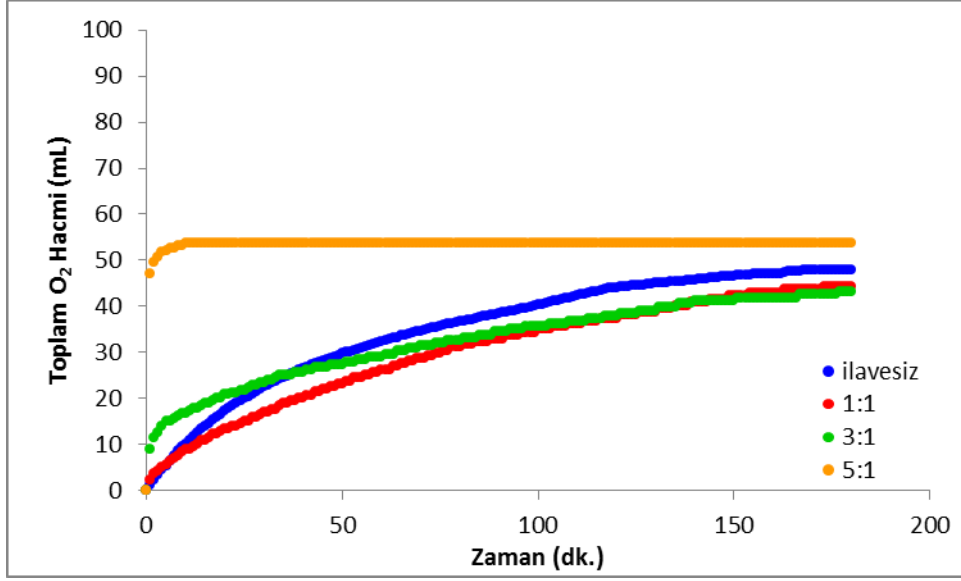
3.2.2. Baz ilavesi etkisi

Komplekslerin sulu ortamdaki bozunma tepkimelerine baz etkisini incelemek için NaOH ve imidazol kullanılmıştır. Deneyler 25°C'de 1400 rpm karıştırma hızı ile 5 mL saf su ortamında mol cinsinden baz/katalizör oranı 1:1, 3:1 ve 5:1 olacak şekilde çalışılmıştır. Kompleks 1 için elde edilen veriler Çizelge 3.11'de verilmiştir.

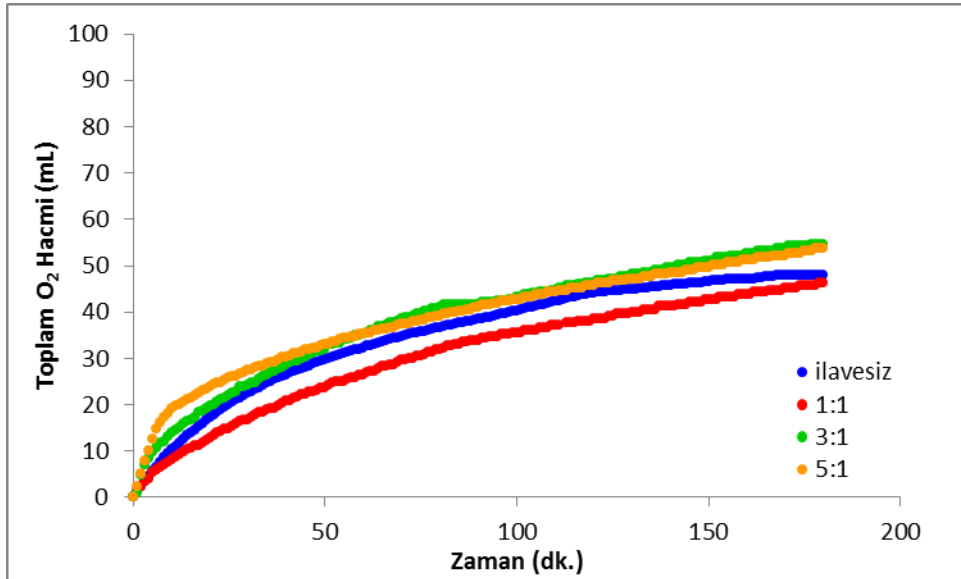
Çizelge 3.11. Kompleks 1 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler

İlave	İlave/Katalizör	Toplam O ₂ (mL)	$v_0 \times 10^4$ (Ms ⁻¹)	TOF (sa ⁻¹)
İlavesiz	-	48	1,4	1473
NaOH	1:1	44	2,2	2411
	3:1	43	11,2	12054
	5:1	54	58,4	63080
İmidazol	1:1	46	1,3	1420
	3:1	55	2,6	2598
	5:1	54	3,2	3375

Kompleks 1'e ait baz ilavesi çalışmalarında 5:1 NaOH:katalizör oranında aktivitenin ilavesiz hale göre 50 kat arttığı ($v_0=58,4 \times 10^{-4}$ Ms⁻¹) fakat imidazol ilavesinin aktiviteye etkisinin oldukça düşük olduğu ($v_0=3,2 \times 10^{-4}$ Ms⁻¹) belirlenmiştir (Şekil 3.29-30).



Şekil 3.29. Kompleks 1 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
 [Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, V_{çözücü} = 5 mL saf su]



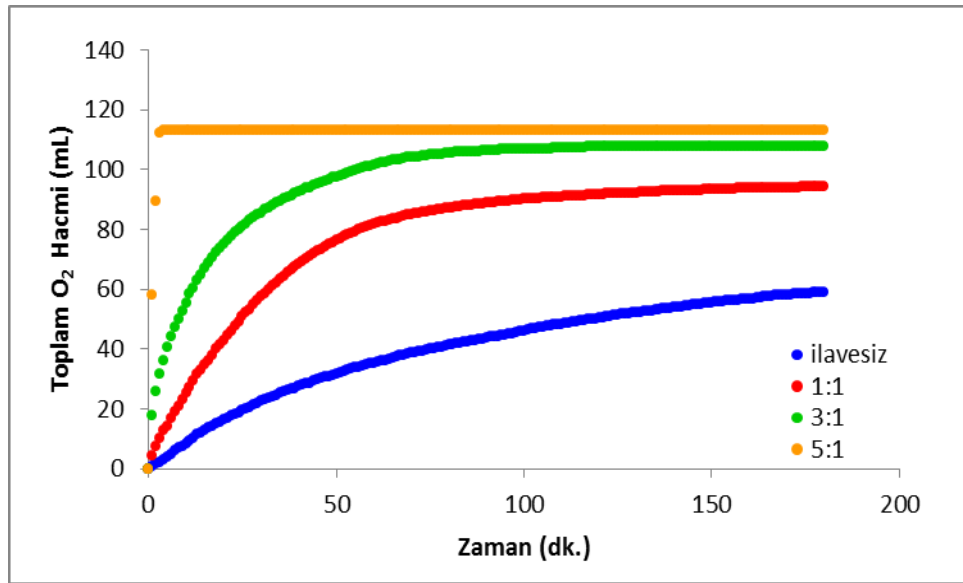
Şekil 3.30. Kompleks 1 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
 [Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, V_{çözücü} = 5 mL saf su]

Kompleks 2 için gerçekleştirilen baz ilavesi çalışmalarında NaOH ilavesinin (Şekil 3.31), hem katalaz aktivite hızını ($v_0=45,7 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$) hem de açığa çıkan O₂ miktarını arttırdığı (TON'u yükselttiği) imidazol ilavesinin (Şekil 3.32) ise aktivite hızında büyük bir artışa neden olmamasına rağmen, 5:1 imidazol:katalizör

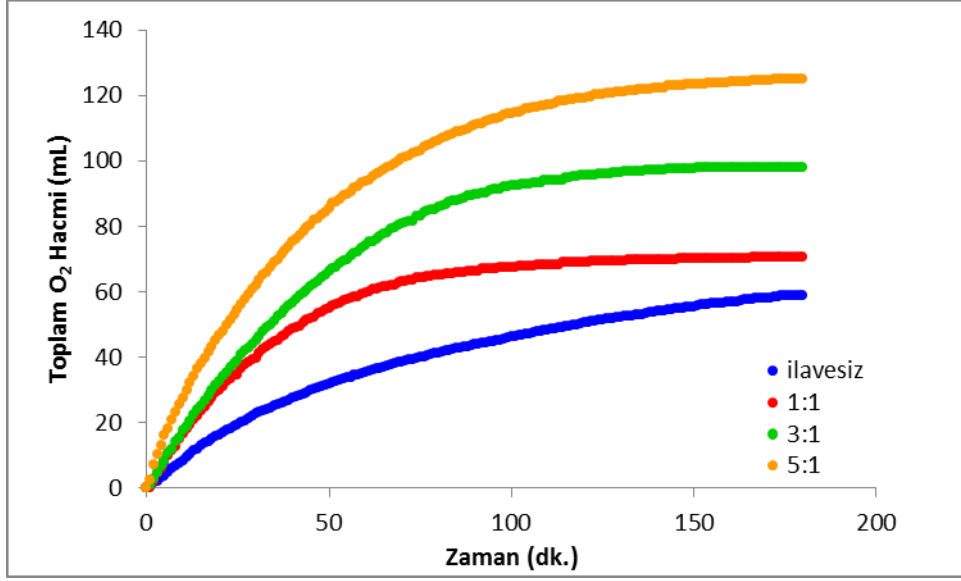
ilavesi ile açığa çıkan O₂ miktarı 59 mL'den 125 mL'ye çıktığı tespit edilmiştir (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Kompleks 2 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler

İlave	İlave/Katalizör	Toplam O ₂ (mL)	$v_0 \times 10^4$ (Ms ⁻¹)	TOF (sa ⁻¹)
İlavesiz	-	59	1,0	1039
NaOH	1:1	94	2,4	2721
	3:1	108	12,7	14063
	5:1	113	45,7	50000
İmidazol	1:1	71	1,8	1848
	3:1	98	2,0	2089
	5:1	125	2,6	2914



Şekil 3.31. Kompleks 2 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, Vçözücü = 5 mL saf su]

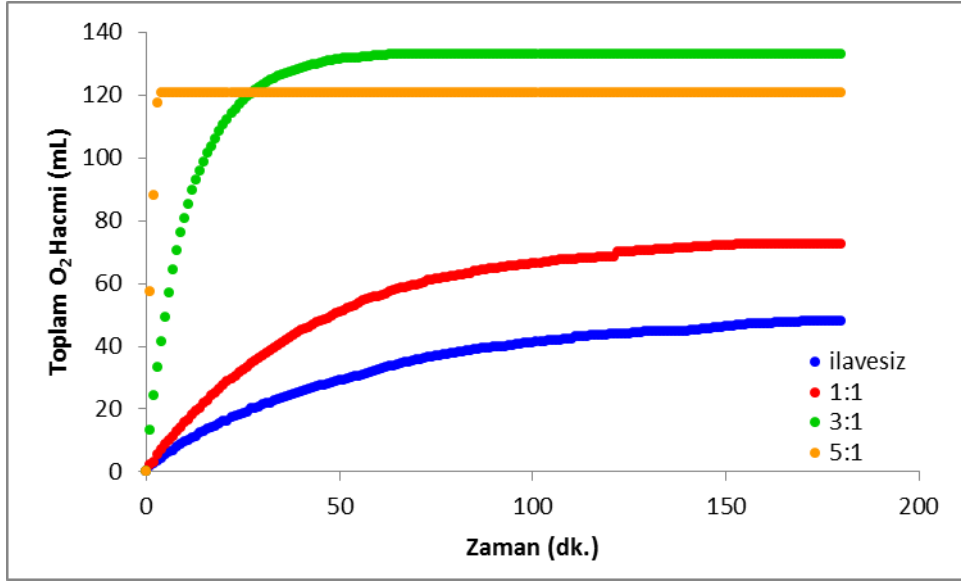


Şekil 3.32. Kompleks 2 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, V_{çözücü} = 5 mL saf su]

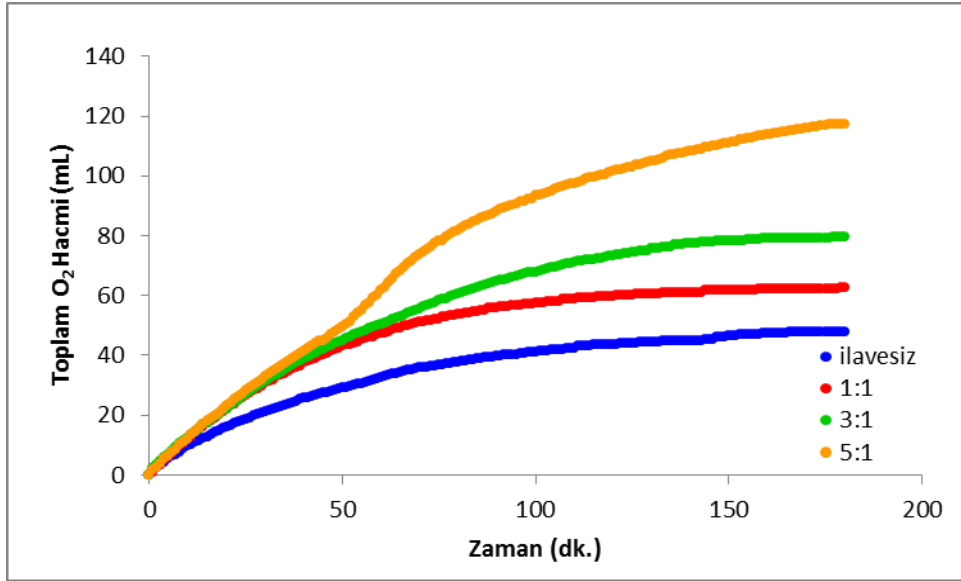
Kompleks 3 için gerçekleştirilen baz ilavesi sonuçlarında (Çizelge 3.13) ise 5:1 oranında NaOH ilavesinin (Şekil 3.33) yine hızı ($v_0=47,4 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$) ve TON'u artırdığı, imidazol ilavesinin (Şekil 3.34) ise hıza önemli bir etkisi olmadığı ($v_0=1,3 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$) fakat TON'u yükselttiği belirlenmiştir. NaOH ilave çalışmalarında 3:1 NaOH:katalizör deneyinde (133 mL) 5:1 NaOH:katalizör deneyinden (125 mL) daha fazla O₂ çıkışı olduğu kaydedilmiştir. Bunun nedeninin 5:1 oranında NaOH ilavesi deneyi sonunda reaksiyon kabının çepçepçerlerinde görülen kahverengi tipik MnO₂ kalıntısı olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 3.13. Kompleks 3 için baz ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisine dair veriler

İlave	İlave/Katalizör	Toplam O ₂ (mL)	$v_0 \times 10^4$ (Ms ⁻¹)	TOF (sa ⁻¹)
İlavesiz	-	48	0,8	996
NaOH	1:1	73	1,4	1613
	3:1	133	9,8	10970
	5:1	121	47,4	48672
İmidazol	1:1	63	1,2	1293
	3:1	80	1,2	1339
	5:1	117	1,3	1423



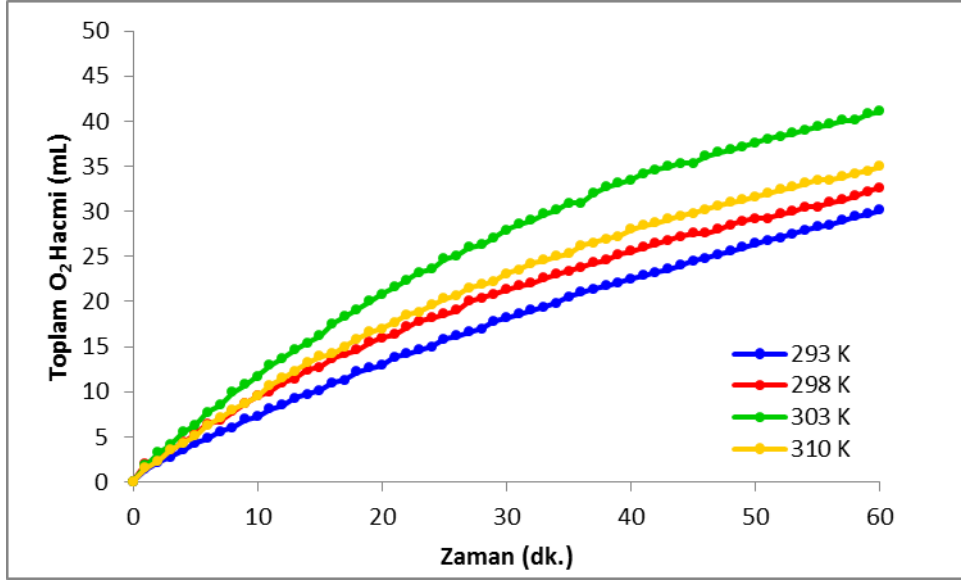
Şekil 3.33. Kompleks 3 için farklı miktarlarda NaOH ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
 [Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, Vçözücü = 5 mL saf su]



Şekil 3.34. Kompleks 3 için farklı miktarlarda imidazol ilavesinin katalaz tipi aktiviteye etkisi
 [Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [H₂O₂] = 1,7 M, [katalizör] = 6,7×10⁻⁴ M, Vçözücü = 5 mL saf su]

3.2.3. Sıcaklık Etkisi

Sıcaklık etkisinin bozunma reaksiyonu üzerine etkisini incelemek için **3** nolu kompleks bileşik seçilmiştir. Deneyle [katalizör]= $6,7 \times 10^{-4}$ M ve $[H_2O_2]=1,7$ M, sıcaklık ise 293-303 K sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.35).

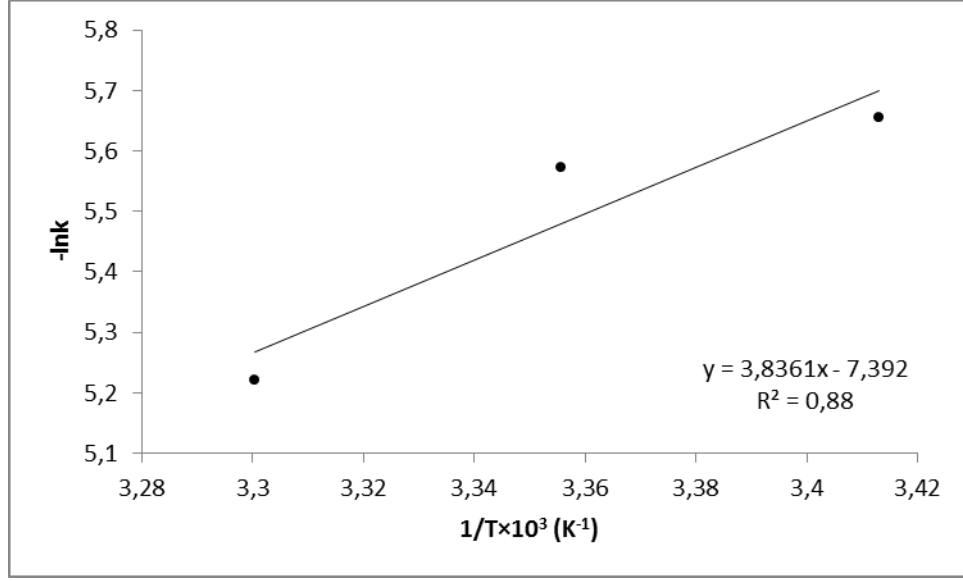


Şekil 3.35. Kompleks 3 bileşiğinin katalaz aktivitesine sıcaklık etkisi

[Reaksiyon koşulları = $[H_2O_2] = 1,7$ M, $[katalizör] = 6,7 \times 10^{-4}$ M, $V_{\text{çözücü}} = 5$ mL saf su]

Şekil 3.35'de görüldüğü üzere kompleks **3** 303 K'de H_2O_2 bozunumuna karşı maksimum aktivite göstermiştir. Kompleks **3** için katalaz tipi aktivite 310 K'de de izlenerek ve aktivitenin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu gözlemden yola çıkarak kompleks **3**'ün 310 K'de katalaz tipi aktivitesinin inhibisyona uğradığı söylenebilir.

Dönüştürülmüş Arrhenius eşitliğinden yararlanarak aktivasyon enerjisini belirlemek için $-\ln v_0$ 'a karşı çizilen $1/T$ grafiği (Şekil 3.35) aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 3.36. Kompleks 3 bileşiğine ait katalaz aktivite hız sabitinin sıcaklıkla değişimi

Reaksiyona ait termodinamik parametreler (aktivasyon enerjisi, entalpi, entropi ve Gibbs enerjisi değerleri) aşağıdaki eşitliklerden yararlanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.14).

$$\ln k = (-E_a/RT) + \ln A$$

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT$$

$$\Delta S^\ddagger = R \ln(hA/e^2 K_B T)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

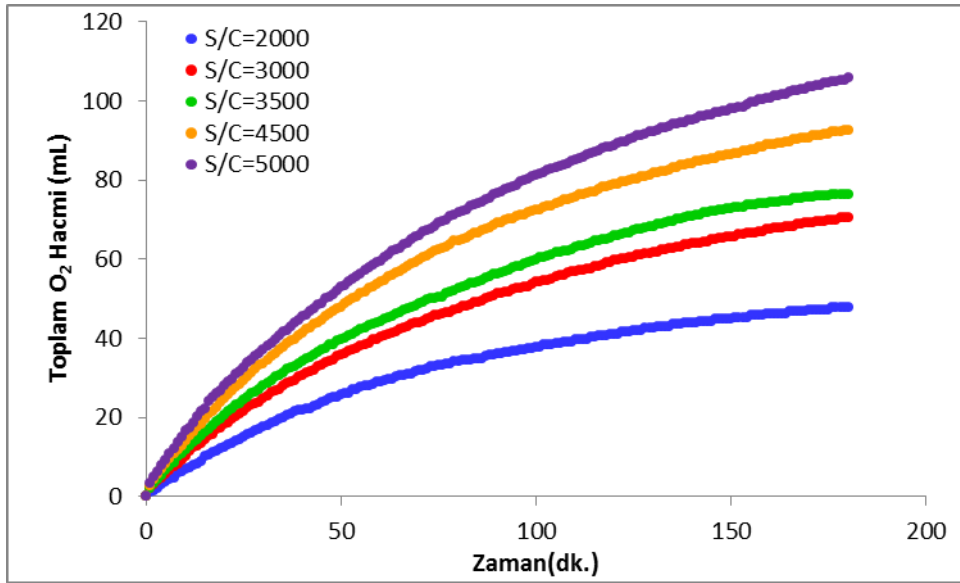
$\ln k$ 'ya karşı çizilen $1/T$ grafiğinin eğimi $-E_a/R$ 'yi, grafiğin x eksenini kestiği nokta ise A 'yı vermektedir. Denkliklerden yararlanarak H_2O_2 bozunumu reaksiyonunun aktivasyon enerjisi $E_a = 31,9 \text{ kJmol}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3.14. Kompleks 3'ün H_2O_2 bozunum reaksiyonuna ait termodinamik veriler

T (K)	ΔH^\ddagger (kJmol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (Jmol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kJmol ⁻¹)
293	29,5	-199,9	88,1
298	29,4	-200,1	89,0
303	29,4	-200,2	90,1

3.2.3. Kompleks 3 ile yapılan kinetik çalışmalar

Kinetik çalışmalar açığa çıkan moleküler oksijenin ilk hızları tespit etme yöntemi ile gerçekleştirildi. Gözlenen ilk hızlar $M.s^{-1}$ olarak ifade edildi ve zamana karşı açığa çıkan oksijen grafiğinin eğiminden hesaplandı. Çözücü etkisi ve kinetik çalışmalar sırasında kahverengi karakteristik MnO_2 çökeleği gözlenmedi. Kinetik çalışmalar kompleks 3 ile gerçekleştirildi. Kompleks 3 katalaz tipi aktivite göstermesine rağmen çalışılan hidrojen peroksit derişimi aralığında doygunlaşma kinetiği vermediğinden Michaelis-Menten eşitliğine uygun olarak çalışmamaktadır.

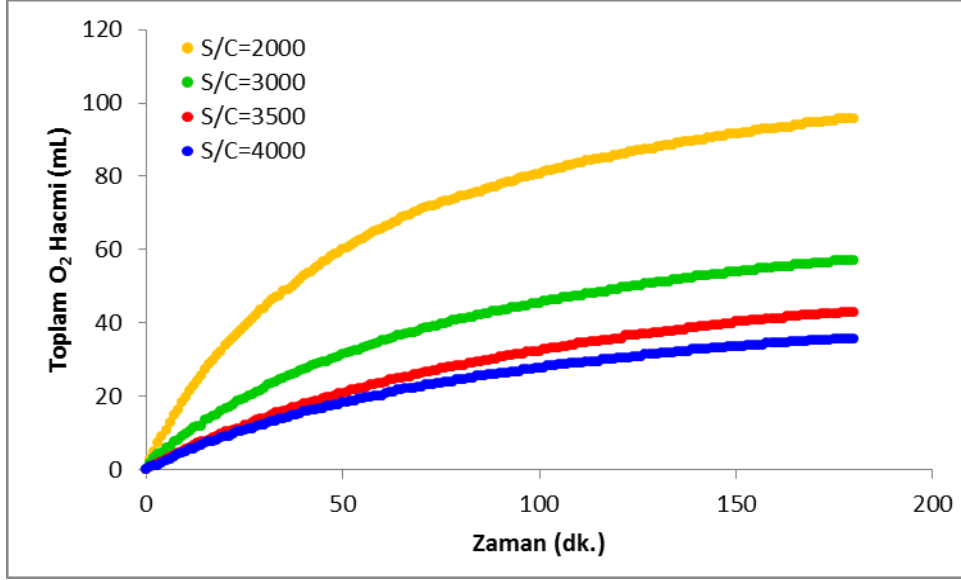


Şekil 3.37. Kompleks 3 için katalaz tipi aktiviteye sabit katalizör derişiminde farklı substrat/katalizör oranlarının etkisi

[Reaksiyon koşulları = $T = 298 K$, $[katalizör] = 6,7 \times 10^{-4} M$, $V_{\text{çözücü}} = 5 mL$ saf su]

Sabit katalizör derişiminde ($6,7 \times 10^{-4} M$) artan substrat/katalizör oranlarının katalaz tipi aktiviteye etkisi kompleks 3 için saf su ortamında $298 K$ 'de 180 dk. boyunca izlenmiştir. Çalışmalar sonunda artan substrat/katalizör oranının katalaz tipi aktiviteyi olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir. Reaksiyon hızını belirlemek için başlangıç hızı yöntemi uygulandı. Kompleks 3 için suda değişen H_2O_2 derişimi ile açığa çıkan oksijenin ilk hızı arasındaki ilişki incelendi. Kompleks 3 ile katalizör derişimi sabit tutularak substrat/katalizör 2000-5000

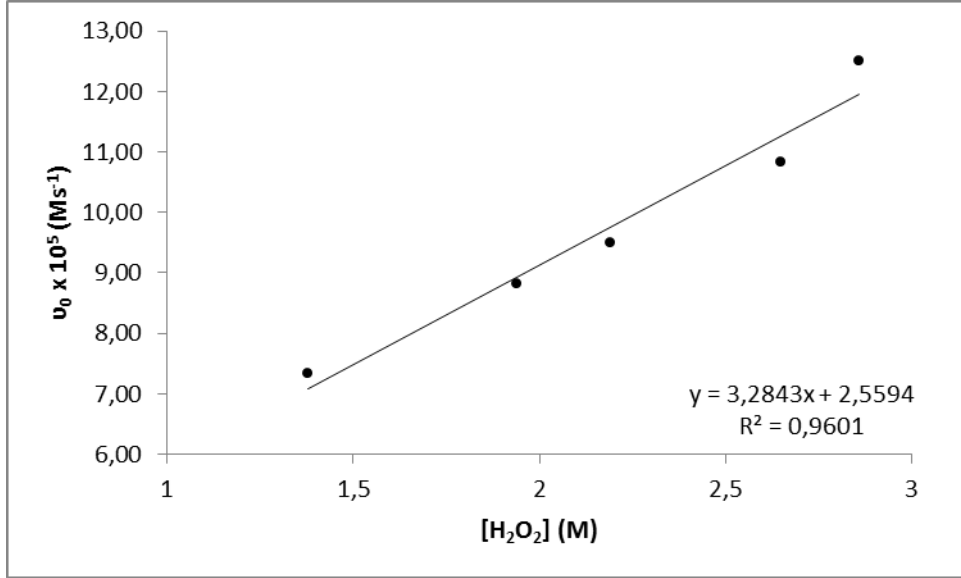
aralığında değişen $[H_2O_2]$ (1,4, 1,9, 2,2, 2,7 ve 2,9 M) ile beş deney gerçekleştirildi. Deney sonuçları Şekil 3.38’de gösterilmiştir.



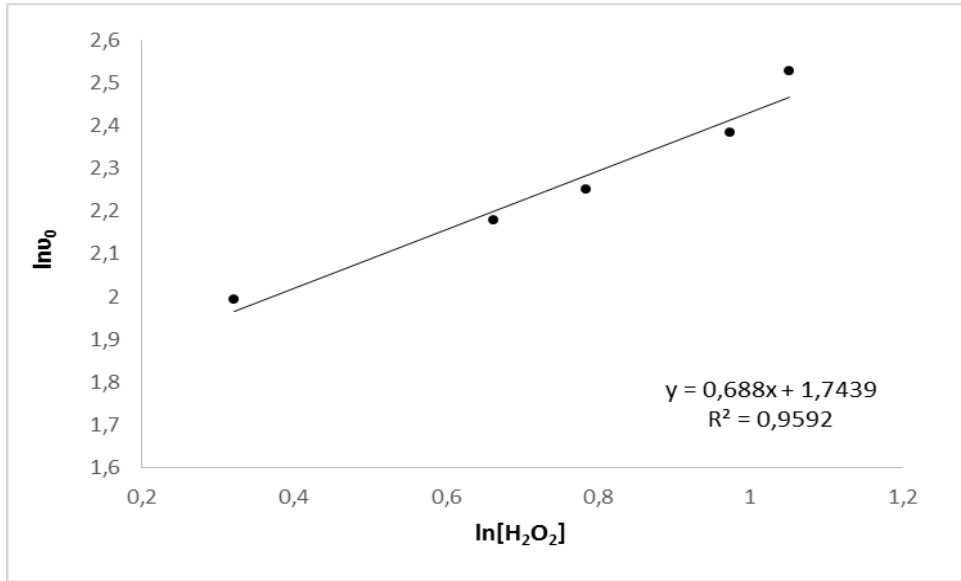
Şekil 3.38. Kompleks 3 için katalaz tipi aktiviteye sabit substrat derişiminde farklı substrat/katalizör oranlarının etkisi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, $[H_2O_2]$ = 1,7 M, $V_{\text{çözücü}}$ = 5 mL saf su]

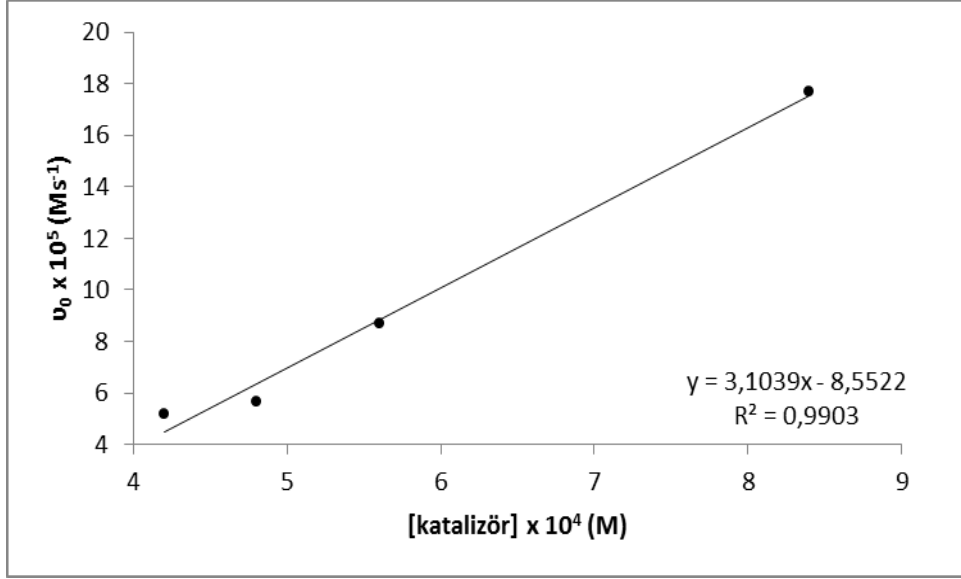
Reaksiyon hızının katalizör ile ilişkisini belirlemek için ise sabit substrat derişiminde (1,7 M) değişen substrat/katalizör oranları (2000 - 4000) ile artan [katalizör] ($4,2, 4,8, 5,6$ ve $8,4 \times 10^{-4}$ M) ile dört deney gerçekleştirildi. Elde edilen deney sonuçlarına göre (Şekil 3.38) sabit substrat derişiminde katalizör derişimi iki katına çıkarıldığında reaksiyon hızının 3,4 katına çıktığı görülmektedir (Çizelge 3.15).



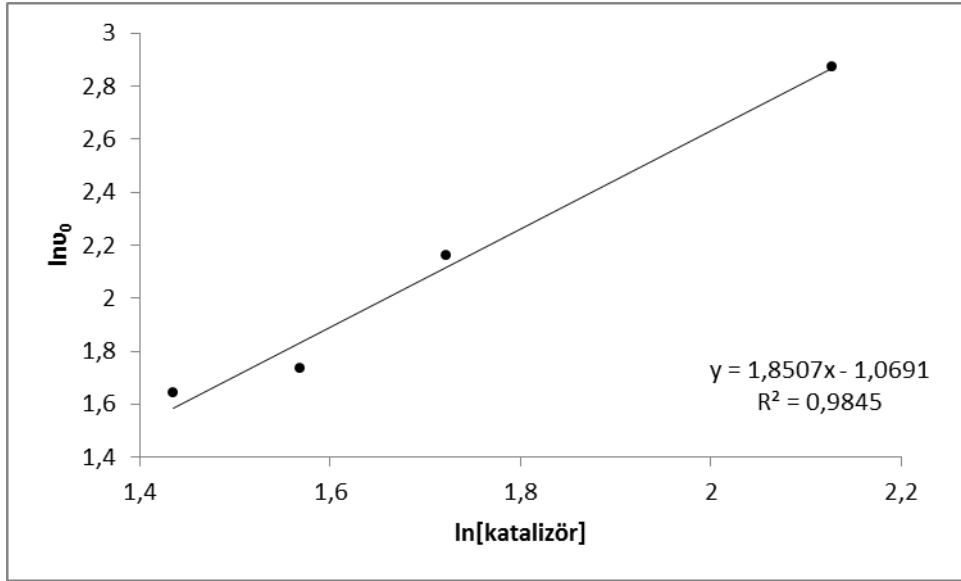
Şekil 3.39. Kompleks 3 için sabit [katalizör]'de substrat derişiminin reaksiyon hızına etkisi



Şekil 3.40. Kompleks 3 için substrat derişimine bağılı reaksiyon hızı



Şekil 3.41. Kompleks 3 için sabit [H₂O₂]'de katalizör derişiminin reaksiyon hızına etkisi



Şekil 3.42. Kompleks 3 için katalizör derişimine bağlı reaksiyon hızı

Yapılan kinetik çalışmalar yardımı ile reaksiyonun hız denklemi

$v = k[\text{H}_2\text{O}_2]^{0,7}[\text{katalizör}]^{1,9}$ olarak belirlendi.

Toplam reaksiyon derecesi belirleme çalışmaları bütün substrat/katalizör (2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 ve 5000) çalışmaları için denendi ve sonucunda reaksiyonun toplam derecesinin 2 olduğu bulundu. Toplam reaksiyon derecesi belirleme çalışmaları grafik yöntemi ile gerçekleştirildi. Katalizör

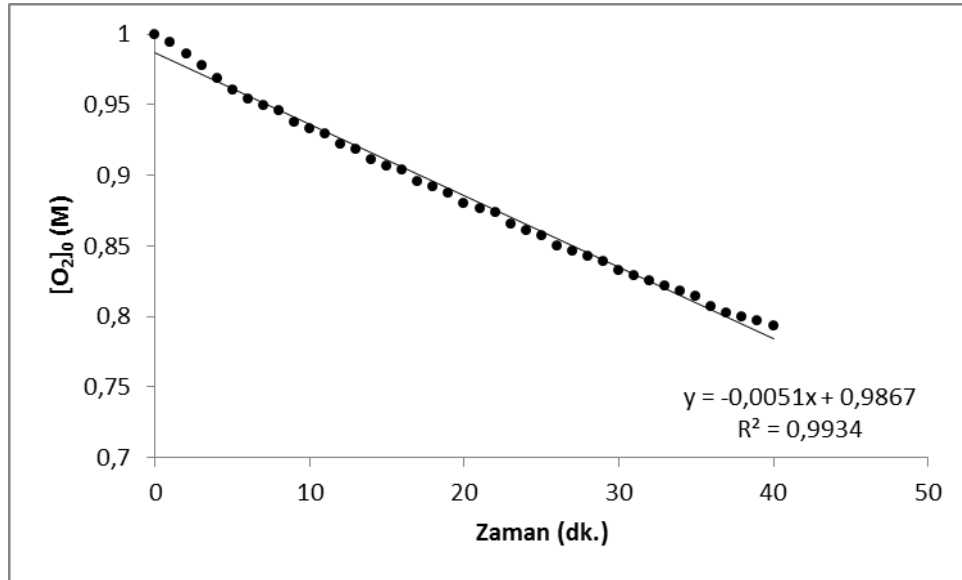
derişimi sabit tutularak bir bileşenli tepkime gibi düşünölüp reaksiyon sırasında kalan $[H_2O_2]$ 'den yararlanılarak aşığıdaki grafikler çizildi (Şekil 3.43-3.48).

0. dereceden tepkimeler için; $[H_2O_2]_0 = [H_2O_2] - kt$ (Eşitlik 3.1)

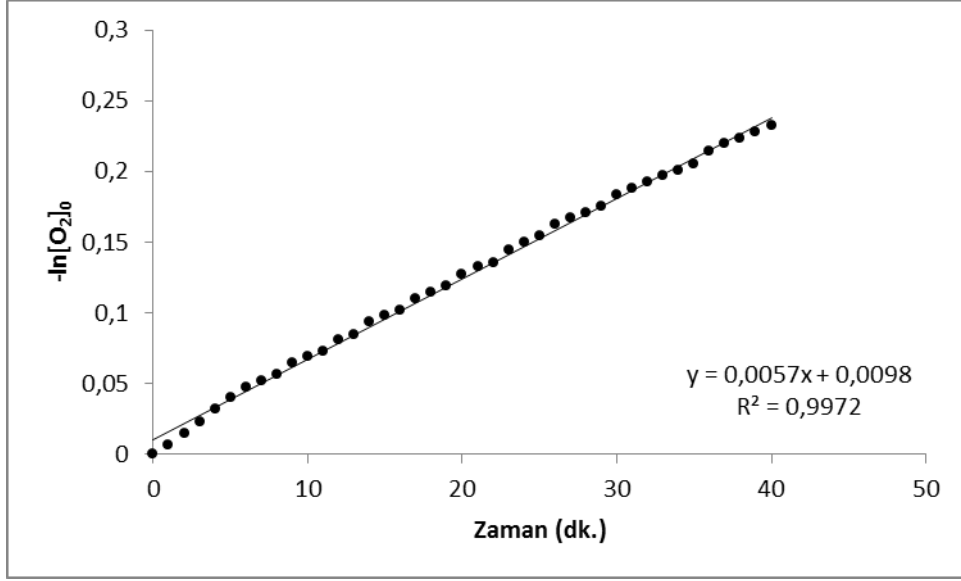
1. dereceden tepkimeler için; $\ln[H_2O_2]_0 = \ln[H_2O_2] - kt$ (Eşitlik 3.2)

2. dereceden tepkimeler için; $1 / [H_2O_2]_0 = 1 / [H_2O_2] + kt$ (Eşitlik 3.3)

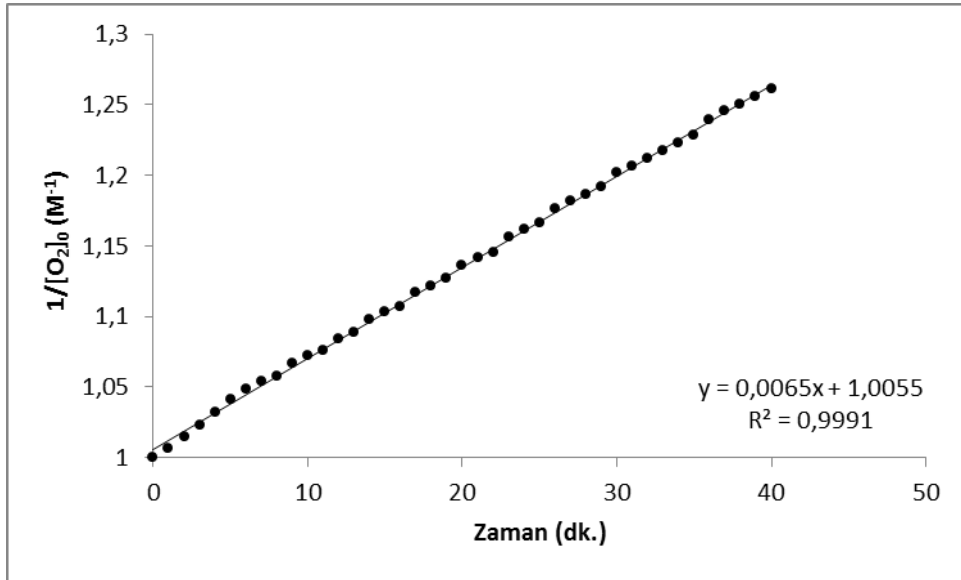
Reaksiyon toplam derecesinin belirleme çalışmaları için kullanılan ortam; çözücü = saf su, substrat / katalizör = 2500, sıcaklık = 298 K olarak seçildi. Hesaplamayı kolaylaştırmak için $[H_2O_2]$ yerine teorik $[O_2]$ kullanıldı ve grafik yöntemi ile reaksiyonun toplam derecesinin 2 olduğu belirlendi.



Şekil 3.43. Kompleks 3 bileşimine ait sıfırıncı derece katalaz aktivite hız grafiğı

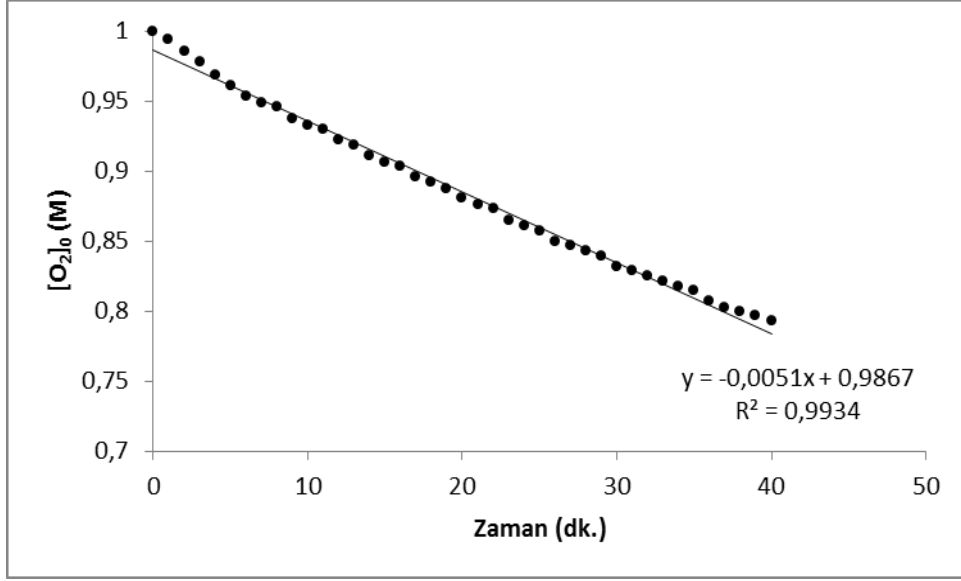


Şekil 3.44. Kompleks 3 bileşiğine ait birinci derece katalaz aktivite hız grafiği

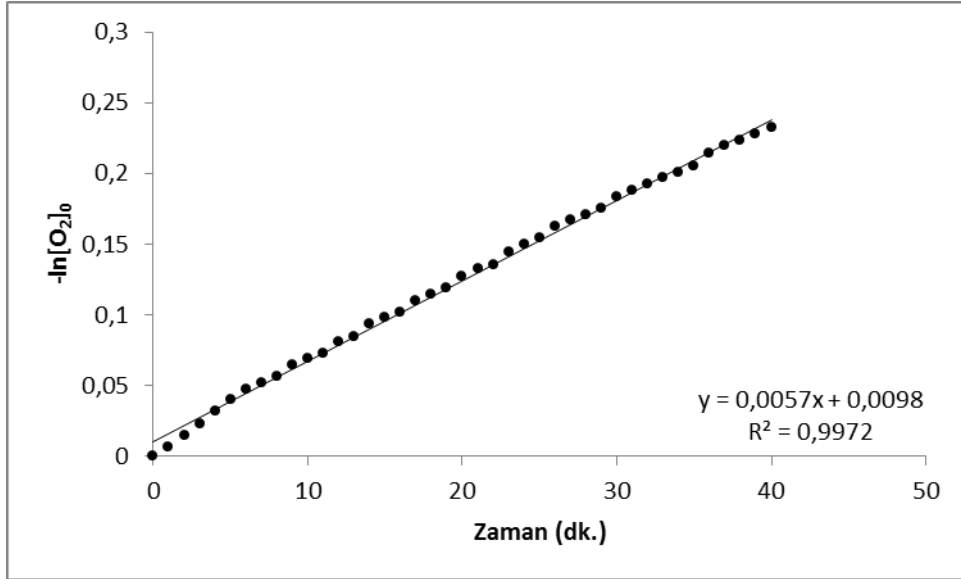


Şekil 3.45. Kompleks 3 bileşiğine ait ikinci derece katalaz aktivite hız grafiği

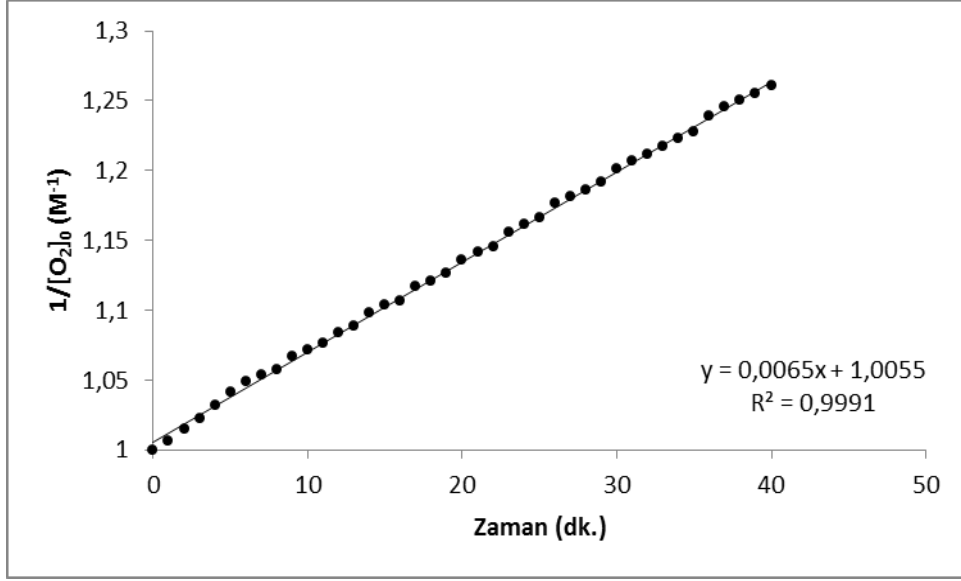
Aynı çalışma substrat derişimi sabit tutularak katalizör için de tekrarlandı. Çizilen grafiklerden en yüksek R^2 değerine sahip olan denklik 2. dereceden tepkimeler için olduğundan reaksiyonun toplam derecesinin 2 olduğuna karar verildi.



Şekil 3.46. Sabit substrat derişiminde sıfırncı dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmaları



Şekil 3.47. Sabit substrat derişiminde birinci dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmaları

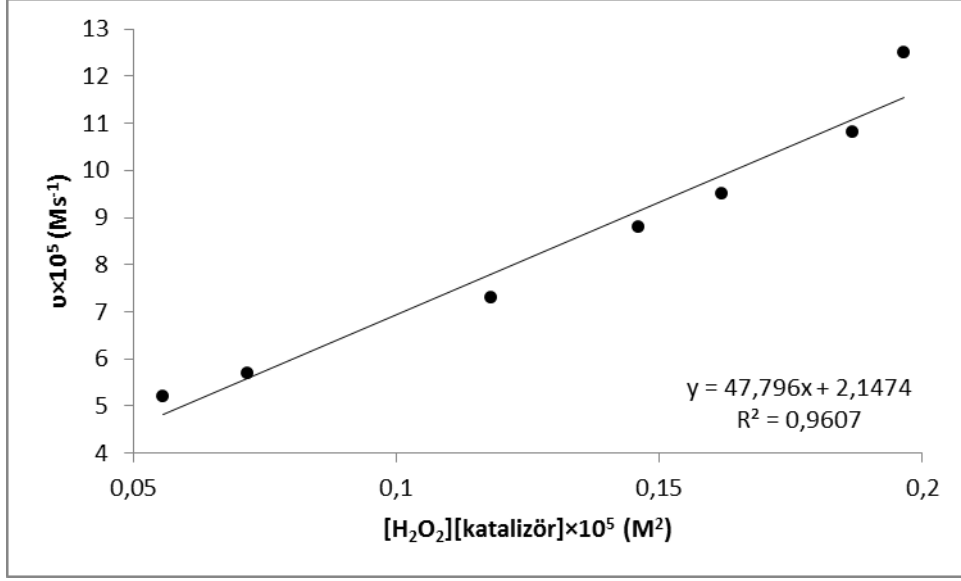


Şekil 3.48. Sabit substrat derişiminde ikinci dereceden tepkimeler için kompleks 3 ile yapılan katalaz aktivite çalışmaları

Çizelge 3.15. Değişen [substrat] ve [katalizör]'e bağlı katalaz aktivite reaksiyon hız denklemleri çalışmalarına ait veriler

[H ₂ O ₂] (M)	[Katalizör]×10 ⁴ (M)	v×10 ⁵ (Ms ⁻¹)
1,7	8,4	17,7
1,7	5,6	8,7
1,7	4,8	5,7
1,7	4,2	5,2
1,4	6,7	7,3
1,9	6,7	8,8
2,2	6,7	9,5
2,7	6,7	10,8
2,9	6,7	12,5

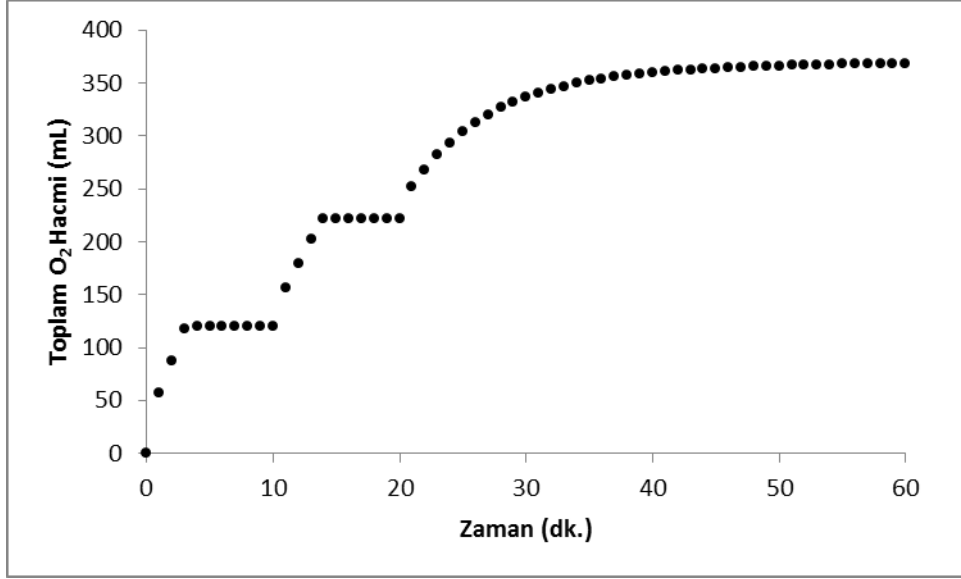
Kinetik çalışmalar sonucu belirlenen $v=k[\text{H}_2\text{O}_2]^{0,7}[\text{katalizör}]^{1,9}$ reaksiyon hız denkleminde Çizelge 3.16.'da bulunan değerler kullanılarak $[\text{katalizör}]=4-7 \times 10^{-4}$ M çalışma aralığında k hız sabiti $47,8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Bunun için değişen substrat ve katalizör derişime karşı reaksiyon hızı grafiğe geçirilmiş ve k hız sabiti grafiğin eğiminden bulunmuştur.



Şekil 3.49. Değişen [substrat] ve [katalizör]'e bağlı katalaz aktivite reaksiyon hız denklemleri çalışmaları

3.2.4. Katalitik döngü deneyleri

Kompleks 3 için, katalitik aktivite sonunda etkinliğini test etmek amacıyla döngü deneyleri yapılmıştır. [H₂O₂]=1,7 M (substrat/katalizör = 2500) ve [NaOH] = 3×10⁻³ M deney sonunda bozunma tepkimesi tamamlandığında (O₂ çıkışı sona erdiğinde) ilave olarak ortama eklenen 1 mL H₂O₂ ile, bozunma tepkimesi tekrar gerçekleşerek O₂ çıkışı (100 mL) gözlenmiştir. Aynı işlem tekrarlanmış ve yine O₂ çıkışı gözlenmiştir. Bu işlemlerde her peroksit ilavesinde O₂ çıkışı gözlenmesine rağmen toplam hız $v_1=4,7 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$, $v_2=2,6 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ ve $v_3=1,2 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ şeklinde azalmaktadır (Şekil 3.50). Bu döngü çalışması katalizörün aktifliğinin en az 3 döngü devam ettiğini göstermektedir. Fakat deney sonunda MnO₂ oluşumunu gösteren tipik kahverengi çökelek gözlenmiştir. Reaksiyon hızındaki düşmenin kaynağı olduğu düşünülmektedir.



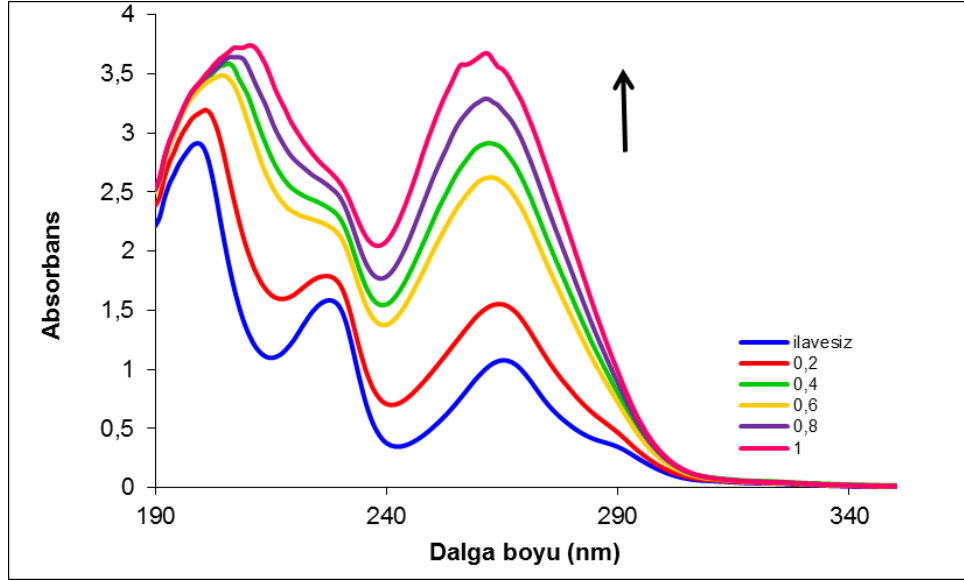
Şekil 3.50. Kompleks 3'ün ilk üç döngüde katalaz tipi aktivitesi

[Reaksiyon koşulları = T = 298 K, [katalizör] = $6,7 \times 10^{-4}$ M, Vçözücü = 5 mL saf su]

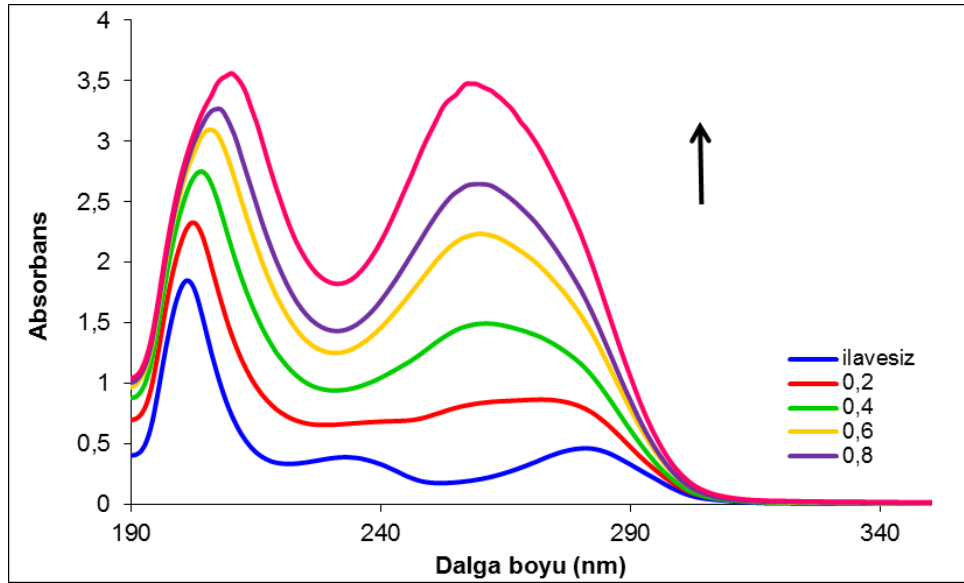
3.3. DNA-Metal Bağlanma Çalışmaları

3.3.1. Elektronik absorpsiyon titrasyonu

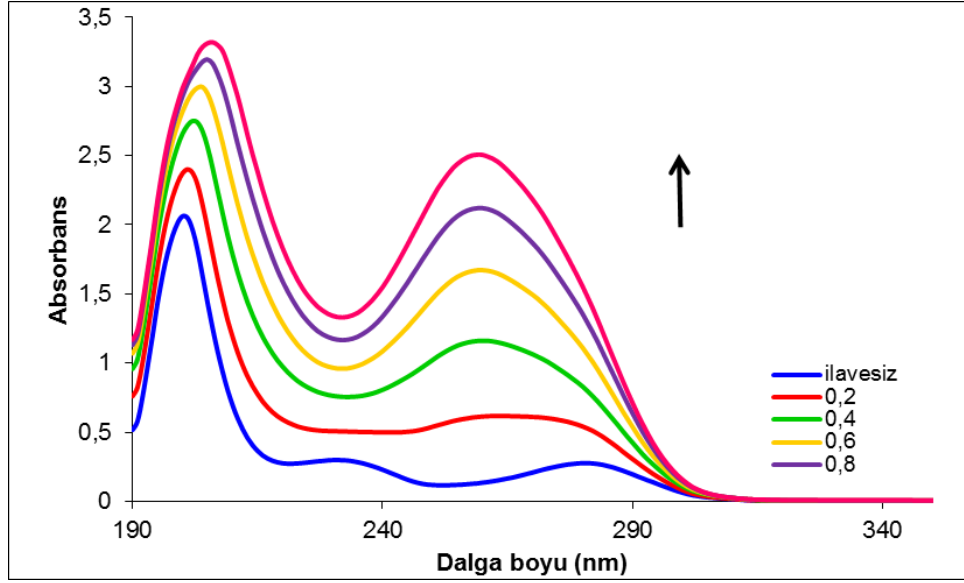
Elektronik absorpsiyon spektroskopisi DNA ile komplekslerin etkileşimi belirlemede sıkça başvurulan bir tekniktir. Her üç kompleks için CT-DNA yokluğunda ve varlığında kaydedilen absorpsiyon spektrumları Şekil 3.51-3.53'de gösterilmiştir. DNA bağlanma deneyleri 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponunda (pH = 7,8) tüp içerisinde 3 saat kontrollü karıştırma ile oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. [Kompleks] = 8 μ M. DNA reaksiyon ortamına [Kompleks] / [DNA] = 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ve 1 olacak şekilde ilave edildi.



Şekil 3.51. Kompleks 1'in DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu
 [Reaksiyon koşulları = [katalizör] = 8 μ M, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]



Şekil 3.52. Kompleks 2'nin DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu
 [Reaksiyon koşulları = [katalizör] = 8 μ M, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]



Şekil 3.53. Kompleks 3'ün DNA yokluğunda ve artan miktarda DNA ilavesi varlığındaki absorpsiyon spektrumu

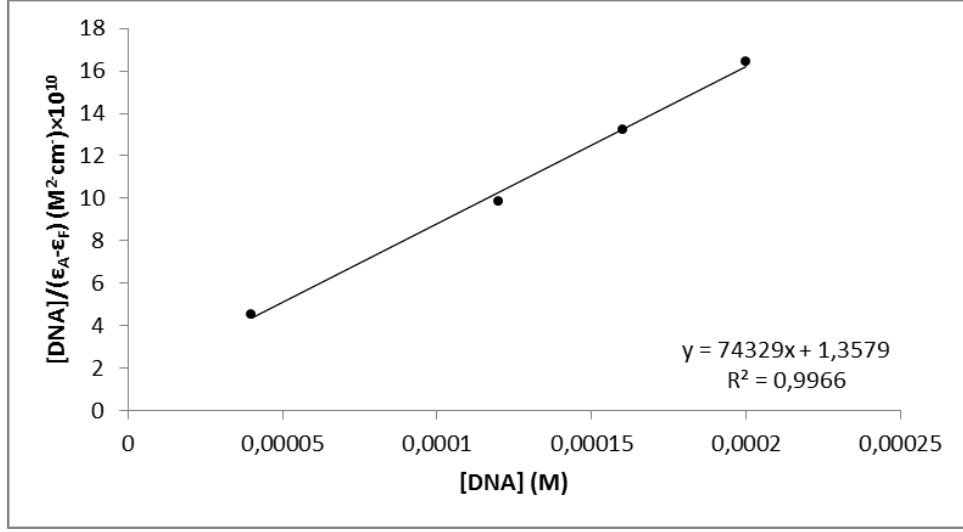
[Reaksiyon koşulları = [katalizör] = 8 μ M, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]

Tüm kompleksler UV bölgede ligandan metale yük aktarımını gösteren 250 nm civarında şiddetli absorpsiyon bandı vermektedirler. Tüm kompleksler için CT-DNA ilavesi ile molar absorptivitede artış (hiperkromizm) gözlenmiştir.

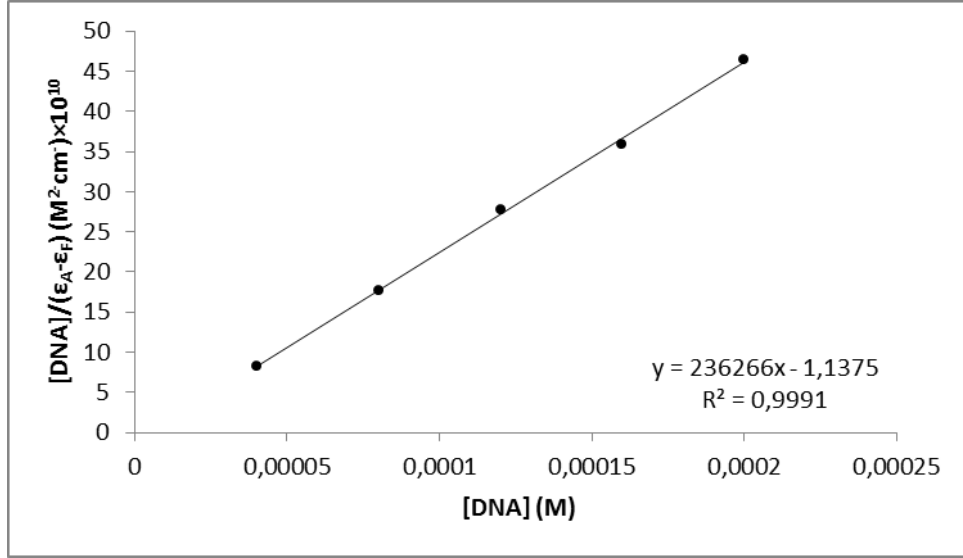
Mangan kompleksleri için bağlanma sabiti, K_b , spektroskopik titrasyon verileri kullanarak aşağıdaki eşitlik yardımı ile belirlenmiştir. 260 nm'de DNA'ya ait molar absorptivite katsayısı $6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ olarak alınmıştır [46].

$$[\text{DNA}] / (\epsilon_A - \epsilon_F) = [\text{DNA}] / (\epsilon_B - \epsilon_F) + 1 / K_b(\epsilon_B - \epsilon_F) \quad (\text{Eşitlik 3.4})$$

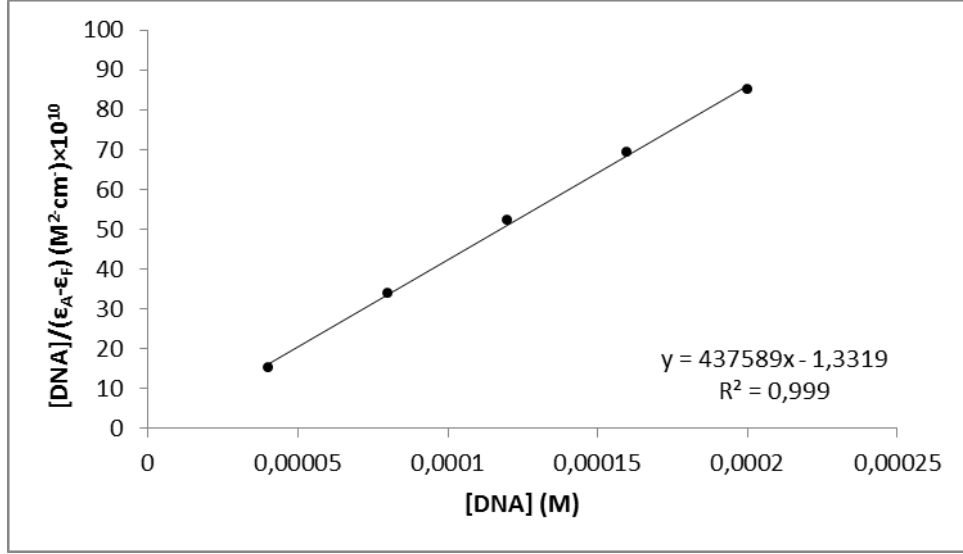
Eşitlikte yer alan ϵ ifadeleri $A_{\text{abs}}/[\text{kompleks}]$ 'e karşılık gelen absorptivite katsayılarıdır. ϵ_A serbest halde Mn(II) komplekslerinin molar absorptivite katsayısı iken ϵ_F tamamen DNA ile bağ yapmış halinin absorptivite katsayısıdır. Eşitlik 3.4'e göre [DNA]'ya karşı $[\text{DNA}] / (\epsilon_A - \epsilon_F)$ grafiğe geçirildiğinde (Şekil 3.54-3.56) elde edilen doğrunun eğiminin kesim noktasına oranı K_b bağlanma sabitini vermektedir.



Şekil 3.54. Kompleks 1 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi



Şekil 3.55. Kompleks 2 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi



Şekil 3.56. Kompleks 3 ile CT-DNA'nın absorpsiyon titrasyonu eğrisi

Kompleks 1 için çizilen grafik sonucu K_b bağlanma sabiti $7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ve kompleks 2 için aynı işlem uygulandığında bağlanma sabiti değeri $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Son olarak [DNA]'ya karşı [DNA]/($\epsilon_A - \epsilon_F$) grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğru yardımıyla kompleks 3 için hesaplanan K_b bağlanma sabiti $4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 'dir.

Elektronik absorpsiyon titrasyonu çalışmaları sonucu en yüksek bağlanma sabiti değerinin kompleks 3'e ait olduğu görülmektedir. Hesaplanan bağlanma sabiti (K_b) değerleri tipik interkalatörlere kıyasla daha düşüktür (25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponunda, pH = 7,9 EB-CT DNA bağlanma sabiti $1,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ dir) [47].

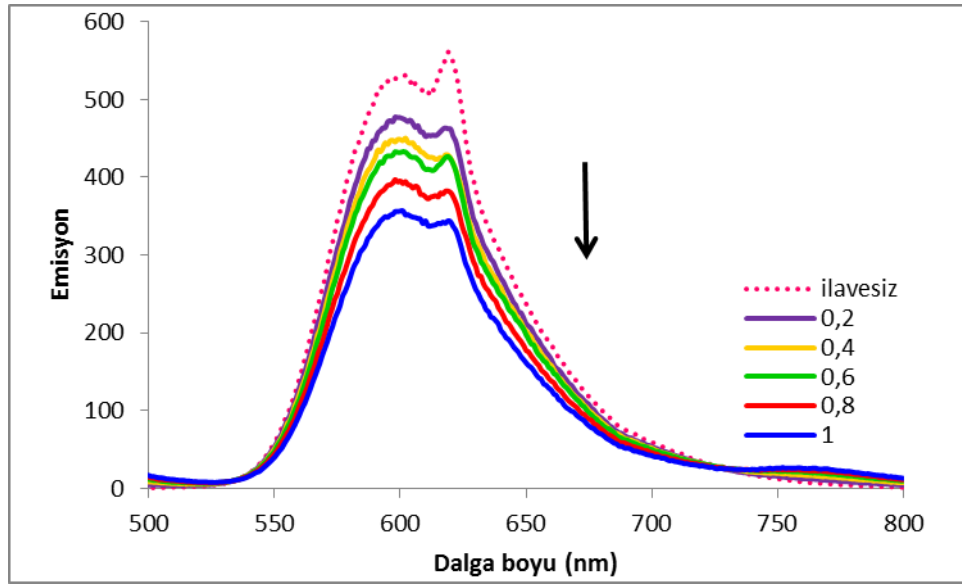
3.3.2. Floresans spektroskopik çalışmalar

Etidyum bromür (EB) DNA varlığında şiddetli floresans emisyonu vermektedir. Ortama ilave edilen kompleks ile floresans sönümlenme çalışmaları yapılmaktadır.

Sönümlenme reaksiyonlarında küçük molekül makro molekülün aktif noktasına bağlandığı zaman bu iki molekül arasındaki etkileşim Stern-Volmer eşitliği ile gösterilir.

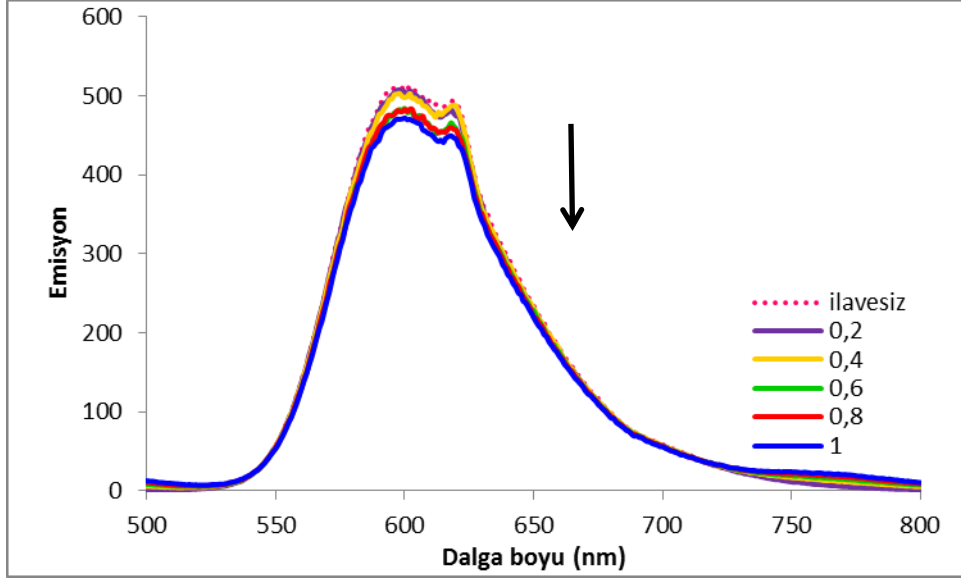
DNA bağlanma deneyleri 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponunda (pH = 7,8) tüp içerisinde 3 saat kontrollü karıştırma ile oda sıcaklığında gerçekleştirildi. [EB] = 1 mM, [DNA] = 10 mM ve kompleks reaksiyon ortamına [Kompleks] / [DNA] = 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ve 1 olacak şekilde ilave edildi.

DNA'ya bağlı EB'ün emisyon spektrumu Mn(II) kompleksleri yokluğunda ve varlığında Şekil 3.57-3.59'da gösterilmiştir. EB ile önceden muamele edilmiş DNA'ya komplekslerin ilavesi emisyon şiddetinde azalmaya yol açmıştır.

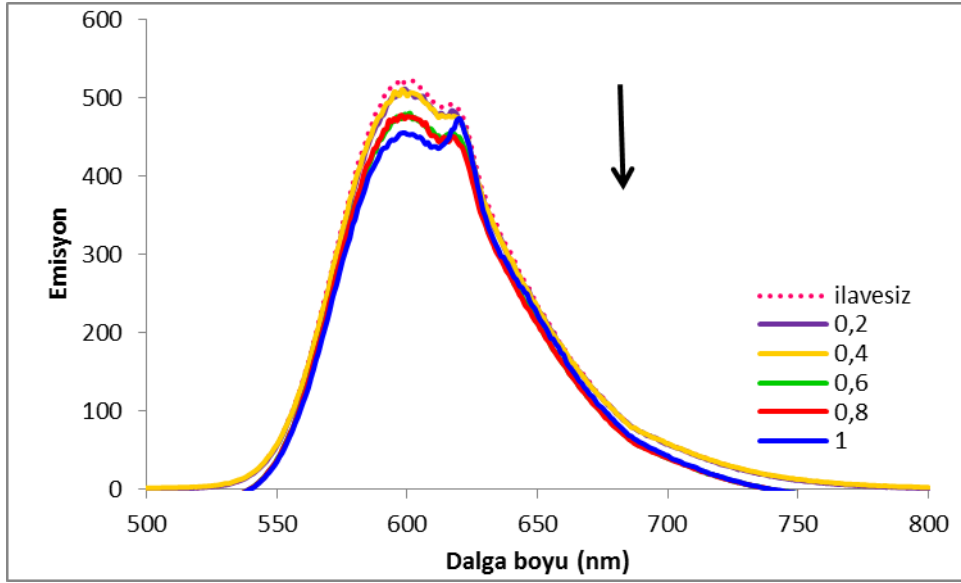


Şekil 3.57. EB-DNA'nın kompleks 1 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi varlığındaki emisyon spektrumu

[Reaksiyon koşulları = [EB] = 1 mM, [DNA] = 10 mM, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]



Şekil 3.58. EB-DNA'nın kompleks 2 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi varlığındaki emisyon spektrumu
 [Reaksiyon koşulları = [EB] = 1 mM, [DNA] = 10 mM, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]



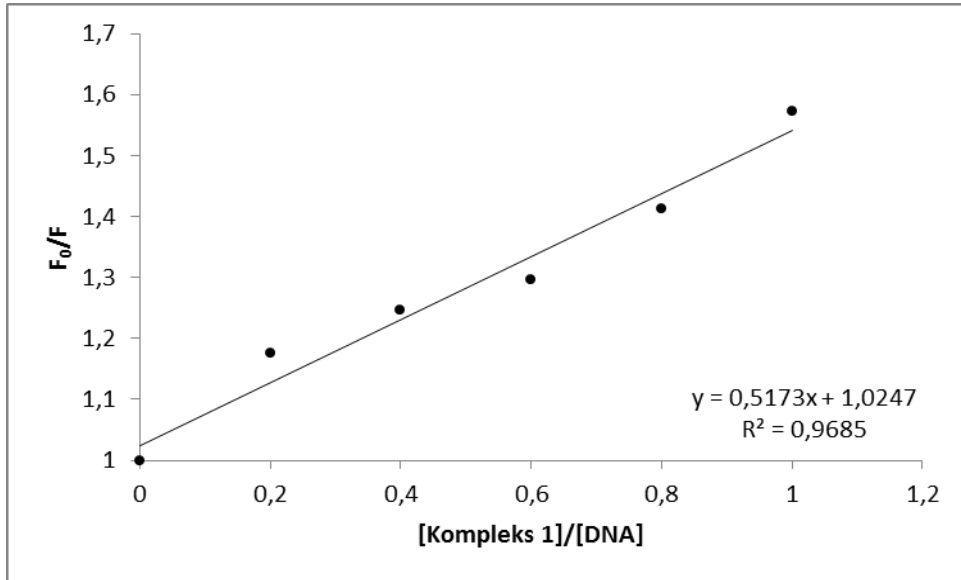
Şekil 3.59. EB-DNA'nın kompleks 3 yokluğunda (---) ve artan miktarda ilavesi varlığındaki emisyon spektrumu
 [Reaksiyon koşulları = [EB] = 1 mM, [DNA] = 10 mM, Vçözücü = 5 mL 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponu (pH = 7,8)]

Stern-Volmer eşitliği'ne göre:

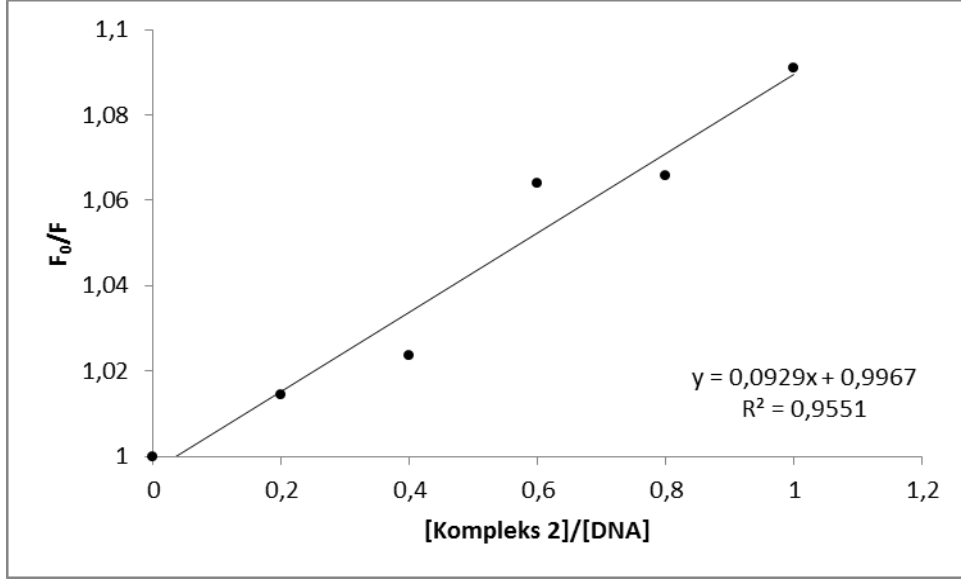
$$F_0/F=1+K_{sv}\times[Q]$$

F_0 ve F kompleks yokluğunda ve varlığında floresans şiddetleridir. K_{sv} Stern-Volmer sönümlenme sabiti $[Q]$ ise kompleks derişiminin DNA derişimine oranını ifade eder. Mn(II) kompleksleri ile EB-DNA sönümlenme eğrisi çizilerek kompleksler için Stern-Volmer sönümlenme sabiti değerleri belirlenmiştir (Şekil 3.50-52).

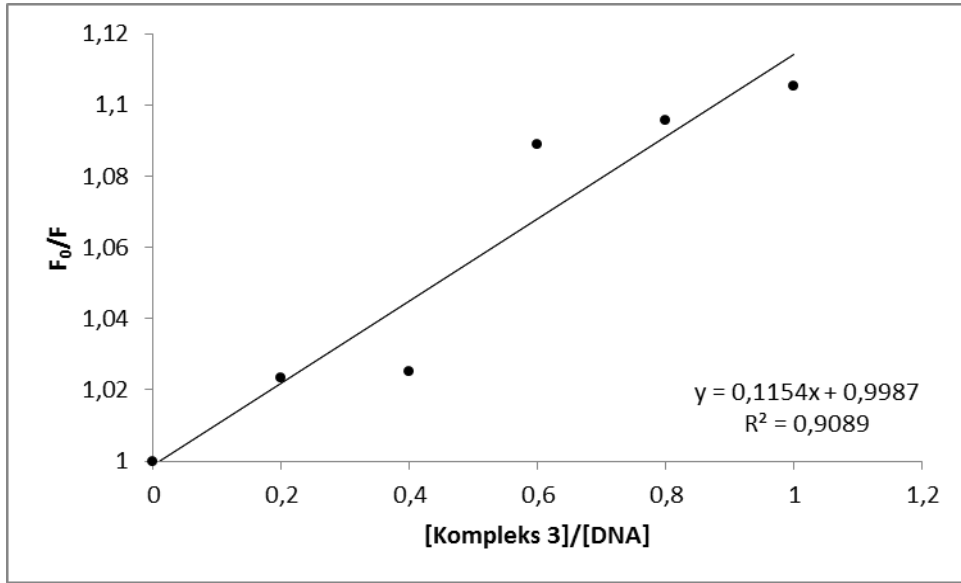
Çalışmalar sonucunda K_{sv} değerleri **1**, **2** ve **3** kompleksleri için 0,5, 0,1 ve 0,9 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar gösteriyor ki DNA ile en güçlü etkileşimi kompleks **3** yapmaktadır ve bunu sırasıyla **1** ve **2** izlemektedir.



Şekil 3.60. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks **1** ilavesi ile floresans sönümlenme eğrisi



Şekil 3.61. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks 2 ilavesi ile floresans sönümleme eğrisi



Şekil 3.62. EB-DNA'nın artan miktarda kompleks 3 ilavesi ile floresans sönümleme eğrisi

4. SONUÇ

Bu çalışmada, yeni katalizör geliştirmek amaçlı literatürde yer almayan Mn(II) metalli dimerik üç farklı koordinasyon bileşiği $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{phen})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{OH})$ (1), $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO})_2(\text{bipy})_4]\cdot 2(\text{ClO}_4)$ (2) ve $[\text{Mn}_2(\mu\text{-}4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})_2]$ (3) sentezlenerek yapıları tam olarak karakterize edilmiştir. Bu komplekslerin katalaz tipi aktiviteleri değişen çözücü, baz ve sıcaklık ortamlarında araştırılmıştır.

Katalaz çalışmalarında tüm kompleksler için en etkin çözücünün Tris-HCl tamponu olduğu bulunmuştur. Tris-HCl tamponu içinde kompleks 1 katalizörünün en iyi aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (TOF: 15241 sa.⁻¹).

Kompleksler için yapılan baz ilavesi denemeleri saf su ortamında gerçekleştirildi. İlave edilen bazlardan sodyum hidroksit imidazole kıyasla çok daha yüksek aktivite artışına neden olmuştur. Maksimum hızın 5:1 NaOH:Katalizör ortamında olduğu belirlenmiştir.

Kompleks 3 katalizörü ile yapılan kinetik denemelerde sırayla H₂O₂ ve katalizör derişimi sabit tutularak reaksiyonun hız denklemi $v = k[\text{H}_2\text{O}_2]^{0,7}[\text{katalizör}]^{1,9}$ olarak bulunmuştur. Kompleks 3 için uygulanan grafik yöntemi ile toplu reaksiyon derecesi belirleme çalışmaları sonunda reaksiyonun 2. dereceden olduğu belirlenmiştir. İleri çalışmalar sonucu k hız sabiti 47,8 M⁻¹s⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Kompleks 3 için katalitik döngü çalışması yapılmış ve bu çalışma sonucunda katalizörün aktivitesinin en az 3 döngü devam ettiği belirlenmiştir.

Kompleks 3 ile yapılan sıcaklık çalışmaları sonucu 303 K de maksimum katalaz tipi aktivite gözlenmiştir. Aynı zamanda farklı sıcaklıklarda (293 - 303 K) yapılan denemeler sonucu reaksiyonun aktivasyon enerjisi (E_a = 31893,3 Jmol⁻¹), entalpisi (298 K için: 29,4 kJmol⁻¹), entropisi (298 K için: -200,1 Jmol⁻¹K⁻¹) ve Gibbs enerjisi (298 K için: 89,0 kJmol⁻¹) hesaplanmıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında sentezlenen komplekslerin DNA metal bağlanma aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla komplekslerin DNA ile etkileşimi elektronik absorpsiyon titrasyonu ve floresans çalışmaları ile izlenmiştir.

DNA-metal etkileşim çalışmaları 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponunda (pH = 7,9) ortamında gerçekleştirilmiştir. Absorpsiyon çalışmaları ile

kompleks **1**'in 265 nm'de görülen absorbansının (1,1) artan miktarda DNA ilavesi sonucu 4 nm (261 nm) kaydığı ve şiddetinin arttığı (3,7) kaydedilmiştir. Kompleks **2** ile tekrarlanan çalışmalar sonucu dalga boyunda 24 nm'lik (281 - 257) kayma ve absorbans şiddetinde artış (0,5 - 3,5) iken kompleks **3** için 21 nm'lik bir kayma (280 - 259 nm) ve şiddet artışı (0,3 - 2,5) gözlenmiştir. $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_F) = [DNA]/(\epsilon_B - \epsilon_F) + 1/K_b(\epsilon_B - \epsilon_F)$ eşitliği yardımı ile toplanan spektroskopik titrasyon verilerinden komplekslere ait bağlanma sabiti değerleri hesaplanmıştır. Kompleks **1**, **2** ve **3**'e ait bağlanma sabiti değerleri (K_b) sırası ile $7 \times 10^4 M^{-1}$, $2 \times 10^5 M^{-1}$ ve $4 \times 10^5 M^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Elektronik absorpsiyon titrasyon çalışmaları sonucu kompleks **3**'ün DNA ile en güçlü iletişime girdiği tespit edilmiştir. Kompleks **3**'ü sırasıyla **2** ve **1** izlemektedir.

Floresans çalışmaları için yine 25 mM Tris-HCl / 40 mM NaCl tamponunda (pH=7,9) ortamında yarışmalı olarak $\lambda_{ex} = 310$ nm'de gerçekleştirilmiştir. DNA ile güçlü etkileşime girdiği bilinen EB ile DNA muamele edildikten sonra ortama artan derişimde Mn(II) kompleksleri ilave edilerek EB-DNA etkileşimini zayıflatmış ve çalışmalar sonucu komplekslerin sönmüleme sabiti değerleri (K_{sv}) kompleks **1**, **2** ve **3** için sırası ile 0,5, 0,1 ve 0,9 olarak hesaplanmıştır.

Floresans spektroskopik çalışmaları sonucunda DNA ile en güçlü etkileşime kompleks **3**'ün girdiği belirlenmiştir. Etkileşimin büyüklüğüne göre sıralama Kompleks **3** > Kompleks **1** > Kompleks **2** şeklindedir.

DNA-metal etkileşim çalışmaları göz önüne alındığında kompleks **3**'ün en yüksek aktiviteye sahip olduğu açıkça görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Gupta B. D., Elias A. J., '*Basic Organometallic Chemistry: Concepts, Syntheses and Applications*' (2013) 978-981, 7371–8748.
- [2] Ma S. ve Zhou H.C., '*Gas storage in porous metal-organic frameworks for clean energy applications*' *Chemical Communications*, **46** (2010) 44–53.
- [3] Shriver D.F. ve Atkins P.W., '*Inorganic Chemistry*' Oxford University Press, New York, A.B.D., (1990).
- [4] Pessiki P. J., Dismukes G. C., '*Structural and functional models of the dimanganese catalase enzymes. 3. Kinetics and mechanism of hydrogen peroxide dismutation*' *Journal of American Chemical Society*, **116** (1994) 898–903.
- [5] Kennard O., '*DNA-drug interactions*' *Pure and Applied Chemistry*, **65** (6) (1993) 1213–1222.
- [6] Eichhorn G.L., Shin Y.A., '*Interaction of metal ions with polynucleotides and related compounds. XII. The relative effect of various metal ions on DNA helicity*' *Journal of American Chemical Society*, **90** (1968) 7323–7328.
- [7] Wong E., Giandomenico C.M., '*Current status of platinum-based antitumor drugs*' *Chemical Reviews*, **99** (1999) 2777–2795.
- [8] Rosenberg B., Vancamp L., Trosko J. E., V.H. Mansour, '*Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents*' *Nature* **222** (1969) 385-392.
- [9] Rauf S., Gooding J. J., Akhtar K., Ghauri M.A., Rahman M., Anwar M.A., Khalid A.M., '*Electrochemical approach of anticancer drugs–DNA interaction*' *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **37** (2005) 205–217.

- [10] Hadjiliadis N., Sletten E., '*Metal complex–DNA interactions*' Blackwell Publishing Ltd., (2009) 138–139.
- [11] Sirajuddin M., Ali S., Badshah A., '*Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry*' Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, **124** (2013) 1–19.
- [12] Rajski S.R., Williams R.M., '*DNA cross-linking agents as antitumor drugs*' Chemical Reviews, **98** (1998) 2723–2796.
- [13] Korolev N., Lyubartsev A.P., Laaksonen A., Nordenskiöld L., '*On the competition between water, sodium ions, and spermine in binding to DNA: a molecular dynamics computer simulation study*' Journal of Biophysics, **82** (2002) 2860–2875.
- [14] Haq I., '*Thermodynamics of drug–DNA interactions*' Archives of Biochemistry and Biophysics, **403** (2002) 1–15.
- [15] Garcia B., Ibeas S., Ruiz R., Leal J. M., Biver T., Boggioni A., Secco F., Venturini M., '*Solvent Effects on the Thermodynamics and Kinetics of Coralyne Self-Aggregation*' Journal of Physical Chemistry B, **113** (2009) 188–196.
- [16] Streckowski L., Wilson B., '*Noncovalent interactions with DNA: an overview*' Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, **623** (2007) 3–13.
- [17] Thurston D. E., '*Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*' CRC Press, Boca Raton, FL, (2007).
- [18] Avendano C., Menendez J. C., '*Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*' Elsevier, Amsterdam, (2008) 199.
- [19] Patterson S. E., Coxon J. M., Streckowski L., '*Intercalation of ethidium and analogues with nucleic acids: a molecular orbital study*' Bioorganic & Medicinal Chemistry, **5** (1997) 277–281.

- [20] Snyder R. D., 'Assessment of atypical DNA intercalating agents in biological and in silico systems' Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, **623** (2007) 72–82.
- [21] Pullman B., 'Molecular Mechanisms of Specificity in DNA–Antitumour Drug Interactions' Advances in Drug Research, **6** (1989) 123–144.
- [22] Biver T., Secco F., Venturini M., 'Relaxation kinetics of the interaction between RNA and metal-intercalators: the Poly(A)Poly(U)/Platinum-proflavine system' Archives of Biochemistry and Biophysics, **437** (2005) 215–223.
- [23] Chaires J.B., 'A thermodynamic signature for drug–DNA binding mode' Archives of Biochemistry and Biophysics, **453** (2006) 26–31.
- [24] Neidle S., 'DNA minor-groove recognition by small molecules' Natural Products Reports, **18** (2001) 291–309.
- [25] Gao X., Mirau P., Patel D. J., 'Structure refinement of the chromomycin dimer-DNA oligomer complex in solution' Journal of Molecular Biology, **223** (1992) 259–279.
- [26] Seifert J. L., Connor R. E., Kushon S. A., Wang M., Armitage B.A., 'Spontaneous assembly of helical cyanine dye aggregates on DNA nanotemplates' Journal of American Chemical Society, **121** (1999) 2987–2995.
- [27] Cachau R.E., Podjarny A. D., 'High-resolution crystallography and drug design' Journal of Molecular Recognition, **18** (2005) 196–202.
- [28] Han X., Gao X., 'Sequence Specific Recognition of Ligand-DNA Complexes Studied by NMR' Current Medicinal Chemistry, **8** (2001) 551–581.
- [29] Kypr J., Kejnovska I., D. Renciuik, M. Vorlickova, 'Circular dichroism and conformational polymorphism of DNA' Nucleic Acids Research, **37** (2009) 1713–1725.

- [30] Busto N., Garcia B., Leal J. M., Gaspar J. F., Martins C., Boggioni A., Secco F., '(9-amino-6-chloro-2-methoxyacridine) forms three complexes in the presence of DNA' *Journal of Physical Chemistry*, **13** (2011) 19534–19545.
- [31] Mergny J. L., Lacroix L., 'Analysis of Thermal Melting Curves' *Oligonucleotids* **13** (2003) 515–537.
- [32] Zhang J. J, Luo Q. H., Duan C. Y., Wang Z. L., Mei Y. H., 'Synthesis, crystal structure and properties of a new dinuclear manganese(III) complex: a mimic for catalase', *Journal of Inorganic Biochemistry*, **86** (2001) 573–579.
- [33] Liu J., Zhang T., Lu T., Qu L., Zhou H., Zhang Q., Ji L., 'DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper(II) complexes' *Journal of Inorganic Biochemistry*, **91** (2002) 269–276.
- [34] Xu Z. D., Liu H., Wang M., Xiao S. L., Yang M., Bu X. H., 'Manganese(II) complex of 6,7-dicyanodipyridoquinoxaline with antitumor activities: synthesis, crystal structure and binding with DNA' *Journal of Inorganic Biochemistry*, **92** (2002) 149–155.
- [35] Woitiski C. B., Kozlov Y. N., Mandelli D., Nizova G. V., Schuchardt U., Shul'pin G. B., 'Oxidations by the system "hydrogen peroxide–dinuclear manganese(IV) complex–carboxylic acid" □ Part 5. Epoxidation of olefins including natural terpenes' *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **222** (2004) 103–119.
- [36] Dimitrakopoulou A., Dendrinou-Samara C., Pantazaki A. A., Alexiou M., Nordlander E., Kessissoglou D. P., 'Synthesis, structure and interactions with DNA of novel tetranuclear, [Mn₄(II/II/II/IV)] mixed valence complexes' *Journal of Inorganic Biochemistry*, **102** (2008) 618–628.
- [37] Qian J., Ma X. F., Xu H. Z., Tian J. L., Shang J., Zhang Y., Yan S. P., 'Synthesis, Crystal Structure, DNA Binding, and Hydrolytic Cleavage

- Activity of a Manganese(II) Complex* European Journal of Inorganic Chemistry, (2010) 3109–3116.
- [38] Arıcı M., Nazır H., ‘*[N,N'-Bis(salisiliden)-1,3-propandiaminato]nikel(II) Kompleksinin Sentezi ve DNA Etkisinin İncelenmesi*’ SDÜ Dergisi **5**(1) (2010) 67–74.
- [39] Lighvan Z. M., Abedi A., Bordar M., ‘*Novel mononuclear zinc complexes with 2,20-dimethyl-4,40-bithiazole: Synthesis, crystal structure and DNA-binding studies*’ Polyhedron **42** (2012) 153–160.
- [40] Li X. J., Zheng K., Wang L. D., Li Y. T., Wu Z. Y., Yan C. W., ‘*Syntheses and crystal structures of tetracopper(II) complexes bridged by asymmetric N,N'-bis(substituted)oxamides: Molecular docking, DNA-binding and in vitro anticancer activity*’ Journal of Inorganic Biochemistry, **128** (2013) 97–107.
- [41] Kubota R., Imamura S., Shimizu T., Asayama S., Kawakami H., ‘*Synthesis of Water-Soluble Dinuclear Mn-Porphyrin with Multiple Antioxidative Activities*’ ACS Medicinal Chemistry Letters, **5** (2014) 639–643.
- [42] Wu H., Zhang Y., Wang H., Bai Y., Shi F., Wang X. ve Yang Z., ‘*Manganese(II) and silver(I) complexes based on the V-shaped ligand, bis(2-benzimidazolymethyl)amine: synthesis, crystal structures, DNA-binding properties, and antioxidant activities*’ Journal of Coordination Chemistry, **67**(10) (2014) 1771–1781.
- [43] Zhang Y., Wen J., Wang X., Mahmood M. HR, Liu Z. Y., Wang H., Jib L., ve Liu H., ‘*DNA binding and nuclease activity of cationic iron(IV) and manganese(III) corrole complexes*’ Applied Organometallic Chemistry, **28** (2014) 559–566.
- [44] Wu H., Shi F., Wang X., Zhang Y., Bai Y., Kong J. ve Wang C., ‘*Synthesis, crystal structures, antioxidant activities and DNA-binding studies of two manganese(II) complexes with 1,3-bis(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-2-oxopropane ligands*’ Transition Metal Chemistry, **39** (2014) 261–270.

- [45] Deacon B., Phillips R. J., '*Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination*' *Coordination Chemistry Reviews*, **33** (1980) 227–250).
- [46] Wang Y. Q., Tang B. P., Zhang H. M., Zhou Q. H., Zhang G. C., '*Studies on the interaction between imidacloprid and human serum albumin: spectroscopic approach*' *Journal of Photochemistry and Photobiology, B. Biology*, **94** (2009) 183–190.
- [47] Lepecq J. B., Paoletti C., '*A fluorescent complex between ethidium bromide and nucleic acids: Physical—Chemical characterization*' *Journal of Molecular Biology*, **27** (1967) 87–106.