

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**18 ÜYELİ MAKROSİKLIK GRUP TAŞIYAN YENİ FENANTROLİN TÜREVLERİ
SENTEZİ VE KOMPLEKS FORMASYONLARININ İNCELENMESİ**

Esra ŞENSES

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“Yüksek Lisans (Kimya)”
Ünvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 29.06.2007
Tezin Savunma Tarihi : 27.07.2007**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Selami Karşoğlu
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Halit Kantekin
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Lokman Altun**

Enstitü Müdürü: Prof. Dr. Emin Zeki BAŞKENT

Trabzon 2007

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında hazırlanmıştır.

Tez konumun belirlenmesinden başlayarak, her aşamada karşılaştığım bütün sorunların çözümünde bana yol gösteren, değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Selami KARSLIOĞLU' na ve çalışmam boyunca benden yardımını hiç esirgemeyen, her konuda destek olan çok kıymetli hocam Kimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Halit KANTEKİN' e sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Deneysel çalışmalarım boyunca ve tez yazımında her türlü destek ve yardımını esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Zekeriya BIYIKLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Tahsilim süresince maddi ve manevi desteklerini gördüğüm sevgili aileme ve tüm dostlarıma teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Esra ŞENSES

Trabzon 2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
SEMBOLLER DİZİNİ.....	X
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Makrosiklik Bileşikler.....	2
1.2.1. Makrosiklik Bileşiğın Tanımı.....	2
1.3. Makrosiklik Bileşiklerin Sentezi.....	4
1.3.1. Siklik Polieterlerin Sentezi.....	4
1.3.2. Karışık Donörlü Makrosiklikler.....	5
1.3.2.1. Azot- Oksijen Donörlerini İçeren Bazı Makrosiklikler.....	5
1.3.2.2. Kükürt- Azot Donörlerini İçeren Bazı Makrosiklikler.....	6
1.3.2.3. Kükürt-Oksijen Donörlerini İçeren Bazı Makrosiklikler.....	7
1.3.2.4. Azot-Kükürt-Oksijen Karışık Donörlü Makrosiklikler.....	7
1.3.3. Makrosiklik Etki.....	8
1.4. Taç Eterler.....	9
1.4.1. Taç Eterlerin Yapısal Özellikleri.....	11
1.5. Heterosiklik Bileşikler.....	16
1.5.1. Fenantrolin.....	17
1.5.1.1. Fenantrolinin Biyolojik Aktivitesi.....	18
1.5.1.2. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Proteinlerle Etkileşimi.....	23
1.5.1.3. Fenantrolin İçeren Sistemlerin NADH Tayininde Sensör Olarak Kullanımı.....	25
1.5.1.4. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Membranlarla Olan Etkileşimleri	26
1.5.1.5. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Diğer Çalışmalarda Kullanımı.....	27

2.	DENEYSEL KISIM.....	29
2.1.	Kullanılan Aletler.....	29
2.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
2.3.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	29
2.3.1.	1,2-Bis(2-Hidroksietoksi)benzen Sentezi (1).....	29
2.3.2.	1,2-Bis(2-kloroetoksi)benzen Sentezi (2).....	30
2.3.3.	1,2-dinitro-4,5-bis(2-kloroetoksi)benzen Sentezi (3).....	31
2.3.4.	1,2-dinitro-4,5-bis(2-iyodoetoksi)benzen Sentezi (4).....	31
2.3.5.	6,7-Dinitro-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diaza- dekan Sentezi (5).....	32
2.3.6.	6,7-Diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diaza- dekan Sentezi (6).....	32
2.3.7.	1,10-Fenantrolin-5,6-Dion Sentezi (7).....	33
2.4.	Orijinal Maddelerin Sentezi.....	34
2.4.1.	11-[2-(1, 4, 7, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)etoksi]-12- [3-(1, 4, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)propoksi] dibenzo [a, c] fenazin (8), (L) Sentezi.....	34
2.4.2.	[CuL ₂]PF ₆ Kompleksinin Sentezi (9).....	36
2.4.3.	[CoL ₂ Cl ₂] Kompleksinin Sentezi (10).....	37
2.4.4.	[NiL ₂]Cl ₂ Kompleksinin Sentezi (11).....	38
3.	BULGULAR.....	39
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	42
5.	ÖNERİLER.....	45
6.	KAYNAKLAR.....	46

ÖZGEÇMİŞ

ÖZET

Bu çalışmada, orijinal yapıda, makrosiklik grup taşıyan yeni bir fenantrolin türevidir; 11-[2-(1, 4, 7, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)etoksi]-12-[3-(1, 4, 7, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)propoksi] dibenzo [a,c] fenazin, kuru etanol içerisinde 1,10-fenantrolin-5,6-dion ile 6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan bileşiklerinin reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bu bileşik (8) kullanılarak, biyolojik aktivitelerinin olabileceği düşünülen tetrahedral yapıda Cu (I), oktahedral yapıda Co (II), ve kare düzlem yapıda Ni (II) kompleksleri (9), (10), (11) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve MS spektral verileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Makrosiklik Bileşikler, Karışık Donörlü Makrosiklikler, Taç Eterler, Makrosiklik Etki, Heterosiklik, Fenantrolin.

SUMMARY

The Synthesis of A New Phenanthroline Derivative, Containing Eighteen Membered Macrocyclic Group and Investigation of Its Complex Formation

In this work, a new phenanthroline derivative containing a macrocyclic group 11-[2-(1, 4, 7, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)etoksi]-12-[3-(1, 4, 7, 10, 13-pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)propoksi] dibenzo [a,c] fenazin (8) was prepared from the reaction of 1,10-phenanthroline-5,6-dione with 6,7- diamino-1,12-bis (monoaza[18]crown-6)-benzo[f]-4,9-dioxa-1,12-diazadecane in dry ethanol. Cu(I), Co(II) and Ni (II) complexes (9), (10) and (11) thought to have biological activity were synthesized using compound (8). The structures of the synthesized compounds were identified by using IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR and MS spectrometers.

Key words: Macrocyclic Compounds, Mixed-Donor Macrocycles, Crown Ethers, Macrocyclic Effect, Heterocyclic, Phenanthroline

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Aromatik taç polieterlerin sentezi.....	5
Şekil 2.	Azot-Oksijen donör atomlarını içeren bisiklo makrosiklik bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	6
Şekil 3.	N-S karışık donörlü makrosiklikler	6
Şekil 4.	18 üyeli O-S karışık donörlü bir makrosiklik.....	7
Şekil 5.	N-S-O karışık donörlü makrosiklik ve makrobisiklikler.....	8
Şekil 6.	12 üyeli N-S-O karışık donörlü makrosiklik.....	8
Şekil 7.	Dibenzo-18-taç-6 sentezi.....	10
Şekil 8.	Bazı siklik polieterlerin yapısal formülleri ve kısaltılmış adları.....	11
Şekil 9.	Etilen oksji birimleri içeren siklik eterler.....	12
Şekil 10.	Çözelti ve zar yüzeylerindeki biyolojik fonksiyonlar.....	14
Şekil 11.	Metal katyonuyla makrosiklik halkanın kompleks oluşturması.....	15
Şekil 12.	Halka kapanmasına templeyt etki.....	15
Şekil 13.	Fenantrolin heterosiklik halka sistemleri.....	17
Şekil 14.	Fenantrolin heterosiklik halka sistemleri.....	18
Şekil 15.	İnterkalasyon yoluyla DNA ile etkileşebilen 1,10-fenantrolin platin kompleksi.....	19
Şekil 16.	A) (4,7-difenil-1,10-fenantrolin)-rutenyum kompleksi B) Bis(1,10- fenantrolin)-bakır kompleksi	20
Şekil 17.	[Ru(phen) ₂ DPPZ] ⁺² kompleksi.....	22
Şekil 18.	Fenantrolinin bakır kompleksi.....	23
Şekil 19.	4,7-difenil-1,10-fenantrolin.....	24
Şekil 20.	Fenantrolin ve bikarbonato ligandları içeren Cu(II) kompleksleri.....	24
Şekil 21.	Bis-Crown Tipi İonoför.....	25
Şekil 22.	Fenantrolin içeren Makrosiklik Bileşikler.....	26
Şekil 23.	Fenantrolinin vanadyum kompleksi.....	26
Şekil 24.	a)1,10- fenantrolin -5,6- dion b)gem-diol c)Fenantrolinin metal Kompleksi.....	28
Şekil 25.	2,9-substitue-fenantrolin türevleri.....	28
Şekil 26.	(8) Bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu.....	35

Şekil 27.	(9) Bileşğinin elde edilif reaksiyonu.....	36
Şekil 28.	(10) Bileşğinin elde edilif reaksiyonu.....	37
Şekil 29.	(11) Bileşğinin elde edilif reaksiyonu.....	38
Şekil 30.	(8) Bileşğindeki 17 farklı karbon atomunun gösterimi.....	41

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen orijinal bileşiklerin ¹ H-NMR spektral değerleri	38
Tablo 2. Sentezlenen orijinal bileşiklerin analitik ve fiziksel değerleri	39
Tablo 3. Sentezlenen orijinal bileşiklerin IR spektrum değerleri (KBr, cm ⁻¹)....	39

SEMBOLLER DİZİNİ

ATP	: Adenozin Tri Fosfat
DMSO-d ₆	: Dötero Dimetilsülfoksit
DPPZ	: Dipirido [3, 2-a:2', 3'-c] fenazin
(EI)	: Elektron Impact
e.n	: Erime Noktası
g	: Gram
IR	: İnfrared Spektroskopisi
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
mL	: Mililitre
[M ⁺]	: Moleküler İyon Piki
[MS]	: Kütle Spektroskopisi
NADH	: β-Nikotinamid Adenin Dinükleotid
phen	: 1,10-fenantrolin
pdon	: 1,10-fenantrolin-5,6-dion
PF ₆ ⁻	: Hegzaflorofosfat
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹³ C-NMR	: Karbon-13-Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
δppm	: Kimyasal Kayma değeri

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Anorganik kimyanın en hızlı gelişen bilim dallarından biri olan Koordinasyon Kimyasının temeli 1865’de Alfred Werner tarafından atılmıştır. Günümüzde oldukça geniş bir kullanım alanı bulan koordinasyon bileşikleri konusunda yapılan çalışmalar bu yüzyılın ilk on yılından itibaren büyük ilerlemeler göstermiştir. Koordinasyon Kimyasının son yıllarda hızlı gelişmiş olması ve koordinasyon bileşiklerinin organik ve inorganik bileşiklerin reaksiyonundan meydana gelmesi organik ve inorganik kimya arasında bir bağ oluşturmuştur.

Koordinasyon bileşikleri, merkezde bir metal iyonu ve bu metal iyonunun özelliğine göre farklı sayıda yüklü veya yüksüz grupların merkez atomuna sıkıca bağlanması sonucu oluşur. Bu şekilde meydana gelen maddeye “koordinasyon bileşiği” denir. Koordinasyon bileşiklerinde katyon veya merkez atomuna bağlı bu yüklü veya yüksüz gruplara “ligand” denir. Yüklü ligandlara CN^- , Cl^- , $C_2O_4^{2-}$ gibi iyonlar ; yüksüz ligandlarda H_2O , NH_3 , $NH_2CH_2CH_2NH_2$, PR_3 , gibi moleküller örnek verilebilir. Merkez atomuna bağlanan bu ligandların iki veya daha fazla donör özelliğe sahip grup içermesi halinde, reaksiyon sonucunda oluşan komplekste bir veya daha fazla halkalı yapı meydana gelir. Meydana gelen bileşiğe “şelat bileşiği” veya “metal şelat” ; metal ile reaksiyona giren bu tür ligandlarda “şelat teşkil edici” denir [1].

Kompleks veya koordinasyon bileşiğinin gösterdiği özellikler, reaksiyona giren merkez atomun elektronik konfigürasyonuna, koordinasyon sayısına ve merkez atoma bağlı ligandların taşıdığı aktif grup veya gruplar ile moleküldeki diğer atomların elektronik yapısına bağlıdır.

Bir koordinasyon bileşiğinde katyona veya merkez atomuna bağlanan donör atomların sayısına o bileşiğin “koordinasyon sayısı” denir. Koordinasyon sayısı iki ile oniki arasında değişir. Bunlar arasında en çok rastlanılanlar dört ve altıdır.

Ligandların donör özellikleri koordinasyon bağı teşkilinde önemli olduğundan metal ligand arasındaki koordinatif kovalent bağ (koordinasyon bağı) metal ve ligand özelliklerine bağlı olarak kovalent veya iyonik karaktere sahip olabilir. Klasik kimyasal teoriler, bu bağ karakterini açıklamada güçlük çeker bu bileşiklerin yapılarını ve bağ

özelliklerini açıklamak için günümüze kadar birçok teori uygulanmıştır. Bunlar; Valens Bağ Teorisi, Kristal Alan Teorisi, Moleküler Orbital Teori ve Ligand Alan Teorisidir. Her bir teori bu yapının belli bir kısmını açıklayabilmiştir.

Koordinasyon bileşikleri günümüzde birçok yerde kullanılmaktadır ve canlı yapılarda hayati öneme sahiptirler. Mesela, hayatın devamı için gerekli olan hemoglobindeki hem'in prostetik grubu ve klorofil örnek olarak verilebilir [3]. Koordinasyon kimyasının vic-dioksim ve makrosiklik grubu bileşikleri günümüzde boyar maddeler ve lak sanayisinde, otooksidasyon, kataliz, polimerizasyon endüstrisinde, analitik reaktifler olarak, makrosiklizasyon reaksiyonlarında, su geçirmezlik ve ateşe dayanıklı malzeme yapımında, ilaç sanayisinde, cevher zenginleştirmede, metal ekstraksiyonunda, biyolojik sistemlerde model bileşikler olarak kullanılmaktadırlar [4].

Endüstri ve biyolojik sistemlerdeki öneminin yanı sıra kimyasal önemleride göz ardı etmemek gerekir. İçerdikleri donör atomlarının özelliklerine göre ve diğer birçok faktöre bağlı olarak bu makrosiklik ligandların özellikle alkali ve toprak alkali iyonlarına karşı seçicilik göstermeleri bu bileşikler üzerinde birçok çalışma yapılmasına sebep olmuştur. Çevre kirliliğine neden olan Ti^{+} , Cd^{+2} , Hg^{+2} , Pb^{+2} gibi ağır metal katyonlarının uzaklaştırılması oldukça önemli bir konudur. Bunlar sağlığa zararlı metal katyonlarıdır [5].

Koordinasyon bileşiklerinin önemli bir grubunu içeren makrosiklik bileşikler seçimli olarak kompleksleşirler. Kompleksleşmenin seçiciliği uygulamaları arasında kimyasal sensör, membran, faz transferi katalizleri gibi önemli uygulama alanları bulunmaktadır [4].

1.2. Makrosiklik Bileşikler

1.2.1. Makrosiklik Bileşiğin Tanımı

En az dokuz atomdan oluşan ve bunların en az üçü donör karakterli olan halka sistemlerine “makrosiklik bileşikler” adı verilir. Makrosiklik halkada yer alan heteroatomlar, oksijen, azot, kükürt ve nadirde olsa fosfor, arsenik, selenyum ve silisyum gibi atomlardır. Yapısal olarak incelendiklerinde, merkezde elektropozitif atomları bağlayabilen hidrofilik bir kavite (boşluk) ve dıştada hidrofobik karakter gösteren esnek bir yapının olduğu görülür [6].

Makrosiklik bileşikler anyon yada katyon bağladıklarında belli konformasyonel değişikliklere uğrarlar. Hidrofobik dış çevreleri onların susuz çözücülerde ve membran ortamlarında iyonik maddelerin çözünebilmelerine imkan sağlar.

Önemli makrosiklik yapılar olan polieterler, politiyoeterler, poliaminler ve diğer ilgili bileşikler çok ilginç ve farklı iyonik bağlanma özellikleri göstermektedirler. Özellikle polieterlerin alkali ve toprak alkali metallerine karşı kuvvetli affinite göstermesi ve biyolojik sistemlerde iyon taşınımı çalışmalarında taşıyıcı molekül modelleri olarak kullanımı ile sonuçlanan belli katyonları seçimli olarak bağlama özellikleri ilginçtir [7].

Tıpkı basit yapılı çok dişli ligandlarda olduğu gibi makrosiklik ligandlarda da metal katyonunun iyon-dipol etkileşimiyle makrosiklik halkadaki donör atamlara bağlanabileceği moleküler bir kavite (boşluk) mevcuttur. Bu kavitenin büyüklüğü (çapı) makrosiklik yapıda yer alan atomların sayısı ile doğru orantılıdır. Makrosiklik birim dört tane donör atom bulundurduğu zaman oniki-onyediy üyeli makrosiklik halkalar, beş donör atom bulundurduğu zaman onbeş-yirmibir üyeli ve altı donör atom bulundurduğu zaman onsekiz-yirmibeş üyeli makrosiklikler meydana gelir.

Makrosiklik bir ligandın kavite büyüklüğü temel yapısal bir parametredir ve bu parametre büyük bir ölçüde sıklık olmayan ligandların meydana getirdiği metal komplekslerinin özelliklerini etkilemektedir. Makrosiklik sistemler için x-ray kırınım çalışmalarının büyük çoğunluğu daha yeni tamamlanmıştır ve böyle sistemlerdeki kavite boşluğunu etkileyen parametrelerin birçoğunu ortaya çıkarmamızı mümkün kılmıştır.

Makrosiklik halkada bulunan donör atomların sert veya yumuşak olma özelliğine bağlı olarak yine sert veya yumuşak asitler olan metal iyonları ile tercihli etkileşmesi söz konusu olmaktadır. Genel olarak sert asitler sert bazlarla ve yumuşak asitlerinde yumuşak bazlarla etkileşmesi söz konusu olduğundan, makrosiklik halkasında katyonlarla etkileşmesinde bu kuralın geçerli olduğu görülür [8].

Makrosiklik ligand kimyası, biyolojiyle alakası dışında diğer branjlarlada ilişkilidir. Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen gelişmeler, metal-iyon katalizörleri, organik sentezler, metal-iyon ayırımı, ve analitik metotlar konusunda önemli katkılar sağlamıştır. Endüstriyel, medikal ve diğer alanlarda kaydedilen gelişmelerde göz ardı edilemez [9].

Makrosiklik bileşiklerin oluşumu için ortamda bulunan katyonların reaksiyon verimini büyük ölçüde etkilediği tespit edilmiştir. Düz zincir halindeki polieterik bileşiğin ortamda bulunan katyon ile kompleks oluşturarak reaksiyonun ikinci adımını teşkil eden halka kapanmasını sağlayan bu olaya “templeyt etki” denilmektedir. Templeyt etki,

kimyasal reaksiyonun tamamlayıcı yüzeyler ile genişletilmesidir. Kimyasal bir templeyt, atomların özel bir şekilde bağlanmasını sağlamak için bir araya gelişlerini organize eder ve bu sırada bir veya daha fazla geometrik bölge meydana gelir.

Metal iyonu veya belirli bir stereokimyası ve elektronik yükü olan başka bir merkeze sahip templeyt yöntemler; başka şartlarda sentezi ya zor yada imkansız olan reaksiyon ürünlerinin sentezini gerçekleştirmek için kalıp, model, şekil veya matriks olarak davranır. Templeyt reaksiyonlar, koordinasyonun bir sonucu olarak başlangıçtaki ligandların etkileşiminin uygun uzaysal yönelmelerle ya şartlanmış yada önemli ölçüde kolaylaştırılmış dönüşümler olarak adlandırılabilir. Burada metal iyonu veya başka bir merkez reaktivite üzerinde organizatör ve yönlendirici, rol oynar [10].

Pedersen, Frensdorff ve Izatt oksijen içeren makrosiklikler kimyasını araştırıp çeşitli makrosiklik kompleksleşme reaksiyonlarını incelediler [11]. Curtish, Bush, ve Linday azot içeren makrosikliklerin sentezini ve başlıca ilk sıra geçiş elementleri ile komplekslerini araştırmışlardır [12].

1.3. Makrosiklik Bileşiklerin Sentezi

Donör atoma göre makrosiklik bileşikler iki kısma ayrılabilir. Birinci grupta başlıca azot, kükürt, fosfor yada arsenik atomları donör atom olarak bulunurlar. Bu makrosiklikler geçiş ve diğer ağır metal iyonlarına karşı önemli bir affinite gösterirler. Alkali ve toprak alkali metallere karşı ise daha az affinite gösterirler.

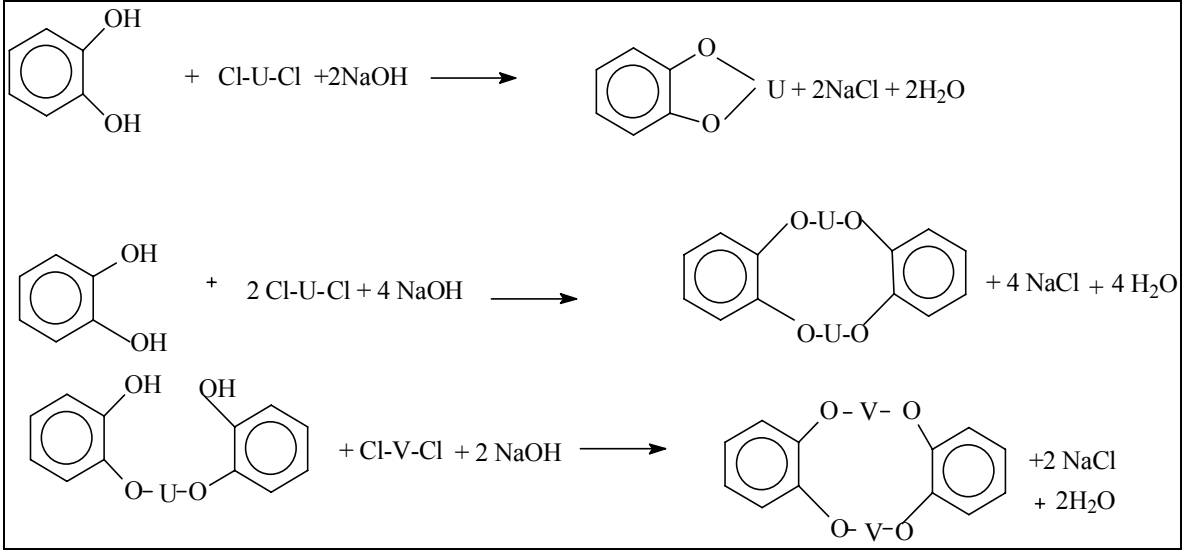
İkinci grup ligandlar donör olarak eter fonksiyonu içeren siklik grup bileşikleri içerir. Bunlar taç eterler olarak adlandırılır. Bu tür bileşikler alkali ve toprak alkalilere karşı güçlü bir kompleks verme yeteneğine sahiptir. Buna karşın geçiş metali iyonlarına karşı birleşme eğilimi daha azdır.

1.3.1. Siklik Polieterlerin Sentezi

İlk siklik polieter bileşiği dibenzo-18-taç-6, bis[2-(o-hidroksifenoksi)etil]eterin hazırlanması sırasında bis(2-kloroetil)eter ve az miktarda katehol içeren 2-(o-hidroksifenoksi)tetrahidropiran'dan beklenmedik bir ürün olarak elde edilmiştir [4]. Bunun ardından çok fazla sayıda makrosiklik polieter sentezlenmiştir [13].

Aromatik taç polieterler basit kondenzasyon yöntemleri ile sentezlenirler. Şekil 1'de, bu basit kondenzasyon yöntemlerini gösteren reaksiyonlarda U ve V divalent organik grupları temsil etmektedir. Bunlar genellikle $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tarzındadır.

Bununla birlikte siklik poliaminler, çeşitli kondenzasyon reaksiyonları ile elde edilirler [14]. Siklik politiyoeterler ise önce dört dişli makrosikliklerin sentezi ve sonra halka kapanması adımı ile %38 verimle elde edilirler.



Şekil 1. Aromatik taç polieterlerin sentezi

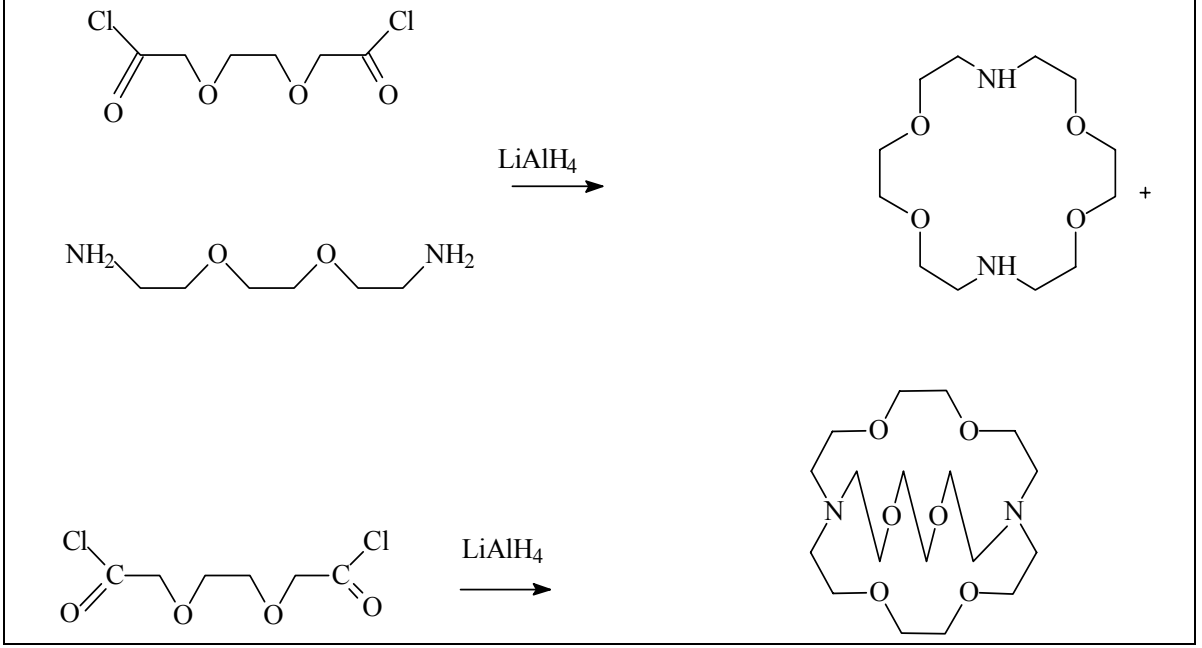
1.3.2. Karışık Donörlü Makrosiklikler

Bu makrosiklikler içerdikleri donör atomlarının türlerine göre alt sınıflara ayrılabilirler.

1.3.2.1. Azot –Oksijen Donör Atomlarını İçeren Bazı Makrosiklikler

Hem azot, hemde oksijen atomu içeren bir seri mono ve bisiklik makrosiklikler, Dietrich, Lenh ve Sauvage tarafından sentezlenmiştir [15].

İstenen makrosiklik diamin, ilgili dioksodiamin ve dikarboksilik asit diklorürden başlayarak % 75 verimle kondenzasyon sonunda Lityum aliminyum hidrürle indirgemek suretiyle elde edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Azot-oksijen donör atomlarını içeren bisiklo makrosiklik bileşiğinin sentez reaksiyonu

Uygun başlangıç materyaliyle asit klorürlerin kondenzasyonu (çok seyreltik) sonrasında diamin ara ürünün indirgenmesi (diboran) ile %25 verimle makrosiklik diamin elde edilir.

1.3.2.2. Kükürt-Azot Donörleri İçeren Bazı Makrosiklikler

Dietrich, Sauvage ve Lehn 1.3.2.3.'de bahsedilen yöntemi kullanmış fakat oksijenle kükürdü değiştirerek mono ve bisiklik tiya makrosiklik diamini sentezlemişlerdir.

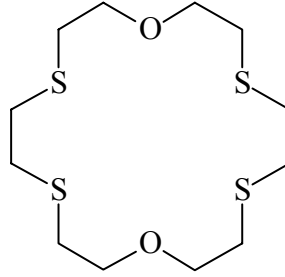


Şekil 3. N-S Karışık Donörlü Makrosiklikler

Kükürt, azot atomları içeren karışık donörlü makrosikliklere Şekil 3’te örnek verilmiştir. Örnekte gösterilen 4,7,13,16-tetratiya-1,10 diaza makrosikliği %8 verimle sentezlenmiştir [16-17]. Busch ve arkadaşları, metal atomunun doğrudan metal kompleks oluşturduğu “insitu” yöntemi ile değişik kükürt-azot içeren makrosiklikler sentezlemişlerdir [16].

1.3.2.3. Kükürt –Oksijen Donör Atomları İçeren Makrosiklikler

Şekil 4’te gösterilen kükürt-oksijen karışık donörlü makrosiklik Bradshaw ve arkadaşları tarafından %7 verimle 1,2-dibromoetan ile 3 oksapentan-1,5-ditiol’un disodyum tuzunun reaksiyonu sonucu elde edilmiştir [18]. Dann, Chniesa ve Gates tarafindanda buna benzer bileşikler sentezlenmiştir. Ancak polimer oluşumu nedeniyle düşük verimle elde edilmişlerdir [19].



Şekil 4. 18 üyeli O-S karışık donörlü bir makrosiklik

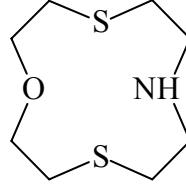
1.3.2.4. Azot-Kükürt-Oksijen Karışık Donörlü Makrosiklikler

Gerekli ditiyoamin ve dikarboksilik asit diklorür bileşiğinden başlayarak monosiklik bileşikler %55 verimle elde edilir. Şekil 5’te monosiklik N-S-O karışık donörlü makrosikliklere örnek verilmiştir. Gerekli diasit diklorür ile sonraki kondenzasyonu takiben intermediat (ara ürün) diaminin indirgenmesi ile yaklaşık %20 verimle bisiklik bir makrosiklik meydana gelir.



Şekil 5. N-S-O Karışık donörlü makrosiklik ve makrobisiklikler

Şekil 6’da gösterilen bileşik, 3-oksapentan-1,5-ditiol’un disodyum tuzu ile di(2-bromoetil)aminin etanoldeki çok seyreltik ortamdaki reaksiyonu sonucunda hazırlanır [20].



Şekil 6. 12 Üyeli N-S-O karışık donörlü makrosiklik

1.3.3. Makrosiklik Etki

Siklik ligandların komplekslerinin kararlılıklarının, benzer bileşimdeki açık zincirli olanlara göre daha fazla olduğu çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Cabbiness ve Margerum bu ekstra kararlılığa “makrosiklik etki” adını vermişlerdir [21]. Makrosiklik tetramin ligandlar üzerinde yapılan çalışmalarda, Cu^{+2} için çok dişli amin komplekslerinden 10 kat daha fazla makrosiklik etki görüldüğüne dikkat çekilmiştir. Siklik polieterler, benzer açık zincirli yapılarına göre çok daha fazla kararlı kompleksler oluştururlar. Makrosiklik etki için ne entalpik nede entropik bir orijin belirleme çabaları başarılı olamamıştır.

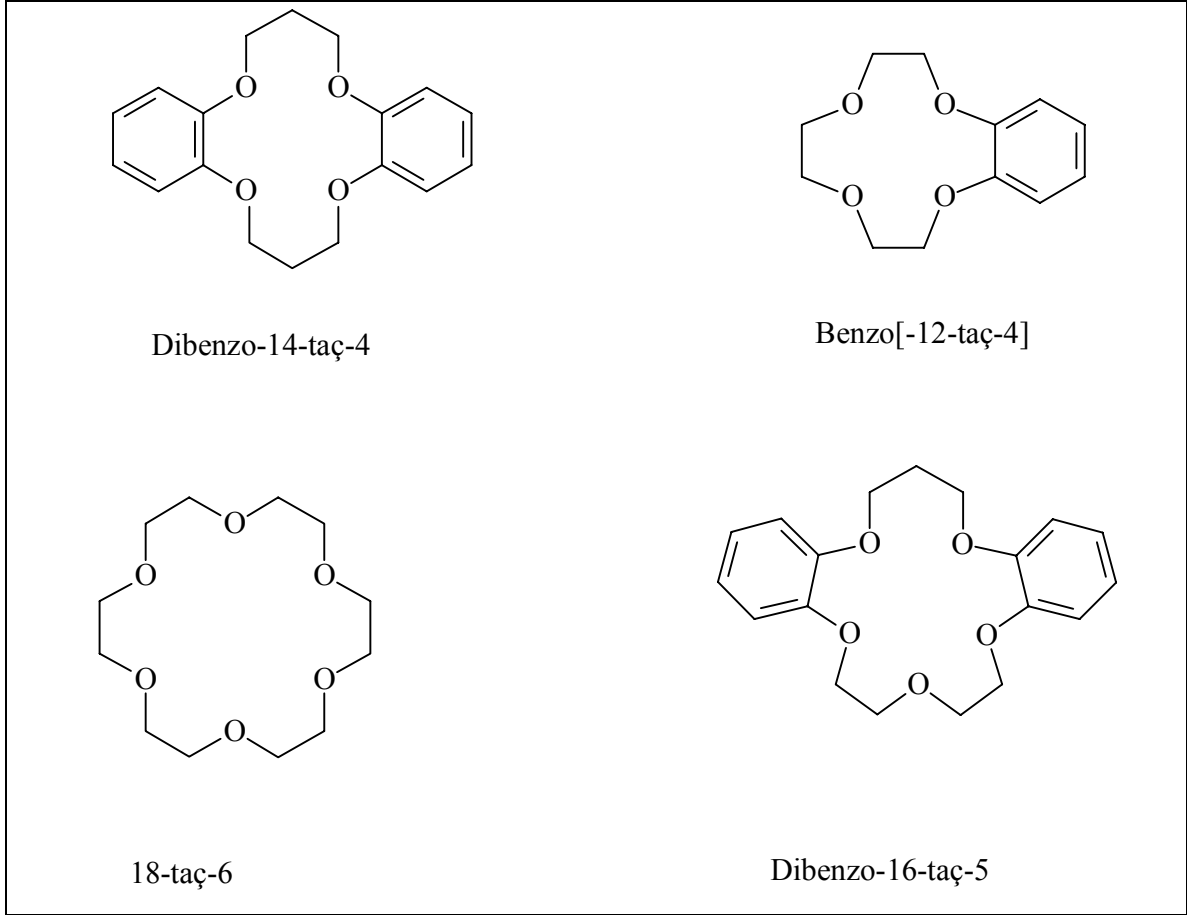
1.4. Taç Eterler

Taç eterlerin keşfi ilginç bir tesadüf olarak anlatılmaktadır. Charles Pedersen Wilmington USA'da bir şirketin elastomer kimyasallar bölümünde çalışan laborant kimyacıydı. Bu tarihlerde taç eterler keşfedilmiş fakat kendisi katyon bağlayıcı kompleksler bulmak için çalışmalar yapmıştır. Pedersen, Vanadyum ile kompleks yapan bir reaktif hazırlamış bu çalışmalardan hareketle kalsiyum iyonunun etrafını sarabilecek bir bis(fenol) bileşiğinin varlığını düşünmüş ve her iki hidroksil grubun protonunun koparılması durumunda nötral bir kompleksin oluşumunun sağlanabileceğini ortaya koymuştur.

Pedersen, kateholün monotetrahidropranil kompleksini hazırladı. İki ekivalent fonksiyonel grubun mono değişimi genelde zordur ve ürün içinde değişmeyen kateholün az miktarı aynen kaldı. O zamanlar bu alanda kullanılabilecek bazı materyaller mevcuttu. Fakat bu yapılar reaktif değildi. *n*-Bütanol içerisinde NaOH ile muamelesi sonucu fenolün protonları koparıldı ve 2,2'-diklorodietileter ile reaksiyonunu takiben köprülü bis(fenol) bileşiği elde edildi.

Bu bileşik vanadyum ile kompleks oluşturmada kullanıldı. Pedersen'in yapısı açık olmayan az sayıda beyaz kristaller izole etmesi, bu projenin beklenmedik bir şeyler bulması şansıydı. Pedersen, vanadyum bileşiği ile oluşturulan bu bileşiğin IR spektrumunda hidroksil gerilme bandları göstermemesine rağmen, UV spektrumunda bir baz kayması olduğuna işaret etmiştir. Bu etkinin, bir hidroksil grubunun bir fenoksit iyonu oluşturmak üzere protonların koparıldığı zaman olacağını ümit etmiştir. Fakat bu şekilde olacağı beklenmiyordu. Pedersen tamamende olmasa, değişen başlangıç maddelerinin yeni bir halka içeren bileşiklere eğilimli olduğunu ve sonuçta dibenzo-18-taç-6 yapısını tanımladığını ifade etmiştir.

Pedersen'in izole ettiği bileşiklerin çok benzerleri, Lutringhaus ve Zeigler tarafından otuz yıl önce hazırlanmıştı. Onlar bu bileşiklerin alkali veya toprak alkali katyonları ile kompleks oluşturma kabiliyetlerinden çok halka yapıları ile ilgilenmişlerdir. Bu bileşiğin kompleksleşme reaktifinin yeni bir sınıfı olduğu kadar aslında ilginç bir yapıya sahip olması ile tanıtılması Pedersen'in bu buluşunun özelliğidir. Bir çalışmada çok sayıda türevleri hazırlanmış ve kompleksleşme özellikleri geniş bir şekilde incelenmiştir [11].

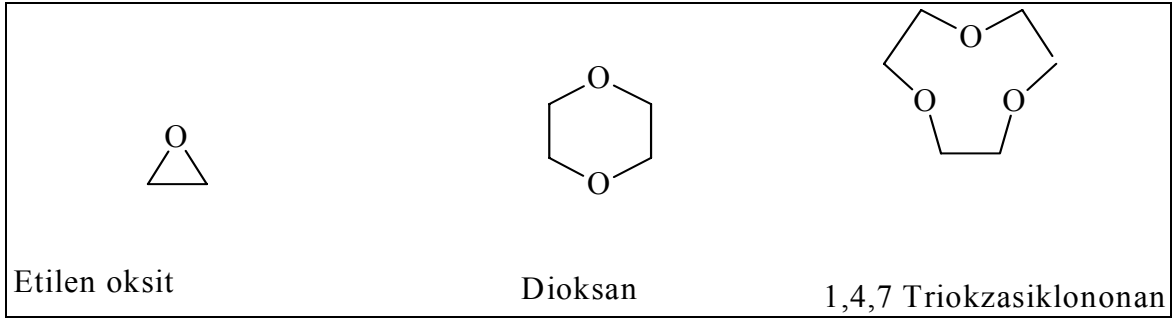


Şekil 8. Bazı siklik polieterlerin yapısal formülleri ve kısaltılmış adları

Bu bileşikler her ne kadar taç eterler olarak bilinmekte ise de, aslında taç eterler bir alt bölümü oluşturmaktadırlar. Değişik heteroatomlar taşıyan tek halkalı bileşiklere koronandlar, yine değişik heteroatom ihtiva eden iki veya daha çok halkalı bileşiklere kriptandlar ve zincir yapısındaki koronand ve kriptand benzerlerine podandlar adı verilir. Taç eterler ise heteroatom olarak yalnızca oksijen ihtiva eden koronandlardır [9].

1.4.1. Taç Eterlerin Yapısal Özellikleri

Taç eterler tekrarlanan $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ yada etilen oksit birimleriyle tanımlanırlar. Tekrarlanan alt birimlerin içerdiği en küçük alt birim dioksandır. 1,4,7-triokzasiklononan'a genelde en küçük makrosiklik polieter denilmekte ve dioksan, basitçe siklik eterler olarak adlandırılmaktadır (Şekil 9). $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n$ birimine sahip olan siklik polieterler hazırlanmış ve bu yapılarda, $n=20$ veya daha fazla olduğu buna eşdeğer olarak da halka hacminin 60 veya daha fazla olduğu belirlenmiştir [12].



Şekil 9. Etilen oksit birimleri içeren siklik eterler

Prensip olarak, taç eterler ve kriptandlar metilenoksi, propilenoksi veya butilenoksi birimlerinin tekrarlanması ile oluşturulabilirler. Polimetilenoksi halkaları, formaldehitin asetalleri olduğu için hidrolitik olarak kararsız olmaları beklenmektedir. Etilen oksid, oksieten yada tetrahidrofuran'ın her ikisinden de daha reaktif olup taç eter ve kriptandların başlangıç maddelerini oluşturan polietilenglikolleri vermek üzere oligomerizasyona uğrarlar. Taç eterler genelde üçüncü halkayı meydana getiren halkalara sahiptirler. Eğer bu makrosiklikler oksieten veya tetrahidrofurandan oluşuyor ise, heteroatom her bir halkada dördüncü veya beşinci atom olarak meydana gelir. Taç eterlerin katyonları ile kompleks oluşturma kabiliyeti bu durumlara bağlı olarak azaltılacaktır.

Basit taç eterler içerdikleri heteroatomlara göre sınıflandırılabilirler. Bir oksijen için bir veya daha çok kükürt atomunun substitüsyonu bileşimi tiyacrownlara yöneltilmektedir. Bir azot mevcudiyetinde bir azocrown verir; diazocrown iki azot atomuna sahiptir. Heteroatomların karışımı verilen şekillerin herhangi biri gibi olabilir ve makrosiklik halkalar heteroatom içeren veya fonksiyonel gruplar bağlı çökelti tarafından substitüe olabilir.

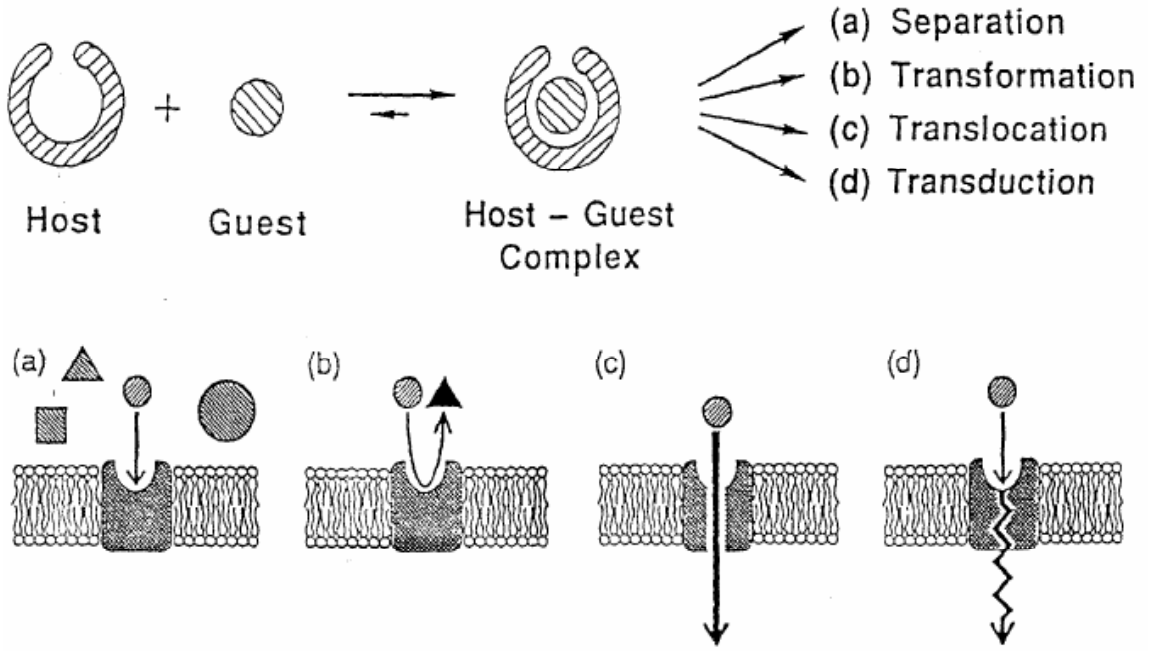
Taç eterlerin çok ilginç iyon bağlama özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. Böyle bileşiklerin yapısına bakıldığında hidrofil karakterde bir iç oyuk ve dış kısımda hidrofobik karakterdeki esnek bir çerçeveden oluştuğu görülür. İç oyukta elektronegatif veya elektropozitif bağ yapıcı atomlar bulunur ve pek çok anyon, katyon hatta nötral moleküllerle bağ yapmaya isteklidirler. Bu bağ oluşumu sırasında ise çeşitli konformasyonel değişimlere uğradıklarını da belirtmek gerekir [4].

Taç eterler, hidrofobik dış çevreleri sayesinde, pek çok iyonik maddeyi organik çözücülerde ve membran ortamlarda çözünmüş halde tutabilirler [23]. Bu durum bu tür bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki aktif iyon taşınımı çalışmalarında model bileşikler

olarak kullanılmalarını sağlamıştır [24]. Bu iyonoforlar, antijen-antikor reaksiyonları, enzimatik reaksiyonlarda da önemli rol oynamaktadır. Bu iyonofor özelliklerinin üzerine yapılan çalışmalar, suni ve biyolojik membranlarda belirli bir iyonun zar geçirgenliğini önemli derecede artırdığını ortaya çıkarmıştır [25]. İyonoforlar, kanal içi taşıma veya taşıyıcı şeklinde olabilirler [26].

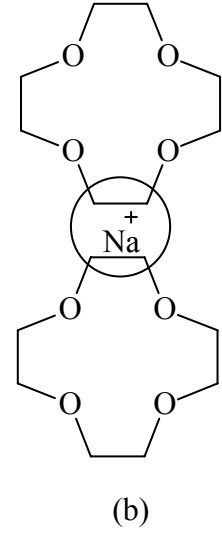
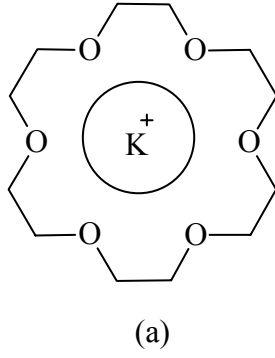
Taşıyıcılar, seçtikleri iyonları bağlayarak zarın geçirgenliğini artırır. Diğer taraftan, serbest kalan iyonlar zarın içine difüzlenir. Sürekli taşınmanın gerçekleşmesi için işlemin tekrarlanması ve daha sonra kompleks olmayan iyonoforların zarın orijinal tarafına geri dönmesi gerekmektedir. Kanal içi taşımada ise, geçirgen zar kanallar veya delikler oluşturarak seçtikleri iyonları içlerinden difüzleyebilirler (Şekil 10).

Makrosiklik bileşikler amonyum dahil çok değişik katyonlarla ve bazı özel durumlarda anyonlarla kompleks yapabilmektedirler. Bu iyon-makrosiklik bileşik komplekslerinin oluşumu ve termodinamik kararlılığını etkileyen faktörler şunlardır [3]. 1) Halkadaki bağ yapıcı uçların tipi, 2) Halkadaki bağ yapıcı uçların sayısı, 3) Halkadaki bağ yapıcı uçların fiziksel yerleşimi, 4) İyonun ve taç eterdeki oyuğun bağlı büyüklükleri, 5) Halkadaki sterik engeller, 6) Çözücü ve iyon bağ yapıcı uçların solvasyon derecesi, 7) İyonların elektriksel yükü.



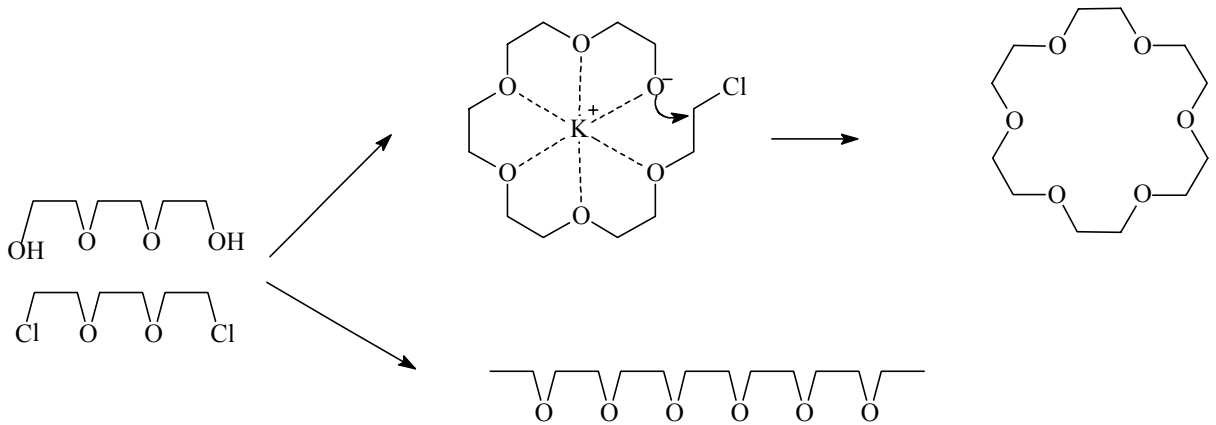
Şekil 10. Çözelti ve zar yüzeylerindeki biyolojik fonksiyonlar (a) iyonları, antijen-antikor reaksiyonlarındaki gibi ayrılmaları (b) iyonların, enzimatik reaksiyonlardaki gibi dönüşümü (c) iyonların, taşıyıcı veya kanal içi taşımaları gibi bölgesel geçişi (d) alıcı reaksiyonlardaki gibi konuklarla kompleksleşerek sinyal geçişi

Makrosiklik polietilerler, esnek konformasyona sahip çok dişli ligandlar olduklarından bu tür bileşiklerde metal iyonları makrosiklik oyuk içerisinde iyon-dipol ile tutulur ve bu oluşum konak-konuk bileşiklerinin oluşumuna benzer olarak gerçekleşir. Konak olarak adlandırılan ana örgü yapıdan oluşan farklı boyut ve şekillerdeki boşluklara ikinci bileşen olan konuk moleküller, ana örgü atomları ile kimyasal bağ yapmadan değişik oranlarda girebilirler. Konak ve konuk moleküllerin birbirlerine uygunluğu önemlidir. Konuk molekülün konak moleküle uygun olması halinde katyon taç eter sisteminin kavite boşluğuna Şekil 11a'da gösterildiği gibi yerleşecektir. Konuk molekülün konak molekülün kavitesinden daha büyük olması halinde farklı şekillerde kompleksleşmeler meydana gelebilir. Bunlardan biri olan sandviç yapıli kompleksleşme Şekil 11b'de gösterilmektedir. Konak-konuk bileşikleri teknolojiye birçok alanda kullanılmaktadır. Mesela; ilaçların mikrokapsilasyonu, kanser kemoterapisi, kötü kokuların tutulması, deniz suyunun damıtılması vb. [4].



Şekil 11. Metal katyonuyla makrosiklik halkanın kompleks oluşturması a) benzo-18-taş-6 ile bir K^+ iyonunun kompleksleşmesi, b) iki benzo-12-taş-4 ile Na^+ iyonunun meydana getirmiş olduğu sandviç tipi kompleks

Basit taş eterlerin sentezinde Williamson eter reaksiyonu hakimdir [27]. Yüksek konsantrasyondaki sentezlerin başarısı “templeyt etki” den dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu düşünceye göre, çözeltideki katyonlar siklizasyon için reaksiyon ortaklarını düzenler. Templeyt etkinin etkilediği büyüklük çok fazla tartışılmıştır. Ve veriler farklı durumlarda farklı büyüklükleri templeytleşmenin etkileyebileceğini önermiştir. Şekil 12 reaksiyon için alkoksid iyonu ve ayrılan grup klorürdeki kompleksleşmiş hypothetical intermediatı gösterir. Böyle düzenlenmiş etkinin yokluğunda, entropik olarak tercih edileceği için lineer polimerizasyon tercih edilir.



Şekil 12. Halka kapanmasına template etki

Alkali metal katyonları küresel olduğu için donör gruplarının farklı sterik yönelmelerine uyum sağlayabilir. Bu durum geçiş metalleri için söz konusu değildir. Alkali metal katyonları için, eter oksijenleri kompleksleşmeyi destekler. Taç eterdeki oksijen yerine S ve N atomlarının girmesiyle alkali metallerine karşı gösterdikleri kuvvetli kompleks oluşturma kabiliyeti azalır. Oksijen yerine kükürt atomunun geçmesi halinde geçiş metalleri ile kompleksleşme alkali katyonlarla kompleksleşmeye nazaran tercih edilir. Bağlanmadaki farklılıkların bazıları, oksijenle kükürdün yer değiştirmesinin konformasyonel etkilerinden ortaya çıkabilir.

Bu komplekslerin kararlılıkları $O > NR > NH > S$ sırasına göre azalır ki bu, donör atomlarının elektronegativitelerindeki azalma yönündedir. Heteroatom üzerindeki negatif yük azaldıkça, heteroatom ile katyon arasındaki etkileşim azalır. Pozitif yük yoğunluğu daha fazla olan katyonlar ($Na^+ > K^+$; $Ca^{+2} > Na^+$) daha polar veya pozitif yükü daha fazla olan donör gruplar tarafından tercih edilmektedir. Konuklar vakum, ezme ve ısıtma gibi işlemler sonucunda yapıdan ayrılabilirler.

Taç eterlerin ve kriptandların en önemli özelliği farklı katyonlara bağlanabilmeleridir. Bu iki bileşik türü bu ihtiyacı karşılamak için dizayn edilmişlerdir [28].

1.5. Heterosiklik Bileşikler

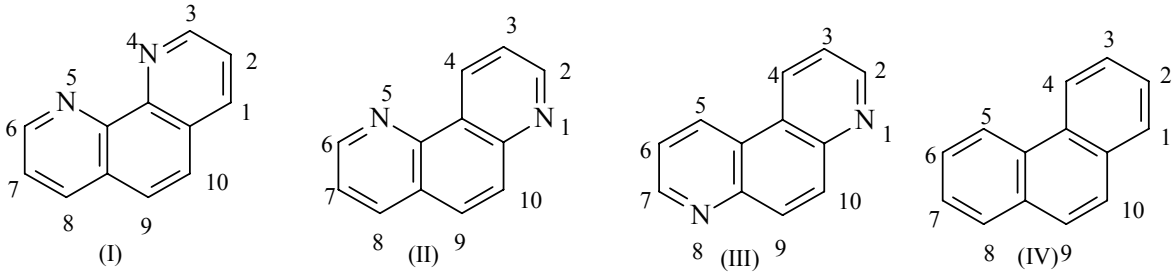
Halkalı (siklik) yapıdaki bileşiklerde halkayı oluşturan atomların tümü karbon atomlarından ibaret ise, böyle bileşiklere “Karbosiklik” veya “Homosiklik” bileşikler adı verilir. Karbosiklik bileşikler kendi aralarında “Aromatik” ve “Asiklik” olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar.

Karbosiklik bileşikler gibi iki ana grup altında toplanabilen “Heterosiklik” (Heterohalkalı) bileşiklerde halkalı yapıdadırlar. Ancak bunlarda halkayı oluşturan atomlar karbon atomları ile heteroatomlardan ibarettirler ki bu heteroatomlar başlıca oksijen , kükürt, azot çok daha az olmak üzere bor, arsenik, fosfor, silisyum, selenyum, telluryum’dur. Heterohalkalı bileşiklerin bir grubu, doymuş heterohalkaları içerirler. Heterohalkalı bileşiklerin diğer grubu ise çok daha önemli olup, bu gruptaki bileşikler çoğu kez “Heteroaromatik” bileşikler adı altında toplanırlar. 3 ve 4 üyeli heteroaromatik bileşikler ile 7 ve daha fazla üyeli heteroaromatik bileşiklerin sayısı azdır. Bundan dolayı

heteroaromatik bileşikler 6 ve 5 üyeli aromatik heterohalkalı bileşikler olmak üzere iki ana grup altında toplanabilirler [29].

1.5.1. Fenantrolin

Fenantren halka sistemindeki $-CH=$ gruplarının yerine $-N=$ gruplarının geçmesi ile oluşan heterosiklik halka sistemlerini belirtmek için kullanılan isimdir. Şekil 13’ de I, (II), (III) ile gösterilen fenantrolin halka sistemleri 4,5-diazafenantren(I), 1,5-diazafenantren(II) ve 1,8-diazafenantren(III) olarak ifade edilir. Bu numaralandırma Şekil 13’deki IV numaralandırması esas alınarak yapılır. Bu üç farklı yapı genel olarak “Fenantrolin” olarak adlandırılır. I, II ve III ile gösterilen heterosiklik halkalar sırasıyla o-, m-, p-fenilendiaminden elde edildiğinden bu yapılar genellikle o-fenantrolin, m-fenantrolin ve p-fenantrolin olarak adlandırılırlar.



Şekil 13. Fenantrolin heterosiklik halka sistemleri

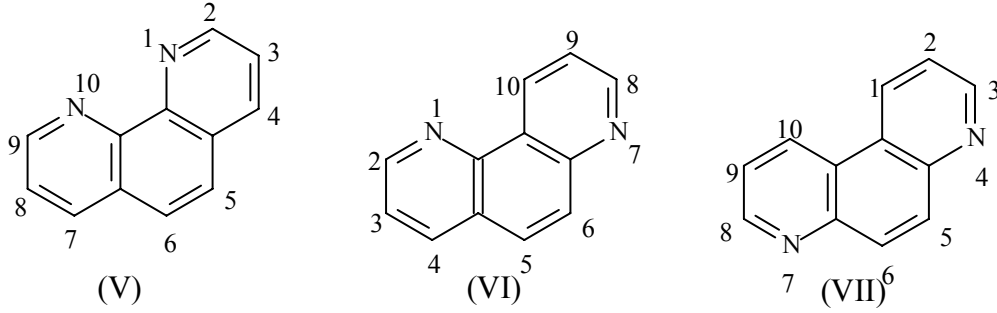
Genel olarak “Fenantrolin” adı yukarıda belirtilen üç yapının dışındaki diğer diazafenantrenleride içermelidir. Diazafenantrenler üç alt sınıfta toplanabilirler. Bunlar;

- 1) İki azot atomunun aynı halkada olduğu diazafenantrenler
- 2) İki azot atomunun komşu halkalarda bulunduğu diazafenantrenler.
- 3) İki azot atomunun komşu olmayan halkalarda bulunduğu diazafenantrenler

Birinci alt sınıftaki diazafenantrenler ya benzokinolin, benzokinazolin yada benzokinokzalin’lerdir. İkinci alt sınıftakiler; benzonaftridin’lerdir. Üçüncü sınıf dahilinde ise 10 adet farklı diazafenantren bulunur. Bunlar o-(4,5)-, m-(1,5)- ve p-(1,8)- fenantrolin ve diğer yedisi de 1,6-, 1,7-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,5- ve 3,6- diazafenantrenler’dir.

I, II, III yapılarındaki numaralandırma fenantren serilerindeki numaralandırma esas alınarak yapılmıştır. Bundan dolayı o-fenantrolin(4,5-diazafenantren) (I)’deki gibi ;

m-fenantrolin(1,5-diazafenantren) (II)'deki gibi ve p-fenantrolin(1,8-diazafenantren) (III)'deki gibi numaralandırılmıştır. Bu numaralandırma halka indeksininkinden farklıdır. Halka indeksi dikkate alındığında Şekil 14'de 5, 6 ve 7 ile gösterilen yapılar 1,10-fenantrolin , 1,7-fenantrolin ve 4,7-fenantrolin diye adlandırılır [30].



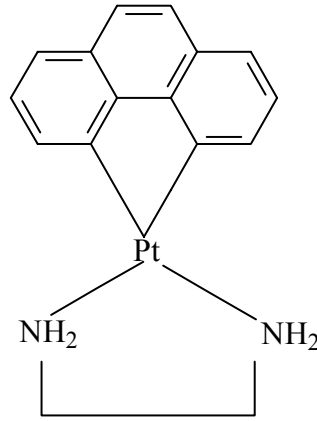
Şekil 14. Fenantrolin heterosiklik halka sistemleri

1.5.1.1. Fenantrolin İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktivitesi

Yaklaşık son 50 yıl içinde çeşitli fiziksel metotlarla elde edilen bilgiler düzlemsel aromatik moleküllerin DNA ile “interkalasyon” adı verilen bir etkileşim ile bağlandığı sonucunu ortaya koymuştur. Kelime anlamı olarak interkalasyon, istiflenmiş olan iki baz çifti arasına molekülün düzlemsel parçasının girmesidir. Bu işlem esnasında DNA'nın primer ve sekonder yapıları bozulmaz. DNA'nın tersiyer (sarmal) yapısı, orijinal yapısı ile karşılaştırıldığında kısmen uzar ve biraz açılır.

İnterkalasyon esnasında baz çiftleri arasındaki ayrılma 3.4 Å'dan yaklaşık 7.8 Å'a kadar büyür. DNA'nın üç boyutlu yapısındaki veya diğer deyişle topolojisindeki bu değişikliklerden dolayı DNA'nın temel fonksiyonlarında biyokimyasal olarak bir sınırlama olur [32].

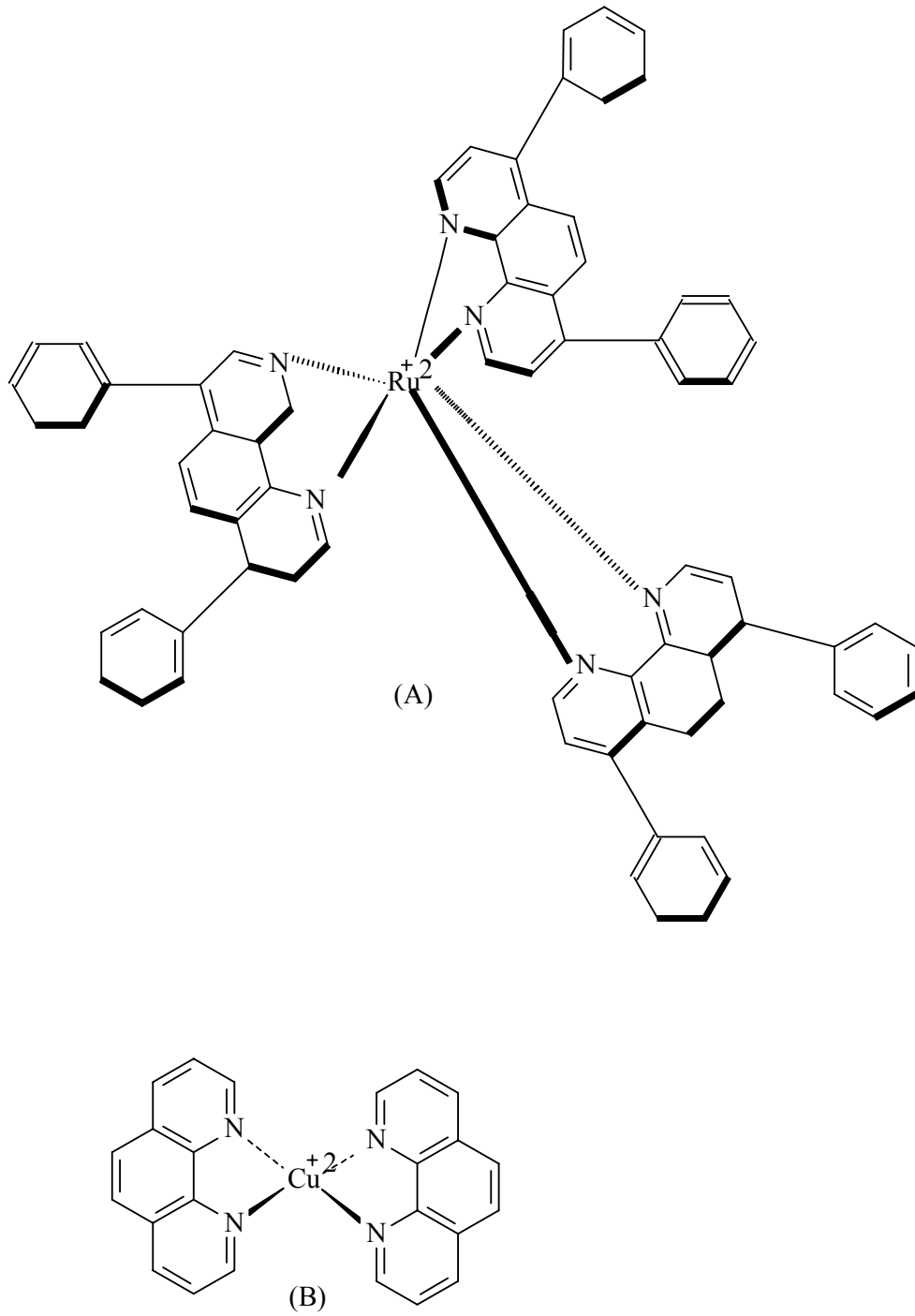
Heterohalkalı sistemlerin DNA ile interkalasyon yolu ile bağlandığı bilinmektedir [33]. Düzlemsel aromatik heterohalkalı organik yapılar yanında azot içeren heterohalkalı ligandların düzlemsel katyonik metal komplekslerinin de DNA ile interkalasyon yaptığı tespit edilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri platin kompleksleridir (Şekil 15). Ayrıca DNA ile interkalasyon için uygun yapısal fark ve geometrilere sahip rutenyum, bakır içeren komplekslerinde de bu özellikleri gösterdiği çeşitli yöntemlerle tespit edilmiştir.



Şekil 15. İnterkalasyon yoluyla DNA ile etkileşebilen 1,10-fenantrolin platin kompleksi

Küçük moleküllerin DNA ile interkalasyonu molekülün düzlemselliği, aromatikliği ve moleküllerin etkileşen kısımlarının yüzeyel yayılması gibi çeşitli faktörlere bağlı olan kovalent olmayan etkileşimlerle sağlanır. Oligonükleotidlerle oluşturulan çeşitli interkalasyon kompleksleri ile yapılan yapı analizi çalışmaları interkalasyonun; elektrostatik Van Der Waals ve hidrofobik etkileşimlerle olduğunu göstermiştir. Çeşitli fiziksel çalışmalarda da bir molekülün DNA ile interkalatif bağlanmasındaki yapısal kriterleri konusunda faydalı bilgiler sağlamıştır. Viskozimetri, UV spektrometri ve elektroforez gibi yöntemler yanında X-ışını yapı analizi, çeşitli NMR teknikleri gibi moleküler spektroskopideki modern metotlarla komplekslerin konfigürasyonu ve konformasyonu gibi geometrik özellikleri araştırılmıştır [34].

Bir liganda bağlı bir metal genellikle nükleik asit zincirinin parçalanma işlemini başlatır. Yüksek düzeylerde DNA kırma yeteneğine sahip maddeler DNA'ya karşı büyük ilgiye sahip bir moleküle metal ile kompleksleşecek bir yapının ilavesi sonucu elde edilebilirler [35-36]. Süper sarmal DNA üzerinde gevşemeyi sağladığı tespit edilen ilk sentetik koordinasyon kompleksi bis(1,10-fenantrolin)-bakır iyonudur [37-38]. Fenantrolin-rutenyum komplekslerinde bu türden nükleolitik özellik gösterdikleri bilinmektedir [31]. Şekil 16'da nükleolitik özellik gösteren Cu ve Ru komplekslerine örnek verilmiştir.



Şekil 16. A) Tris (4,7-difenil-1,10-fenantrolin)-rutenyum(II) kompleksi
B) Bis (1,10-fenantrolin)-bakır(I) kompleksi

Metal kompleksleri çift sarmal DNA ile kovalent olmayan iki temel yolla etkileşir. Bunlardan birisi dış bölgelerden bağlanma diğeri ise bazlar arasına girerek (istiflenerek) bağlanmadır. Dış bağlanma DNA yüzeyinde meydana gelen bütün etkileşimleri içerir. En basit olarak kompleksin DNA biyopolimerinin iyonik yüzeyi ile etkileşmesiyle gerçekleşir. İstiflenerek bağlanma çok daha kuvvetli bir etkileşimdir ve uygun büyüklüğe, hacme ve şekle sahip bir molekül DNA'nın büyük yada küçük oluklarına yerleştiğinde meydana gelir. Bu istiflenme biyopolimerin içerisindeki komşu iki baz arasına düzgün aromatik molekülün girmesinden ibarettir. Oktahedral ve tetrahedral kompleksler interkalasyon için uygun değildirler ve bu moleküller dış yüzeyden DNA ile etkileşirler. Aromatik gruplar içeren kare düzlem kompleksler için ise etkileşim interkalasyon ile sağlanır. Kare düzlem komplekslere düzlem dışı grupların eklenmesiyle istiflenme ile bağlanma yerine haricen bağlanma gerçekleşir [35-36].

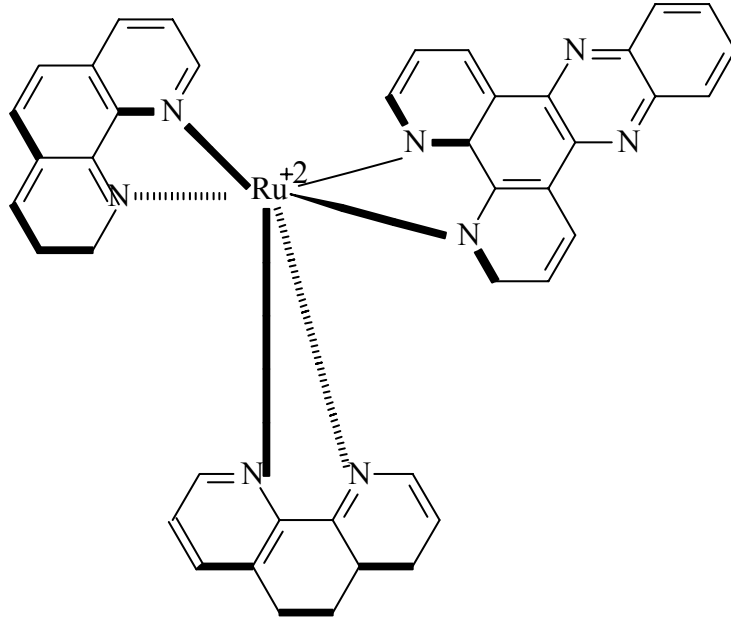
Katalitik özellik gösteren ve birer kimyasal nükleaz olarak tanımlanan maddelerin çoğunluğu fizyolojik pH ve sıcaklık şartlarında DNA zincirlerinin fosfoester iskeletini kıran redox-aktif koordinasyon kompleksleridir. Bu komplekslerin nükleofilik aktivitesi bunların DNA ile dönüşümlü bağlanmalarını takiben gerçekleşen kırma yada parçalanma gibi bir hidrolitik reaksiyondan kaynaklanır ve bu etkinin bir sonucu olarak DNA çift zinciri ya karşılıklı bölgelerden yada tek bir zincirden kırılır. Böylece DNA'nın yapısı bozulur, DNA gevşer veya çeşitli tersiyer konformasyonlar oluşur [39-40].

Kimyasal nükleaz aktivitesi gösteren bir çok kimyasal, DNA ile güçlü veya zayıf kompleksler oluşturarak kesimi gerçekleştirir. Bir metal içeren kimyasal nükleaz, 1,10-fenantrolin ile Cu (I)'in oluşturduğu bis(1,10-fenantrolin)-bakır kompleksidir. Bu kompleks aracı vasıtası ile ilerleyen bir reaksiyonla DNA'yı kestiği keşfedilen ilk kimyasal nükleazdır [37].

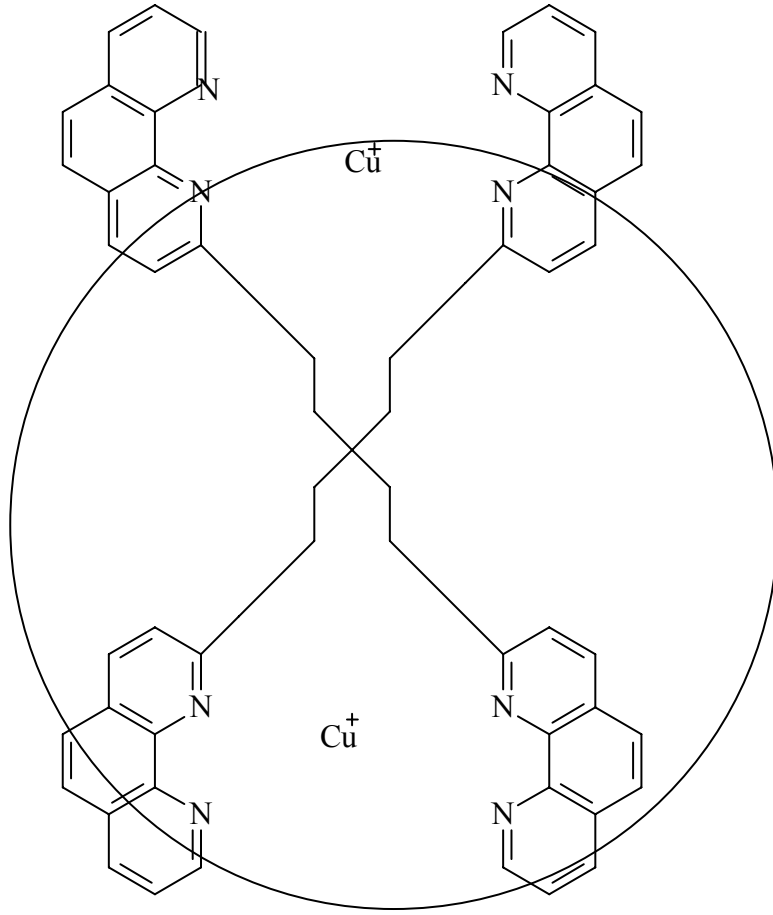
Fenantrolin yapısının düzlemsel oluşu nedeniyle DNA çiftli zincir yapısı ile etkileşmekte ve özellikle zincirin baz çiftleri arasına interkalasyon yapmaktadır. Bu interkalasyon etkisi hem fenantrolin türevinin enantiomerik yapıları arasında analitik anlamda ayırıştırma yapabilmesi hemde DNA dubleks yapının araştırılması açılarından bir çok çalışmaya konu olmuştur [41-44].

Ayrıca platin-fenantrolin komplekslerinin kanser tedavisinde etkin bir şekilde klinik olarak kullanımı, antikanser özellik gösteren yeni metal komplekslerinin dizaynı ve nükleik asitlerle etkileşimlerinin incelenmesine olan ilgiyi daha da artırmıştır [45].

Dolayısı ile 1,10 fenantrolin kompleksleri bakır, rutenyum, kobalt gibi bazı metal iyonlarının antikanser özelliğini artırmak amacıyla kullanılmıştır [46-48]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Şekil 17 ve Şekil 18’de gösterilen Cu^+ ve Ru^{+2} fenantrolin kompleksleri sentezlenip bunların biyolojik aktiviteleri tespit edilmiştir. Özellikle vanadyumun 1,10 fenantrolinden türeyen değişik komplekslerinin canlı ve cansız ortamlarda hücre dönüşümü ve apoptosisi tetiklediği bildirilmiştir [49-51]. Lantanyum’un antikanser aktivitesinin değişik ligandlarla ve fenantrolin türevleri ile geniş ölçüde arttığı tespit edilmiştir [46,52].



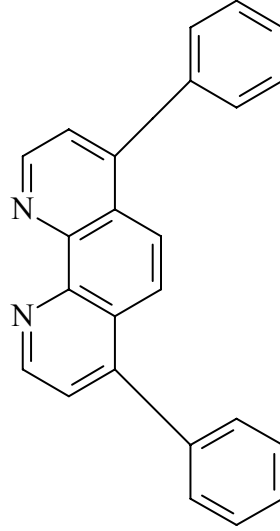
Şekil 17. $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{DPPZ}]^{+2}$ Kompleksi



Şekil 18. Fenantrolinin bakır Kompleksi

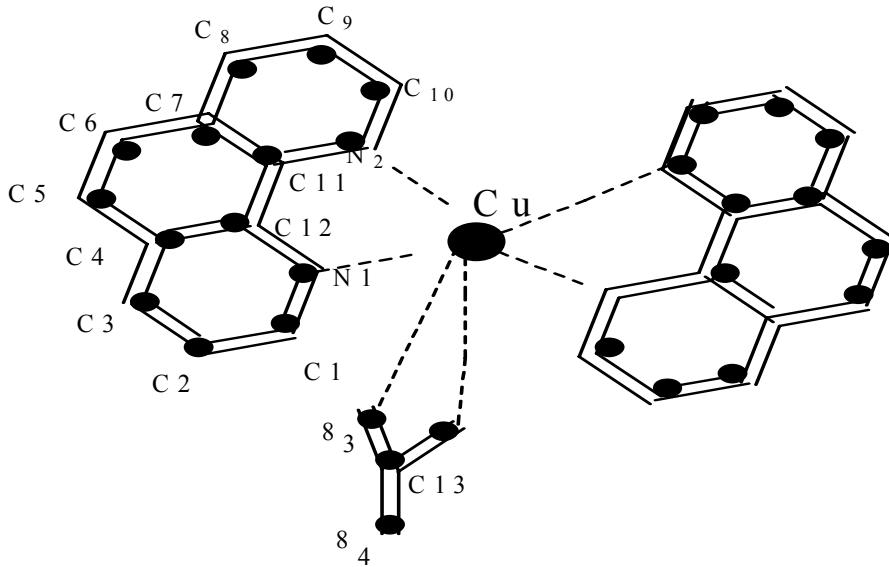
1.5.1.2. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Proteinlerle Etkileşimi

Fenantrolin bileşikleri proteinlerle olan etkileşimleri ile protein yapısının aydınlatılmasında da kullanılmıştır. Bunun en son örneği bir transmembran proteini olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ az'ın α -alt biriminin M3 ve M1 transmembran kısımlarının mesafesinin belirlenmesi amacıyla Şekil 19'da gösterilen 4,7-difenil-1,10 fenantrolin kullanılmasıdır. Bu kompleksin kullanımıyla protein zincirinin spesifik bölgelerden oksidatif olarak kesilmesi ve bu yolla M3 ve M1 bölgelerinin birbirlerinden uzaklığı belirlenmiştir [53].



Şekil 19. 4,7 -difenil-1,10 fenantrolin

Fenantrolin ve bikarbonat ligandları içeren bakır(II) kompleksleri sentezlenip bunun moleküller arasında protein transfer işleminde rol oynayan model bir bileşik olabileceği önerilmiştir (Şekil 20). Bu kompleks bis(1,10)fenantrolin Cu(II)' nin ilk sentezlenen kararlı bikarbonato kompleksleridir [54].

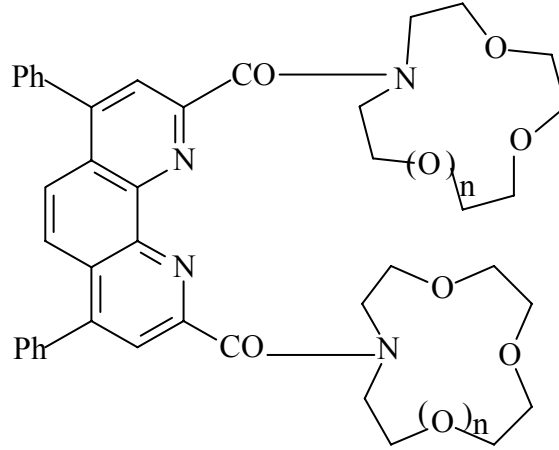


Şekil 20. Fenantrolin ve Bikarbonato Ligandları İçeren Cu(II) Kompleksi

1.5.1.3. Fenantrolin İçeren Sistemlerin NADH Tayininde Sensör Olarak Kullanımı

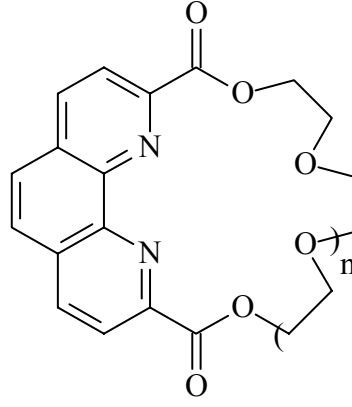
Fenantrolinin geçiş metalleri ile oluşturduğu kompleksler biyo-sensör tasarımında da kullanılmıştır. Bir çalışmada fenantrolin kompleksleri β -nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) oksidasyonunun takibinde kullanılmıştır. NADH oksidasyonunun takibi için elektrod yüzeyine sabitleştirilmiş birçok farklı bileşik kullanılmıştır. Bu bileşiklere en iyi örnekte fenantrolin kompleksleridir [55].

Konak-konuk kimyasında iyi bilinen birimler olan crown eterlerin fenantrolinle bağlanmaları ile oluşan bis-crown tipi iyonoforlar sentezlenmiş ve bunların iyi bir ion-selective elektrod yapımında kullanıldıkları bildirilmiştir [56].



Şekil 21. Bis-crown tipi iyonofor

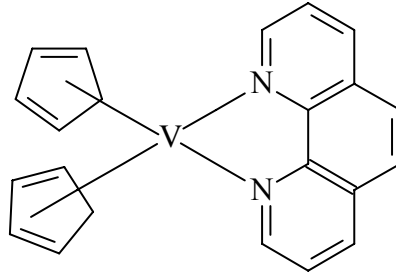
Şekil 21’de gösterilen biscrown tipi bileşikler fenantrolinin ve aminobenzo-crown eterlerin veya azocrown eterlerin asit klorür ile reaksiyonuyla elde edilmiştir. İki crown eter parçasına sahip bileşiklerin monocrown türevleri ile (Şekil 22) karşılaştırıldığında seçiciliklerinde ve iyon yakalama özelliklerinde son derece artış gösterdiği gözlenmiştir.



Şekil 22. Fenantrolin içeren makrosiklik bileşikler

1.5.1.4. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Membranlarla Olan Etkileşimleri

Fenantrolinin vanadyum komplekslerinin (Şekil 23) ,membranlarla olan etkileşimini göstermek amacıyla yapay membran sistemleriyle çalışılmıştır. Bu çalışmada komplekslerin membran yapısını bozması veya geçirgen hale getirmesi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçta komplekslerin membran üzerine olan etkisinde metal iyonunun etkisinin olmadığı, kompleksin hidrofobisitesine ve büyüklüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu komplekslerin membranların geçirgenliğini artırmasında lipid peroksidasyonunun etkisinin olmadığı ortaya konmuştur [57].



Şekil 23. Fenantrolinin vanadyum kompleksi

1.5.1.5. Fenantrolin İçeren Sistemlerin Diğer Çalışmalarda Kullanımı

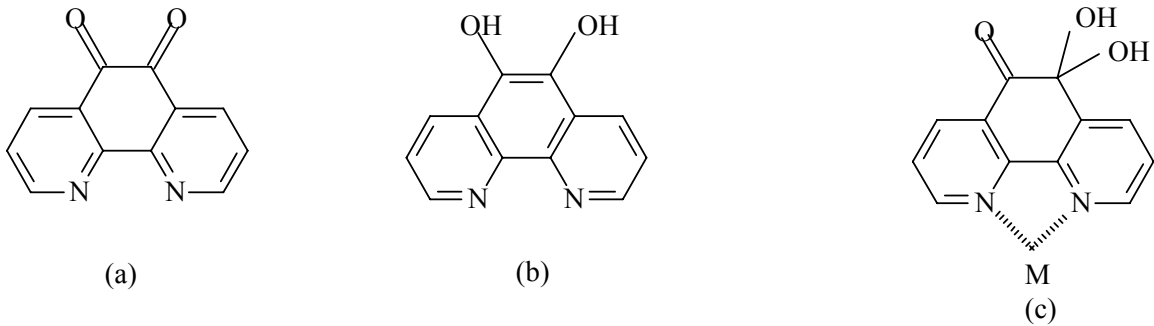
1,10-fenantrolin ve türevlerinin geçiş metal iyonları için renklendirici reaktifler olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu komplekslerin metal iyonlarına karşı seçiciliği genellikle 2 ve 9 pozisyonlarındaki substitüentlere bağlıdır. 1,10-fenantrolin türevleri metal iyonlarına karşı iki dişli ligand olarak davranmaktadır. Örneğin 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin birçok metal iyonu ile 2:1 oranında kompleksler oluşturur. 2 ve 9 pozisyonlarında karboksil grupları içeren fenantrolin türevlerinin nadir metal iyon kompleksleri sentezlenmiş ve bunların biyolojik sistemler için fluorescent reaktifler oldukları belirtilmiştir [44].

1,10-fenantrolin metal komplekslerde, elektron kaynağı yada katalitik reaksiyonların teşvik edicisi olarak önemli rol oynamaktadır [58]. Cu(I) yada Ru(II) gibi düşük oksidasyon basamaklı metallerin 1,10-fenantrolin gibi heteroaromatik şelat ligand kompleksleri görünür bölgede kuvvetli absorpsiyon bandları gösterirler. Bu kuvvetli geçiş metal-ligand yük transferine tekabül eder [59].

Lipofilik metal-şelatlar arasında 1,10-fenantrolin, 2,4,5-triklorofenol ve Cu(II) içeren bakteri öldürücülerin etkisini artırdığı belirtilmiştir [60].

1,10-fenantrolin-5,6-dion(pdon) molekülünün bazik karakterli azotlardan protonlanmasının molekülün elektrokimyasal aktivitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. 1,10-fenantrolin-5,6 dion'un protonlanması, elektro aktif olmayan gem-diol (Şekil 24) oluşturmak üzere karbonil gruplarının kısmi hidrasyonunu gerçekleştirir.

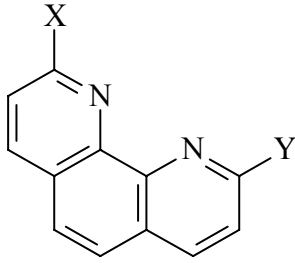
1,10-fenantrolin-5,6 dion ligandlarının hidrasyonunun, onun metal katyonlarına koordinasyonu tarafından etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır (Şekil 24). 1,10-fenantrolin-5,6 dion'un çözeltide Co, Fe, Ni, Zn, Cu ile birlikte oluşturduğu komplekslerde ligandın ileri derecede hidrate olduğu ve hidrasyon derecesinin fenantrolin-metal kompleksinin kararlılığına bağlı olduğu bulunmuştur [61].



Şekil 24. a) Fenantrolin-5,6 dion b)gem-diol c) Fenantrolinin metal kompleksi

1,10-fenantrolin ligandlarının rutenyum ile oluşturduğu komplekslerde, 1,10-fenantrolinin 2 ve 3 konumundaki substituentleri kompleksleşme işlemine engel teşkil edebilmekte ve ligand alanını zayıflatmaktadır. Buda kompleksin fotofiziksel davranışını büyük ölçüde değiştirmektedir. Oda sıcaklığında, çözelti içinde kompleksin uyarılmış halinin ömrünü ve emisyon verimini azalttığı açıklanmıştır [62]. Aşağıda 1,10-fenantrolinin 2 ve 9 pozisyonlarında "C" üzerinden bağlanan değişik substituentler listelenmiştir (Şekil 25).

Bunlarda her iki substituentte aynı gruptur ($X=Y=CH_3$ vb.). 2 ve 9 substitue 1,10-fenantrolinler birçok yeni makrosiklik sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır [63].



$X=Y=CH_3$
 $X=Y=CHO$
 $X=Y=CO_2H$
 $X=Y=CN$
 $X=Y=CO_2CH_3$

$X=Y=CHNOH$
 $X=Y=CH_2NH_2$
 $X=Y=CH_2OH$
 $X=Y=CH_2Br$
 $X=Y=CBr_3$
 $X=Y=CCl_3$

Şekil 25. 2,9-Substitue-fenantrolin türevleri

2.DENEYSEL KISIM

2.1. Kullanılan Aletler

İnfrared Spektrometresi	: Perkin-Elmer Spektrum One FT-IR Spektrometresi : (K.T.Ü.Kimya Bölümü)
NMR Spektrometresi	: Varian Mercury 200MHz Spektrometre : (K.T.Ü.Kimya Bölümü)
Kütle Spektrometresi	: Micromass Quattro LC –MS/MS Spektrometre : (K.T.Ü.Kimya Bölümü)
Element Analizör	: Carlo Erba 1106 CHN Analyser (M.A.M)

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

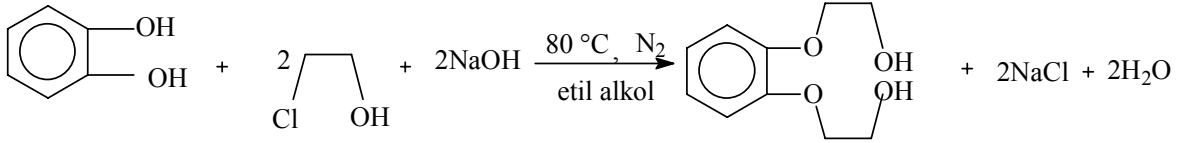
Etil alkol, katehol, sodyum hidroksit, 2-kloroetanol, petrol eteri, magnezyum sülfat, kloroform, benzen, piridin, tioni klorür, %37'lik HCl, metanol, %70' lik nitrik asit, sodyum bikarbonat, kuru aseton, sodyum iyodür, kuru asetonitril, silikajel, n-bütanol, %100'lük hidrazin hidrat, %10'luk Pd/C (aktif kömür), 1,10-fenantrolin, sülfirik asit, diklormetan, toluen, sodyum bromür, sodyum sülfat, tetraasetonitril bakır(I) heksaflorofosfat, kobalt (II) klorür heksa hidrat , nikel (II) klorür heksa hidrat.

2.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

2.3.1. 1,2-Bis(2-hidroksietoksi)Benzen Sentezi (1)

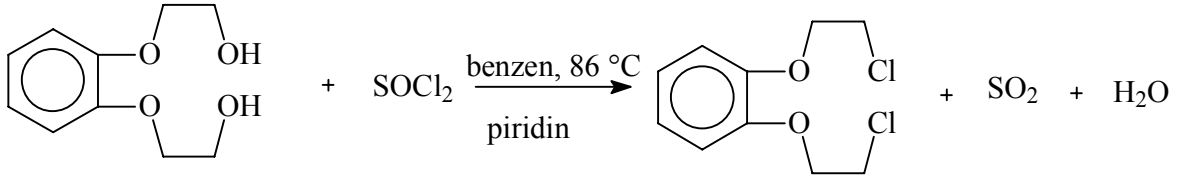
Bir litrelik üç boyunlu bir balona 300 mL etil alkol konuldu ve schlenk sisteminde oksijeni giderildikten sonra azot gazı ile doyuruldu. Azot atmosferi altında iken katehol (33 g, 0.3mmol) ilave edildi ve 50°C'lik yağ banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak çözüldü. Bu çözeltiye sodyum hidroksit (30.3 g, 0.756 mmol) ilave edildi. Sodyum

hidroksitin çözünmesini kolaylaştırmak için reaksiyon karışımına 12 mL saf su ilave edildi ve çözünme tamamlanincaya kadar karıştırıldı. Çözünme tamamlandıktan sonra degaz edilerek tekrar azot gazı ile doyurulan reaksiyon çözeltisine 2-kloroetanol (57.6 g, 0.72 mmol) 16 mL bir damlatma hunisi yardımı ile 15 dakika içinde damla damla ilave edildi. Damlatma esnasında beyaz renkli bir çökelek oluştu. Damlatma işleminden sonra yağ banyosunun sıcaklığı 80 °C'ye ayarlandı ve geri soğutucu altında kaynatmaya başlatıldı. Bu çözelti 20 saat geri soğutucu altında kaynadıktan sonra soğutuldu ve oluşan tuzlar mavi banttı süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ele geçen yağmsı bakiye 900 mL kloroformda çözüldü, 120 mL %10'luk NaOH çözeltisi ve bunu takiben iki kez 120'şer mL'lik porsiyonlar halinde saf su ile yıkandı. Kloroform fazı MgSO₄ ile kurutuldu. Kloroformun evaporatörde uzaklaştırılması ile beyaz kristalimsi madde elde edildi. Ürün benzen /petrol eteri karışımı ile kristallendirildi E.n: 78-80 °C. Verim: 37.2 g (%74) [64].



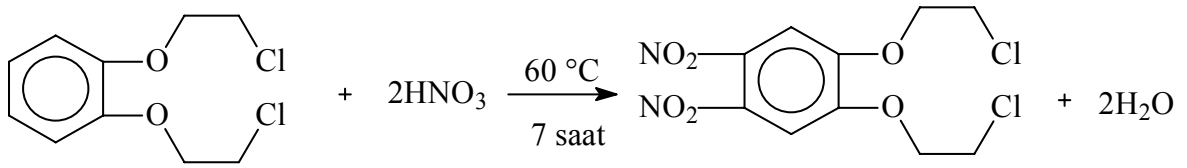
2.3.2. 1,2-Bis (2-kloroetoksi)Benzen Sentezi (2)

Bir litrelik üç boyunlu bir balona 1,2- bis(2-hidroksietoksi)benzen (16.2 g, 0.0836 mol), 16.5 mL piridin (15.85 g, 0.20 mol) ve 100 mL benzen konuldu. Yağ banyosunda 86 °C'ye ısıtılan karışım, karıştırılarak tamamen çözüldü. Bu esnada kaynama başladı. Kaynamakta olan reaksiyon içeriğine 20 mL tiyonil klorür (32.92 g, 0.276 mol), bir damlatma hunisi yardımı ile üç saatte damla damla ilave edildi. Damlatmanın devam ettiği sırada bir bulanıklık ve bunu takiben tuz şeklinde bir çökeltinin oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı, ilave işleminden sonra 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına 3.55 mL %37'lik HCl'in 14.2 mL saf sudaki çözeltisi 15 dakikada damla damla ilave edildi. Bu işlem sonunda oluşan çökelek kayboldu ve altta koyu kırmızı, üstte açık sarı olmak üzere iki faz meydana geldi. Üstteki açık sarı benzen fazı bir balona alınır. Evaporatörde düşük basınçta kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ele geçen yarı katı madde metanolden yeniden kristallendirildi. E.n: 63-64 °C. Verim: 10.5 g (%54) [65].



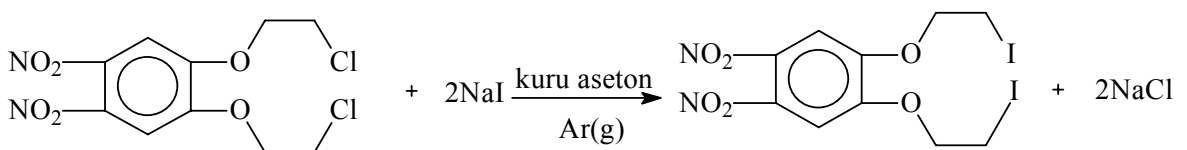
2.3.3. 1,2-dinitro-4,5-bis(2-kloroetoksi)Benzen Sentezi (3)

10.0 g., 42 mmol (2) bileşiğine, konsantre HNO₃ (%70'lik 27 mL), damla damla oda sıcaklığında bir saatte eklendi. Karışım 60 °C'de 7 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, süzüldü, su ve soğuk etanol ile yıkandı, daha sonra vakumda kurutuldu. Ham ürün, metanolden kristallendirildi ve açık sarı kristal taneleri şeklinde ürün elde edildi. E.n: 102°C. Verim: 7.1 g (%51.07) [66].



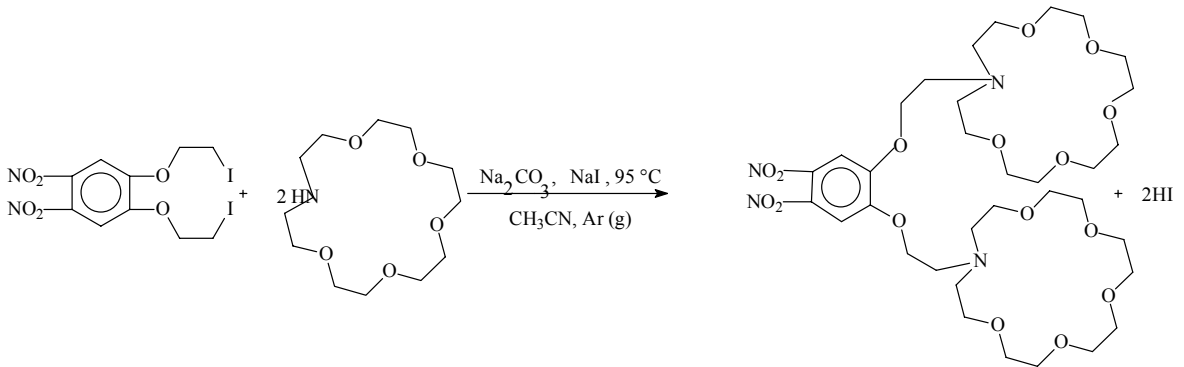
2.3.4. 1,2-dinitro-4,5-bis (2-iyodoetoksi)Benzen Sentezi (4)

7.1 g , 21.77 mmol (3) bileşiği, 13.2 g, 87.89 mmol susuz NaI içeren 65 mL kuru asetonunda azot atmosferi altında çözüldü ve 29 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir süre sonra, çözeltide bulutlanma görüldü ve ürün çöktü. Daha sonra, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çökelti süzüldü. Kuru aseton ile yıkandı. Ana madde ve yıkama çözümleri birleştirildi ve düşük basınç altında kuruluğa kadar evapore edildi. Ana ürün, silikajel kullanılan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Petrol eteri-etil asetat [(6:1), Rf=0.58] ile elue edilerek sarı iğne kristaller halinde kazanıldı. En: 112°C. Verim: 3.5 g (%32) [67].



2.3.5. 6,7-Dinitro-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan Sentezi (5)

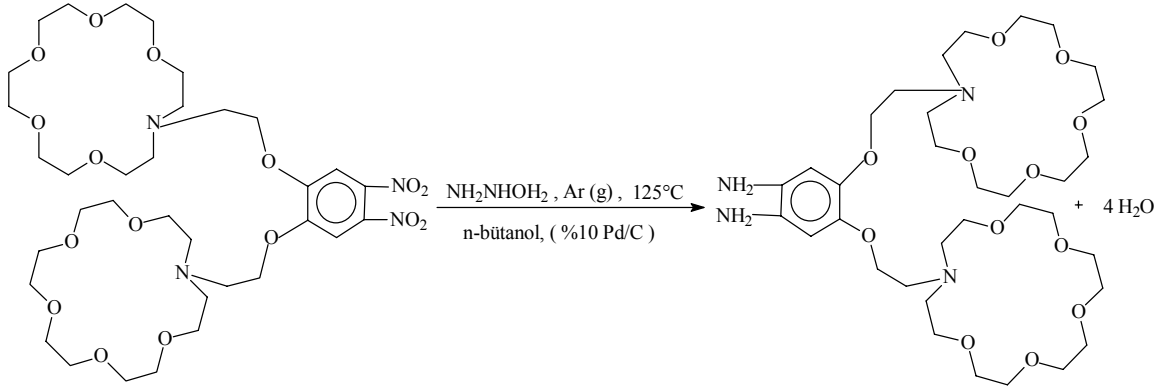
300 mL'lik üç boyunlu bir balona 1.5517 g, 5.9 mmol monoaza-18-taç-6 bileşiğinden, kuru ince toz haline getirilmiş 3.127 g, 2.95 mmol Na_2CO_3 , 0.4425 g, 2.95 mmol kuru NaI ve 98.5 mL kuru asetonitril ilave edildi. Sistemin birkaç kez oksijeni giderildikten sonra 30 dakika 45 °C'de karıştırıldı. Daha sonra 1.5 g, 2.95 mmol 1,2-dinitro-4,5-bis(2-iyodoetoksi)benzen ilave edilip sistemin tekrar birkaç kez oksijeni giderildi ve 95 °C'de Ar(g) atmosferinde 7 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup süzüldü. Çöken tuz metilen klorürle yıkandı ve çözücü evapore edildi. Böylece turuncu renkte katı-yağ karışımı bir madde elde edildi. Bu madde az miktarda kloroformda çözüldü ve silika jelle doldurulmuş bir kolona yüklenip kloroform ile elüe edilerek saflaştırıldı. Verim: 2.53 g (%95) [68].



2.3.6. 6,7-Diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan Sentezi (6)

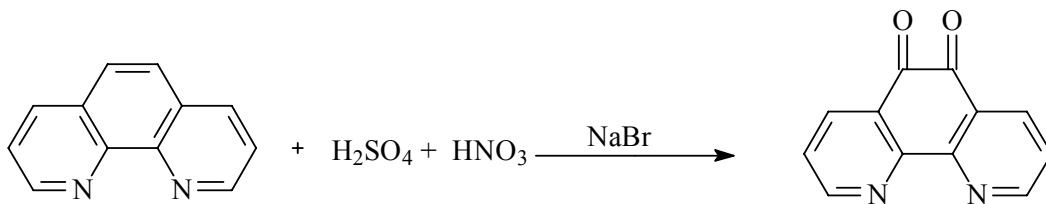
2.1 g, 2.7 mmol (5) bileşiği, 115 mL *n*-butanolde 60 °C'ye ısıtılarak argon atmosferinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.3 g Pd/C (%10'luk) ilave edildi ve sıcaklık 125°C'ye çıkartılarak geri soğutucu altında kaynatıldı. Kaynama sıcaklığındaki reaksiyon karışımına yarım saatte 4 mL hidrazin hidrat (%100'lük) bir damlatma hunisi yardımı ile damla damla ilave edildi. Damlatma sırasında sarı köpükler oluştu. Reaksiyona aynı sıcaklıkta 5 saat köpükler beyazlaşmıncaya kadar devam edildi. Reaksiyon içeriği sıcakken selitten hızlı bir şekilde süzüldü ve az miktarda sıcak *n*-butanol düşük basınçta evaporatörde buharlaştırıldı. Kahverengi renkte katı-yağ karışımı elde edildi. Bu madde silika jelle doldurulmuş bir

kolona yüklenerek kloroform: petrol eteri: metanol (7:2:1)çözücü karışımıyla saflaştırıldı(Rf=0.4). Böylece kahverengi renkte havaya ve ışığa karşı çok hassas, yağimsı amin türevi elde edildi ve kuru dietileter içinde saklandı. Verim: 1.8 g (%92) [68].



2.3.7. 1,10-Fenantrolin-5,6-Dion Sentezi (7)

10 g, 56 mmol 1,10-fenantrolin, 250 mL yuvarlak dipli balon içerisinde 60 mL derişik H_2SO_4 'de çözüldü. 5.0 g sodyumbromür ve daha sonra 30 mL %70'lik nitrik asit ilave edilip, balona geri soğutucu takıldıktan sonra 1 saat kaynatıldı. Geri soğutucu çıkarılıp, reaksiyon karışımı kaynama sıcaklığında 20 dakika yavaş ısıtılarak brom dumanları uzaklaştırıldı. Karışımın sıcaklığı oda sıcaklığına düşürüldü ve 400 g buz bulunan beher içerisine döküldü. 10 M NaOH çözeltisi kullanılarak pH=7'ye ayarlandı. Bu durumda 30 dakika bekletildi. Cam krozeden süzüldü. Elde edilen katı, 100 mL kaynar su ile yıkandı. Daha sonra süzülerek çözünmeyen kısım uzaklaştırıldı. Sulu çözeltiler birleştirilip 5×100 mL diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz 100 mL su ile yıkandıktan sonra susuz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Daha sonra karışım süzüldü ve sodyum sülfat uzaklaştırılıp, çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, 50 mL etil alkolde çözümlenip kristallendirildi ve portakal renkli iğnemsı kristaller elde edildi. E.n: 257°C. Verim 2.5 g (%22) [41].

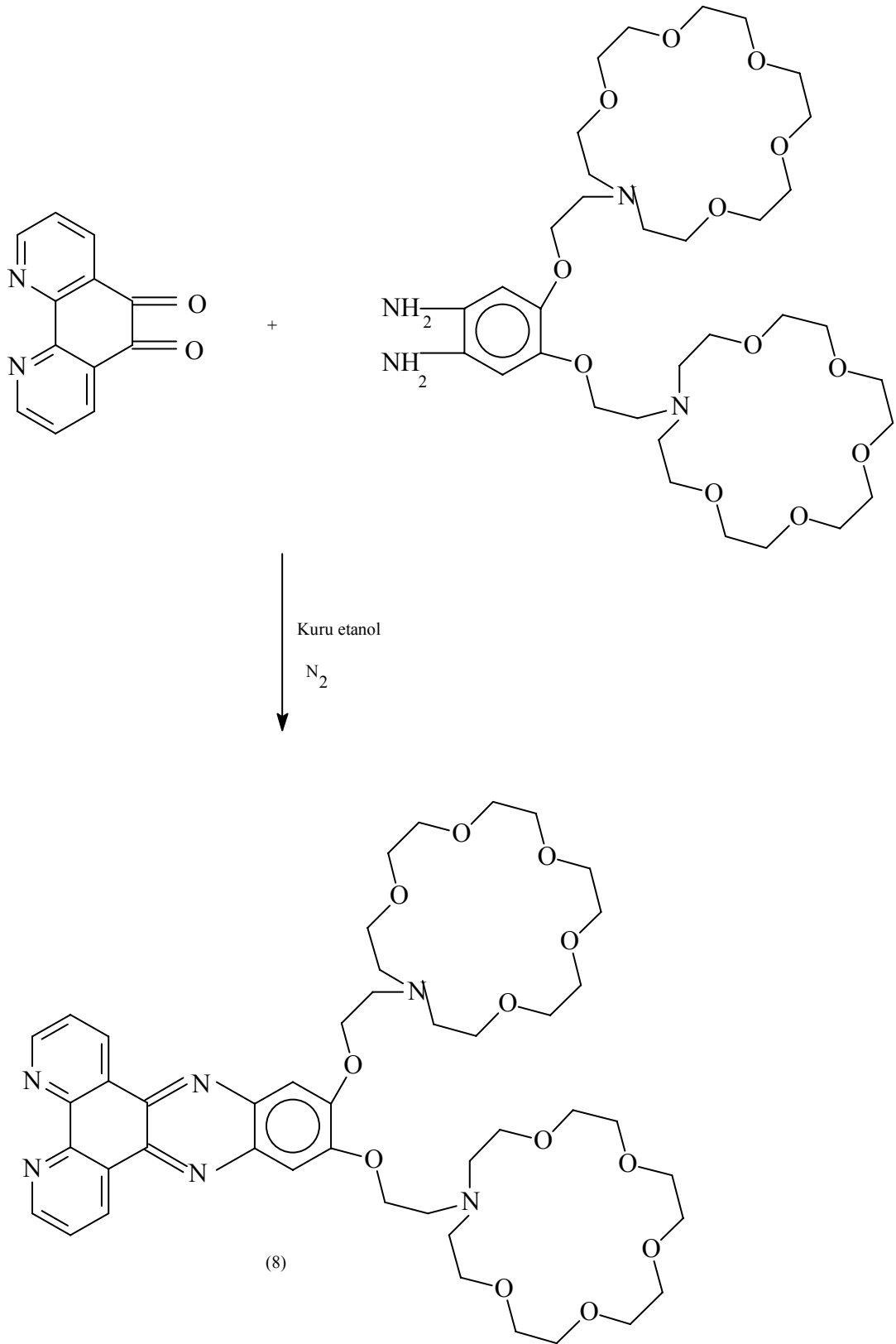


2.4. Orijinal Maddelerin Sentezi

2.4.1. 11-[2-(1, 4, 7, 10, 13- pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16- yl)etoksi]-12-[3-(1, 4, 7, 10, 13- pentaoksa-16-azasiklooktadekan-16-yl)propoksi]di-Benzo [a,c] fenazin, (L) Sentezi (8)

6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan (1.7 g , 2.38 mmol) geri soğutucu takılmış üç boyunlu 250 mL'lik balona kondu. Üzerine 70 mL kuru etil alkol ilave edilip, maddenin çözünmesi sağlandı. N₂ atmosferinde ortama bir damlatma hunisi yardımı ile 1,10-fenantrolin-5,6-dion'un (0.5 g, 2.38 mmol) 35mL sıcak susuz etilalkoldeki çözeltisi, damla damla 30 dakikada ilave edildi. Damlatma esnasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Damlatma işlemi tamamlanıncaya kadar çökeltme devam etti. İlave işleminden sonra oda sıcaklığında reaksiyona 48 saat devam edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı cam krozedden süzüldü. Açık yeşil renkli katı ürün 50 mL etilalkol ile yıkandıktan sonra cam krozedden alınıp 30 mL kuru asetonitril ilave edilerek çözüldü. Buzdolabında iki gün süreyle kristalendirilmeye bırakıldı. Beyaz renkli kristaller süzülüp vakumda kurutuldu. E.n: > 300 °C. (bozunma) Verim: 0.13 g (% 6. 123).

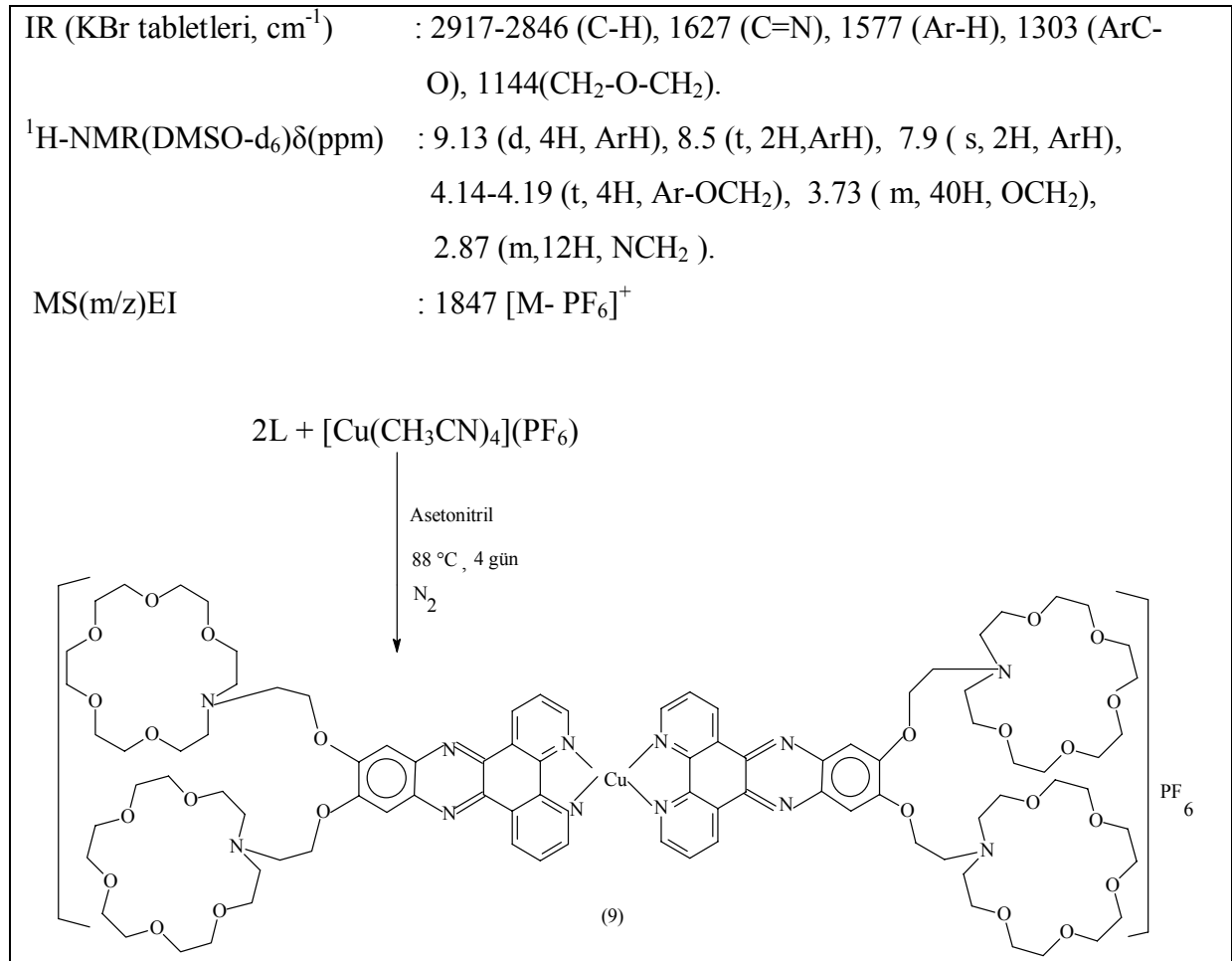
Elementel Analiz	: C ₄₆ H ₆₄ N ₆ O ₁₂
Hesaplanan (%)	: C: 61.88; H: 7.17; N: 9.41;
Bulunan (%)	: C: 62.23; H: 7.52; N: 9.73;
IR(KBr tabletleri, cm ⁻¹)	: 2963-2912 (C-H), 1615 (C=N), 1570 (Ar-H), 1494 (Ar-H), 1228 (ArC-O), 1117 (CH ₂ -O- CH ₂).
¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ(ppm)	: 8.9 (d, 4H, ArH), 7.8 (t, 2H, ArH), 7.1 (s, 2H, ArH), 4.02-4.04 (t, 4H, Ar-OCH ₂), 3.60 (m, 40H, OCH ₂), 2.75 (m, 12H, NCH ₂).
¹³ C-NMR(DMSO-d ₆)δ (ppm)	:177.796 (ArC-O-), 154.172 (C=N), 135.525 (ArC- H). 126.072(ArC-H), 102.061 (ArC-H), 41.749-33.253 (OCH ₂), 48.213 (NCH ₂).
MS(m/z)EI	: 931 [M+K] ⁺



Şekil 26. (8) Bileşiğinin elde edilmiş reaksiyonu

2.4.2. [CuL₂]PF₆ Kompleksinin Sentezi (9)

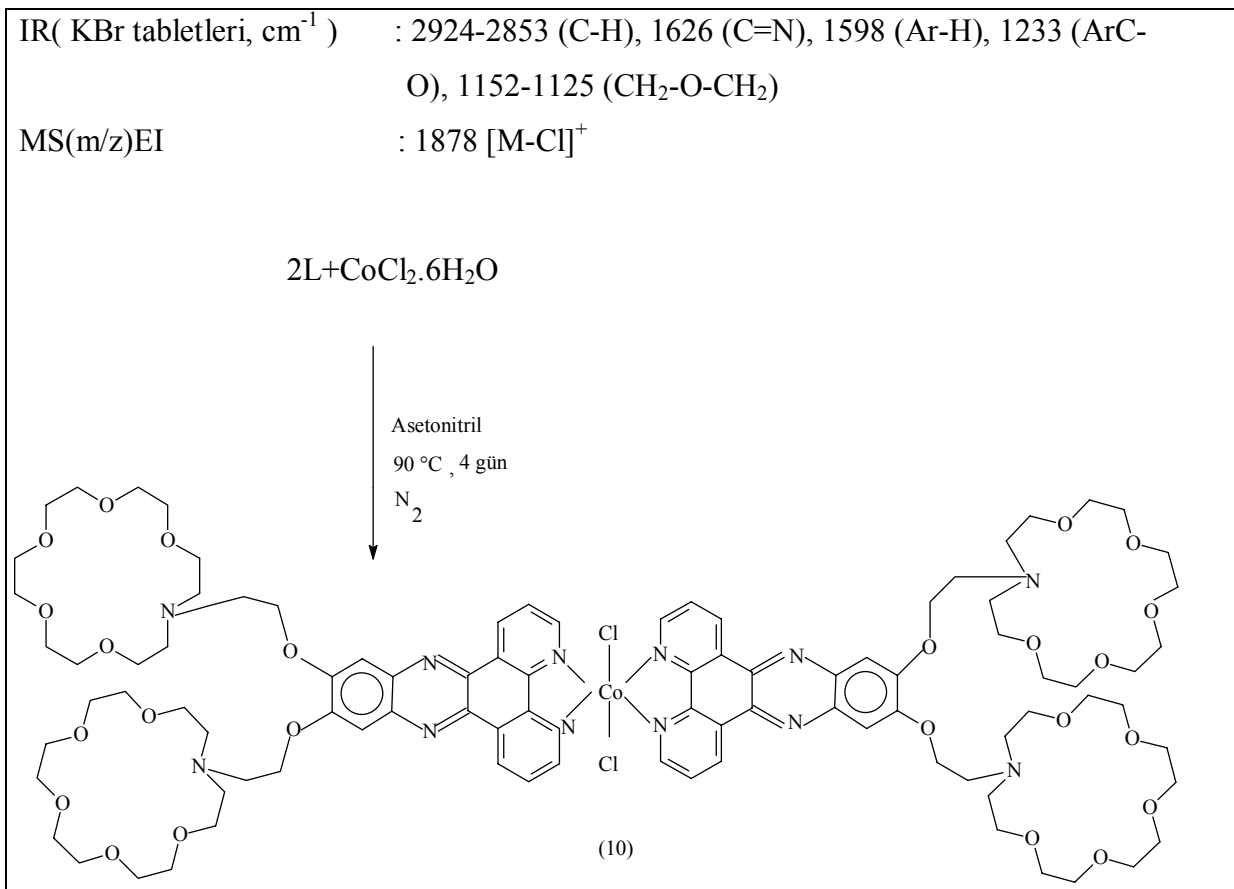
Elde edilen (8) bileşiği (66.6 mg, 0.074 mmol) 250mL'lik üç boyunlu bir balona konuldu. Üzerine 40 mL kuru asetonitril ilave edilip ısıtılarak maddenin çözünmesi sağlandı. Bu çözeltiliye inert atmosferde [Cu(CH₃CN)₄](PF₆)'nın (13.69 mg, 0.037 mmol) 10mL kuru asetonitrildeki çözeltisi bir damlatma hunisi yardımı ile yarım saatte damla damla ilave edildi. Bu çözelti 88 °C'de azot atmosferi altında dört gün kaynatıldı. Reaksiyon karışımı cam krozeden süzüldü. Çözelti evaporatörde düşük basınçta kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Yeşil renkli ürün 20 mL alkol ile yıkandıktan sonra asetonitrilde çözülüp deriştirilerek kristallendirildi. Beyaz renkli kristaller süzülüp vakumda kurutuldu. E.n: >300 °C. (bozunma) Verim: 70.03 mg (%95).



Şekil 27. (9) bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu

2.4.3. [CoL₂Cl₂] Kompleksinin Sentezi (10)

Elde edilen (8) bileşiği (66.6 mg, 0.074 mmol), 250 mL'lik üç boyunlu balona kondu. Üzerine 30 mL kuru asetonitril ilave edilip ısıtılarak maddenin çözünmesi sağlandı. Bu çözeltiliye inert atmosferde CoCl₂.6H₂O bileşiğinin (6.050 mg, 0.037 mmol) 10 mL kuru asetonitrildeki sıcak çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile yarım saatte ilave edildi. Bu çözelti 90 °C'de azot atmosferi altında dört gün kaynatıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün cam krozeden süzüldü. Çökelti 20 mL eter ile iki kez yıkandıktan sonra, vakumda P₂O₅ yanında kurutuldu. E.n: >300 °C.(bozunma) Verim:40 mg (%80).

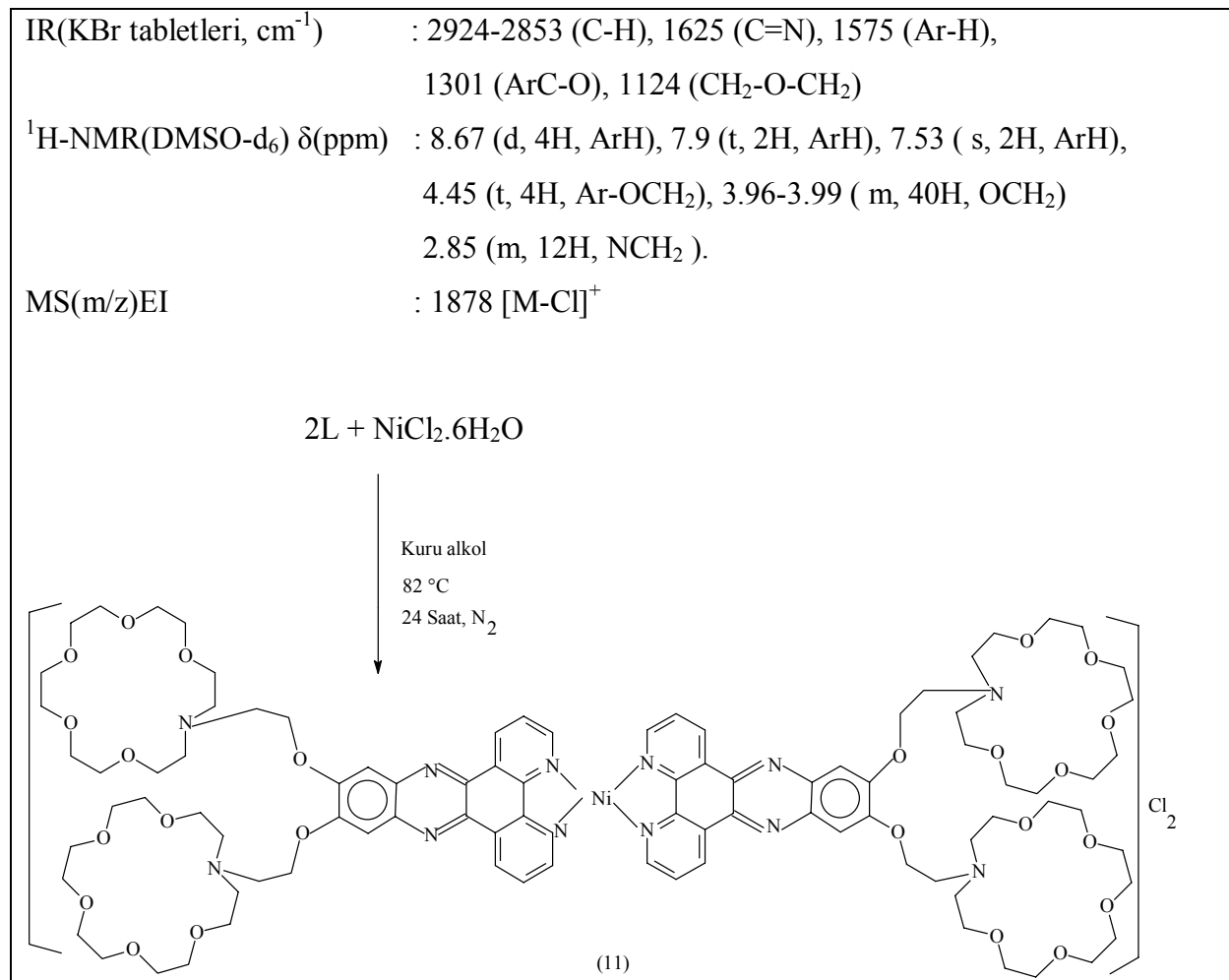


Şekil 28. (10) bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu

2.4.4. [NiL₂]Cl₂ Bileşiğinin Sentezi (11)

66.6 mg, 0.074 mmol (8) bileşiği 30 mL etil alkolde 60°C'de çözüldü. Bu çözeltiye inert atmosferde 8.874 mg, 0.037 mmol NiCl₂.6H₂O'un 10 mL etil alkoldeki sıcak çözeltisi bir damlatma hunisi yardımı ile yarım saatte damla damla ilave edildi. Bu esnada renk kırmızıya döndü. Bu çözelti azot atmosferi altında 24 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı cam süzgeçten süzüldü. Süzüntü evaporatörde düşük basınçta kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Kiremit renkli katı ürün alkolden kristallendirildi.

E.n: >300 °C.(bozunma) Verim: 63 mg (%90).



Şekil 29. (11) bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu

3. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, 1,10-fenantrolin-5,6-dion ile 6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan'ın inert atmosferde kuru etanol içerisindeki reaksiyonundan (8) ile gösterilen yeni bir bileşik sentezlendi. (8) Bileşiğinin asetonitril çözücü ortamında $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve alkol çözücü ortamında $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bileşikleriyle reaksiyonlarından (9), (10), (11) ile gösterilen orijinal Cu(I), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlendi. Bu orijinal bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle verilerine göre aydınlatılmıştır. Bileşiklerin infrared spektrumu alınırken potasyum bromür kullanılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alınırken çözücü olarak DMSO-d_6 kullanılmıştır.

Tez çalışmasında sentezlenen yeni bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan spektral değerler tablolar halinde verilmiştir. (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3)

Tablo 1. Sentezlenen orijinal bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral değerleri

Bileşik	H- Aromatik	H- Aromatik	H- Aromatik	Ar-O- CH ₂	O - CH ₂	N -CH ₂
(8)	8.9 (4H)	7.8 (2H)	7.1 (2H)	4.02-4.04 (4H)	3.60 (40H)	2.75 (12H)
(9)	9.13 (4H)	8.5 (2H)	7.9 (2H)	4.14-4.19 (4H)	3.73 (40H)	2.87 (12H)
(11)	8.67 (4H)	7.9 (2H)	7.53 (2H)	4.45 (4H)	3.96-3.99 (40H)	2.85 (12H)

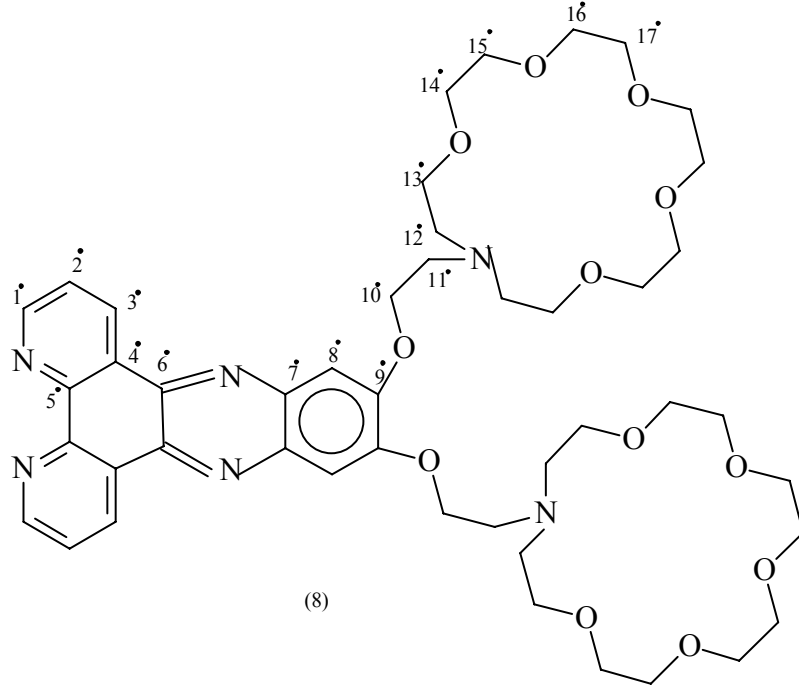
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin analitik ve fiziksel değerleri

Bileşik	Renk	E.n(° C)	Verim %	M ⁺
(8)	Açık yeşil	> 300	6.123	931 ^a
(9)	Koyu yeşil	> 300	95	1847 ^b
(10)	Süt kahverengi	> 300	80	1878 ^c
(11)	Kiremit rengi	>300	90	1878 ^d

^a [M+K]⁺ ; ^b[M-PF₆]⁺ ; ^c[M-Cl]⁺ ; ^d[M-Cl]⁺

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrum değerleri (KBr, cm⁻¹)

Bileşik	V(Ar-H)	V(C-H)	V(C=N)	V(ArC-O)	CH ₂ -O-CH ₂
(8)	1570	2963 2912	1615	1228	1117
(9)	1577	2917 2846	1627	1303	1144
(10)	1598	2924 2853	1626	1233	1152-1125
(11)	1575	2853 2924	1625	1301	1124



Şekil 30. (8) Bileşiğindeki 17 farklı karbon atomunun gösterimi

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 1,10-fenantrolin-5,6-dion ile 6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan'ın inert atmosferde kuru etil alkoldeki reaksiyonundan (8) ile gösterilen karışık donörlü makrosiklik gruplar taşıyan yeni bir fenantrolin türevi elde edilmiştir. 1,10-fenantrolin-5,6-dion bileşiğinin IR spektrumunda 1685 cm^{-1} 'de görülen C=O gerilim titreşimi, (8) bileşiğinin yapısında gözlenmemekte buna karşın (8) bileşiğinin IR spektrumunda 1615 cm^{-1} 'de C=N gerilim titreşiminin gözlenmesi, yine crown eter grubuna ait 1117-1082 cm^{-1} -CH₂-O-CH₂- ve 2963-2912 cm^{-1} C-H, titreşimlerinin (8) yapısında gözlenmesi, 3380-3310 cm^{-1} 'de ortaya çıkan primer -NH₂ grubuna ait gerilim titreşimlerinin (8) yapısında gözlenmemesi, (8) bileşiği için önerilen yapının doğruluğunu IR spektrumu yönünden desteklemektedir.

(8) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda crown eter halkasındaki CH₂ protonlarına (40H) ait sinyal 3.60 ppm'de, ayrıca aromatik halkadaki protonlardan bir tanesi (8'), 7.1 ppm'de integral alanı 2H olacak şekilde, bir tanesi(2'), 7.8 ppm'de integral alanı 2H olacak şekilde, bir diğeri (1' ve 3') ise 8.9 ppm'de integral alanı 4H olacak şekilde gözlenmiştir. 6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda 5.05 ppm'de gözlenen 4H integral değerindeki -NH₂ protonlarına ait singlet, (8) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda gözlenmemiştir.Yapıda 17 farklı karbon atomu mevcut olup ¹³C-NMR'ında bu onyediy farklı sinyal gözlenmiştir. (8) bileşiğinin spesifik belirteci olan ArOCH₂ ve C=N gruplarının varlığına işaret eden kimyasal kayma değerleri sırası ile 177.796 ve 154.172 ppm değerlerinde ortaya çıkarak yapılan formülasyonun doğruluğunu göstermektedir. Bu maddeye ait kütle spektrumunda m/z=931 [M+K]⁺ moleküler pikine ait değer ve elementel analiz sonuçları arasındaki uyum sentezi gerçekleştirilen (8) bileşiğinin yapısının doğruluğunu desteklemektedir.

(8) bileşiğinin inert atmosferde kuru asetonitril çözücü ortamında [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, CoCl₂.6H₂O bileşikleri ve kuru alkol çözücü ortamında NiCl₂.6H₂O ile reaksiyonlarından (9) ile gösterilen orijinal tetrahedral Cu(I), kare düzlem Ni(II) ve (10) ile gösterilen orijinal oktahedral Co(II) kompleksleri sentezlendi. (8) bileşiğinin IR spektrumunda 1615 cm^{-1} 'de gözlenen C=N gerilim titreşimi (9), (10) ve (11) yapılarında sırası ile 1627 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} ve 1625 cm^{-1} 'de gözlemlendi. Bu sapmaların sebebi, (8) bileşiğinin metale azot

atomları üzerinden koordine olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca (9) bileşiğine ait IR spektrumunda 845 cm^{-1} 'de dar ve kuvvetli PF_6^- spektrumunun gözlenmesi yapının doğruluğunu IR spektrumu yönünden desteklemektedir.

Mononükleer Cu (I) kompleksi (9) bileşiği, (8) bileşiğinin inert atmosferde kuru asetonitril çözücü ortamında, $88\text{ }^\circ\text{C}$ 'de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6]$ bileşiği ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. (8) bileşiğinin IR spektrumunda, 1615 cm^{-1} 'de gözlenen C=N gerilim titreşimi, (9) bileşiğinin IR spektrumunda 1627 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Gerilim titreşiminin aşağı veya yukarı doğru kayması liganda bir değişim olduğunu gösterir. Bu değişim metalin liganda koordinasyonudur. (9) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, çok az bir kimyasal kayma değeri ile birlikte (8) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ile aynıdır. Bu kimyasal kaymaların sebebi, ligandın metale N atomlarından koordine olmasından dolayı, N'un ortaklanmamış elektron çiftini metale sunması ve elektronegativitesinin artmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. (9) bileşiğine ait kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin $m/z=1847$ $[\text{M-PF}_6]^+$ da gözlenmesi, arzu edilen yapının kütle spektrumu yönünden doğruluğunu göstermektedir.

(8) bileşiğinin inert atmosferde kuru asetonitril çözücü ortamında, $90\text{ }^\circ\text{C}$ 'de $\text{CoCl}_2.6\text{H}_2\text{O}$ bileşiği ile reaksiyonundan (10) bileşiği sentezlenmiştir. Co metal iyonu, kompleksinde +2 değerlikli olup oktahedral veya karedüzlem yapıları bir bileşiğin oluşumu beklenebilir. Bir miktar kompleksin sıcak asetonitrildeki çözeltisi üzerine bir miktar $\text{AgNO}_3(\text{aq})$ çözeltisi ilave edildiğinde çökme gözlenmedi. Şayet kompleks kare düzlem yapıda olmuş olsa idi kompleksin esas valensini doyuran Cl iyonları AgNO_3 ile reaksiyon verip AgCl oluşumuna neden olacaktı. Ancak kompleksteki Cl iyonları yardımcı valensi doyummuş; dolayısı ile kompleksin koordinasyon sayısı 6, geometriside oktahedraldir. (10) bileşiğinin IR spektrumunda 1626 cm^{-1} 'de C=N gerilim titreşimi gözlenmiştir. IR spektrumunda yapıyı destekleyen diğer fonksiyonel grup frekanslarının; metal-ligand koordinasyonunun gerçekleşmesinden dolayı, (8) bileşiğinden farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir.(10) bileşiğine ait kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin $m/z=1878$ $[\text{M-Cl}]^+$ da gözlenmesi arzu edilen yapının doğruluğunu kütle spektrumu yönünden desteklemektedir.

Mononükleer Ni(II) kompleksi (11) bileşiği, (8) bileşiğinin etanollü çözeltisi ile hesaplanan miktarda $\text{NiCl}_2.6\text{H}_2\text{O}$ 'un etanollü çözeltileri $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırılarak birbirine ilave edilmesi ile elde edilmiştir. İki çözeltinin ilavesinden sonra reaksiyon içeriğinin rengi koyu kırmızıya dönüşmüştür. Bu bileşiğin IR spektrumunda imin (C=N) grubu gerilim titreşiminin 1625 cm^{-1} 'de gözlenmesi yapının doğruluğunu IR spektrumu yönünden desteklemektedir. Aynı bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yapının doğruluğuna ait spesifik

sinyaller zayıf alana doğru hafif kaymalar göstererek beklenen yerlerde gözlenmektedir. Bunun nedeninin metal ile N atomunun koordinasyonu sonucu N atomunun elektron çevresinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bileşiğe ait kütle spektrumunda $m/z=1878$ $[M-Cl]^+$ moleküler iyon pikine ait değer IR ve NMR sonuçlarını desteklemektedir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada literatüre kayıtlı olmayan dört yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. 1,10-fenantrolin-5,6-dion ile 6,7-diamino-1,12-bis(monoaza[18]taç-6)-benzo[f]-4,9-dioksa-1,12-diazadekan kullanılarak (8) bileşiği sentezlendi. Bu bileşik kullanılarakta Cu(II), Co(II),ve Ni(II) kompleksleri hazırlandı. Sentez ve yapı aydınlatılması ile sınırlı tutulan bu çalışma fenantrolin içeren komplekslerin göstermiş olduğu biyolojik aktivite özelliklerinden yararlanılarak biyolojik aktiviteleri yönünden incelenebilir. Antikanserojen etkiyi arttırdığı tespit edilen fenantrolin-Co kompleksleri paralelinde (10) bileşiğinin antikanserojen niteliği incelenebilir.

(8), (9), (10) ve (11) numaralı bileşiklerde bulunan azataç türü makrosiklik halkalar analitik amaçlarla kullanılabilir. Bu makrosiklik halkanın içerdiği sert, oksijen donör atomları ve sertlik yumuşaklık sınırındaki N atomları kullanılarak Pearson'un sert asit-baz tanımına göre sert asit olan ve aynı zamanda eter halkasındaki kavite çapına uygun olan alkali ve toprak alkali metal katyonlarının sulu çözelti ortamından organik faza geçişi, bu bu fazda tayini ve değerlendirilmesi yapılabilir. Bu özelliklerinden dolayı sentezlenen bu tip bileşikler iyon ekstraktörleri olarak kullanılabilirler. Bu çalışmaya paralel olarak siklopentadienil-8 bileşiği içeren değişik kompleksler sentezlenebilir. Yine farklı taç eter bileşikleri kullanılarak (8) bileşiğine benzer yapılar sentezlenip, bunların değişik metallerle kompleks oluşumları araştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Bekaroğlu, Ö., Koordinasyon Kimyası, İ.T.Ü. Kimya Fakültesi, İstanbul, 1972.
2. Welcher, F.J., Organic Analytical Reagents, First Edition, Van Nostrand, New York, 1947.
3. Schrauzer, G.N., Kohnle, J., Coenzym B₁₂-Modelle, Chem. Ber., 97 (1964) 3056-3064.
4. Pedersen, C.S., Cyclic Polyethers ve Their Complexes With Metal Salts, J.Am.Chem.Soc., 89 (1967) 7017-7036.
5. Lehn, J.M., Mantavon, F. Stability and Selectivity of Inclusion Complexes of Polyaza-macrobicyclic Ligands. Selectivity Complexation of Toxic Heavy Metal Cations, Helv. Chim. Acta, 61,1(1978) 67-82.
6. Busch, D.H., Distinctive Coordination Chemistry and Biological Significance of Complexes With Macrocyclic Ligands, Acc. Chem. Res., 11 (1978) 392-400.
7. Liotta, C.L., Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Academic Pres, New York, 1978.
8. Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S., Thermodynamic and Kinetic for Macrocycle Interaction With Cations, Chem. Rev., 91 (1991) 1721-2085.
9. Izatt, R.M., Cheristensen, J., J., Synthesis of Macrocycles, John Wiley and Sons , 1987.
10. Reinhoudt, D.N., Gray, R.T., Smith, C. J. ve Veenstra, M.I., Chemistry of Crown Ethers, Tetrahedron, 32 (1976) 254-257.
11. Pedersen, C.J., Frensdorff, H.K., Macrocyclic Polyethers and Their Complexes, Angew. Chem. Internat., Edit II (1972) 16-25.
12. Curtish, N. F., Macrocyclic Coordination Compounds Formed by Condensation of Metal- Amine Complexes With Aliphatic Carbonyl Compounds, Coord. Chem. Rev.,3 (1968) 3-47.
13. Pedersen, C.J., New Macrocyclic Polyethers, J. Am. Chem. Soc., 92, 2 (1970) 391-394.
14. Linday, L.F., Busch, D.H., Preparative Inorganic Reactions, Interscience, New York, 1971.
15. Dietric, B., Lehn, J.M., Sauvage, J.P., Diaza-Polyoxa-Macrocycles et Macrobicycles, Tetrahedron Lett., (1969)2885-2888.

16. Parker, D., Mono-and-Dinuclear Radium and Palladium Complexes of Macrocyclic Ligands Containing the 2,6-di(thiomethyl) pyridine Sub-unit, J. Chem. Soc. Dalton. Trans., 85, 7(1958)1517-1521.
17. Black, D. St. C. ve Mc Lean, I. A., Ligand Design and Synthesis Cyclic Multidentate Ligands with 12-and 18-Membered Rings, Aust.J.Chem., 24(1971) 1401-1411.
18. Bradshaw, J. S., Hui, J. Y., Haymore, B. L., Christensen, J. J., Izatt, R. M., Macrocyclic Polyethers Sulfide Syntheses. The Preparation of Tria-Crown-3,4 and 5 Compounds (I), J. Heter. Chem., 10, 1 (1973) 1-4.
19. Dann, J. R., Chiesa, P. P. ve Gates, J. W., Sulfur-Containing Large-Ring Compounds. The Preparation of 4, 7, 13, 16-Tetraoxa-1,10-dithiaacyclooctadecane and Related Compounds, J. Org. Chem., 26 (1961) 1991-1995.
20. Pelissard, D. ve Louis, R., Ligands Macrocyliques Pentadendates, Tetr. Letters, 13 (1972) 4589-4592.
21. Cabiness, D. K. ve Margerum, D. W., Macrocyclic Effect on The Stability of Copper (II) Tetramine Complexes, J. Am. Chem. Soc., 91 (1969) 6540-6541.
22. Zeigler, K., Methoden der Organische Chemie (Houben-Weyl-Müller), IV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1955) 729.
23. Vögtle, F. und Weber, E., Neutrale Organische Komplexligenanden und Alkali Komplexe, I-Kronenether, Cryptanden, Podanten, Kontakte, 77 (1977) 11-28.
24. Vögtle, F., Weber, E. ve Elben. U., Neutrale Organische Komplexligenanden und Ihre Alkali Komplexe, III-Biologische Wirkungen Synthetischer und Natürlicher Ionophore, (Teil A), Kontakte, 78 (1978) 32-42.
25. Yamaguchi, K. ve Kubiniwa, H., Studies on Synthetic Ionophores, Bull. Chem. Soc. Jpn., 68 (1995) 315-321.
26. Reddy, P. J. and Chacko, K. K., preparation and x-Ray structures of two crystalline complexes between Macrocyclic pyridino Hosts and Bemonitrile supramolecular Chemistry, 3 (1998) 47-56.
27. Patai, J., The Chemistry of Ethers, Crown Ethers Hydroxyl Groups and Their Sulphur Analogues Part 1., John Wiley, New York, 1980.
28. Melson, G. A., Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds First Edition, Plenum Press, London, 1980.
29. İközler. A., K.T.Ü. Heterohalkalı Bileşikler, Trabzon, 1996.
30. Kermack, W.O. and McKail, J. E., Heterocyclic Chemistry, Universty Science Books, Mill Valley, CA, USA, 1994.

31. Barlon, J. K., Metals and DNA:Left-Handed Complements, Science, 233,(1986) 727-733.
32. Blackburn, G. M. ve Gait, M. J., Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford Univ. Pres, Oxford, UK, 1990.
33. Lippard, S. J. ve Berg, J. M., Principles of Bioinorganic Chemistry, Universty Science Books, Mill Valley, CA, USA, 1994.
34. Pinolur, U., Haber, M. ve Sattler, K., Antitumor Active Drugs as Intercalators of Deoxyribonucleic Acid, J. Chem. Edv., 70 (1993) 263-272.
35. Papavassiliou, A. G., Chemical Nucleases as Probes for studying DNA-Protein Interactions, Biochem., 305 (1995) 345-357.
36. Sigmon, D. S. ve Chen, S. B., Chemical Nucleases: New Reagents in Molecular Biology, Am. Rev. Biochem, 59 (1990) 207-236.
37. Sigmon, D. S., Graham, D. R., D' Aurora, V. ve Stern, A. M., Oxygen- Dependent Cleavage of DNA by The 1,10-Phenanthroline Cuprous Complex, J. Biol. Chem. 254 (1979) 12269-12272.
38. Sigmon, D. S., Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline-Copper Ion, Acc. Chem. Res. 19 (1986) 180-186.
39. Sambrook, J., Fritsch, E. F. ve Maniatis, T., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor, New York, NY, USA, 1989.
40. Goodisman, J., Kirk, C. ve Dorowiak, J. C., Kinetic Analysis of DMG Cleavage of Closed-Circular DNA, Biophys. Chem., 69 (1997) 249-268.
41. Hiort, C., Lincoln, P. ve Norden, B., DNA Binding of Δ -and Λ -[Ru(phen)₂DPPZ]²⁺, J. Am. Chem. Soc., 115 (1993) 3448-3454.
42. Choi, D., Kim, S., Kim, S. K., Lincoln, P., Tuite, E. ve Norden, B., Binding Mode of [Ruthenium (II) (1,10-Phenanthroline)₂L }²⁺ with Poly(dT*dA-dT) Triplex Ligand Size Effect on Third –Standart Stabilization, Biochemistry., 36 (1997) 214-223.
43. Manadevan, S. ve Palaniandavar, M., Spectral and Electrochemical Behavior of Copper (II)- Phenanthrolines Bound to Calf Thymus DNA, Inorg. Chem., 37 (1998) 3927-3934.
44. Sugihara, H. ve Hiratani, K., 1,10-Phenanthroline derivatives as ionophores for alkali metal ions, Coord. Chem. Rev., 148 (1996) 285-299.
45. Spiro, T. G., Metal Ions in Biology, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 1980.

46. Wang, Z. M., Lin, H. K., Zhu, S. R., Liu, T. F., Zhou, Z. F., and Chen, Y. T., Synthesis, characterization and cytotoxicity of lanthanum (III) complexes with novel 1,10-Phenanthroline-2,9-bis- α -amino acid conjugates, Anticancer Drug Des 15 (2000), 405-411 s.
47. Sammes, P. G., and Yahiođlu, G., 1,10- Phenanthroline: a versatile ligand, Chem. Soc. Rev. 23 (1994), 327-334 s.
48. McFadyen, W. D., Wakelin, L. P., Roos, I. A. and Leopold, V. A., Activity of platinum (II) intercalating agents against murine leukemia L 1210, J. Med. Chem. 28 (1985), 1113-1116 s.
49. Muggia, F. M. and Fojo, T. Platinums: extending their therapeutic spectrum, J. Chemother 16 (2004) (Suppl. 4), 77-82 s.
50. Green, D. R., Apoptotic pathways: ten minutes to dead, Cell 121 (2005), 671-674 s.
51. Szakacs, G., Annereau, J. P., Lababidi, S., Shankavaram, U., Arciello A. and Bussey, K. J., et al., Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells, Cancer cell., 6 (2004), 129-137 s.
52. Kovochev, T. B., Ivanov, D. S., Buyukliev, R. T., Konstantinov, S. M. and Karaivanova, M. C., Synthesis and tumor inhibiting activity of lanthanum (III) complexes with some 1-aminocycloalkancarboxylic acids, Pharmazie., 51 (1996), 25-27 s.
53. Tal, D. N., Capasso, J. M., Munson, K. ve Karlish, S. J. D., Proximity of Transmembrane Segments M3 and M1 of the α subunit of Na⁺, K⁺-ATPase Revealed by Specific oxidative Cleavage Mediated by a Complex of Cu⁺² Ions and 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthroline, Biochemistry., 40 (2001) 12505-12514.
54. Mao, Z. W., G \ddot{u} nter, L. ve Eldik, V. R., Isolation and Characterization of the First Stable Bicarbonato Complexes of Bis (1,10-phenanthroline) copper (II), J. Am. Soc., 122 (2000) 4839-4840.
55. Wu, Q., Markus, M., Pariente, F., Tobalina, F., Fernandez, V. M., Lorenzo, E. ve Abruna, H. D., Electrocatalytic Oxidation of NADH at Glassy Carbon Electrodes Modified with Transition Metal Complexes Containing 1,10-Phenanthroline-5,6-dione Ligands, Anal. Chem., 68 (1996) 3688-3696.
56. Shono, T., Okahara, M., Ikeda, I., Kimura, K. and Tamura, H., Sodium-selective PVC membrane electrodes based on bis (12-crowns-4)s, J. Electroanal. Chem., 132 (1982) 99.

57. Ghosh, P., Katchevar, T. A., Dumez, D. D., Ghosh, S., Peitersen, J., Uckun, F. M., Synthesis and Structure of Bis (-cyclopentadienyl) Vanadium (IV) 1,10-phenanthroline and 2,2'- Bipyridine Compounds and Their Interactions with Artificial Membranes, Inorganic Chemistry: 38, 16(1999) 3730-3737.
58. Suzuki, T., Shiotsuki, M., Woda, K., Kondo, T. ve Mitsudo, A., Syntheses and Structures of Novel Zerovalent 2,2'-Bipyridyl or 1,10-Phenanthroline Ruthenium Complexes, Organometallics, 18 (1999) 3671-3678.
59. Cunningham, K. L. ve McMillin, D. R., Reductive Quenching of Photoexcited $\text{Cu}(\text{dipp})_2^+$ and $\text{Cu}(\text{tptap})_2^+$ by Ferrocenes, Inorg. Chem., 37 (1998) 4114-4119.
60. Zhu, B. Z., The Lethal Interaction and Formation of A Lipophilic Ternary Complex between 2, 4, 5-Trichlorophenol and the $\text{Cu}(\text{II})$ -Bis (1,10-phenanthroline) Complex, Chem. Res. Toxicol., 14 (2001) 222-227.
61. Lei, Y., Shi, C., Anson, F. C., Effects of Coordination to Transition Metals on the Hydration and Electroactivity of the Chelating Ligand 1,10-phenanthroline-5,6-dione, Inorg. Chem., 35 (1996) 3044-3049.
62. Wu, F., Riesgo, E., Pavalova, A., Kipp, R. A., Schmehl, R. H. ve Thummel, R. P., Ruthenium (II) Complexes of 2-Aryl-1,10-phenanthrolines: Synthesis, Structure, and Photophysical Properties, Inorg. Chem., 38 (1999) 5620-5628.
63. Christopher, J. C., Leslie, W. D. ve James, A. R., Synthesis of some 2,9-Disubstituted-1,10-phenanthrolines, J. Heterocyclic. Chem., 18 (1981) 599.
64. Landini, D., Montanari, F. ve Rolla, F., Phase-Transfer Catalyst: Synthesis and Catalytic Activity of Tricyclo hexyl [2. 2. 2] Cryptand (perhydrodibenzohexaoxadiazia [8. 8. 8.] eicosane), Synthesis, 3 (1978) 223-225.
65. Topal, G., Demirel, N., Toğrul, M., Turgut, Y. ve Hoşgören, H., Facile Synthesis of Mono and Dibenzo N, N'-Disubstituted Diaza 18-Crown-6 Derivatives, J. Heterocyclic. Chem., 38 (2001) 281-284.
66. Kantekin, H., Ocak, Ü., Gök, Y. and Alp, H., Synthesis and Characterization of New (E, E)- dioxime and its homo and heterotrinnuclear complexes containing dioxadithiadiazamacrobicycle moiety, Polyhedron 61 (2002) 1865-1870.
67. Lance, K. A., Goldsby, K. A. ve Busch, D. H., Effective New Cobalt (II) Dioxygen Carries Derived from Dimethylglyoxime by the Preplacement of the Linking Protons with BF_2^+ , Inorg. Chem., 29 (1990) 4537-4544.
68. Bıyıklıoğlu, Z., Onsekiz üyeli makrosiklik grup taşıyan yeni dioksim sentezi ve kompleks oluşumunun incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, K. T. Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon , 2005.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Trabzon'da doğdu. İlk, orta ve lise tahsilini burada tamamladı. 1998-1999 eğitim-öğretim yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nü kazandı. Haziran 2003'de bu bölümü tezsiz yüksek lisans diploması olarak bitirdi. 2003-2004 eğitim-öğretim yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Yabancı dili İngilizce'dir.