



Kobalt (II) ve Çinko (II) 4-Florobenzoatın 3-Hidroksipiridin Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Sitotoksik Özellikleri

Mustafa SERTÇELİK¹, Giray Buğra AKBABA², Füreyä Elif ÖZTÜRKKAN³

Makalenin Alanı: Kimya

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 14.03.2021	Bu çalışmada Zn(II) ve Co(II) metallerinin 4-florobenzoik asit ve N-donör atom içeren 3-hidroksipiridin ile iki adet kompleksi sentezlendi. Sentezlenen iki kompleksin yapısı elementel analiz ve FT-IR spektroskopisi ile karakterize edildi. Yapıları belirlenen bu iki kompleksin 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksik özellikleri MTT yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.
Kabul Tarihi 24.06.2021	
Anahtar Kelimeler Zn kompleksi Co kompleksi 4-florobenzoik asit 3-hidroksipiridin MTT Sitotoksosite	

Article Info	Abstract
Received 14.03.2021	In this study, two complexes of Zn (II) and Co (II) metals were synthesized with 4-fluorobenzoic acid and 3-hydroxypyridine containing N-donor atom. The structure of the two complexes synthesized was characterized by elemental analysis and FT-IR spectroscopy. The cytotoxic properties of the complexes, whose structures are determined, in the concentration range of 62,5-500 ppm were investigated using the MTT method on lymphocyte cells.
Accepted 24.06.2021	
Keywords Zn complex Co complex 4-fluorobenzoic acid 3-hydroxypyridine MTT Cytotoxicity	

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşikleri geniş uygulama alanlarına sahiptir. Metal organik ağlar, simetri merkezinde bir metal katyon ve metal atomuna bağlanan ligand adı verilen anyon veya moleküllerden oluşmaktadır (Sertcelik vd, 2020; Huseynova vd, 2020; Huseynova vd, 2019). Metal organik ağların oluşturmuş olduğu metal kompleksleri yapılarının çeşitliliği ile uzun yıllardır farklı multidisipliner çalışmalarda ilgi konusu olmuştur (Ozbek vd, 2019; Sertçelik ve

¹ Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100, Kars; e-mail: mustafasertcelik@gmail.com ;
ORCID: 0000-0001-7919-7907 (Sorumlu Yazar)

² Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü-Kars; e-mail: gbugraakbaba@hotmail.com ;
ORCID: 0000-0002-1413-9498

³ Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100, Kars; e-mail: fozturkkan36@gmail.com ;
ORCID: 0000-0001-6376-4161

ark., 2018a; Yüksek ve ark., 2020). Organik ligandlar birçok biyolojik ve fiziksel aktiviteye sahiptir (Aktaş ve ark., 2017; Bahçeci ve ark., 2016; Beytur ve ark., 2019; Beytur ve ark., 2021). Metal kompleksler kendisini oluşturan organik moleküllere göre daha yüksek anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-tümör, anti-kanser, anti-enflamatuar gibi biyolojik aktivite sergilemektedir (Sertçelik ve ark., 2018b; Sertçelik ve Durman, 2020; Jaafar ve ark. n.d.; Adly ve ark., 2020; Hassan ve ark., 2020; Deb ve ark., 2020). Yapılan bu çalışmalar metal komplekslerinin biyolojik aktif moleküller olduğunu göstermiştir. Bunun yanında son yıllarda metal komplekslerinin sitotoksik ve genotoksik özellikleri araştırmalara konu olmuştur (Mjos ve Orvig, 2014; Akbaba ve Ozturk, 2019).

Florobenzoik asit ve türevleri ilaç sanayisinde önemli bir yer tutmaktadır. Karbon-flor bağları biyoaktivite, lipit çözünürlüğü ve oksidatif kararlılığı artırmaktadır. Farmasötikler için ara madde olarak kullanılmaktadır (Conte vd, 1998). N-donör atom bulunduran hidrokspiridin komplekslerinin antibakteriyel, antiparazit etkilerinin yanında yumurtalık kanserine karşı aktivite gösterdiği bilinmektedir (Chowdhury vd, 2005; García Liñares vd, 2012; Huq vd, 2004, Hug vd, 2007; Mobinikhaledi vd, 2006). Lenfositler, insan vücuduna giren bakteri, virüs ve kanserli bir hücre tipine dönüşen mevcut hücrelere bir tepki ortaya çıkarabildikleri için bağışıklık sisteminin kritik bileşenleridir. Periferal kandaki lenfosit hücreleri, immüoglobulinler ve çok çeşitli başka proteinlerin sentezinde aktif rol oynamalarından dolayı in vitro ilaç geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, araştırmacılar ve klinisyenler lenfositleri immünoloji, bulaşıcı hastalık, hematolojik maligniteler, aşı geliştirme, transplant tedavisi, kişiselleştirilmiş tıp ve toksikoloji ile ilgili alanlarda kullanırlar. Genel olarak, in vitro lenfosit çalışmaları, hücre fonksiyonu, biyobelirteç tanımlama ve hastalık modelleme ile ilgili araştırmalara katkı sunmaktadır (Smith ve Forbes, 1967; Kammula ve ark., 1999).

Bu çalışmada, Zn(II) ve Co(II) 4-florobenzoatın 3-hidroksipiridinli kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin muhtemel yapıları elemental analiz ve Infrared spektroskopisi (FT-IR) kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin sitotoksik özellikleri lenfosit hücreleri üzerinde MTT test yöntemi ile belirlenmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Komplekslerin sentezinde, çinko(II) sülfat ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$), kobalt(II) sülfat $CoSO_4 \cdot 7H_2O$ (Merck), sodyum bikarbonat, 4-florobenzoik asit (Fluka) ve 3-hidroksipiridin (Merck)

kullanılmıştır. MTT testi için, fosfat tamponlu tuz çözeltisi, antibiyotik antimikotik çözelti, L-glutamin, histopaque-1077 ve dimetilsülfoksit (Sigma-Aldrich), BIOAMF-1 medyum ve BIOAMF-1 supplement (Biological Industries) ve MTT Hücre Proliferasyon Test Kiti (Cayman Chemical) ticari olarak satın alındı.

Bruker Alpha-P FT-IR spektrometresiyle komplekslerin Infrared spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi. LECO CHNS 932 Elementel Analiz cihazı ile C, H ve N elementlerinin miktarları belirlendi. MTT testi için, Nüve Steamart OT 40L otoklav, Nüve BM 101 Su banyosu, ISOLAB vorteks karıştırıcı, HETTICH EBA 200 santrifüj cihazı, Panasonic MCO-170AICUVH-PE CO_2 İnkübatör ve BioTek Epoch UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

2.2. Komplekslerin Sentezi

Sodyum 4-florobenzoat eldesi için 100 mL saf su içerisine 10 mmol 4-florobenzoik asit (1,40 g) ve 10 mmol sodyum bikarbonat (0,84 g) eklendi. 60 °C sıcaklıkta karıştırılarak tepkime esnasında oluşan karbondioksit ortamdan tamamen uzaklaştırıldı.

Daha sonra ayrı bir beherlerde 30 mL saf suda 5 mmol metal(II) sülfat ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1,43 g ve $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1,40 g) çözeltisi hazırlandı ve bir başka beherde de 30 mL saf suda 10 mmol 3-hidroksipiridin (0,95 g) tamamen çözünmesi sağlandı. İlk olarak metal sülfat çözeltisi üzerine 3-hidroksipiridin çözeltisi ilave edildi. Oluşan karışımın üzerine daha önceden hazırlanan sodyum 4-florobenzoat çözeltisi ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında kristallenene kadar bekletildi. Bir hafta sonunda renksiz çinko kompleksi ve pembe renkli kobalt kompleksi tek kristal olarak elde edildi. Oluşan kristaller süzülerek saf suyla yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu.

2.3. MTT Testi

Komplekslerin ve başlangıç ligandlarının 62,5; 125; 250 ve 500 ppm konsantrasyonlardaki çözeltileri DMSO içinde hazırlandı. Lenfosit hücreleri insan tam kan örneğinden izole edildi ve Thoma lamı kullanılarak hücre sayımı yapıldı (Feldman ve Mogelesky, 1987). Kültür medyumunu, 75 mL amniyon hücre kültürü medyumunu, 15 mL supplement, 1,5 mL penisilin + streptomisin + amfoterisin B (Antibiyotik Antimikotik çözelti) ve 2 mL L-glutamin kullanılarak hazırlandı. 96 kuyucuklu mikropalakalara sırasıyla 100 μL Kültür ortamı ve 100 μL hücre süspansiyonu (50000 hücre / kuyucuk) eklendi. Hücrelerin proliferasyon ve adezyonu için 37 °C'de % 5 CO_2 inkübatörde 24 saat boyunca inkübe edildikten sonra, kuyucuklara bileşiklerin hazırlanan her bir çözeltisinden 100 μL kısımlar ilave edildi. Hücre kültürleri 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 10

μL MTT reaktifi eklendi ve mikroplakalar, çalkalayıcı ile yavaşça karıştırıldı. 3 saat inkübasyondan sonra kuyucukların alt kısmında formazan kristallerinin oluştuğu görüldü. Kuyucuklardan kültür medyumunu uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 μL DMSO ilave edildi. 37 ° C'de 24 saat inkübasyondan sonra absorban değerleri UV-Vis spektrofotometre ile 570 nm dalga boyunda kaydedildi.

2.4. İstatistiksel analiz

Testlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS istatistik paket programı (v.18.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ile yapıldı. Her bir bileşiğin lenfosit hücre canlılığı/hücre ölümü üzerine etkisinin, kontrolden ve birbirinden istatistiksel olarak farklı olup olmadığını değerlendirmek için iki yönlü ANOVA (Tukey) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi % 95 olarak kabul edildi ($p < 0.05$).

3. BULGULAR

3.1. Elementel Analiz

Tablo 1'de sentezlenen komplekslerin elementel analiz sonuçları verilmiştir. Elde edilen sonuçlar teorik ve deneysel verilerin uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Komplekslerin elementel analiz verileri

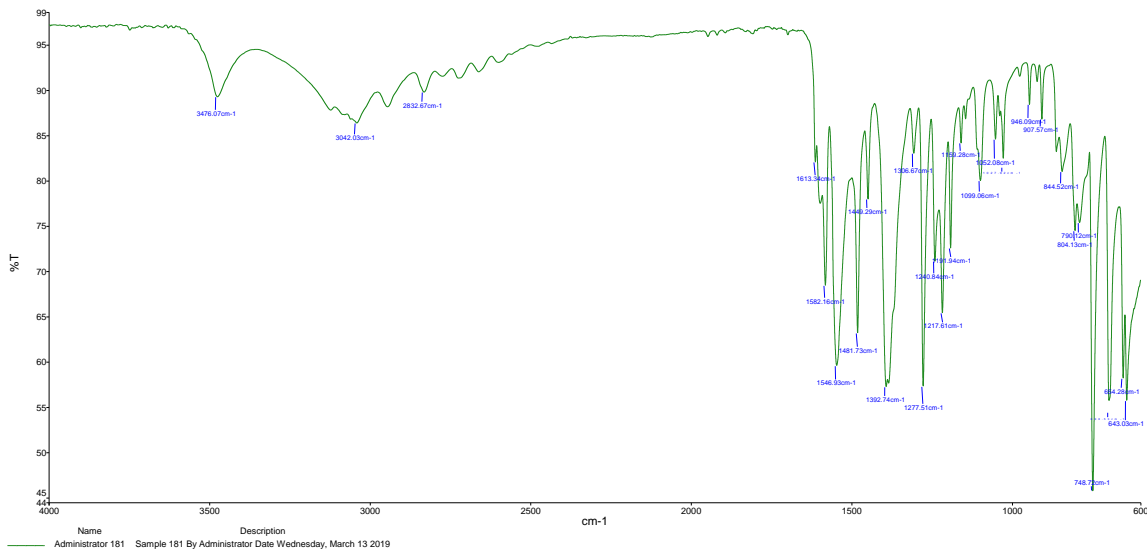
Kompleks	Renk	Deneysel-Teorik (%)		
		C	H	N
$[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Renksiz	50.28-50.59	3.67-3.89	4.45-4.92
$[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Pembe	50.98-51.17	3.75-3.94	4.78-4.97

3.2. Infrared Spektrumu

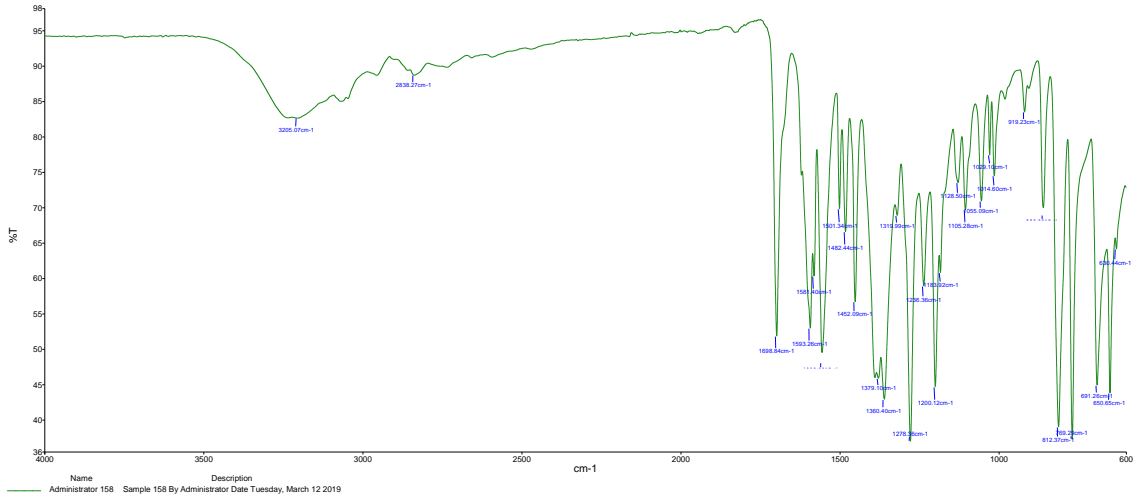
Sentezlenen komplekslerinin FT-IR spektrumları Şekil 1-2'de verilmiştir. Koordine su moleküllerinin ve 3-hidroksipiridin O-H gerilme titreşimleri 3500-3300 cm^{-1} aralığında gözlemlendi. Benzen ve piridin aromatik halkalarının C-H gerilme titreşimleri 3100-2900 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Karboksilik asitlerin C=O titreşimleri yaklaşık olarak 1760 cm^{-1} 'de görülmektedir (Silverstein ve ark., 2015; Pavia ve ark., 2001). Ancak bu çalışma kapsamın sentezlenen iki komplekste bu pik görülmemektedir. $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksleri için karboksilat grubu COO^- asimetrik ve simetrik titreşimleri sırasıyla 1581-1379 cm^{-1} ve 1582-1392 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir. Karboksilat

grupları monodentat, bidentat-şelat, bidentat köprü gibi farklı koordinasyon özellikleri sergilemektedir.

Karboksilat grubuna ait asimetrik ve simetrik titreşim frekanslarının farkından hesaplanan $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri kullanılmaktadır. Karboksilat koordinasyon türünü belirlemek için $\Delta\nu_{\text{monodentat}} > \Delta\nu_{\text{iyonik}} \geq \Delta\nu_{\text{köprü}} > \Delta\nu_{\text{şelat}}$ sıralaması kullanılmaktadır. Ayrıca, $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri 200 cm^{-1} 'den büyükse monodentat koordinasyon olduğu rapor edilmiştir (Nakamoto 2006). Komplekslerde için $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri sırasıyla 202 ve 190 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Karboksilat gruplarının metal atomuna monodentat olarak koordinasyona girdiği düşünülmektedir. Piridin halkası C-N gerilme titreşimleri $1650\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir (Krishnakumar ve ark. 2006). 3-hidroksipiridin ligandının piridin halkası C-N grupları için gerilme bantları $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksi için 1546 cm^{-1} ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksi için 1550 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bu bantlardaki kimyasal kaymanın nedeni piridin halkasının azot atomunun metal atomuna koordine olmasıdır. Florobenzenlerin C-F titreşimlerinin 1226 cm^{-1} 'de görüldüğü bildirilmiştir (Kreienborg ve Merten, 2013) C-F gerilme titreşimleri $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumunda C-F gerilme titreşimleri 1217 cm^{-1} 'de ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumunda C-F gerilme titreşimleri 1200 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bu metal atomuna flor atomu üzerinden herhangi bir koordinasyon olmadığını kanıtlar. $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksleri için Me-O gerilme titreşimleri sırasıyla 650 cm^{-1} ve 643 cm^{-1} olarak gözlemlenmektedir (Necefoğlu vd, 2011).



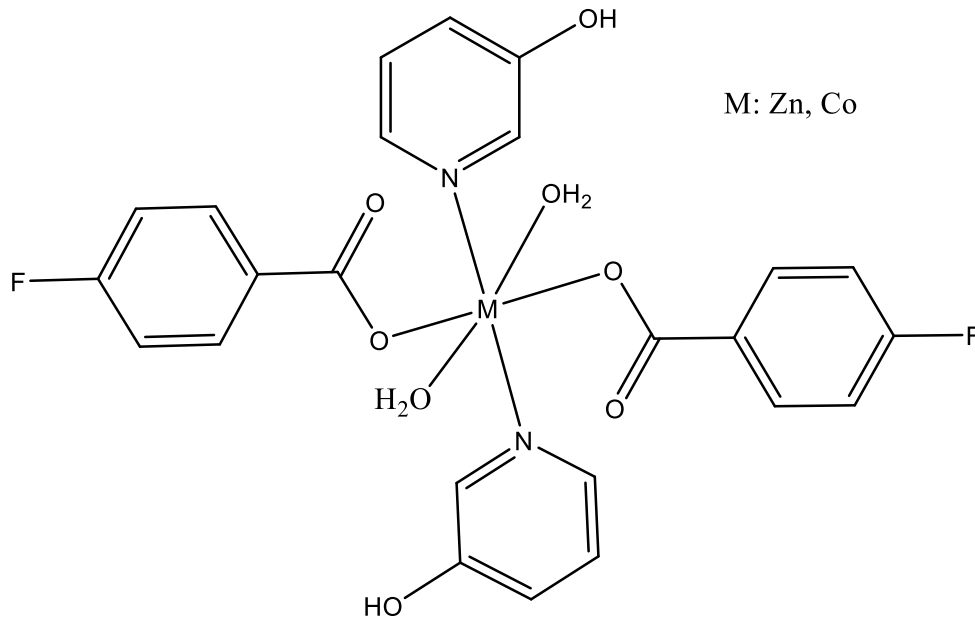
Şekil 1. CoFBA3HPY kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 2. ZnFBA3HPY kompleksinin FT-IR spektrumu

3.3. Yapıların Değerlendirilmesi

Her iki komplekste metal atomu çevresinde iki 4-florobenzoat anyonunun karboksilat grubunun monodentat koordine iki oksijen atomu, iki koordine su molekülünden gelen iki oksijen atomu ve iki 3-hidroksipiridin molekülünden gelen iki azot atomu ile oktahedral koordinasyon koordinasyonunu tamamladığı düşünülmektedir (Şekil 2).

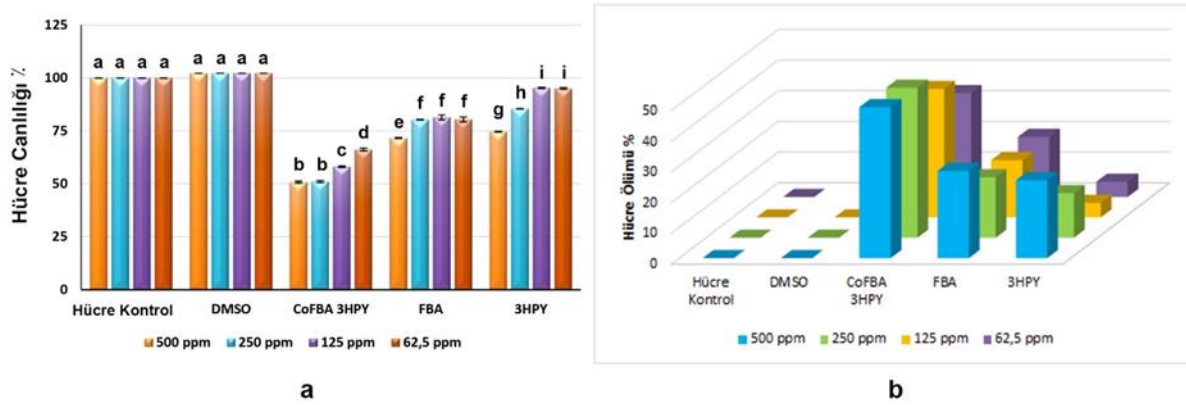


Şekil 3. Komplekslerin muhtemel yapısı

3.4. MTT Test Sonuçları

Hücre canlılığını tespit etmek amacıyla deneyler üç paralel olarak yürütülmüştür. Lenfosit hücre canlılığı/ölümüne ilişkin grafikler Şekil 4-6'da verilmiştir. Hücre canlılığı (%)=

[Optik Yoğunluk(Numune)/Optik Yoğunluk(Kontrol)]x100 formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Komplekslerin ve başlangıç ligandlarının 62,5; 125; 250 ve 500 ppm'de lenfosit hücreleri üzerine etkileri hücre kontrol grubu verileri ile mukayese edilmiştir. Çözücü olarak kullanılan DMSO'nun lenfosit hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etkisi olmadığı belirlenmiştir. CoFBA3HPY kompleksinin başlangıç liganları olan FBA ve 3HPY'e göre bütün konsantrasyonlarda daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Kompleksin sitotoksitesi artan konsantrasyonla birlikte artmaktadır. Ancak 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında hücre canlılığını % 50'nin altına düşürmemiştir. FBA, 62,5-500 ppm aralığında ortalama % 21,60 lenfosit hücre ölümüne neden olmuştur. Ko-ligand olan 3HPY ile kıyaslandığında ana ligand olan FBA daha toksiktir (Şekil 4).

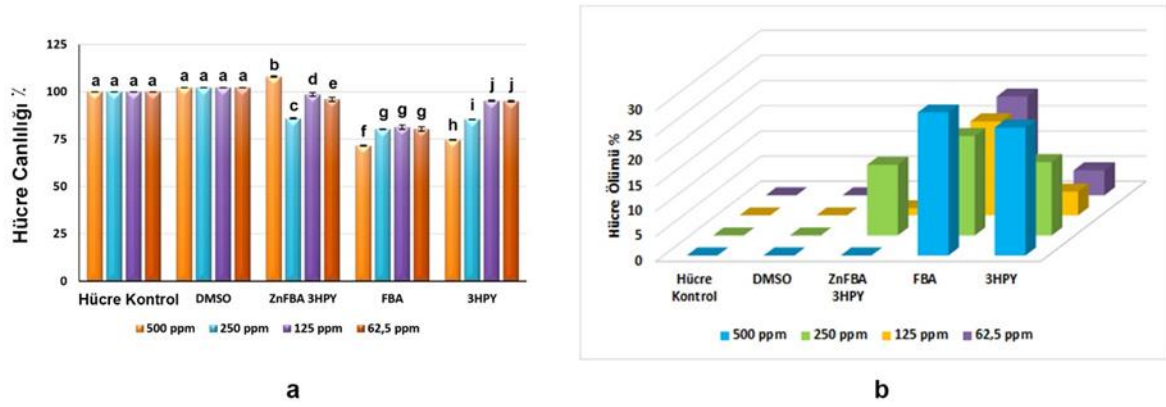


Şekil 4. CoFBA3HPY kompleksinin lenfosit hücrelerine etkisinin başlangıç maddeleri ile kıyaslanması (a) Hücre Canlılığı ve b) Hücre Ölümü)

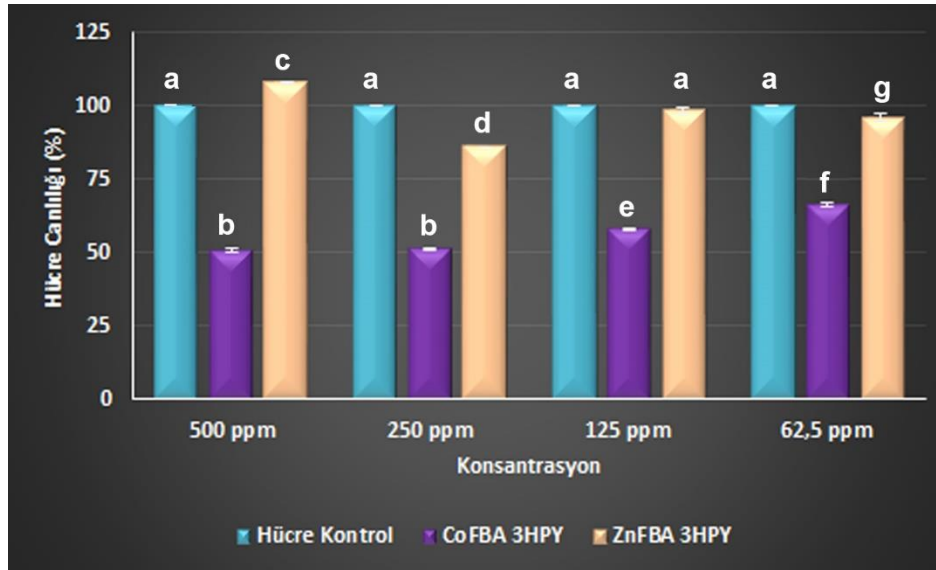
3HPY düşük konsantrasyonlarda (62,5 ve 125 ppm) %4,8 oranında hücre ölümüne neden olmaktadır. Literatüre göre % 10 ve altında olan hücre ölümü ihmal edilebilir toksisite olarak değerlendirilmektedir (Bhattacharyya ve ark. 2019; Nashre-ul-Islam ve ark. 2019). Ancak artan konsantrasyonla birlikte bileşik hücre canlılığını azaltmaktadır. 250 ppm'de %14,57 ve 500 ppm'de %25,38 oranında hücre ölümü meydana gelmektedir.

ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sitotoksik değildir. 500 ppm konsantrasyonda hücre proliferasyonu (çoğalması) meydana gelmiştir. 250 ppm konsantrasyonda ise kompleks %14,02 oranında hücre ölümüne neden olmuştur. Başlangıç bileşenleri olan FBA ve 3HPY komplekse kıyasla daha sitotoksiktir (Şekil 5). Çinko, biyolojik sistemlerde iz element olarak bulunan ve önemli rol oynayan bir geçiş metalidir. Ayrıca

literatürde geçiş metal komplekslerinin birçoğunun bileşiminde bulunan ligandlarla kıyaslandığında onlardan daha biyolojik aktif moleküller olduğu sıklıkla rapor edilmektedir(Arora ve ark. 2020; Liguori ve ark. 2010; Pucci ve ark. 2013). ZnFBA3HPY bileşiğinin de 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sitotoksositeye neden olmamasından dolayı ileri araştırmalarda kullanımını önermekteyiz. 250 ppm konsantrasyonda sentezlenen iki kompleksin sitotoksitesi kıyaslandığında, CoFBA3HPY'nin daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 5. ZnFBA3HPY kompleksinin lenfosit hücrelerine etkisinin başlangıç maddeleri ile kıyaslanması (a) Hücre Canlılığı ve b) Hücre Ölümü)



Şekil 6. CoFBA3HPY ve ZnFBA3HPY komplekslerinin sitotoksik etkilerinin kıyaslanması

Literatürde, kobalt ve çinko arilkarboksilatların piridin türevli komplekslerinin normal lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksitesinin belirlenmesine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çinko 2-florobenzoik asit nikotinamid kompleksinin 1,17-18,67 mM konsantrasyon aralığında artan konsantrasyon ile birlikte hücre canlılığını azalttığı yani sitotoksositeye sebep olduğu rapor edilmiştir (Akbaba ve Ozturk 2019). Abdolmaleki ve arkadaşları kobalt(II) piridin-2,6-dikarboksilik asit kompleksinin 100 µM konsantrasyonda % 47,06 oranında HL60 (insan promyelositik lösemi hücreleri) hücreleri üzerinde sitotoksositeye neden olduğunu rapor etmişlerdir (Abdolmaleki ve ark. 2018). Kumar ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, kobalt(II) N,N-bis(3,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)}(2-aminometil)piridin kompleksinin 100 µM konsantrasyonda % 50 ve 200 µM konsantrasyonda % 40 hücre ölümüne neden olduğu belirlenmiştir(Kumar ve ark. 2012). Bu iki kompleksin antikanserojen ajan olarak kullanımı tavsiye edilmiş ancak herhangi bir sağlıklı hücre hattı üzerinde etkilerine ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, CoFBA3HPY ve ZnFBA3HPY komplekslerinin insan kan lenfositleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT test yöntemi ile incelenmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. CoFBA3HPY kompleksi 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında, artan konsantrasyona bağlı olarak hücre ölümünü artırdığı belirlenmiştir. ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda hücre ölümüne neden olmazken 250 ppm'de %14,02 oranında hücre ölümüne neden olmuştur.

4. SONUÇ

Bu çalışmada kobalt (II) ve çinko 4-florobenzoatın 3-hidroksipiridin ile karışık ligandlı kompleksleri sentezlenmiştir. 4-florobenzoat ve 3-hidroksipiridin metal tomlarına monodentat koordine olmuştur. Metal atomu çevresinde iki 4-florobenzoat anyonundan gelen iki oksijen atomu, iki 3-hidroksibenzoat ligandından gelen iki azot atomu ve iki su molekülünden gelen iki oksijen atomu ile oktahedral geometri meydana gelmiştir. Metal:4-florobenzoat:3-hidroksipiridin oranlarının 1:2:2 olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin MTT testi ile normal lenfosit hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelendi. Sonuç olarak, MTT testi ile normal lenfosit hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenen CoFBA3HPY kompleksinin bu hücreler üzerinde 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında sitotoksositeye neden olduğu için, tedavi amaçlı ilaç olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sağlıklı lenfosit

hücreleri üzerinde sitotoksositeye neden olmaması sebebiyle kanser hücre hatları üzerine etkilerinin inceleneceği farklı çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Abdolmaleki, S., Ghadermazi, M., Ashengroph, M., Saffari, A., & Sabzkohi, S. M. (2018). Cobalt (II), zirconium(IV), calcium(II) complexes with dipicolinic acid and imidazole derivatives: X-ray studies, thermal analyses, evaluation as in vitro antibacterial and cytotoxic agents. *Inorganica Chimica Acta*, 480, 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.04.047>
- Adly, O. M., Shebl, M., Abdelrhman, E. M., & El-Shetary, B. A. (2020). Synthesis, spectroscopic, X-ray diffraction, antimicrobial and antitumor studies of Ni(II) and Co(II) complexes derived from 4-acetyl-5,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinone and ethylenediamine. *Journal of Molecular Structure*, 1219, 128607. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128607>
- Akbaba, G. B., & Ozturk, C. (2019). Investigation of Antibacterial and Cytotoxic Properties of Mix Ligand Complex of Zinc 2-Fluorobenzoate with Nicotinamide. *Hittite Journal of Science & Engineering*, 6(4), 269–274.
- Aktaş Yokuş, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Aytemiz, F., Alkan, M., Beytur, M., Gürsoy Kol, Ö. (2017). In-vitro biological activity of some new 1, 2, 4-triazole derivatives with their potentiometric titrations. *Bulgarian Chemical Communications*, 49(1), 98-106.
- Arora, S., Talwar, D., Singh, M., Sahoo, S. C., & Sharma, R. (2020). Second sphere coordination in orthonitrophenolate binding: Synthesis, biological, cytotoxic and X-ray structural studies of [Co(bpy)2CO3](C6H4NO3)·3H2O. *Journal of Molecular Structure*, 1199, 127017. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127017>
- Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Gürsoy Kol, Ö., Manap, S., Beytur, M., Yüksek, H., (2016). Synthesis, characterization and antioxidant properties of new 3-alkyl (aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-ones. *Rasayan Journal of Chemistry*, 9(3), 494-501.
- Beytur, M., Turhan Irak, Z., Manap, S., Yüksek, H. (2019). Synthesis, characterization and theoretical determination of corrosion inhibitor activities of some new 4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-Triazol-5-one derivatives. *Heliyon*, 5(6), e01809.
- Beytur, M., Avınca, I. (2021). Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations. *Heterocyclic Communications*, 27, 1-16.
- Bhattacharyya, M. K., Gogoi, A., Chetry, S., Dutta, D., Verma, A. K., Sarma, B., ve ark. (2019). Antiproliferative evaluation and supramolecular association in Mn(II) and Zn(II) bipyridine complexes: Combined experimental and theoretical studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 200, 110803. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110803>
- Chowdhury, M. A., Huq, F., Abdullah, A., Beale, P., & Fisher, K. (2005). Synthesis, characterization and binding with DNA of four planar platinum(II) complexes of the forms: trans-PtL2Cl2 and [PtL3Cl]Cl, where

- L=3-hydroxypyridine, 4-hydroxypyridine and imidazo(1,2- α)pyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(5), 1098–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.02.002>
- Conte, L., Napoli, M., Gambaretto, G. P., Carlini, F. M., & Bonini, D. (1998). p-Fluorobenzaldehyde and p-fluorobenzoic acid by oxidation of p-fluorobenzyl derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 87(1), 19–23. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(97\)00105-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(97)00105-X)
- Deb, J., Lakshman, T. R., Ghosh, I., Jana, S. S., & Paine, T. K. (2020). Mechanistic studies of in vitro anti-proliferative and anti-inflammatory activities of the Zn(II)-NSAID complexes of 1,10-phenanthroline-5,6-dione in MDA-MB-231 cells. *Dalton Transactions*, 49(32), 11375–11384. <https://doi.org/10.1039/d0dt01721c>
- Feldman, D. L., Mogelesky, T. C. (1987). Use of Histopaque for isolating mononuclear cells from rabbit blood. *Journal of Immunological Methods*, 102(2), 243–249. doi:10.1016/0022-1759(87)90083-4
- García Liñares, G., Parraud, G., Labriola, C., & Baldessari, A. (2012). Chemoenzymatic synthesis and biological evaluation of 2- and 3-hydroxypyridine derivatives against *Leishmania mexicana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(15), 4614–4624. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.06.028>
- Hassan, A. M., Heakal, B. H., Said, A. O., Aboulthana, W. M., & Abdelmoaz, M. A. (2020). Comparative Study for Synthesis of Novel Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) and Zr (IV) Complexes under Conventional Methods and Microwave Irradiation and Evaluation of their Antimicrobial and Anticancer Activity. *Egyptian Journal of Chemistry*, 63(7), 2533–2550. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2020.21048.2255>
- Huq, F., Daghiri, H., Yu, J. Q., Beale, P., & Fisher, K. (2004). Studies on the synthesis and characterization of four trans-planar platinum(II) complexes of the form trans-PtL(NH₃)Cl₂ where L = 2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, imidazole, and imidazo(1,2- α)pyridine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(8), 691–697. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.04.005>
- Huq, F., Tayyem, H., Beale, P., & Yu, J. Q. (2007). Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: Trans-PdL₂Cl₂ where L=2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.08.001>
- Huseynova, M., Farzaliyev, V., Medjidov, A., Aliyeva, M., Taslimi, P., Sahin, O., Yalçın B. (2020). Novel zinc compound with thiosemicarbazone of glyoxylic acid: Synthesis, crystal structure, and bioactivity properties, *Journal of Molecular Structure*, 1200, 127082.
- Huseynova, M. T., Aliyeva, M. N., Medjidov, A. A., Şahin, O., Yalçın, B., (2019). Cu (II) complex with thiosemicarbazone of glyoxylic acid as an anion ligand in a polymeric structure, *Journal of Molecular Structure*, 1176, 895-900.
- Jaafar, A., Fix-Tailler, A., Mansour, N., Allain, M., Shebaby, W. N., Faour, W. H., ve ark. (n.d.). Synthesis, characterization, antifungal and antibacterial activities evaluation of copper (II), zinc (II) and cadmium (II) chloride and bromide complexes with new (E)-1-(3,4-dimethoxybenzylidene)-4-methylthiosemicarbazone ligand. *Applied Organometallic Chemistry*, e5988. <https://doi.org/10.1002/aoc.5988>
- Kammula, U. S., Lee, K. H., Riker, A. I., Wang, E., Ohnmacht, G. A., Rosenberg, S. A., Marincola, F. M. (1999). Functional Analysis of Antigen-Specific T Lymphocytes by Serial Measurement of Gene Expression in

- Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor Specimens. *The Journal of Immunology*, 163(12) 6867-6875.
- Kumar, S. B., Mahendrasinh, Z., Ankita, S., Mohammedayaz, R., Pragna, P., & Suresh, E. (2012). A binuclear chloride bridged copper(II) complex with a modified ligand structure and different coordination environment and mononuclear cobalt(II) complexes with a pyridylpyrazole ligand: Synthesis, structure and cytotoxic activity. *Polyhedron*, 36(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.01.019>
- Kreienborga, N.M. and Merten, C., (2019). How to treat C–F stretching vibrations? A vibrational CD study on chiral fluorinated molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.*;21, 3506-3511. <https://doi.org/10.1039/C8CP02395F>
- Krishnakumar, V., Dheivamalar S., Xavier, R. J., Balachandran, V. (2006). Analysis of vibrational spectra of 4-amino-2,6-dichloropyridine and 2-chloro-3,5-dinitropyridine based on density functional theory calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; 65(1), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.09.039>
- Liguori, P. F., Valentini, A., Palma, M., Bellusci, A., Bernardini, S., Ghedini, M., ve ark. (2010). Non-classical anticancer agents: synthesis and biological evaluation of zinc(ii) heteroleptic complexes. *Dalton Transactions*, 39(17), 4205. <https://doi.org/10.1039/b922101h>
- Mobinikhaledi, A., Forughifar, N., Shariatzadeh, S. M., & Fallah, M. (2006). Synthesis and antibacterial activity of some N-(3-hydroxy-2pyridyl) benzamides. *Heterocyclic Communications*, 12(6), 427–430.
- Mjos, K. D. and Orvig, C. (2014). Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews*, 114(8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>
- Nakamoto, K. (2006). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. In *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104>
- Nashre-ul-Islam, S. Mohd., Dutta, D., Verma, A. K., Nath, H., Frontera, A., Sharma, P., & Bhattacharyya, M. K. (2019). Antiproliferative evaluation and supramolecular association involving electrostatically enhanced π - π interaction in isostructural coordination solids of Mn(II), Co(II) and Zn(II) chlorobenzoates: Experimental and theoretical studies. *Inorganica Chimica Acta*, 498, 119161. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119161>
- Necefoğlu, H., Özbek, F. E., Öztürk, V., Tercan, B., & Hökelek, T. (2011). Bis-(4-fluoro-benzoato)- κ_2 O,O'; κ O-(4-fluoro-benzoic acid- κ O)bis-(nico-tinamide- κ N1)copper(II). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 67(Pt 7), m887–m888. <https://doi.org/10.1107/S1600536811020897>
- Ozbek, F. E., Sertçelik, M., Yuksek, M., Kucukoz, B., Elmali, A., & Sahin, E. (2019). Two new potential optical materials: Co(II) and Ni(II) 3-fluorobenzoate complexes with pyridine-3-carboxamide. *Journal of Coordination Chemistry*, 72(5–7), 786–795. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1590560>
- Pavia D. L., Lampman G. M., Kriz G. S. (2001). Introduction to spectroscopy: a guide for students of organic chemistry (3. ed.). South Melbourne: Brooks/Cole.
- Pucci, D., Crispini, A., Mendiguchía, B. S., Pirillo, S., Ghedini, M., Morelli, S., & De Bartolo, L. (2013). Improving the bioactivity of Zn(ii)-curcumin based complexes. *Dalton Transactions*, 42(26), 9679. <https://doi.org/10.1039/c3dt50513h>

- Sertçelik, M., & Durman, M. (2020). Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Cd(II) Complexes with 3-/4-Fluorobenzoates and 3-Hydroxypyridine as Co-Ligands. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 65(9), 1351–1359. <https://doi.org/10.1134/S0036023620090168>
- Sertçelik, M., Ozbek, F. E., Yuksek, M., Elmali, A., Aydogdu, O., Necefoglu, H., & Hokelek, T. (2020). Synthesis, spectral, thermal, structural, optical characterization, and Hirshfield surface analysis of N,N'-diethylnicotinamide complexes of Mn(II) and Co(II) 4-cyanobenzoates. *Chemical Papers*, 74(6), 2021–2033. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-01040-0>
- Sertçelik, M., Öztürkkan, F., Sugeçti, S., & Necefoglu, H. (2018a). 4-Formilbenzoat'ın Co(II), Cu(II) ve Zn(II) ile İzonikotinamid Komplekslerinin Sentezi; Spektroskopik, Termik Özelliklerinin ve Antibakteriyel Etkinliklerinin İncelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 4, 189–195. <https://doi.org/10.21597/jist.408109>
- Sertçelik, M., Sugeçti, S., Büyükgüzel, E., Necefoglu, H., & Büyükgüzel, K. (2018b). Diaquabis(N,N'-dietilnikotinamid- N1)bis(4-formilbenzoato- O)kobalt(II) Kompleksinin Model Organizma Galleria mellonella L. (Lepidoptera: Pyralidae) Üzerindeki Toksikolojik ve Fizyolojik Etkileri. *Karalmas Science and Engineering Journal*, 8(1), 359-364–364. <https://doi.org/10.7212/zkufbd.v8i1.1207>
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle, D.J., Bryce, D.L. (Eds.). (2015). Spectrometric identification of organic compounds (8. ed.). Hoboken, NJ: Wiley.
- Smith, J. L., Forbes, I. J. (1967). Use of Human Lymphocytes in Studies of Drug Action. *Nature*, 215(5100), 538–539. doi:10.1038/215538a0
- Yukse, M., OzturkkanOzbek, F. E., Sertçelik, M., Karatay, A., Necefoglu, H., & Hokelek, T. (2020). Linear Optical Absorption, Emission Properties and Ultrafast Carrier Dynamics of Aqua-chloro-bis(1,10-phenanthroline)manganese(II) 4-formylbenzoate Trihydrate. *Chemistryselect*, 5(41), 12721–12726. <https://doi.org/10.1002/slct.202003127>.