



**PİRİDİN BAZLI LİGANTLARIN PALLADYUM(II) VE
PLATİN(II) 5,5-DİETİLBARBİTÜRAT
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL
KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN BAĞLANMA
VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

CEYDA İÇSEL



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN BAZLI LİGANTLARIN PALLADYUM(II) VE PLATİN(II) 5,5-DİETİLBARBITÜRAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN BAĞLANMA VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Ceyda İÇSEL

Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ
(Danışman)

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2016
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Ceyda İçsel tarafından hazırlanan “Piridin Bazlı Ligantların Palladyum(II) ve Platin(II) 5,5-Dietilbarbitürat Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu, DNA/Protein Bağlanma ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: (Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ)

Başkan : Prof. Dr. Okan Zafer YEŞİLEL
Eskişehir Osmangazi Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ
Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Naciye TÜRKEL
Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Asım OLGUN
Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Alper Tolga ÇOLAK
Dumlupınar Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım


Prof. Dr. Ali Osman DEMİR
Enstitü Müdürü
17/10/2016

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi;
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

17/10/2016



Ceyda İÇSEL

ÖZET

Doktora Tezi

PİRİDİN BAZLI LİGANTLARIN PALLADYUM(II) ve PLATİN(II) 5,5-DİETİLBARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL KARAKTERİZASYONU, DNA/PROTEİN BAĞLANMA ve BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Ceyda İÇSEL

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

Bu çalışmada 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2'-bipiridin (bpy), 2,2'-dipiridilamin (dpya), bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2',6',2''-terpiridin (terpy) ligantları içeren yeni palladyum(II) ve platin(II) 5,5-dietilbarbitürat (barb) kompleksleri sentezlendi ve yapıları elementel analiz, IR, NMR, ESI-MS ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. X-ışını kırınım çalışmaları 5,5-dietilbarbitürat ile birlikte iki ve üç dişli piridin bazlı ligantların palladyum(II) ve platin(II) iyonu çevresinde kare düzlem geometriye sahip mononükleer ve dinükleer yapıda kompleksler oluşturduğunu gösterdi. Ayrıca $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ ile $\text{Na}(\text{barb})$ 'ın tepkimesinden $[\text{Pd}(\text{barb})_4]^{2-}$ birimleri içeren iki yeni $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ ve $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksi elde edildi. Komplekslerin 24 saat sonunda MeOH ve salin (%0,9 NaCl) çözeltilerinde yapısal kararlılıklarını korudukları HPLC çalışmaları ile belirlendi. Komplekslerin çeşitli yöntemler kullanılarak DNA ve proteine bağlanma affiniteleri araştırıldı ve moleküler doking çalışmaları ile desteklendi. Kompleksler kovalent olmayan etkileşimler ile DNA'ya güçlü olarak bağlandı. Komplekslerin süpersarmal plazmit DNA üzerinde meydana getirdiği kırılmalar jel elektroforez ile araştırıldı. *Bam*HI ve *Hind*III enzimi inhibisyonu bpma ve terpy komplekslerinin DNA yapısındaki A/T'ce zengin bölgelere spesifik olarak bağlandığı belirlendi. Protein bağlanma çalışmaları komplekslerin Trp ve Tyr çevresine yakın bölge ile etkileştiğini gösterdi. Komplekslerin büyük kısmı orta düzeyde antioksidan aktivite sergilerken $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, BHT'ye benzer yüksek antioksidan aktivite gösterdi. Hücre içi dağılım çalışmaları komplekslerin hücre içine başarılı şekilde girdiğini ve özellikle $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{barb})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pd}(\text{terpy})(\text{barb})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin hücrenin çekirdeğinde biriktiğini gösterdi. Komplekslerin insan meme, kolon ve prostat kanser hücre soyları üzerine sitotoksik etkileri sisplatin ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Sonuçların özellikle $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{barb})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'nun kolon kanseri hücrelerine karşı sisplatine göre çok daha yüksek toksik özellik gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Pd(II)/Pt(II) kompleksleri, 5,5-Dietilbarbitürat, Piridin-bazlı ligantlar, DNA/Protein Bağlanma, Enzim İnhibisyonu, Antioksidan Aktivite, Hücre İçi Dağılım, Sitotoksik Aktivite.

2016, xiv + 154 sayfa.

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION, DNA/PROTEIN BINDING and BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF PALLADIUM(II) and PLATINUM(II) 5,5-DIETHYLBARBITURATE COMPLEXES OF PYRIDINE-BASED LIGANDS

Ceyda İÇSEL

Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Veysel T. YILMAZ

In this study, new palladium(II) and platinum(II) 5,5-diethylbarbiturate (barb) complexes with 2-phenylpyridine (Hppy), 2,2'-bipyridine (bpy), 2,2'-dipyridylamine (dpya), bis(2-pyridylmethyl)amine (bpma) ve 2,2',6',2''-terpyridine (terpy) were synthesized and structurally characterized by elemental analysis, IR, NMR, ESI-MS and single crystal X-ray diffraction. X-ray diffraction studies showed that di- and tridentate pyridine-based ligands along with 5,5-diethylbarbiturate coordinate palladium(II) and platinum(II) in a square-planar geometry, forming mono- and dinuclear complexes. In addition, the reaction of $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ with Na(barb) leads to the formation of two new complexes $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ and $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$, containing $[\text{Pd}(\text{barb})_4]^{2-}$ units. The complexes retained their stability in MeOH and saline (0.9% NaCl) after 24 h as indicated by HPLC measurements. The binding affinity of the complexes towards DNA and protein was investigated using various methods and also supported by molecular docking studies. The complexes strongly bind to DNA through non-covalent interactions. DNA cleavage of the plasmid DNA was monitored by gel electrophoresis. Enzyme inhibition using *Bam*HI ve *Hind*III showed that bpma and terpy complexes displayed binding specificity towards A/T rich regions in DNA. The protein binding studies indicated that the complexes bind to the domains near Trp and Tyr. Although most of the complexes had a moderate antioxidant activity, $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ displayed a high activity similar to BHT. Cellular uptake studies suggested that all complexes entered the cells successfully and in particular $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{barb})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Pd}(\text{terpy})(\text{barb})]\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ were accumulated in the nuclei of the cells. The cytotoxic activity of the complexes in breast, colon and prostate cancer cell lines was investigated and compared to those of cisplatin. The results recommended that $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{barb})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ shows potent toxic activity against the colon cancer cells, being much higher than cisplatin.

Key Words: Pd(II)/Pt(II) complexes, 5,5-Diethylbarbiturate, Pyridine-based Ligands, DNA/Protein Binding, Enzyme Inhibition, Antioxidant Activity, Cellular Uptake, Cytotoxic activity.

2016, xiv + 154 pages.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü çalışmalarına önemli katkılarda bulunan, beni yönlendiren, bilgisinden ve tecrübelerinden yararlandığım, maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim sayın danışman hocam Prof. Dr. Veysel Turan Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Doktora tez çalışması 111T099 no'lu "Piridin Bazlı Ligantlar İçeren 5,5-Dietilbarbitürat Palladyum(II) ve Platin(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Anti-kanser Özellikleri" adlı TÜBİTAK projesi olup maddi desteğinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Doktoram süresince 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında beni destekleyen TÜBİTAK BİDEB'e teşekkür ederim. Çalışmalarımın bazı bölümlerinde desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Engin Ulukaya ve araştırma grubuna, Dr. Önder Aybastier'e ve Gemlik Gümrük Müdürlüğüne teşekkür ederim. Son olarak doktora süresinde manevi desteğini ve anlayışını esirgemeyen sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Ceyda İÇSEL

17/10/2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Barbitürik Asit ve Türevleri	2
2.2. Barbitürik Asit ve 5,5-Dietilbarbitürik Asidin Özellikleri	4
2.3. Ligant Olarak 5,5-Dietilbarbitüat	6
2.4. 5,5-Dietilbarbitüat–Metal Kompleksleri.....	7
2.5. Metal Komplekslerinin DNA/protein ile Etkileşimleri	10
2.5.1. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşimleri	10
2.5.2. Kovalent Bağlanma.....	11
2.5.3. Kovalent Olmayan Bağlanma Türleri	14
2.5.4. Metal Komplekslerinin Protein ile Etkileşimleri	19
2.6. Palladyum(II) ve Platin(II)–5,5-Dietilbarbitüat Kompleksleri	21
2.7. Tez Çalışmasının Amacı	25
3. MATERYAL ve YÖNTEM	27
3.1. Materyaller	27
3.2. Spektroskopik Yöntemler	27
3.3. Komplekslerin Sentezi	29
3.3.1. Piridin-bazlı ligantlar içeren kloro komplekslerin sentezi	29
3.3.2. Palladyum(II) ve platin(II)–5,5-dietilbarbitüat komplekslerinin sentezi.....	30
3.4. Komplekslerin Kararlılıkları	33
3.5. DNA ve BSA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	34
3.6. DNA Bağlanma Çalışmaları	34
3.7. Protein (BSA) Bağlanma Çalışmaları	35
3.8. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri	36
3.9. Moleküler Doking Çalışmaları	36
3.10. Hüresel Alım Çalışmaları	37
3.11. Sitotoksisite Çalışmaları.....	38
3.12. Antioksidan Çalışmaları	39
3.12.1. DPPH söndürme aktivitesi	39
3.12.2. ABTS söndürme aktivitesi	40
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	42
4.1. Sentez	42

4.2. Spektroskopik Karakterizasyon	44
4.2.1. ESI-MS Çalışmaları	44
4.2.2. Infrared (IR) Çalışmaları	49
4.2.3. NMR Çalışmaları	54
4.2.4. Tek Kristal X-Işını Kırınımı Çalışmaları	64
4.3. Komplekslerin Kararlılıkları	85
4.4. DNA Bağlanma Çalışmaları	86
4.4.1. UV-vis Soğurma Çalışmaları	86
4.4.2. Etidyum Bromür ve Hoechst 33258 ile Yer Değiştirme Çalışmaları	91
4.4.3. Viskozite Çalışmaları	99
4.4.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları	101
4.4.5. Jel Elektroforez Çalışmaları	103
4.5. Protein Bağlanma Çalışmaları	106
4.5.1. UV-vis Soğurma Çalışmaları	106
4.5.2. Floresans söndürme çalışmaları	108
4.6. Moleküler Doking Çalışmaları	116
4.6.1. DNA Doking Çalışmaları	116
4.6.1. HSA Doking Çalışmaları	119
4.7. Antioksidan Çalışmaları	123
4.8. Hücresel Alım Çalışmaları	125
4.9. Sitotoksosite Çalışmaları	128
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	130
KAYNAKLAR	133
ÖZGEÇMİŞ	152

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simge	Açıklama
t	Akış Süresi
Å	Angstrom
λ	Dalga Boyu
ν	Dalga Sayısı
T_m	DNA'nın Erime Sıcaklığı
d	Dublet
ΔH	Entalpi Değişimi
ΔS	Entropi Değişimi
J	Eşleşme Sabiti
F	Floresans Şiddeti
ΔG	Gibbs Serbest Enerji Değişimi
R	İdeal Gaz Sabiti
δ	Kimyasal Kayma
q	Kuartet
Λ^0	Molar İletkenlik
ε	Molar Sönüm Katsayısı
Pd	Palladyum
Pt	Platin
A	Soğurma
t	Triplet
η	Viskozite
% T	Yüzde Geçirgenlik

Kısaltmalar

Açıklama

Form II	Açılmış Dairesel Form
A	Adenin
MeCN	Asetonitril
ABTS	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzo tiyazol-6-sülfonikası)
Barb	5,5-Dietilbarbitürat
K_b	Bağlanma Sabiti
n	Bağlanma Yeri Sayısı
<i>BamHI</i>	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> 'den oluşan inhibisyon enzimi
BS-DNA	Balık Sperm DNA
Bpy	2,2'-Bipiridin
Bpma	Bis(2-piridilmetil)amin
BHT	Bütillenmiş Hidroksitoluen
Sisplatin	<i>Cis</i> -diamindikloroplatin(II)
C	Sitozin
Da	Dalton
CT-DNA	Dana Timüsü DNA
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DMF	Dimetilformamit
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromür
DMSO	Dimetilsülfoksit
Dpya	2,2'-Dipiridilamin
ESI-MS	Elektrosprey İyonlaştırıcı Kütle Spektrometresi
E.N	Erime Noktası
EtOH	Etanol
EB	Etidyum Bromür
<i>HindIII</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> 'den oluşan inhibisyon enzimi
Phe	Fenilalanin
2-Hppy	2-Fenilpiridin
K	Floresans Bağlanma Sabiti
PBS	Fosfat Tamponlu Salin Çözeltisi
K_{app}	Görünür DNA Bağlanma Sabiti
G	Guanin
ICP-MS	İndüktif Olarak Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi
HSA	İnsan Serum Albümin
HT-29	Kolon Kanseri Hücresi
r	[Kompleks]/[DNA]
IR	Kızılötesi
Form III	Lineer Form
MCF-7	Meme Kanseri Hücresi
MeOH	Metanol
MCF10A	Normal Meme Epitel Hücresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PNT-1A	Prostat Epitel Hücre
DU-145	Prostat Kanseri Hücresi
SA	Serum Albümin

BSA	Sığır Serum Albümin
C	Sitozin
Na(barb)	Sodyum Barbitürat
Salin	(%0,9 Sodyum Klorür)
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
RNA	Ribonükleik Asit
K_{sv}	Stern-Volmer Sabiti
Form I	Süpersarmal Form
Terpy	2,2',6',2''-Terpiridin
T	Timin
TBE	Trisborat Tamponu
Tyr	Tirozin
Trp	Triptofan
Tris-HCl	Tris(hidroksimetil)aminometan Hidroklorür
DFT	Yoğunluk Fonksion Teorisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Barbitürik asit (a), 5,5-dietilbarbitürik asit (b) ve sodyum 5,5-dietilbarbitüratın (c) molekül yapıları	2
Şekil 2.2. Tedavi amaçlı kullanılan diğer bazı barbitüratlar	3
Şekil 2.3. Barbitürik asit ve 5,5-dietilbarbitürik asidin suda iyonlaşması sonucu oluşan rezonans yapıları	5
Şekil 2.4. Barbitürik asitlerden tuzlarının oluşumu	5
Şekil 2.5. 5,5-Dietilbarbitüratın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri	6
Şekil 2.6. [Re(PPh ₃)(CO) ₄ (barb)] kompleksinin yapısı	8
Şekil 2.7. [Ni(barb-O) ₂ (hepy) ₂]·2H ₂ O kompleksinin yapısı	8
Şekil 2.8. [(η ⁵ -C ₅ Me ₅)IrCl(Hdebarb)] kompleksinin yapısı.....	9
Şekil 2.9. [{Re(CO) ₅] ₂ (barb)] kompleksinin yapısı	9
Şekil 2.10. [Ag ₂ (barb)(pipet)] _n kompleksinin yapısı	10
Şekil 2.11. [Cu(barb)(apen)](barb)·2H ₂ O kompleksinin yapısı	10
Şekil 2.12. Sisplatinin etki mekanizması (i) hücre alımı, (ii) aktif hale gelmesi, hidrasyonu (iii) DNA'ya bağlanma ve (iv) hücre ölümü	12
Şekil 2.13. Sisplatinin DNA'ya bağlanması sonucu oluşan 1,2-çapraz bağlanma ürünü ve olası oluşabilecek diğer ürünler	12
Şekil 2.14. Kemoterapide kullanılan diğer platin(II) kompleksleri	13
Şekil 2.15. Metal komplekslerin DNA'ya kovalent olmayan bağlanma şekilleri	14
Şekil 2.16. DNA yapısındaki küçük ve büyük oluklar	15
Şekil 2.17. Hoechst 33258 molekülünün açık yapısı (a), DNA'nın küçük oluklarına girmesi (b)	16
Şekil 2.18. DNA'nın büyük oluklarına giren metil yeşilinin molekül yapısı	16
Şekil 2.19. EB'nin molekül yapısı (a) ve DNA ile interkalasyonu (b)	17
Şekil 2.20. [Pt(phen)(en)] ²⁺ kompleksinin molekül yapısı ve DNA içerisine interkalasyonu	18
Şekil 2.21. [Pt(ACRAMTU-S)](en)Cl(NO ₃) ₂ kompleksinin molekül yapısı ve DNA içerisine hem interkale olması hem kovalent bağlanması	18
Şekil 2.22. Proteinin dört farklı yapısı	19
Şekil 2.23. BSA yapısındaki başlıca bölgeler ve potansiyel bağlanma yerleri	20
Şekil 2.24. Karışık ligantlı platin(II)-5,5-dietilbarbitürat komplekslerinin yapısı ...	22
Şekil 2.25. <i>cis</i> -[PtCl(barb)(PPh ₃) ₂]·CH ₂ Cl ₂ kompleksinin kristal yapısı	22
Şekil 2.26. (Et ₄ N) ₆ [{Co{(PdCl)(Pd)L} ₂ (μ-bar)} ₂] kompleksin kristal yapısı	23
Şekil 2.27. [(Pd ₃ L) ₈ {μ-(bar)} ₁₂] ¹⁶⁻ şematik yapısı (a) ve kristal yapısı (b)	23
Şekil 2.28. [(Pd ₃ L) ₈ {μ-(barb)} ₁₂] ¹⁶⁻ oktahedral kafes yapısı (a) (Et ₄ N) ₆ [{Pd ₃ (Br ₃ L) ₆ (μ-barb) ₉] bileşiğinin kristal yapısı (b)	24
Şekil 2.29. {Pd ₃ (Br ₃ L)} ⁺ üçgen kafes yapısı (a) (Et ₃ NH) ₄ (Et ₄ N) ₄ [{Pd ₃ (Br ₃ L) ₄ (μ-barb) ₄ (Hbarb) ₄] bileşiğinin kristal yapısı (b)	25
Şekil 2.30. DPPH ile antioksidanların reaksiyon mekanizması AH = antioksidan radikal söndürücü, A = antioksidan radikal	40

Şekil 2.31. ABTS ^{•+} radikalın oluşumu	41
Şekil 4.1. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu.....	45
Şekil 4.2. [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu ...	46
Şekil 4.3. [Pd(barb) ₂ (bpy)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	46
Şekil 4.4. [Pt(barb) ₂ (bpy)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	46
Şekil 4.5. [Pd(barb) ₂ (dpya)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	47
Şekil 4.6. [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu ..	47
Şekil 4.7. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu.....	47
Şekil 4.8. [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu	48
Şekil 4.9. [Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu ..	48
Şekil 4.10. [Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu .	48
Şekil 4.11. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] kompleksinin IR spektrumu	51
Şekil 4.12. [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	51
Şekil 4.13. [Pt(barb) ₂ (bpy)] kompleksinin IR spektrumu	51
Şekil 4.14. [Pt(barb) ₂ (bpy)] kompleksinin IR spektrumu	52
Şekil 4.15. [Pd(barb) ₂ (dpya)] kompleksinin IR spektrumu	52
Şekil 4.16. [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	52
Şekil 4.17. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O kompleksinin IR spektrumu.....	53
Şekil 4.18. [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	53
Şekil 4.19. [Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	53
Şekil 4.20. [Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O kompleksinin IR spektrumu	54
Şekil 4.21. 2-Hppy ve bpy komplekslerinde yer alan atomların numaralandırılması	54
Şekil 4.22. Dpya, bpma ve terpy komplekslerinde yer alan atomların numaralandırılması	55
Şekil 4.23. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] (a) ve [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O (b) komplekslerinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	58
Şekil 4.24. [M(barb) ₂ (bpy)] komplekslerinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	59
Şekil 4.25. [Pd(barb) ₂ (dpya)] (a) ve [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O (b) komplekslerinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	60
Şekil 4.26. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O (a) ve [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O (b) komplekslerinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	61
Şekil 4.27. [M(barb)(terpy)]NO ₃ ·H ₂ O komplekslerinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları	62
Şekil 4.28. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] kompleksinin molekül yapısı	64
Şekil 4.29. [Pd(barb) ₂ (bpy)] (a), [Pt(barb) ₂ (bpy)] (b) komplekslerinin molekül yapıları	67
Şekil 4.30. [Pd(barb) ₂ (dpya)] kompleksinin molekül yapısı	70
Şekil 4.31. [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O kompleksinin molekül yapısı	71
Şekil 4.32. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O (a) ve [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O (b) komplekslerinin molekül yapıları	74
Şekil 4.33. [Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O (a) ve [Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O (b) komplekslerinin molekül yapıları	78

Şekil 4.34. Komplekslerin yapısındaki $[Pd(barb)_4]^{2-}$ molekül yapısı	80
Şekil 4.35. $[PdNa_2(\mu-barb)_4(DMSO)_2] \cdot 2H_2O \cdot DMSO$ kompleksinin molekül yapısı (a) ve c eksenini boyunca hidrojen bağları ile zincir oluşumu (b)	81
Şekil 4.36. $\{[PdNa_2(\mu-barb)_4(H_2O)] \cdot 3H_2O\}_n$ kompleksinin asimetrik birimi (a) ve molekülün a eksenini boyunca iki boyutlu görünümü (b)	83
Şekil 4.37. Komplekslerin MeOH ve salin çözeltisindeki kararlılıkları	86
Şekil 4.38. Hppy ve bpy komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları	87
Şekil 4.39. Dpya, bpma ve terpy komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları	88
Şekil 4.40. Artan kompleks derişimlerinde (12,5–100 μM) Tris-HCl içerisinde EB-DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[EB] = 5 \mu M$, $[DNA] = 50 \mu M$).....	92
Şekil 4.41. Artan kompleks derişimlerinde (12,5–100 μM) Tris-HCl içerisinde EB-DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[EB] = 5 \mu M$, $[DNA] = 50 \mu M$)	93
Şekil 4.42. Artan kompleks derişimlerinde (2,5–25 μM) Tris-HCl içerisinde Hoechst 33258-DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[Hoechst 33258] = 5 \mu M$, $[DNA] = 50 \mu M$)	94
Şekil 4.43. Artan kompleks miktarlarında ($r = 0,1-1,0$) DNA çözeltilerinin bağıl viskoziteleri	100
Şekil 4.44. Tris-HCl tampon içerisinde DNA (100 μM) ve kompleks (50 μM)–DNA çözeltilerinin ısı denatürasyon eğrileri.....	101
Şekil 4.45. Komplekslerin süpersarmal pBR322 ve pUC19 plazmit DNA (200 ng, 10 μM) yapısında meydana getirdiği değişikliklerin jel elektroforez görüntüsü.....	103
Şekil 4.46. <i>Bam</i> HI ve <i>Hind</i> III restriksiyon enzimleriyle kesilmiş plazmit DNA'nın kompleksler ile etkileşimi sonucu oluşan jel elektroforez görüntüsü	105
Şekil 4.47. Tris-HCl (pH 7,4) tampon içerisinde BSA (10 μM) ve kompleks (5 μM) çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumları	107
Şekil 4.48. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM ; $\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$) çözeltilerinin emisyon spektrumları ve floresans verileri sonucu elde edilen Stern-Volmer doğruları	109
Şekil 4.49. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM ; $\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$) çözeltilerinin emisyon spektrumları ve floresans verileri sonucu elde edilen Stern-Volmer doğruları	110
Şekil 4.50. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM) çözeltilerinin $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ 'de senkronize spektrumları	114
Şekil 4.51. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM) çözeltilerinin $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ 'de senkronize spektrumları	115
Şekil 4.52. Autodock/Vina programı kullanılarak komplekslerin DNA ile etkileşimlerini gösteren bilgisayar kullanımlı doking modelleri	118
Şekil 4.53. Hppy, bpy ve dpya içeren komplekslerin HSA moleküler doking modelleri	120
Şekil 4.54. Bpma ve terpy içeren komplekslerin HSA moleküler doking	

modelleri	121
Şekil 4.55. İnsan hücre yapısı	125
Şekil 4.56. Komplekslerin (50 μ M) 37 °C'de 1 saat DU-145 hücreleri ile inkübasyonu sonucu hücresel alımı ve hücre içi dağılımı	126
Şekil 4.57. Komplekslerin (10 μ M) 37 °C'de 2 saat HT-29 hücreleri ile inkübasyonu sonucu hücresel alımı ve hücre içi dağılımı	127



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Barbitürik asit, barbital ve sodyum barbitalin fiziksel özellikleri.....	5
Çizelge 3.1. Sentezlerde kullanılan piridin-bazlı ligantlar.....	31
Çizelge 4.1. Piridin bazlı ligantlar içeren Pd(II) ve Pt(II)-barb komplekslerinin verimi, elementel analiz ^a , erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri.....	43
Çizelge 4.2. Palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri (<i>m/z</i>) ve <i>m/z</i> 'ye karşılık gelen tahmini yapıları.....	44
Çizelge 4.3. Piridin bazlı ligantlar içeren palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin önemli IR titreşimleri (cm^{-1}) ^a	50
Çizelge 4.4. Piridin bazlı ligantlar içeren palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektral verileri.....	55
Çizelge 4.5. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] kompleksine ait kristalografik verileri.....	65
Çizelge 4.6. [Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	66
Çizelge 4.7. [M(barb) ₂ (bpy)] komplekslerinin kristalografik verileri.....	67
Çizelge 4.8. [M(barb) ₂ (bpy)] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	69
Çizelge 4.9. [Pd(barb) ₂ (dpya)] ve [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O komplekslerinin kristalografik verileri.....	70
Çizelge 4.10. [Pd(barb) ₂ (dpya)] ve [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	73
Çizelge 4.11. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O ve [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O komplekslerinin kristalografik verileri.....	74
Çizelge 4.12. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O ve [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları....	76
Çizelge 4.13. [M(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O komplekslerinin kristalografik verileri.	77
Çizelge 4.14. [M(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	79
Çizelge 4.15. [PdNa ₂ (μ -barb) ₄ (DMSO) ₂]·2H ₂ O·DMSO ve {[PdNa ₂ (μ -barb) ₄ (H ₂ O)]·3H ₂ O} _n komplekslerinin kristalografik verileri.....	80
Çizelge 4.16. [PdNa ₂ (μ -barb) ₄ (DMSO) ₂]·2H ₂ O·DMSO kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	82
Çizelge 4.17. {[PdNa ₂ (μ -barb) ₄ (H ₂ O)]·3H ₂ O} _n kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları.....	84
Çizelge 4.18. Komplekslerin DNA ile bağlanma sabitleri (<i>K_b</i>) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hiperkromiklik.....	90
Çizelge 4.19. Komplekslerin DNA ile bağlanma (<i>K_{app}</i>), söndürme sabitleri (<i>K_{sv}</i>)...	95
Çizelge 4.20. Komplekslerin farklı sıcaklıklarda DNA ile etkileşimleri sonucu hesaplanan termodinamik parametreler.....	98
Çizelge 4.21. Kompleks-DNA çözeltilerinin erime sıcaklıkları (<i>T_m</i>) ve ΔT_m değerleri.....	102
Çizelge 4.22. Komplekslerin BSA ile etkileşimi sonucu elde edilen emisyon titrasyon verileri.....	111

Çizelge 4.23. Komplekslerin farklı sıcaklıklarda BSA ile etkileşimleri sonucu hesaplanan termodinamik parametreler.....	112
Çizelge 4.24. Kompleks–DNA doking yapılarının moleküllerarası etkileşimleri ve bağlanma serbest enerjileri (ΔG).....	117
Çizelge 4.25. Kompleks–HSA doking yapılarının moleküllerarası etkileşimleri ve bağlanma serbest enerjileri (ΔG).....	122
Çizelge 4.26. Komplekslerin DPPH [•] ve ABTS ^{•+} radikallerini söndürme aktiviteleri.....	124
Çizelge 4.27. Komplekslerin <i>in vitro</i> ortamda hücre soyları üzerine MTT testiyle belirlenen 48 saatlik sitotoksik aktiviteleri.....	129



1. GİRİŞ

Farmakolojik aktivite gösteren barbitürat türevlerinden biri olan 5,5-dietilbarbitürat, sakinleştirici ve uyku verici ilaç olarak “Barbital, Veronal veya Diemal” ticari adlarıyla piyasada bulunmaktadır. 5,5-Dietilbarbitüratın urasil, timin, sitozin gibi nükleobazlarla yapısal benzerlik göstermesi ve farklı metal iyonlarıyla koordinasyona girme yeteneğine sahip olması ilaç-metal etkileşimleri konusundaki çalışmaların önemini artırmıştır. Ayrıca 5,5-dietilbarbitüratın (H_2barb) sulu çözeltide mono ($Hbarb^-$) veya dianyon ($barb^{2-}$) halinde bulunması, koordinasyon kimyasında çok fonksiyonlu bir ligant olarak yer almasına neden olmaktadır.

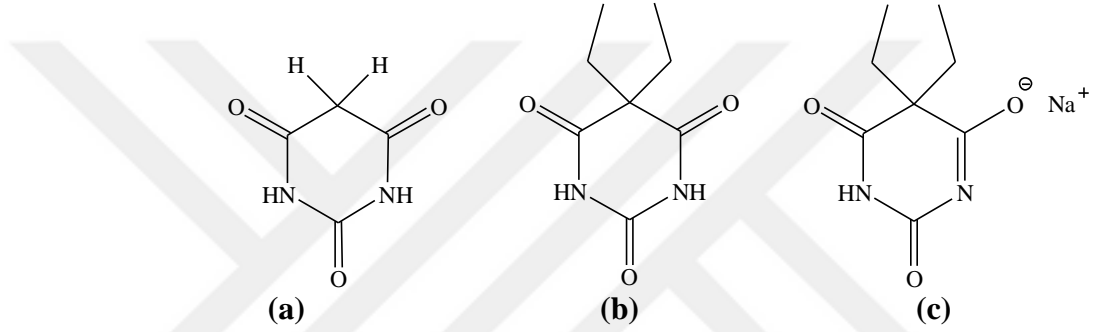
Sisplatin, karboplatin ve okzaliplatin komplekslerinin antikanser ilaç olarak klinikte kullanılması, bu alanda yeni komplekslerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve özelliklerinin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmaların hızlanmasına neden olmuştur. Ayrıca, palladyum(II) ve platin(II) bileşiklerinin koordinasyon kimyası arasındaki önemli benzerlik, son 10 yıldır palladyum(II) komplekslerinin antikanser özellikleri üzerine yapılan araştırmaların önemini artırmıştır (Amundsen ve Stern 1986, Newkome 1986, Rosenberg ve Gill 1986, Garoufis ve ark. 2005, Caires 2007, Garoufis ve ark. 2009). Nükleik asitler, hücre bölünmesi (DNA replikasyonu) ve protein sentezi (transkripsiyon ve translasyon) gibi hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle DNA, antikanser ilaçların hücre içindeki ana hedefi iken proteinler ise antikanser ilaçların keşfi için önemli hedeflerdir. Antikanser ilaçlar, DNA ile seçici olarak etkileşebilir. Özellikle son yıllarda büyük gelişme gösteren DNA/protein bağlanma çalışmaları, komplekslerin antikanser etki mekanizmasını anlamaya yöneliktir.

5,5-Dietilbarbitüratın çok sayıda farklı metal iyonlarıyla vermiş olduğu kompleksler literatürde rapor edilmiştir. Bununla birlikte palladyum(II) ve platin(II)-5,5-dietilbarbitürat ($barb$) komplekslerine ait örnekler oldukça azdır ve bu grup komplekslerin DNA/protein bağlanma özellikleri ve antikanser aktiviteleri hiç çalışılmamıştır. Bu doğrultuda bu tezde 2-fenilpiridin ($Hppy$), 2,2'-bipiridin (bpy), 2,2'-dipiridilamin ($dpya$), bis(2-piridilmetil)amin ($bpma$) ve 2,2',6',2''-terpiridin ($terpy$) ligantları içeren yeni palladyum(II) ve platin(II)- $barb$ komplekslerinin sentezi, yapısal karakterizasyonu, DNA/protein bağlanma ve biyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Barbitürik Asit ve Türevleri

Barbitürik asit (2,4,6-trioksopirimidin) türevleri, barbitüratlar olarak bilinir. Her ne kadar tez çalışması 5,5-dietilbarbitürat kompleksleri üzerine olsa da adı geçen ligant barbitürik asit türevi olduğu için barbitürik asitle ilgili bilgi vermenin uygun olacağı düşünülmüştür. Hidroksipirimidin yapısında olan barbitürik asit (Şekil 2.1a) ilk kez 1864 yılında, Alman kimyacı Adolf von Baeyer tarafından üre ile malonik asidin tepkimesi sonucu sentezlenmişse de, sentezi ilk kez 1879 yılında Fransız kimyacı Edouard Grimaux tarafında yayınlanmıştır (Bernstein 1995).



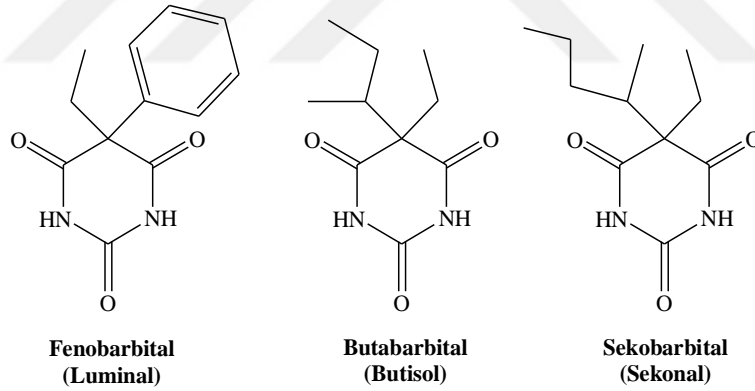
Şekil 2.1. Barbitürik asit (a), 5,5-dietilbarbitürik asit (b) ve sodyum 5,5-dietilbarbitüratın (c) molekül yapıları

Barbitürik asidin sentezlenmesinden yaklaşık 40 yıl sonra, 5,5-dietilbarbitürik asit [H₂barb; IUPAC adı: 5,5-dietilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion] (Şekil 2.1b) 1902 yılında Baeyer'in öğrencilerinden Emil Fischer ve Joseph von Mering tarafından sentezlenmiş ve araştırmalar için kullanılmaya başlanmıştır. Kısa bir süre sonra da uyutucu etkisi keşfedildi. Böylece 5,5-dietilbarbitürik asit, tıbbi amaçlı kullanılan ilk barbitürik asit türevi olarak literatürde yer almıştır. von Mering sentezlemiş oldukları bu yeni maddeye, dünyadaki en huzurlu yer olarak kabul ettiği İtalya şehri olan Veronal'dan esinlenerek "Veronal" ismini vermiştir. 1904'de Barbital, Veronal veya Diemal adıyla piyasaya sürüldü. Bu ürünler genellikle sodyum tuzu şeklinde, Na(barb) (Şekil 2.1c), ticari olarak satılmaktadır.

Pirimidin halkası içeren bileşikler, nükleik asitler, vitaminler, koenzimler ve antibiyotikler gibi birçok biyolojik sistemde önemli rol oynamaktadır (Hueso-Urena ve ark. 2003, Refat ve ark. 2008). Son yıllarda pirimidin halkası içeren metal komplekslerinin antimalaryal, antibakteriyel, antitümör ve antiviral gibi birçok biyolojik

aktiviteye sahip olmaları bu tür bileşiklerin sentezine yönelik yapılan çalışmalar büyük ölçüde önem taşımaktadır (Campbell 1975, Raper 1985, Ferrari ve ark. 1994, Rodriguez-Argüelles ve ark. 1995, Casas ve ark. 1996, 2006, Koch ve ark. 2006). Ayrıca 5,5-dietilbarbitüratın urasil, timin ve sitozin gibi pirimidin halkası taşıyan nükleobazlarla yapısal benzerlik göstermesi bu ligant ile yapılan çalışmaların önemi arttırmaktadır.

Barbitürik asit ve türevleri farmakolojide önemli bir yer tutmaktadır. İlaç sınıflarından biri olan barbitüratlar, çeşitli koşullar altında hipnotik, sedatif, antikonvülzan ve anestetik gibi çeşitli uygulama amaçlarında kullanım alanına sahiptir (Delgado ve ark. 1991, Ashnagar ve ark. 2007). Barbitürik asidin veya tuzlarının farmakolojik olarak aktif olmamasına karşın 5 nolu atom olan karbonun disüstitüe alkil veya aril grupları içeren türevlerinin anestetik, hipnotik ve sedatif (sakinleştirici, uyutucu) etkiler gösterdiği keşfedilmiştir (Doran 1959, Soine 2008). 5,5-Dietilbarbitürik asit, literatürdeki barbitürik asit türevleri içerisinde hipnotik amaçlı kullanılan ilk barbitürat türevlerinden biridir. Piyasada sedatif ve hipnotik ilaçlar adı altında yaklaşık 50 farklı barbitürat türevi bulunmakla birlikte, barbitüratların aşırı kullanımı ölüme yol açabildiği için tehlikeli olduğu bilinmektedir (Solomons 1992).



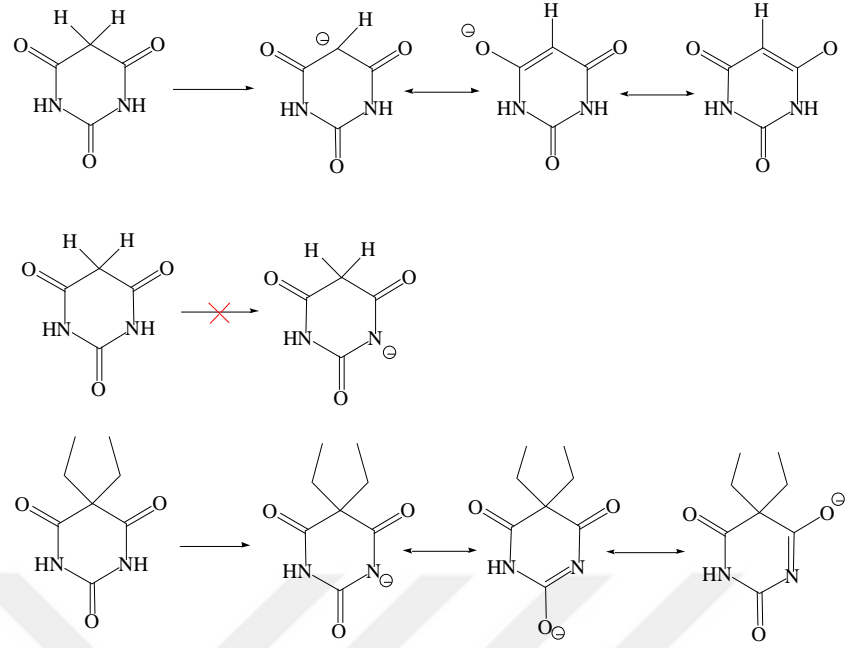
Şekil 2.2. Tedavi amaçlı kullanılan diğer bazı barbitüratlar

1900'lü yılların başından günümüze kadar tıbbi açıdan aktif 2500'den fazla barbitürik asit türevi sentezlenmiştir (Morvay ve ark. 1969). Piyasada bulunan türevleri çeşitli etki sürelerine göre sınıflandırılmaktadır. Beyindeki sinir sinyallerini inhibe ederek merkezi sinir sistemini etkileyen barbitüratlar, kullandıkları ilaçlarda etki süreleri olarak uzun, orta, kısa ve çok kısa süreli olmak üzere dört farklı etkide bulunmaktadır (DeRuiter 2004). Şekil 2.2'de tedavi amaçlı kullanılan bazı barbitüratlara örnekler verilmektedir.

Barbitüratların tıpta oldukça geniş kullanım alanına sahip olmaları ve bir veya iki NH protonunu kaybederek N üzerinden ve karbonil oksijenleri üzerinden geçiş metallere farklı koordine olabilme yetenekleri nedeniyle metal kompleksleri oluşturması koordinasyon kimyası açısından ilgi çekici olmuştur (Mahmudov ve ark. 2014).

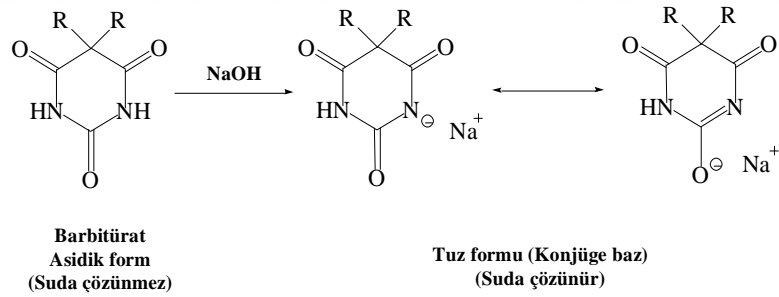
2.2. Barbitürik Asit ve 5,5-Dietilbarbitürik Asidin Özellikleri

Barbitüratlar, hidrofilik (2,4,6-pirimidintrion halkası) ve lipofilik (5,5'-süstitüentler) fonksiyonel gruplar içerir. Barbitüratların genel olarak hidrofilik (polar) ve lipofilik (polar olmayan) özellikleri; pirimidintrion halkasının hidrofilitesi, asidik protonların pK_a ve N-süstitüentlerin sayısına ve 5 pozisyonunda bulunan iki süstitüentin yapısına ve büyüklüğüne bağlıdır. En az bir tane N-H hidrojen atomu içeren barbitüratlar asidiktir. Barbitürat türevlerinin asitliği, NH hidrojenini kaybetme yeteneğine ve oluşan anyonik yapının rezonans delokalizasyonu ile konjüge bazın kararlılığı ile sonuçlanmaktadır. Barbitürik asidin sudaki pK_a değeri 4,12'dir. Asidik özellik NH hidrojenin aksine C5 hidrojenlerinden birinin iyonlaşmasıyla ortaya çıkar. C5'in alkilasyonu ile asitlik önemli derecede azalır çünkü alkil grupları elektron verici gruplar olması NH hidrojenlerinin daha az asidik olmasına neden olur ve böylece 5,5-dietilbarbitürik asidin pK_a değeri 7,86'dır (Doornbos ve de Zeeuw 1969, DeRuiter 2004). Bir başka literatür çalışmasında da 5,5-disüstitüe barbitürik asitlerin pK_a değerlerinin 7,1 ile 8,1 arasında değiştiği rapor edilmiş olup, bu türlerin barbitürik asit ile karşılaştırıldığında oldukça zayıf asit oldukları görülmektedir (Wiliams 2002). 5,5-Dietilbarbitürik asidin ikinci asitlik sabiti 11,7 ile 12,7 aralığında olup dianyon olarak davranabilir (Butler 1955). Barbitürik asit ve 5,5-dietilbarbitürik asidin sudaki iyonlaşması sonucu oluşan türlerin rezonans yapıları Şekil 2.3'de gösterilmektedir. Bu yapıların kısmi aromatikliği özellikle $\pi \cdots \pi$ ve $\text{CH} \cdots \pi$ gibi moleküller arası etkileşimlerde önem kazanmaktadır.



Şekil 2.3. Barbitürik asit ve 5,5-dietilbarbitürik asidin suda iyonlaşması sonucu oluşan rezonans yapıları

Barbitürik asitler uygun baz ile etkileştirildiğinde suda oldukça iyi çözünen tuzlara dönüşmektedir (Şekil 2.4). Barbitürik asitlerin suda çözünürlüğü fazla olmamasına karşın tuzlarının oldukça yüksek çözündüğü Çizelge 2.1’deki verilerden açıkça görülmektedir.



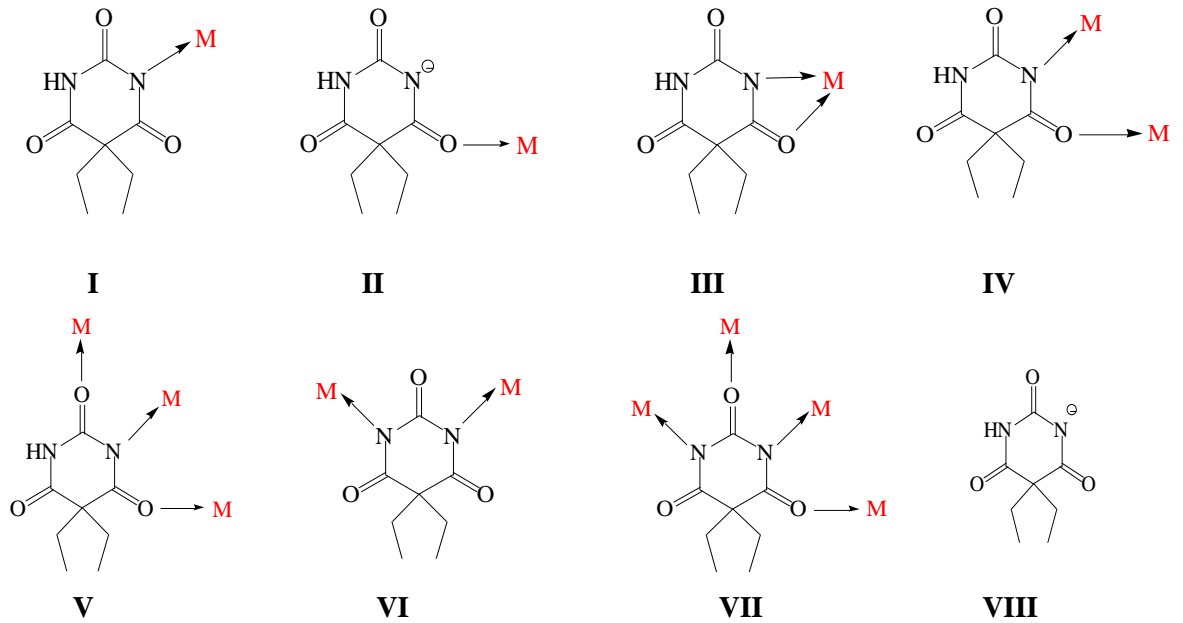
Şekil 2.4. Barbitürik asitlerden tuzlarının oluşumu

Çizelge 2.1. Barbitürik asit, barbital ve sodyum barbitalin fiziksel özellikleri

	Barbitürik asit	5,5-Dietilbarbitürik asit	Na(barb)
	$C_4H_4N_2O_3$	$C_8H_{12}N_2O_3$	$C_8H_{11}N_2O_3Na$
Molekül Ağırlığı	128,09 $gmol^{-1}$	184,19 $gmol^{-1}$	206,18 $gmol^{-1}$
Erime Noktası	250–252 °C	188–192 °C	395 °C
Suda Çözünürlüğü	11,45 g/L (25 °C)	7,69 g/L (20 °C)	200 g/L (20 °C)

2.3. Ligant Olarak 5,5-Dietilbarbitürat

Barbitürik asitle karşılaştırıldığında 5,5-dietilbarbitürik asit-metal kompleksleri literatürde daha yaygındır. Bunun en önemli nedenlerinden biri NH hidrojenlerinden birinin uzaklaşmasıyla oluşan anyonlardaki (barb) N atomları üzerindeki negatif yük nedeniyle önemli bir elektron verici gruba dönüşmesidir. Diğer bir neden ise C5 karbonuna bağlı iki etil grubunun halkadaki karbonil gibi verici grupları daha aktif hale dönüştürmesidir. Barb anyonundaki negatif yüklü N atomu ve üç karbonile ait O atomları onu koordinasyon kimyasında çok fonksiyonlu bir ligant yapar ve pek çok metalle kolay bir şekilde koordinasyona girme yeteneğini kazandırır. Bu anyonların yaygın koordinasyon şekilleri Şekil 2.5’de gösterilmiştir. En yaygın gözlenen koordinasyon şekli negatif yüklü azot atomu üzerinden koordinasyonu olup (Şekil 2.5.-I) sadece karbonil oksijenini de kullanarak tek dişli ligant olarak davranabilir (Şekil 2.5.-II). Diğer bir bağlanma şekli N ve karbonil oksijeni üzerinden metale çift dişli koordinasyonudur (Şekil 2.5-III). Şekil 2.5-IV-VII’deki görüldüğü gibi, iki veya daha fazla metal iyonları arasında köprü koordinasyonu meydana getirebilir. Barb²⁻ dianyonu metal iyonları arasında köprü ligant olarak davranır (Şekil 2.5-VI-VII). Ayrıca metale koordine olmayıp tamamlayıcı iyon olarak koordinasyon küresinin dışında yer alabilir (2.5-VIII).



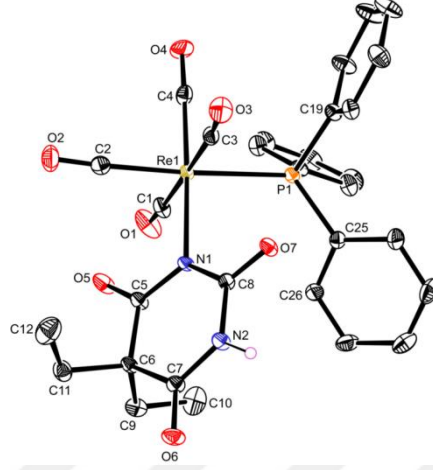
Şekil 2.5. 5,5-Dietilbarbitüratın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri

2.4. 5,5-Dietilbarbitürat–Metal Kompleksleri

İlk metal barb kompleksi, 1931 yılında Zwicker tarafından sentezlendi (Zwicker 1931). Zwicker, piridinli ortamda bakır(II)sülfat çözeltisi ile barb'ın reaksiyonu sonucu $[Cu(barb)_2(py)_2]$ şeklinde koyu mavi renkli katı bir kompleks oluşması ile barbitürat türevlerinin de kalitatif ve kantitatif olarak yapılarının aydınlatılabileceğini rapor etmiştir. Bu çalışmadan sonra ilk olarak 1956 yılında Levi ve Hubley ise klinik olarak önemli 12 farklı barbitüratın bakır(II)–piridin kompleksini sentezleyerek, bu komplekslerin Infrared spektrumlarını inceledi (Levi ve Hubley 1956). Bu çalışmada metal komplekslerinde barbitüratların koordinasyon şekilleri, IR spektrumlarında fonksiyonel gruplara ait karakteristik absorpsiyon bantlarında meydana gelen kaymalardan yararlanılarak açıklandı. IR spektrumlarında elde edilen bilgiler ışığında barbitüratların bakır(II) iyonuna oksijen atomu üzerinden bağlandığı sonucuna varıldı. Daha sonraki yıllarda bu çalışmalara paralel olarak barbitüratların farklı metal kompleksleri sentezlenerek, molekül yapıları IR spektroskopisi ile karakterize edildi (Umberger ve ark. 1952, Percy ve ark. 1974). Ancak yapılan X-ışını kristal çalışmaları barbitüratların, metal komplekslerinde iki amin N'u ve üç karbonil O'i ile çok yönlü ligant olarak davrandığını gösterdi.

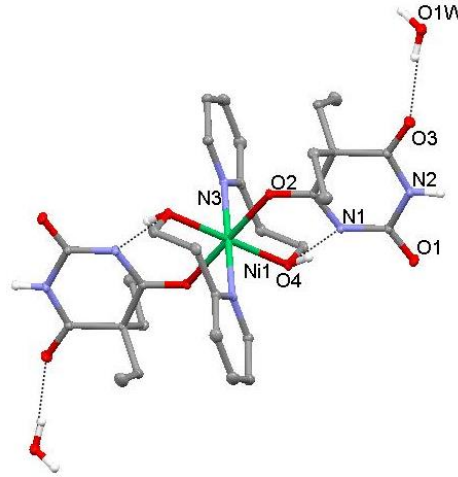
Barb ligandının vanadyum(V, VI) (Yang ve ark. 2003), krom(0) (Haque ve ark. 2009), demir(II) (Rudolf ve Zakrzewski 2000), kobalt(II) (Fan ve ark. 2008), nikel(II) (Yılmaz ve ark. 2011), bakır(II) (Caira ve ark. 1973, Fazakerley ve ark. 1974, Müller ve Möller 2005, Yılmaz ve ark. 2005, 2009, Aksoy ve ark. 2009), çinko(II) (Nassimbeni ve Rodgers 1974, Yılmaz ve ark. 2006, 2007), kadmiyum(II) (Yılmaz ve ark. 2005), renyum(I) (Haque ve ark. 2009), gümüş(I) (Liu ve Zhu 2004, Yılmaz ve ark. 2006, 2008, 2009, 2010, Soyer ve ark. 2010), rodyum(I), rodyum(III), iridyum(III) ve bakır(I) (Haque 2009), rutenyum(II) (Chin ve ark. 1997, Haque 2009) gibi metal iyonları ile kompleksleri literatürde rapor edilmiştir. Ayrıca son yıllarda bu ligandın alkali metaller (Ca^{2+} , Ba^{2+} ve Mg^{2+}) ile oluşturduğu metal kompleksleri de sentezlenerek ilk barb-bazlı alkali metal kompleksi olan, baryum(II)–barb kompleksinin yapısı tek kristal X-ışını kırınım çalışmaları sonucunda aydınlatıldı (İbrahim ve ark. 2012). Ayrıca 2014 yılında Mahmudov ve arkadaşları tarafından barbitürik asit ve türevlerinin koordinasyon, organometalik ve supramoleküler kimyada önemini anlatan bir derleme rapor edilmiştir (Mahmudov ve ark. 2014). Karışık ligantlı metal komplekslerinde barb ligantların farklı

koordinasyon şekillerini de gösteren yapılara ait bazı örnekler Şekil 2.6–2.11’de görülmektedir. Şekil 2.6’da barb ligandı yaygın koordinasyon şekli olan protonunu kaybetmiş N ucundan tek dişli olarak renyum(I) iyonuna koordine olmaktadır.



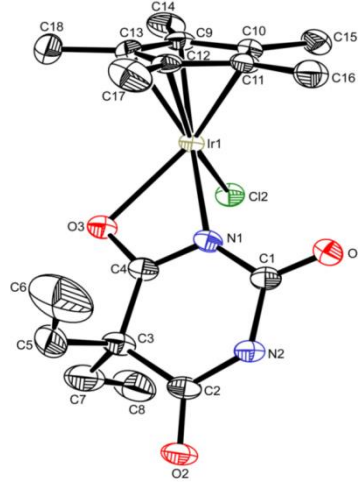
Şekil 2.6. $[\text{Re}(\text{PPh}_3)(\text{CO})_4(\text{barb})]$ kompleksinin yapısı (PPh_3 = trifenilfosfin) (Haque 2009)

Şekil 2.7’de ise barb ligandının karbonil O atomlarından sadece biri üzerinden koordinasyona katıldığı tek örnek olan nikel(II) kompleksinin yapısı görülmektedir.



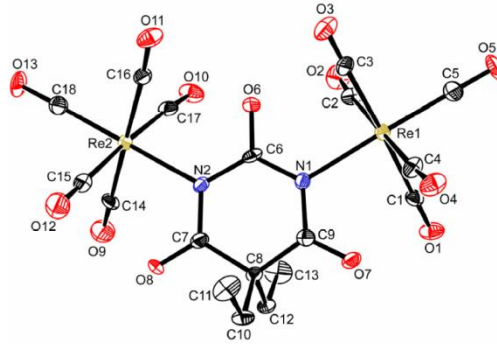
Şekil 2.7. $[\text{Ni}(\text{barb-O})_2(\text{hepy})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin yapısı (hepy = 2-(hidroksietil) piridin) (Yılmaz ve ark. 2011)

Şekil 2.8’de barb ligandı hem N hem de O atomları üzerinden çift dişli olarak iridyum(III) iyonuna koordine olmaktadır.



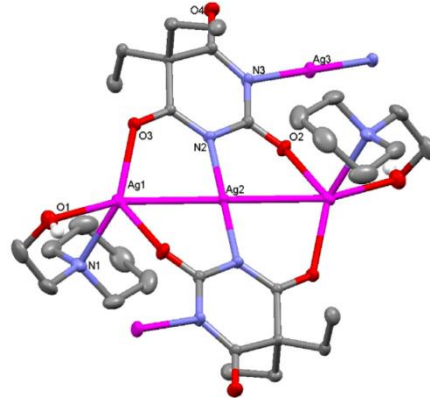
Şekil 2.8. $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{IrCl}(\text{Hdebarb})]$ kompleksinin yapısı ($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$ = pentametilsiklopentadienil) (Haque 2009)

5,5-dietilbarbitüratın köprü ligant olarak davrandığı komplekslerde her iki NH hidrojenini kaybederek dianyon (barb^{2-}) olarak davranır. Bu türden koordinasyona ait örnekler Şekil 2.9'da verilmektedir.

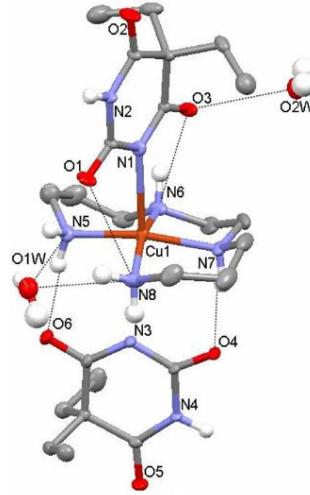


Şekil 2.9. $[\{\text{Re}(\text{CO})_5\}_2(\text{barb})]$ kompleksinin yapısı (Haque 2009)

Barb^{2-} dianyonunun dört dişli koordinasyonunun görüldüğü ilk örnek olan $[\text{Ag}_2(\text{barb})(\text{pipet})]_n$ kompleksi, çalışma grubumuz tarafından literatüre kazandırılmıştır (Şekil 2.10). Şekil 2.11'de görüldüğü gibi barb ligantı her zaman koordinasyon küresinin içerisinde yer almayarak tamamlayıcı iyon olarak da görev yapabilmektedir.



Şekil 2.10. $[Ag_2(barb)(pipet)]_n$ kompleksinin yapısı (pipet = N-piperidinetanol) (Yılmaz ve ark. 2010)



Şekil 2.11. $[Cu(barb)(apen)](barb) \cdot 2H_2O$ kompleksinin yapısı (pipet = N-piperidinetanol) (Yılmaz ve ark. 2009)

2.5. Metal Komplekslerinin DNA/protein ile Etkileşimleri

2.5.1. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşimleri

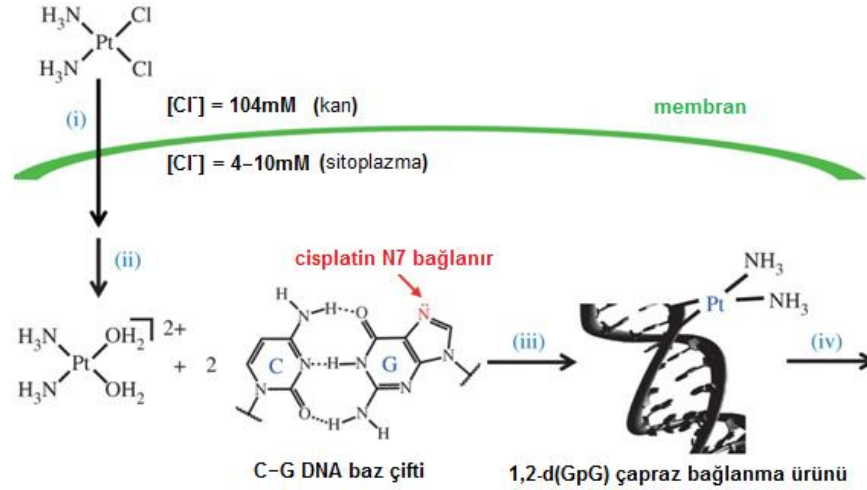
Antikanser ilaçların hücre içerisindeki ana hedefi genellikle DNA'dır. Sisplatin ve platin-bazlı ilaçların keşfi ile birlikte ilaç potansiyeli olan metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma ilgisi ve DNA ile etkileşim mekanizmasının belirlenmesi son yıllarda DNA bağlanma çalışmalarının popüler hale gelmesine neden olmuştur. Küçük moleküller DNA'ya bağlanarak hücre büyümesi veya bölünmesi, protein sentezinin engellenmesi, gen ekspresyonunda bozulma gibi birçok hayati süreçleri değiştirebilir veya inhibe edebilir (García-Giménez ve ark. 2013, Sirajuddin ve ark. 2013) Ligantların esnekliği veya labil oluşu, merkezde yer alan metal iyonunun katkısı özellikle geçiş metali ise

yükseltgenme basamağı, koordinasyon geometrisi gibi etkenler metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma süreçlerine etki etmektedir (Mudasir ve ark. 1999). Metal iyonun çevresinde organik ligandların koordinasyonu, lipofibilitesi ve düzlemsel yapıda olması kompleksin DNA'ya bağlanma modunu değiştirilebilir.

Genel olarak metal kompleksleri DNA ile birkaç şekilde etkileşebilmektedir. Bu etkileşimler ligandların doğasına veya ligandlara bağlı süstitüentlere göre farklı şekillerde gerçekleşmektedir. DNA'nın karmaşıklığı ve büyüklüğü düşünüldüğünde DNA'nın birçok potansiyel bağlanma yeri vardır. Metal kompleksleri kovalent veya kovalent olmayan bağlanma (elektrostatik, interkalasyon ve oluklara girme) olarak iki temel etkileşim ile DNA'ya bağlanabilmektedir (Smith ve ark. 2013).

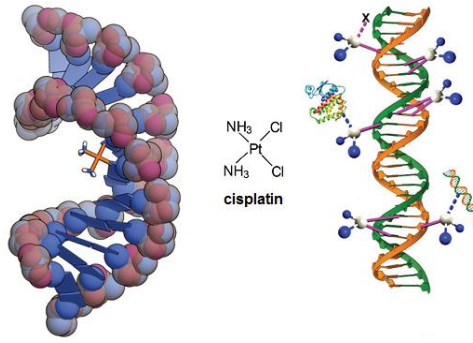
2.5.2. Kovalent Bağlanma

Metal komplekslerin DNA ile kovalent olarak etkileşmesi için sisplatin'deki Cl⁻ gibi labil hücre içerisine alındığında hidroliz olabilecek ligantlara sahip olması gerekir. DNA ile kovalent olarak etkileşen sisplatin en güzel örneğidir. 1967 yılında Rosenberg ve arkadaşları, sisplatinin DNA'ya kovalent bağlanarak tümörlerin yok olmasında son derece etkili bir ilaç olduğunu rapor etmiştir (Rosenberg ve ark. 1967). Günümüzde de en başarılı antikanser ilaçlardan biri olan sisplatin {*cis*-diamindikloroplatin(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]}, DNA ile etkileşmeden önce hidroliz olmakta ve oluşan hidroliz ürünlerinin DNA sarmalında yer alan bazların verici gruplarıyla koordinasyona girerek DNA'ya kovalent bağlanmaktadır. Sisplatinin DNA'ya bağlanmasıyla ilgili önerilen hidroliz mekanizması Şekil 2.12'de gösterilmektedir. Sisplatin hücre içerisine girdiğinde labil olan iki Cl⁻ ligantının ortamdaki aqua ligantlarıyla yer değiştirerek hücre duvarından geçebilen katyonik bir kompleks iyon oluşur (Jung ve Lippard 2006). Pozitif yüklü hidroliz ürünü [Pt(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺, DNA tarafından elektrostatik çekilir. Daha sonra sisplatinin DNA ile etkileşim iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta bir aqua ligandı ayrılarak guanin veya adenin bazının N7 atomuna tek bağla koordine olur. İkinci aqua ligandının ayrılması ile ikinci bir koordinasyon bağı oluşturmak üzere yakınındaki bir başka guaninin ve bazen de adenin N7 atomuyla tepkimeye girer (Takahara ve ark. 1996a,b).



Şekil 2.12. Sisplatinin etki mekanizması (i) hücresel alımı, (ii) aktif hale gelmesi, hidrasyonu (iii) DNA'ya bağlanma ve (iv) hücre ölümü

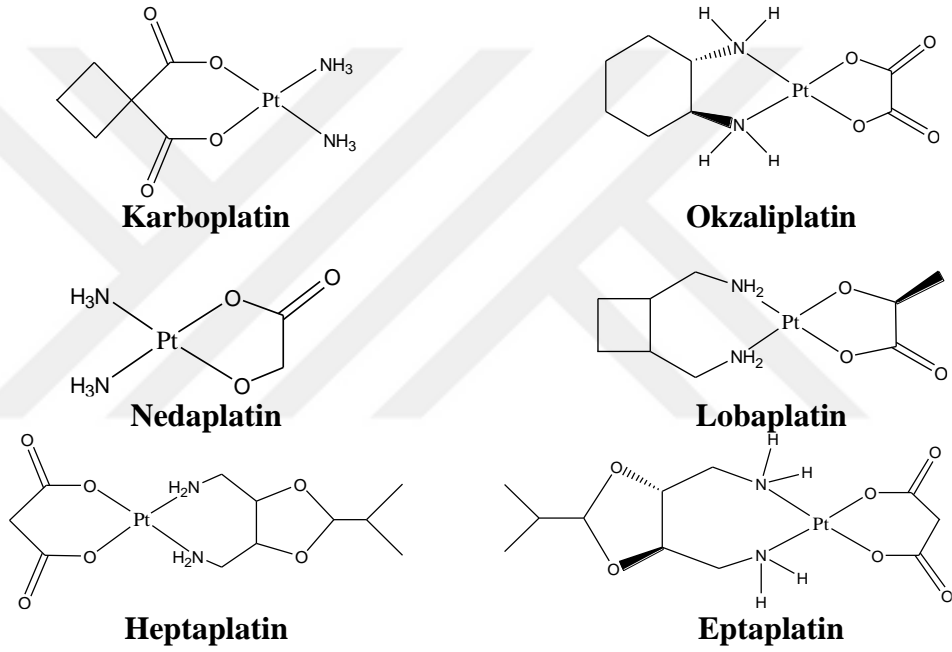
Sisplatinin DNA'ya bağlanması sonucu zincirler arası veya şerit-arası çapraz bağlanma ürünleri oluşmaktadır (Şekil 2.13). Bu bağlanma ürünlerinden en bol olanı d(GpG) % 60–65 kadarı farklı sarmallarda birbirine komşu guaninler arasındaki çapraz bağlanmadır. % 20–25'lik kısmı ise 1,2-iplikçik içi çapraz bağlanma iken geri kalan ise 1,3- iplikçik içi çapraz bağlanma şeklinde gerçekleşir (Fichtinger-Schepman ve ark. 1985, Cepeda ve ark. 2007).



Şekil 2.13. Sisplatinin DNA'ya bağlanması sonucu oluşan 1,2-çapraz bağlanma ürünü ve olası oluşabilecek diğer ürünler

Şekil 2.13'de görüldüğü gibi sisplatinin DNA'ya ister sarmal içi isterse sarmallar arası bağlanması sarmalların birbirine dolanmasına yol açarak DNA hasarına neden olur. Başka bir deyişle sisplatin-DNA çapraz-bağ oluşumu, DNA'nın yapısını bozarak sarmal yapının kararlılığını kaybetmesi ile sonuçlanır (Naser ve ark. 1988, Maeda ve ark. 1990, Kagemoto ve ark. 1991, Poklar ve ark. 1996). Bazı hücrelerdeki DNA, platine bağlı noktadan koparak açık ucundan yeniden çoğalmaya devam ederek kendini onarabilir.

Ancak çoğunlukla DNA'nın kendini onarması mümkün olmaz, çoğalması ve kopyalaması durur ve hücre ölür (Payet ve ark. 1993, Ohndorf ve ark. 1999, Jung ve Lippard 2007). Hücre içindeki sisplatinin fazlası ise golgi cisimciği aracılığıyla hücreden dışarı atılır (Molenaar ve ark. 2000). Sisplatin günümüzde çok sayıda kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak sisplatin sadece kanserli hücelere değil sağlıklı hücelere de zarar vermesi, oldukça toksik olması, zamanla kanserli hücelerin sisplatine karşı direnç kazanması nedeniyle kanserli hücelere karşı daha yüksek seçiciliğe sahip olan biyolojik olarak aktif farklı Pt(II) komplekslerinin sentezlenmesine yol açtı (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Kemoterapide kullanılan diğer platin(II) kompleksleri

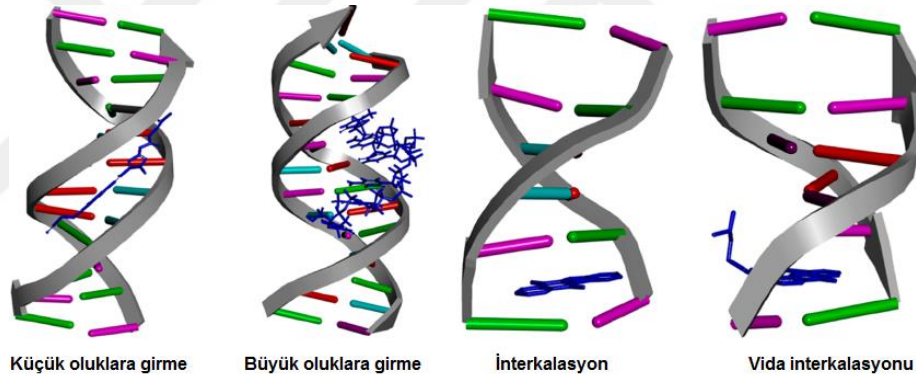
Bu yeni bileşiklerden en başarılısı karboplatin (*cis*-diamindisiklobütan-1,1-dikarboksilatoplatin(II)) olmuştur. Karboplatin düşük toksik yan etkileri nedeniyle büyük ölçüde klinikte sisplatinin yerini aldı (Calvert ve ark.1982). Karboplatin, DNA ile sisplatine benzer bir etkileşim gösterir. Ancak karboplatinin sisplatin ile aynı etkiyi göstermesi için derişiminin 20–40 kat daha fazla olması gerekir. Bunun sonucu olarak, karboplatin (900 mg/m²), sisplatine (60–120 mg/m²) göre çok daha yüksek dozlarda ilaç olarak verilmektedir. Karboplatinde 1,1-siklobütandikarboksilato grubu sisplatindeki kloro ligantlarından daha az labil olduğu için karboplatin, sisplatinden daha kararlıdır ve

sonuç olarak hidrolizi daha yavaş gerçekleşir (Chu 1994). Johnson Matthey tarafından geliştirilen karboplatin, yan etki olarak sisplatin ile karşılaştırıldığında böbrek hasarı ve sinir sistemi üzerine olan zararlı etkisi daha azdır. 1989 yılında FDA tarafından karboplatinin yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılmasını onaylanmıştır.

2.5.3. Kovalent Olmayan Bağlanma Türleri

Kovalent olmayan bağlanma şekilleri kendi arasında dörde sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.15) (Smith ve ark. 2013, Gilad ve Senderowitz 2014).

- (i) DNA'nın anyonik şeker-fosfat omurgası ile elektrostatik etkileşim,
- (ii) DNA'nın büyük veya küçük oluklarına girme,
- (iii) DNA'nın baz çiftleri arasına interkalasyon,
- (iv) vida interkalasyonu (kovalent bağlanma + interkalasyon veya oluklara bağlanma + interkalasyon).



Şekil 2.15. Metal komplekslerin DNA'ya kovalent olmayan bağlanma şekilleri

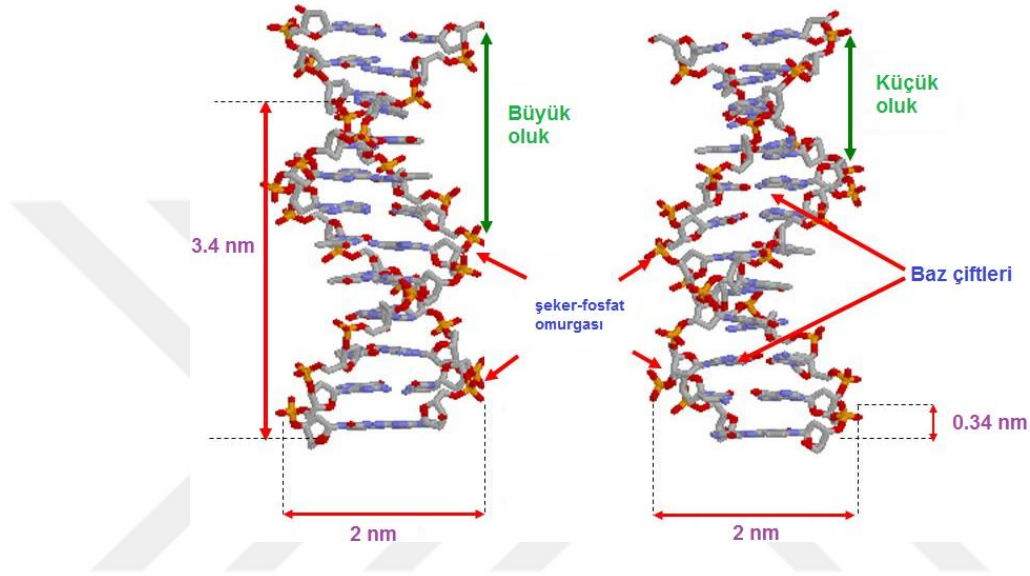
2.5.3.1. Elektrostatik Etkileşimler

DNA'nın şeker-fosfat omurgası, fosfat grupları üzerinde bulunan negatif yükler nedeniyle polianyonik bir zincir olarak da düşünülebilir. O halde metal iyonları veya katyonik metal komplekslerinin DNA ile elektrostatik etkileşimi genellikle DNA sarmalının dış yüzeyi boyunca meydana gelmektedir. Zıt yüklerin etkileşimi bağlanma enerjisine katkıda bulunan ve uygun bir entropiye neden olan organik katyonlar, diğer elektrostatik etkileşimler tarafından negatif fosfat omurga yükünün nötralleşmesi ile salınır (Blackburn ve Gait 1990). Zıt yüklerin salınması aynı zamanda DNA-protein

bağlanması gibi oldukça yüksek yük yoğunluğuna sahip moleküllerin serbest bağlanma enerjisine katkıda bulunmaktadır (Strekowski ve Wilson 2007).

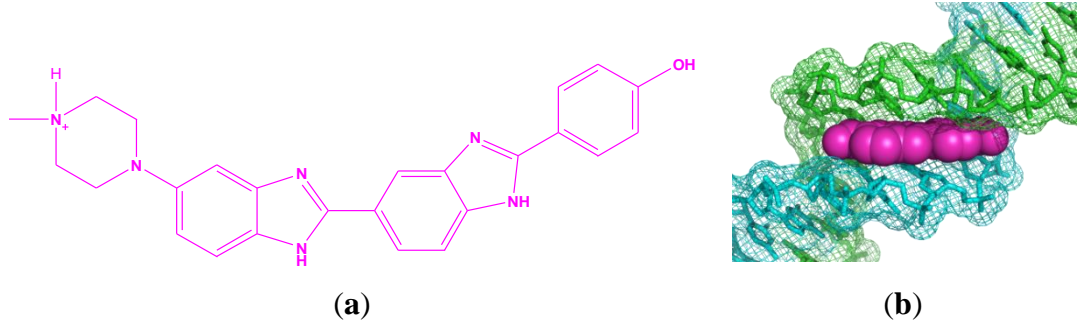
2.5.3.2. Oluklara Bağlanma

B-DNA'nın çift sarmal yapısında küçük ve büyük oluk diye adlandırılan iki ayrı oluk bulunmaktadır (Şekil 2.16).



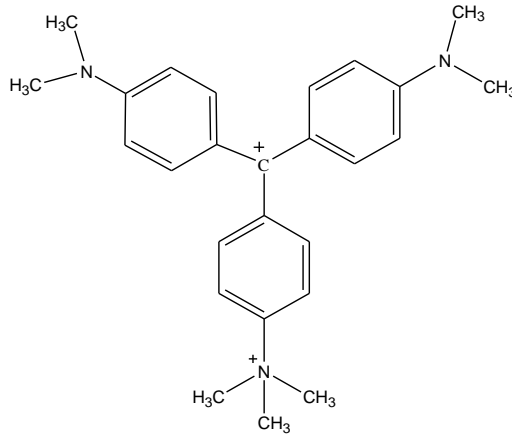
Şekil 2.16. DNA yapısındaki küçük ve büyük oluklar

Metal kompleksleri ister küçük ister büyük oluklara bağlasın bu tür etkileşimler moleküllerarası etkileşimlerle birlikte tersinirdir. Bu olukların büyüklüğü, şekli ve özellikleri çok farklı olup farklı koşullar altında bir veya daha fazla oluk oluşabilmektedir (Arnott 1986, Oguey ve ark. 2010). DNA yapısındaki küçük oluklara girme büyük endotermik süreçler olduğu için entropi destekli, interkalasyon ile etkileşimde ise genellikle entalpinin katkısı söz konusudur (Haq ve ark. 1997, Han ve ark. 2005, Chaires 2006, Buurma ve Haq 2008). Oluklara bağlanma elektrostatik, hidrojen bağları ve van der Waals etkileşimleri önemli rol oynamaktadır (Sauers 1995, Chang ve Cheng 1996). Bağlanma sonucu DNA'nın sarmal yapısında çok küçük değişiklikler meydana gelir. Büyük olukları DNA sarmal eksenine doğru içe dönük noktadaki baz çiftlerinin azot ve oksijen atomları oluştururken küçük oluklar ise sarmalının dışındaki azot ve oksijen atomları tarafından oluşturur.



Şekil 2.17. Hoechst 33258 molekülünün açık yapısı (a), DNA'nın küçük oluklarına girmesi (b)

DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol), distamycin, Hoechst 33258 [(2'-(4-Hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi(1H-benzimidazol) trihidroklorür] ve netropsin gibi organik ilaçlar elektrostatik, hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimleri ile DNA'nın küçük oluklarındaki A/T zengin bölgelere bağlanır. Şekil 2.17'de açık yapısı verilen Hoechst 33258'in DNA küçük oluklarına girmektedir. Bunun nedeni A/T bölgelerinin G/C bölgelerinden daha dar olması, bu bölgede daha az sterik engel ve daha fazla elektrostatik potansiyelin olmasıdır. GC baz çiftleri arasında da benzer fonksiyonel gruplar olmasına rağmen, guaninin amino grubu ve sitozinin karbonil oksijeni arasındaki güçlü hidrojen bağları, küçük olukların içerisine küçük moleküllerin girmesini zorlaştırmaktadır (Blackburn ve Gait 1990). Proteinler gibi birçok biyolojik makromoleküller, büyük oluklarda bulunan hidrojen bağı verici veya alıcı gruplarla etkileşmektedir. Şekil 2.18'de açık yapısı verilen metil yeşili ise DNA'nın büyük oluklarına bağlanan organik bir moleküldür (Kim ve Norden 1993).



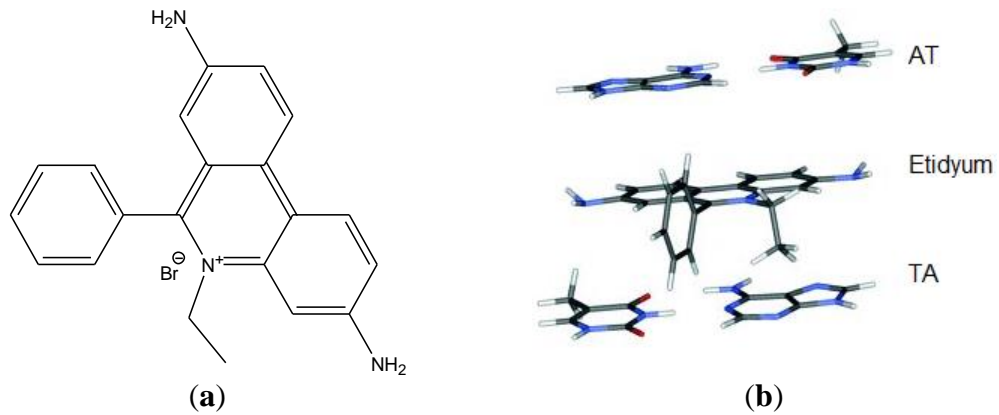
Şekil 2.18. DNA'nın büyük oluklarına giren metil yeşilinin molekül yapısı

Metal kompleksleri genellikle DNA ile tek bir mod üzerinden bağlanmayabilir. Bazı metal kompleksleri DNA ile hem kovalent hem de oluklara girerek etkileşebilir. Bu durumda kompleksler DNA ile kovalent bağlanma ürünleri oluşturmadan DNA'nın oluklarına yerleşmektedir. Bunun dışında hem DNA'nın oluklarına girerek hem baz çiftleri arasına interkale özellik gösteren ayrıca DNA'nın iki farklı baz çifti arasına biinterkale özellik gösteren antikanser platin(II) kompleksleri derleme şeklinde rapor edilmiştir (Pages ve ark. 2015).

2.5.3.3. İnterkalasyon

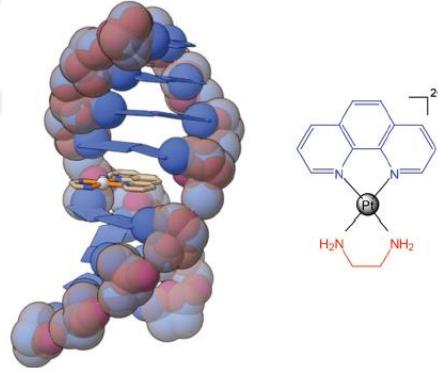
Düzlemsel aromatik moleküllerin DNA'nın komşu iki baz çifti arasına girmesi şeklinde gerçekleşen bağlanma türüdür. Aromatik halka ve baz çiftleri arasındaki π - π etkileşimi ile interkalasyon kararlı hale gelir. Böylece interkalasyon sonucu DNA sarmalında gevşeme ve uzama söz konusu olabilmektedir. İnterkalasyon etkileşimi elektrostatik, hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimlerle kararlı hale gelmektedir (Kostjukov ve ark. 2011, Mukherjee 2011, Zhang ve ark. 2012). Tipik olarak interkalasyon yapan bileşikler DNA zincirinde bükülmelere neden olmaktadır (Macias ve ark. 2012).

Etidyum bromür (EB; 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinum bromür) güçlü interkalatör olup aromatik, düzlemsel katyonik bir moleküldür (Şekil 2.19). Sulu çözeltide zayıf floresans özellikte olan EB, komşu DNA baz çiftleri arasına güçlü interkalasyon yapması sonucu EB-DNA kompleksinin floresans şiddetinin yaklaşık 25 kat arttırmaktadır. Bu özelliği aynı zamanda jel elektroforez gibi laboratuvar tekniklerinde DNA görüntülenmesinde kullanılmaktadır.

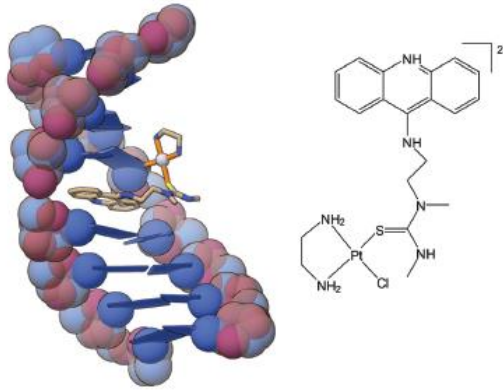


Şekil 2.19. EB'nin molekül yapısı (a) ve DNA ile interkalasyonu (b)

Antikanser özellik gösteren platin kompleksleri DNA ile interkalasyon şeklinde etkileşebilmektedir (Lippard ve ark. 1976, Berman ve Young 1981, Jaramillo ve ark. 2006, Richards ve Rodger 2007). Metal komplekslerin DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiği ilk örnekleri Lippard ve grubu tarafından kare düzlem geometriye sahip $[Pt(terpy)Cl]^+$ ve $[Pt(terpy)(SCH_2CH_2OH)]^+$ (terpy = 2,2':6',2''-terpiridin) kompleksleri sentezlenerek, DNA içerisine interkalasyonu X-ışını kırınımı yöntemi ile desteklenmiştir (Lippard ve ark. 1976). X-ışını kırınım sonucu, her baz çifti biriminin platin(II) iyonuna uzaklığı 10 Å olup DNA'nın fosfat omurgasında kısmi gevşemeye neden olduğu doğrulanmıştır. Daha sonraki yıllarda Lippard ve arkadaşları bu alandaki çalışmalarını genişleterek heterosiklik halkalar içeren platin komplekslerinin $[Pt(phen)(en)]^{2+}$ (en= 1,2-diaminoetan) ve $[Pt(bpy)(en)]^{2+}$ DNA ile interkalasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.20). Günümüzde yüksek antikanser özellik gösteren çok sayıda palladyum(II) ve platin(II) kompleksi metallointerkalatör olarak davranmaktadır (Brodie ve ark. 2004, Jaramillo ve ark. 2006, Krause-Heuer ve ark. 2009, Garbutcheon-Singh ve ark. 2013, Pages ve ark.2014) .



Şekil 2.20. $[Pt(phen)(en)]^{2+}$ kompleksinin molekül yapısı ve DNA içerisine interkalasyonu

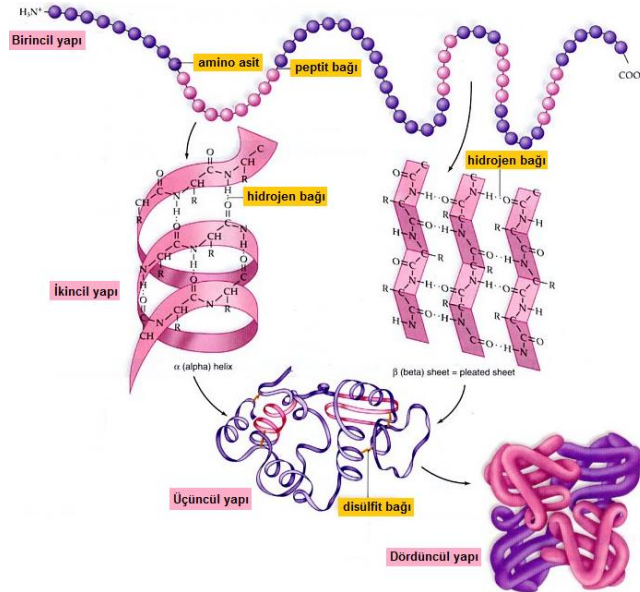


Şekil 2.21. $[Pt(ACRAMTU-S)](en)Cl(NO_3)_2$ kompleksinin molekül yapısı ve DNA içerisine hem interkale olması hem kovalent bağlanması

Bazen metal kompleksleri birden fazla yolla DNA ile etkileşebilmektedir. Bunlara ilk örnek olarak $[Pt(terpy)Cl]^+$ [klorido(2,2':6',2''-terpiridin)platin(II)] kompleksi verilebilir. Bağlanma çalışmaları sonucu kompleksin önce DNA ile interkalasyon şeklinde etkileştiği daha sonra labil Cl^- ligantını kaybederek DNA'nın baz çiftleri ile kovalent olarak bağlandığı belirlenmiştir (Jennette ve ark. 1974, 1976, Mc Fadyen ve ark. 1986, 1987, Yu ve ark. 2006). Şekil 2.21'de gösterilen akridin turuncu ligandı içeren platin(II) kompleksi olan $[Pt(ACRAMTU-S)](en)Cl](NO_3)_2$ (ACRAMTU = 1-[2-(akridin-9-ilamino)etil]-1,3-dimetiltiyöüre) kompleksi DNA ile iki etkileşim yapmaktadır (Bowler ve ark. 1989, Ma ve ark. 2008).

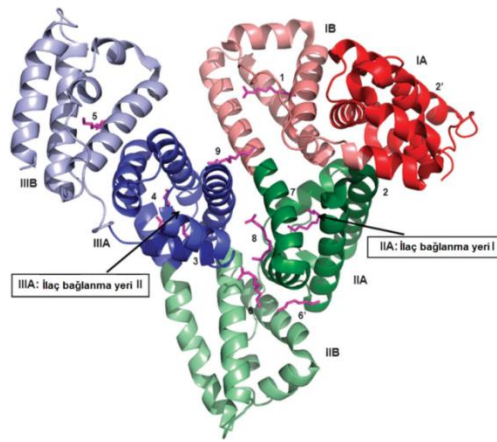
2.5.4. Metal Komplekslerinin Protein ile Etkileşimleri

İnsan vücudunun % 20'si proteinlerden oluşmaktadır. Amino asitlerden oluşan proteinler tüm biyolojik tepkimelerde hayati rol oynamaktadır. Protein kısaca amino asitlerin peptit bağları ile oluşturduğu büyük organik polimerlerdir. Şekil 2.22'de gösterildiği gibi protein, dört farklı yapının oluşturduğu karmaşık bir sistemdir. Birincil yapı, amino asit zinciri, ikincil yapısı ise düzenli bir geometriye sahip olduğu protein omurgasındaki atomlar arasındaki hidrojen bağı ile oluşturduğu bir yapıdır. Üçüncül yapı, tek bir protein molekülünün üç boyutlu yapısıdır. Üçüncül yapı hidrojen bağları, disülfid bağları ile kararlı kılınır. Dördüncül yapı, birden fazla protein molekülünün birbiriyle etkileşmesiyle oluşan yapının şeklidir.



Şekil 2.22. Proteinin dört farklı yapısı

Proteinler önemli kimyasal yapılardır ve birçok ilaç türü için ana hedeftir. Vücutta ilacın taşınması ve mekanizmasını anlamak için kullanılan tekniklerden biri de metal iyonların veya metal komplekslerin proteine bağlanma çalışmalarıdır. Kan içerisinde ilaç molekülleri plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Serum albümin (SA) kan dolaşım sisteminde en bol bulunan ve en iyi çözünür protein bileşenidir. SA'lar ilacın kan içerisinde taşınmasında hayati rol oynamaktadırlar (Patterson ve Geller 1977, McGillivray ve ark. 1979, Hirayama ve ark. 1990). Özellikle ozmotik kan basıncının ve kanın pH'sının kontrolüne katkıda bulunur (Ulrich 1981). Kan dolaşım sistemi içerisinde ilaç molekülleri veya metal iyonları serum albüminlere tersinir olarak bağlanabilmektedir. Genel olarak zayıf bağlanma kısa kullanım süresi veya kötü dağılıma neden olurken güçlü bağlanma ise plazma içerisinde serbest ilaç derişiminin azalması ile sonuçlanır. Oluşan ilaç-protein kompleksi sadece absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya boşaltım gibi ilacın dolaşım sistemini güçlü bir şekilde etkilerken aynı zamanda da kemoterapötik süreçte ilacın kararlılığı ve toksisitesini de etkiler. Sonuç olarak ilaç ve protein arasındaki etkileşim mekanizmasının bilinmesi, yeni ilaçların tasarımı ve doz alım sınırlarının tespitine yönelik önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ilaç molekülleri SA'lara bağlandığı zaman ilacın kararlılığı, toksisitesinin yanında absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve boşaltım özellikleri SA'nın konformasyonel yapısı değişeceğinden önemli ölçüde etkilenebilir. Kararlı ilaç-protein kompleks oluşumu kan dolaşımı içerisinde ilacın serbest derişimi, dağılımı ve metabolizmasını etkilemektedir. Hidrofobik ilaçların plazma içerisinde çözünürlüğünün artması ve ilacın SA'lara bağlanması ilacın hücre içerisinde özel yerlere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır.



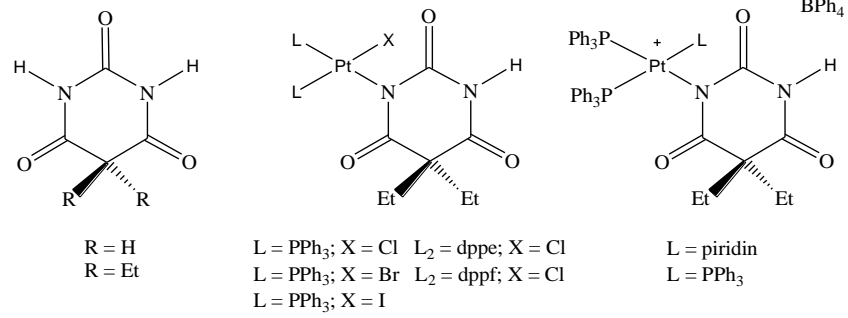
Şekil 2.23. BSA yapısındaki başlıca bölgeler ve potansiyel bağlanma yerleri

Sığır serum albümin'i (BSA), hidrofobik kısımları olan bir proteindir. BSA'nın kristal yapısı 2012 yılında Majorek ve ark. tarafından rapor edilmiştir (Majorek ve ark. 2012). 583 amino asitten oluşan, molekül kütlesi 66,200 Da olan tek polipeptit zincirden oluşan bir proteindir. BSA, on yedi disülfid köprüsü ile dokuz kıvrıma bölünmüş üç benzer alandan (I, II ve III) oluşmaktadır. Her bir alan kendi içerisinde alt-alanlara (A, B) ayrılmaktadır. BSA yapısında floresans aktif iki tane triptofan (Trp) vardır. Trp-212, IIA alt-alanda hidrofobik bağlanma bölgesi içerisinde yer alırken, Trp-134 ise I alanında albümin molekülünün yüzeyinde bulunmaktadır (Moriyama ve ark. 1996). Şekil 2.23'de görüldüğü gibi BSA farklı özelliklerde bağlanma yerlerine sahiptir. Bu bağlanma yerlerinin en önemli kısımlarını hidrofobik boşlukları bulunan IIA ve IIIA oluşturmaktadır. Metal iyonu çevresindeki geometri, koordinasyon sayısının çeşitliliği, redoks aktifliği ve ligantların kinetiğinin ayarlanabilmesi gibi yapısal çeşitlilikler metal komplekslerinin yeni farmakolojik moleküllerinin tasarlanmasında oldukça önemli yer tutmaktadır (Meggers 2009). Metal komplekslerinin BSA'ya başlıca bağlanma yerleri IIA ve IIIA bölgeleridir (Sudlow ve ark. 1975, 1976). Literatürde son zamanlarda yüksek antikanser aktivite gösteren ilaç potansiyeline sahip metal komplekslerinin protein bağlanma çalışmaları popüler hale gelmiştir. Aromatik ligantlar içeren mono ve polinükleer Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Pt^{2+} komplekslerinin BSA ile etkileşimleri ve bağlanma aktiviteleri rapor edilmiştir (Gharagozlu ve Boghaei 2008, Krishnamoorthy ve ark. 2011, Liu ve ark. 2011, Samari ve ark. 2012, Sathyadevi ve ark. 2011, 2012). Metal komplekslerin BSA ile etkileşimi proteinin yapısındaki disülfid bağlarının bozulması ile ikincil yapısının bozulmasına veya triptofan etrafındaki polaritenin değişmesine neden olmaktadır.

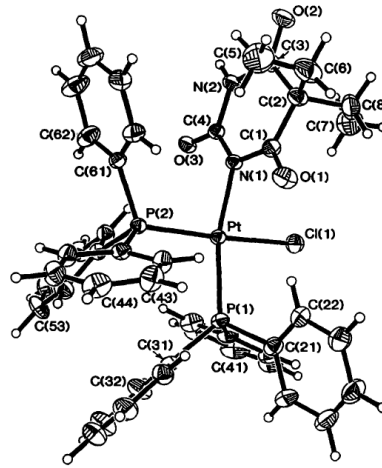
2.6. Palladyum(II) ve Platin(II)-5,5-Dietilbarbitürat Kompleksleri

5,5-Dietilbarbitürat Bölüm 2.4'de verilen örneklere ek olarak mono ve dianyon formunda çok farklı metal iyonlarına koordine olmaktadır. Buna rağmen literatürde palladyum(II) ve platin(II)-barb kompleksleriyle ilgili olarak biri doktora tezi (Haque 2009) olmak üzere dört çalışma rapor edilmiştir (Fawcett ve ark. 1996, Müller ve ark. 2004, Müller ve Möller 2005). 1996 yılında rapor edilen çalışmada, ikincil ligantlar da içeren platin(II)-barb kompleksleri sentezlenmiş olup, bunlar *cis*-[PtX(barb)L₂] [X = Cl, Br veya I; L = PPh₃; L = 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe) veya 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen (dppf)]

(Şekil 2.24) kompleksleridir. Ayrıca bu çalışmada $[\text{Pt}(\text{barb})\text{L}_2\text{L}']^+$ ($\text{L} = \text{PPh}_3$ veya $\text{L}_2 = \text{dppe}$; $\text{L}' = \text{piridin}$ veya PPh_3) kationik türleri de rapor edilmiştir. Ancak sentezlenen bir seri platin(II)–barb komplekslerinden sadece *cis*- $[\text{PtCl}(\text{barb})(\text{PPh}_3)_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ kompleksi, X-ışını kırınım yöntemiyle yapısı aydınlatılabildiği (Şekil 2.25) (Fawcett ve ark. 1996).



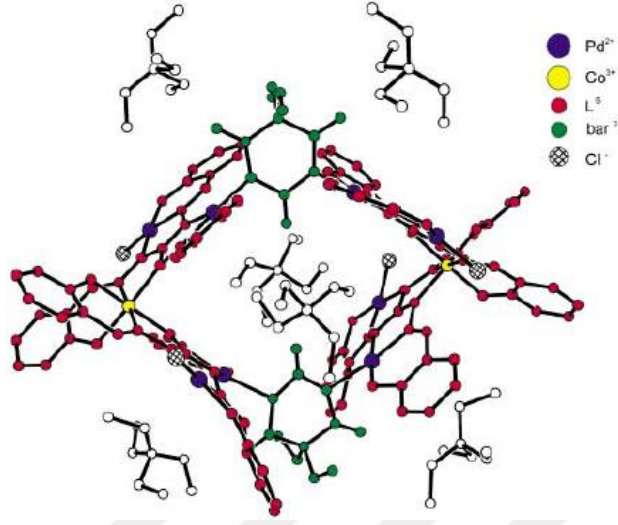
Şekil 2.24. Karışık ligantlı platin(II)–5,5-dietilbarbitürat komplekslerinin yapısı



Şekil 2.25. *cis*- $[\text{PtCl}(\text{barb})(\text{PPh}_3)_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ kompleksinin kristal yapısı

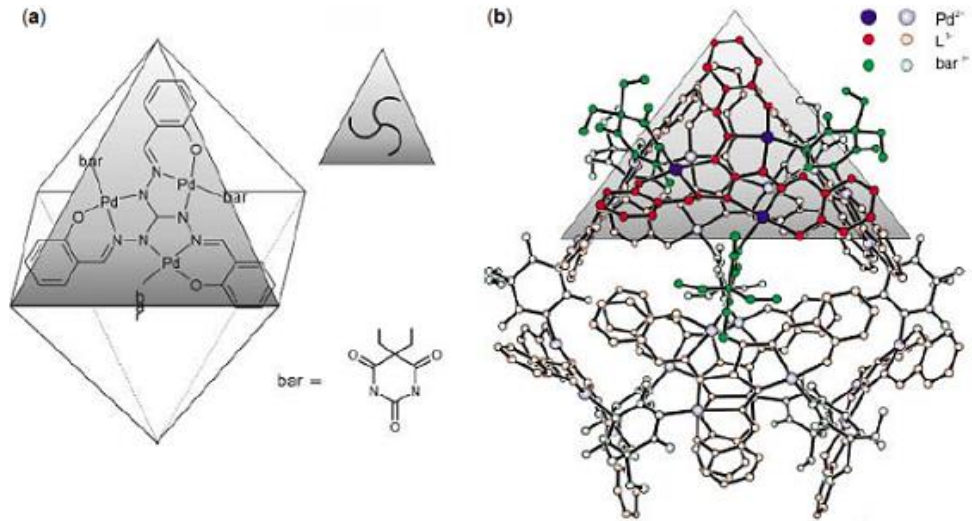
2004 yılında Müller ve arkadaşları tarafından rapor edilen çalışmada köprü ligant olarak davranan 5,5-dietilbarbitürat (bar^{2-}) dianyonu içeren $(\text{Et}_4\text{N})_6[\{\text{Co}\{(\text{PdCl})(\text{Pd})\text{L}\}_2(\mu\text{-bar})\}_2]$ ve $\text{Na}_4(\text{Et}_3\text{NH})_{12}[(\text{Pd}_3\text{L})_8\{\mu\text{-}(\text{bar})\}_{12}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($[\text{H}_6\text{L}]\text{Cl} = \text{tris}(2\text{-hidroksibenziliden})\text{triaminoguanidinyumklorür}$) iki kafes yapıları kompleksinin kristal yapısı aydınlatılarak literatüre kazandırılmıştır. Şekil 2.26’da kristal yapısı gösterilen $(\text{Et}_4\text{N})_6[\{\text{Co}\{(\text{PdCl})(\text{Pd})\text{L}\}_2(\mu\text{-bar})\}_2]$ kompleksi dikdörtgen şeklinde bir kutu geometrisine sahiptir. Dört L ve iki barb ligandı sekiz Pd^{2+} ve iki Co^{3+} merkezlerini bağlayarak dikdörtgen kutuyu oluşturmaktadır. Palladyum(II) çevresindeki kare düzlem

geometri L ve Cl⁻ ligantları ile tamamlanmış olup bar²⁻ dianyonu iki Pd²⁺ merkezini birbirine bağlayarak köprü görevi görmektedir.



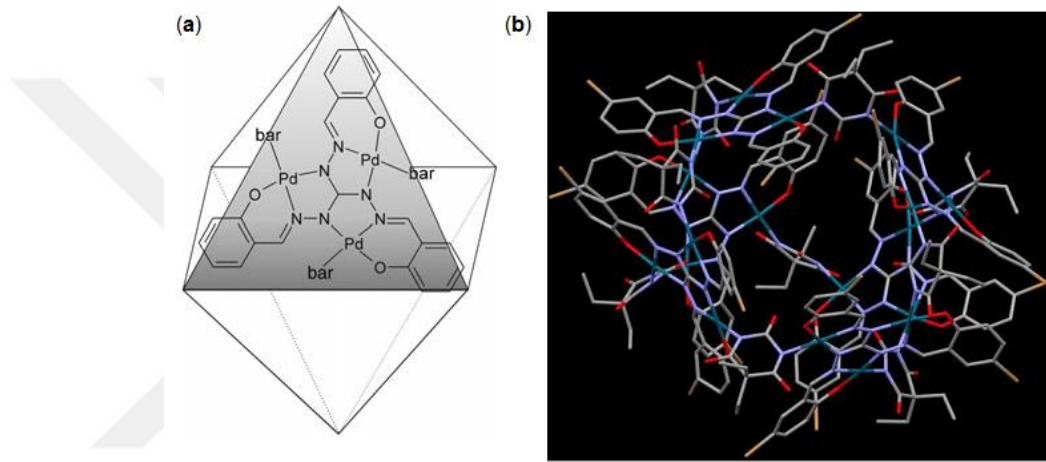
Şekil 2.26. (Et₄N)₆[{Co{(PdCl)(Pd)L}₂(μ-bar)}₂] kompleksinin kristal yapısı

Na₄(Et₃NH)₁₂[(Pd₃L)₈{μ-(bar)}₁₂]·xH₂O kompleksinin kristal yapısında tamamlayıcı iyonlar ve çözücü molekülleri disorder olmuş olup [(Pd₃L)₈{μ-(bar)}₁₂]¹⁶⁻ anyonik kompleksin kristal yapısı Şekil 2.27’de verilmektedir. Kompleks yapısında Pd²⁺ iyonu çevresindeki koordinasyon iki L ve bir bar ligantı ile dörde tamamlanmaktadır. Ayrıca köprü konumunda olan bar²⁻ dianyonları Pd²⁺ merkezlerini birbirine bağlayarak kafes yapılı bileşiğin oluşmasına neden olmaktadır.



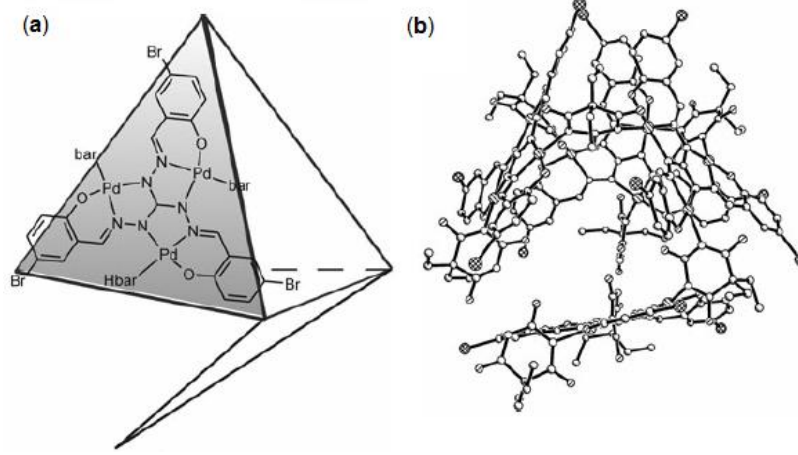
Şekil 2.27. [(Pd₃L)₈{μ-(bar)}₁₂]¹⁶⁻ şematik yapısı (a) ve kristal yapısı (b)

Müller ve Möller tarafından 2005 yılında yayınlanan çalışmada ise $(Et_4N)_6[\{ Pd_3(Br_3L) \}_6(\mu\text{-barb})_9]$ ve $(Et_3NH)_4(Et_4N)_4[\{ Pd_3(Br_3L) \}_4(\mu\text{-barb})_4(H\text{barb})_4]$ kafes yapıları X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmıştır (Müller ve Möller 2005). $(Et_4N)_6[\{ Pd_3(Br_3L) \}_6(\mu\text{-barb})_9]$ kristali, üçgen çiftpiramit $[\{ Pd_3(Br_3L) \}_6(\mu\text{-barb})_9]^{12-}$ yapılı toplam 33 birimden oluşmaktadır. Altı $[Br_3L]^{5-}$ birimi yüzeylerin köşelerinde ve her birim üç Pd(II) merkezine üç dişli olarak koordine olmaktadır (Şekil 2.28). Palladyum(II) çevresindeki kare düzlem geometri için dördüncü koordinasyon komşu yüzeydeki köprü konumundaki dianyon barb ligandı tarafından tamamlanmaktadır.



Şekil 2.28. $[(Pd_3L)_8\{\mu\text{-}(barb)\}_{12}]^{16-}$ oktahedral kafes yapısı (a) $(Et_4N)_6[\{ Pd_3(Br_3L) \}_6(\mu\text{-barb})_9]$ bileşiğinin kristal yapısı (b)

$(Et_3NH)_4(Et_4N)_4[\{ Pd_3(Br_3L) \}_4(\mu\text{-barb})_4(H\text{barb})_4]$ kafes yapıları ise, tetrahedral her yüzey üçgen $\{Pd_3(Br_3L)\}^+$ birimlerden oluşurken bu yüzeyler köprü konumundaki $barb^{2-}$ dianyonları ile birbirlerine bağlanmaktadır. $Hbarb^-$ ligantının palladyum(II) çevresindeki dördüncü koordinasyonu tamamlamasıyla bozulmuş kare düzlem geometri oluşmaktadır (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. $\{Pd_3(Br_3L)\}^+$ üçgen kafes yapısı (a) $(Et_3NH)_4(Et_4N)_4[\{Pd_3(Br_3L)\}_4(\mu\text{-barb})_4(Hbarb)_4]$ bileşiğinin kristal yapısı (b)

2009 yılında Almanya'nın Ludwig-Maximilians-Münih Üniversitesi'nde doktora tez çalışması kapsamında palladyum(II)–barb kompleksini de içeren bir tez çalışması yapılmıştır (Haque 2009). Bu çalışmada sentezlenen palladyum(II) kompleksi $\{cis\text{-}[PdCl(barb)(PPh_3)_2]\}$ kristallendirilerek tek kristal X-ışını yapısı belirlenmiş ve molekül yapısının Şekil 2.25'de molekül yapısı verilen platin(II) kompleksiyle birebir aynı olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar dışında palladyum(II) ve platin(II)–barb komplekslerine literatürde rastlanmamaktadır.

2.7. Tez Çalışmasının Amacı

DNA, antikanser ilaçların hücre içindeki ana hedefidir ve klinik olarak en yaygın kullanılan platin(II)-bazlı antikanser ilaçlar, DNA'ya kovalent olarak bağlanabilen yapıdadır (Brabec ve Kasparikova 2005). Bununla birlikte proteinlerde birçok ilaç türünün hedefidir ve ilaç potansiyeline sahip bileşiklerin vücutta taşınma ve etki mekanizmasının anlaşılması oldukça önemlidir. Platin(II) kompleksleri antikanser ilaçların önemli bir sınıfıdır. Sisplatinin sadece kanserli hücreler değil aynı zamanda sağlıklı hücrelere de zarar vermesi, birçok istenmeyen yan etkisi her geçen gün benzeri çok sayıda platin(II) kompleksi sentezlenip test edilerek daha düşük dozlarda, yan etkileri minimum olan yüksek sitotoksik aktiviteli metal komplekslerinin elde edilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (Van Zutphen ve Reedijk 2005, Kostova 2006, Reedijk 2009). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, bazı palladyum(II) komplekslerinin de platin(II) kompleksleri kadar yüksek aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Caires 2007, Garoufis

ve ark. 2009). 5,5-Dietilbarbitüratın farklı metal iyonları ile yapmış olduğu kompleksler Bölüm 2.4'de ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. Ancak diğer metal iyonları ile karşılaştırıldığında palladyum(II) ve platin(II)-5,5-dietilbarbitürat (barb) kompleksleriyle ilgili bu güne kadar sadece dört çalışma literatürde yer almaktadır (Fawcett ve ark. 1996, Müller ve ark. 2004, Müller ve Möller 2005, Haque 2009). Farmakolojide ilaç sınıflarından biri olan 5,5-dietilbarbitüratın urasil, timin ve sitozin gibi nükleobazlarla yapısal benzerlik göstermesi ve bu grup komplekslerin antikanser aktiviteleriyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamış olması, literatürde bu konuda yapılan çalışmaların oldukça az olması ve özellikle palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin nasıl antikanser aktivite göstereceğinin merak edilmesi tez konumun daha da ilgi çekici hale gelmesine neden olmuştur. Ayrıca tez kapsamında gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmaları da (DNA/protein bağlanma, antioksidan aktivite) bu alanda yapılan çalışmaların ilk örnekleridir. Bu tez çalışmasında amacımız, ilk aşamada 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2'-bipiridin (bpy), 2,2'-dipiridilamin (dpya), bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2',6',2''-terpiridin (terpy) ligantları içeren yeni palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin sentezi ve yapısal karakterizasyonu gerçekleştirmektir. Komplekslerin MeOH ve salin çözeltisi (%0,9 NaCl) çözeltisi içerisindeki kararlılıklarının araştırılması amaçlandı. İkinci aşamada ise yeni sentezlenen komplekslerin biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında DNA/protein bağlanma, antioksidan aktivite, hücre içi dağılımları ve insan meme, kolon ve prostat kanser hücre soyları üzerine sitotoksik etkileri incelenmesi amaçlandı. Ayrıca moleküler doking yöntemi ile komplekslerin DNA/proteine bağlanma yerleri hesapsal yöntemlerle desteklenmeye çalışıldı. Böylece yeni palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin ilaç olma potansiyelleri ve etki mekanizmaları araştırıldı.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyaller

Komplekslerin sentezinde, Merck, Sigma, Aldrich ve Acros firmalarından satın alınan $K_2[PtCl_4]$ (99%), $Na_2[PdCl_4]$, $PdCl_2$, Na(barb), $[M(COD)Cl_2]$ ($M = Pd^{II}$, Pt^{II} ; COD = 1,5-siklooktadien), $AgNO_3$, 2-fenilpiridin, 2,2'-bipiridin, 2,2'-dipiridilamin, bis(2-piridilmetil)amin, 2,2',6',2''-terpiridin ve çözücü olarak deiyonize su, MeOH, EtOH, 2-propanol, MeCN, DMSO (dimetilsülfoksit) ve DMF (dimetilformamit) kullanıldı. DNA bağlanma çalışmalarında Sigma marka çift sarmallı Balık Spermi DNA'sı (BS-DNA) kullanıldı. Komplekslerin EB ve Hoechst 33258 ile yer değiştirme çalışmaları Merck marka etidyum bromür (EB = 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinyum bromür) ve Sigma marka Hoechst 33258 [(2'-(4-Hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi(1H-benzimidazol) trihidroklorür] ile gerçekleştirildi. Protein bağlanma çalışmalarında ise Sigma marka BSA (Sığır serum albümin) kullanıldı. Bağlanma çalışmalarında tampon çözeltilerin hazırlanmasında Sigma ve Merck marka Tris-HCl (Trizma HCl; Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür), NaCl ve NaOH kullanıldı. Jel elektroforez deneylerinde süpersarmal yapılı Sigma marka pUC19 DNA (1µg/mL) ve pBR322 DNA (0,5 µg/µL) ile gerçekleştirildi. Restriksiyon endonükleaz enzim ile kesme çalışmalarında ise New England Biolabs marka *HindIII*-HF (tanıma yeri A↓AGCTT) ve *BamHI* (tanıma yeri G↓GATCC), Dr. Zeydanlı-Hayat Bilimleri marka 10X TBE tamponu (pH = 8,0) kullanıldı. İnvitrogen marka agaroz jel, Sigma marka EB çözeltisi (500 µg/mL) ve DNA yürütücü tampon çözeltisi kullanıldı. Hücresel alım çalışmaları Biovision marka The FractionPREP cell fractionation kitindeki protokol kapsamında gerçekleştirildi. Radikal söndürme çalışmaları Sigma marka 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazol-6-sülfonik asit) (ABTS) ve Merck marka Potasyum persülfat ($K_2S_2O_8$) kullanılarak incelendi.

3.2. Spektroskopik Yöntemler

1. Komplekslerin elementel (C, H ve N) analizleri Costech marka Elementel Analiz cihazı ile BUTAL'da (TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı) yapıldı.
2. IR spektrumları $4000-400\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.

3. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları referans olarak TMS kullanılarak DMSO- d_6 çözeltilerinde Varian Mercuryplus Spektrometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde ve BRUKER DPX-400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre ile ATAL'da (TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı) alındı.
4. Komplekslerin molekül yapıları X ışınları kırınım tekniği ile aydınlatıldı. Çalışmalar STOE IPDS-II difraktometresi ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizik Bölümünde gerçekleştirildi.
5. Komplekslerin molar iletkenlikleri, oda sıcaklığında MeOH (10^{-3} M) çözeltilisinde Inolab Cond 730 marka hücre sabiti 0,38 olan iletkenlik hücresi kullanılarak gerçekleştirildi.
6. Erime veya bozunma noktaları, kapiler yardımı ile BUCHI 560 erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.
7. Komplekslerin ESI (elektrosprey iyonlaştırma) kütle spektrometre spektrumları, MeOH çözeltilisinde Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı ile TÜBİTAK MAM'da (Marmara Araştırma Merkezi) alındı. Hesaplanan m/z değerleri ^{106}Pd ve ^{195}Pt izotopları değerlerine karşılık gelen katyonik türler olarak belirlendi.
8. Komplekslerin oda sıcaklığında ve $37\text{ }^\circ\text{C}$ 'de MeOH ve salin çözeltilerinde (0,9% NaCl) 0 ve 24 saat sonraki kararlılıkları, Agilent marka 1200 HPLC kullanılarak belirlendi.
9. UV soğurma spektrumları, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile 200 ile 400 nm dalga boyu aralığında tarandı.
10. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi ile termostatik su banyosu kullanılarak $20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirildi.
11. Isıl denatürasyon ölçümleri, Peltier sıcaklık programlayıcısı (PIKE) ile donatılmış Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile $2,5\text{ }^\circ\text{C}/\text{dk}$ ısıtma hızında gerçekleştirildi.
12. Komplekslerin emisyon spektrumları, slit aralığı 5 nm seçilerek Varian Cary Eclipse Spektrofotometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
13. Komplekslerin pUC19 DNA ve pBR322 plazmid DNA'da ve *Hind*III-HF (tanıma yeri AAT↓ATT) ve *Bam*HI (tanıma yeri G↓GATCC) restriksiyon endonükleaz enzim ile kesildiğinde meydana getirdiği değişiklikler Bio-Rad marka görüntüleme ve jel dokümantasyon sistemi kullanılarak izlendi.

14. Komplekslerin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), 2,2'-azino-bis(3-etilbenzo tiyazol-6-sülfonikası) (ABTS) radikallerini söndürme aktiviteleri (antioksidan özellikleri) Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.

15. Moleküler doking çalışmaları Autodock/Vina programı kullanılarak gerçekleştirildi (Trott ve Olson, 2010). B-DNA (PDB ID: (1DNE d(CGCGATATCGCG)₂, 1DSC d(GAAGCTTC)₂ ve 1BNA) ve HSA (PDB ID:1H9Z) kristal yapıları Protein Data Bank'tan alındı. Görüntüleme sistemi olarak Discovery Studio 3,5 yazılımı kullanıldı.

16. Komplekslerin hücre alım çalışmaları hücre içindeki Pd ve Pt dağılımları, ¹¹⁴In ve ²⁰⁹Bi iç standartları ile Agilent 7500 serisi ICP-MS sistemi kullanılarak ölçüldü.

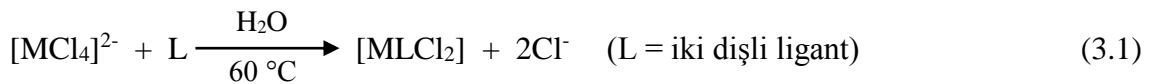
17. Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin *in vitro* antikanser aktiviteleri (sitotoksik etkileri) UÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD'de incelendi. Komplekslerin sitotoksik etkileri, meme kanseri (MCF-7), kolon kanseri (HT-29), prostat kanseri (DU-145) ve normal meme epitel (MCF10A), prostat epitel (PNT-1A) hücreleri olmak üzere toplam beş farklı kanser hücre türlerine karşı piyasada antikanser ilaç olarak kullanılan sisplatin ile karşılaştırmalı olarak test edildi.

3.3. Komplekslerin Sentezi

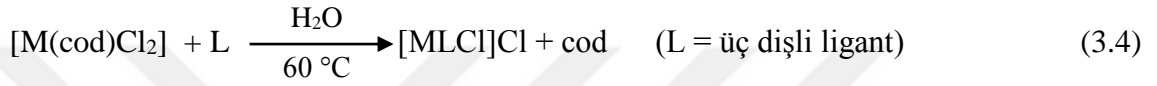
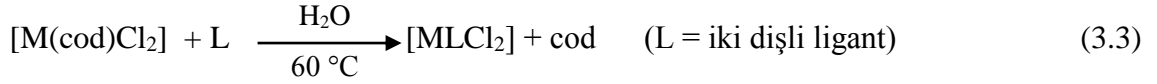
Karışık ligantlı palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin sentezi iki aşamada yapıldı. Önce piridin-bazlı ligantların kloro kompleksleri sentezlendi ve daha sonraki aşamada klorürlerin barb ile yer değiştirmesi sağlanarak palladyum(II) ve platin(II)-barb kompleksleri elde edildi.

3.3.1. Piridin-bazlı ligantlar içeren kloro komplekslerin sentezi

Kloro kompleksleri farklı iki yol üzerinden sentezlendi. Birinci yöntem olarak satın alınan Na₂[PdCl₄] veya K₂[PtCl₄] ile piridin-bazlı ligandın (L) genellikle sulu çözeltide tepkimesi sonucunda kloro kompleksleri sentezlendi (3.1–3.2).



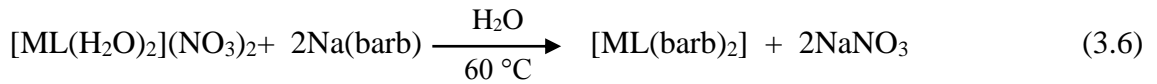
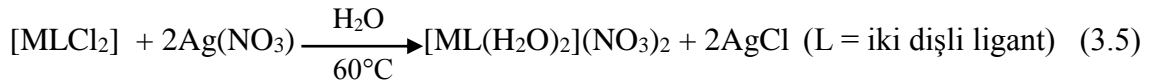
İkinci yöntem ise başlangıç maddesi olarak kullanılan $[M(\text{cod})\text{Cl}_2]$ ($M = \text{Pd}^{\text{II}}$ veya Pt^{II} , $\text{cod} = 1,5\text{-siklooktadien}$) komplekslerindeki cod ligandının ligant değiştirme tepkimesi sonucu piridin bazlı ligant ile yer değiştirmesine dayanmaktadır (3.3–3.4). $[\text{MLCl}_2]$ ($L = \text{bpy}$, dpya) (Morgan ve Burstall 1934, McCormick ve ark. 1972, Rauterkus ve ark. 2003, Li ve Liu 2004) ve $[\text{MLCl}]\text{Cl}$ ($L = \text{bpma}$, tepy) yapısındaki çıkış maddeleri literatüre uygun olarak hazırlanmıştır (Intille ve ark. 1973, Annibale ve ark. 1995, Bugarcic ve ark. 2002, Pitteri ve ark. 2002).



Sonuçta çıkış maddeleri olarak iki dişli ligant kullanıldığında $[\text{MLCl}_2]$, üç dişli ligant kullanılması durumunda ise $[\text{MLCl}]\text{Cl}$ şeklindeki kompleksler hazırlandı.

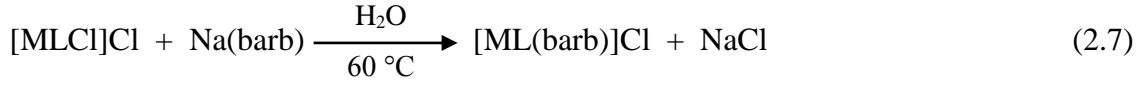
3.3.2. Palladyum(II) ve platin(II)–5,5-dietilbarbitürat komplekslerinin sentezi

Palladyum(II) ve platin(II)–barb komplekslerinin sentezinde de farklı iki yol izlendi. Birinci yöntemde, önce kloro komplekslerinin sudaki süspansiyonunun 1:2 oranında AgNO_3 ile etkileştirilmesi sonucunda Cl^- lerin $\text{AgCl}_{(k)}$ şeklinde çökmesi sağlandı. Böylece kompleksteki Cl^- ler uzaklaşmış oldu. Çözelti fazında kalan ve Cl^- ler yerine NO_3^- bağlanmış komplekslerin 1:2 oranında $\text{Na}(\text{barb})$ 'ın sulu çözeltisi ile reaksiyona sokulması sonucunda palladyum(II) ve platin(II)–barb kompleksleri sentezlendi. Bununla ilgili örnek tepkime denklem 3.5 ve 3.6'da gösterilmektedir.



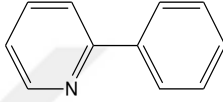
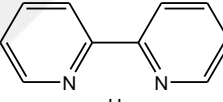
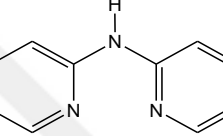
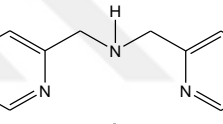
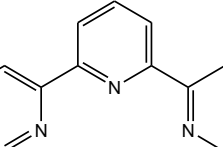
Kompleksler bu yol üzerinden sentezlendiğinde daha saf ve daha yüksek verim ile elde edilmiştir. Sonuç olarak iki dişli ligant kullanıldığında $[\text{ML}(\text{barb})_2]$ kapalı formülüne sahip nötral kompleksler hazırlandı. İkinci yöntem olarak, üç dişli ligant kullanılarak elde edilen $[\text{MLCl}]\text{Cl}$ komplekslerinin sulu çözeltisine 1:1 oranında $\text{Na}(\text{barb})$ ilave edilmesi

sonucunda [ML(barb)]Cl şeklinde farklı palladyum(II) ve platin(II)–barb kompleksleri elde edildi.



Tez çalışmasında Çizelge 3.1’de verilen piridin-bazlı ligantlar içeren palladyum(II) ve platin(II)–barb kompleksleri sentezlendi.

Çizelge 3.1. Sentezlerde kullanılan piridin-bazlı ligantlar

Ligantlar	M _K (g mol ⁻¹)	Molekül Yapısı
2-Fenilpiridin (Hppy)	155,20	
2,2’-Bipiridin (bpy)	156,18	
2,2’-Dipiridilamin (dpya)	171,20	
Bis(2-piridilmetil)amin (bpma)	199,25	
2,2’:6’,2’’-Terpiridin (terpy)	233,27	

[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] ve [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O: 2-Fenilpiridin (Hppy) içeren palladyum(II)–barb kompleksi, PdCl₂ (0,5 mmol; 0,09 g) 25 mL MeCN çözeltisine 71 μL Hppy (0,5 mmol) ligandı damla damla ilave edildi. Karışım üç saat boyunca 60 °C’de karıştırıldı. Üç saat sonunda sarı renkli çözeltiliye 10 mL Na(barb) (0,75 mmol; 0,154 g) sulu çözeltisi ilave edilir edilmez sarı çökelekler oluşmaya başladı. Çözelti bir saat 60 °C’de karıştırıldıktan sonra süzüldü ve açık havada kurutuldu. Saf toz halde sentezlenen kompleksin kristalleri, (1:1:1) MeCN:DMSO:2-propanol karışımından elde edildi. Hppy içeren platin(II)–barb kompleksinin sentezinde ise çıkış maddesi olarak K₂[PtCl₄] tuzu kullanıldı. 10 mL suda çözülen K₂[PtCl₄] (0,5 mmol; 0,21 g) çözeltisine 71 μL Hppy (0,5 mmol) ligandı damla damla ilave edilerek 60 °C’de bir saat reflaks edildi. Açık sarı çözeltiliye 10 mL Na(barb) (0,75 mmol; 0,154 g) ilave edilmesi

sonucunda elde edilen karışım 60°C’de bir saat karıştırıldıktan sonra oluşan çökelekler oda sıcaklığına soğutuldu ve süzüldü.

[Pd(barb)₂(bpy)] ve [Pt(barb)₂(bpy)]: 2,2’-Bipiridin içeren palladyum(II) ve platin(II)–barb kompleksleri, [M(bpy)Cl₂] \cdot 2H₂O (M = Pd^{II} veya Pt^{II}) komplekslerinden çıkılarak sentezlendi. Bu amaçla önce komplekslerdeki Cl⁻lerin uzaklaştırılması sağlandı ve daha sonra Cl⁻lerin barb ile yer değiştirmesi sonucunda yeni kompleksler sentezlendi. Bunun için sentezlenen kloro komplekslerinin (0,5 mmol) 200 mL saf su içindeki süspansiyonuna katı AgNO₃ (1 mmol; 0,17 g) ilave edildikten sonra 6 saat reflaks edildi. Böylece Pd(II) ve Pt(II) iyonlarına koordine Cl⁻ ligantları AgCl_(k) şeklinde çöktürüldü ve süzülerek çözeltilerden uzaklaştırıldı. Çözelti fazında kalan berrak sarı çözeltilerin hacmi evaporatörde 25 mL’ye buharlaştırıldı. Bu çözeltilere 5 mL saf su içinde çözülen Na(barb) (1 mmol; 0,21 g) çözeltisi damla damla ilave edildi ve eklenir eklenmez sarı renkli çökelekler oluştu. Karışım 60 °C’de yarım saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu, süzüldü ve açık havada kurutuldu. Komplekslerin [M(barb)₂(bpy)] yapısına ait kristalleri DMSO çözeltisinden elde edildi.

[Pd(barb)₂(dpya)] ve [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O: 2,2’-Dipiridilamin (dpya) içeren palladyum(II) ve platin(II)–barb kompleksleri de bpy komplekslerinin sentezinde olduğu gibi çıkış maddesinden sentezlendi. *cis*-[M(dpya)Cl₂] (0,5 mmol) kompleksinin 200 mL su içindeki süspansiyonuna AgNO₃ (1 mmol; 0,17 g) katısı ilave edildi ve süspansiyon 6 saat reflaks edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra AgCl_(k) celite pastadan süzülerek uzaklaştırıldı ve geriye kalan berrak çözeltilerin hacmi 25 mL’ye buharlaştırıldı. Bu çözeltilere Na(barb) (1 mmol; 0,21 g) ilave edildi ve 60°C’de 30 dakika karıştırıldı. Na(barb) ilave edildiği gibi sarı renkli çökelek meydana geldi. Oluşan bu süspansiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzüldü ve [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksi elde edildi. Sarı renkli toz kompleks sudan kristallendirildi. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksi de aynı yöntem ile sentezlendi. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinin tek kristalleri (1:1:1) MeOH:MeCN:su karışımından elde edildi.

[Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O: [Pd(bpma)Cl]Cl·H₂O (0,5 mmol) kompleksinin 15 mL sulu çözeltisine Na(barb)’ın (0,5 mmol, 0,11 g) 5 mL sulu çözeltisinin direkt olarak ilave edildi. 60°C’de 2 saat karıştırılması sonucunda elde edilen berrak sarı çözeltiler oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı ve üç günün sonunda [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O yapısındaki kompleksin sarı renkli kristalleri elde edildi. Aynı

yöntemle platin(II) kompleksi toz halde elde edilemediği için platin(II) kompleksinin sentezi aşağıdaki yolla gerçekleştirildi. $[Pt(bpma)Cl]Cl \cdot H_2O$ (0,5 mmol) ve katı $AgNO_3$ (1 mmol, 0,17 g) 200 mL su içinde 6 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çöken $AgCl_{(k)}$, celite'ten süzülerek uzaklaştırıldı. Çözelti fazında kalan berrak çözeltinin hacmi evaporatörde 25 mL'ye kadar buharlaştırıldı. Bu çözeltiye $Na(barb)$ (1mmol, 0,21 g) ilave edilmesi sonucunda elde edilen karışım $60^\circ C$ 'de yarım saat karıştırıldıktan sonra oluşan çökelek oda sıcaklığına soğutuldu ve süzüldü. $Pt(barb)(bpma)]NO_3 \cdot H_2O$ yapısındaki toz kompleks açık havada kurutuldu ve (1:1:1) $MeOH:MeCN:su$ karışımından kristallendirildi.

$[M(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ [$M = Pd^{II}$ veya Pt^{II}]: $[M(terpy)Cl]Cl \cdot 2H_2O$ (0,5 mmol) ve $AgNO_3$ (1 mmol, 0,17 g) 200 mL su içine konuldu ve bu süspansiyon karanlıkta 6 saat reflaks edildi. Oluşan $AgCl_{(k)}$ celite pastadan süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra kalan berrak çözeltinin hacmi buharlaştırılarak 15 mL'ye düşürüldü. Bu çözeltiye $Na barb$ (1mmol, 0,21 g) ilave edilerek $60^\circ C$ 'de 30 dakika karıştırıldı. Ele geçen bu çözelti yaklaşık aynı hacimdeki $EtOH$ ile karıştırılarak oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Bir hafta içerisinde $[M(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ ($M = Pd^{II}$ veya Pt^{II}) yapısındaki tek kristaller elde edildi.

$[PdNa_2(\mu-barb)_4(DMSO)_2] \cdot 2H_2O \cdot DMSO$ ve $\{[PdNa_2(\mu-barb)_4(H_2O)] \cdot 3H_2O\}_n$: $Na(barb)$ (2 mmol) 5 mL'deki sulu çözeltisine $Na_2[PdCl_4]$ (0,5 mmol) sulu çözeltisinin ilave edilmesi sonucu oluşan karışım $60^\circ C$ 'de bir saat reflaks edildi. Oluşan açık sarı renkli toz süzülerek oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. $\{[PdNa_2(\mu-barb)_4(H_2O)] \cdot 3H_2O\}_n$ molekül yapısına sahip kristaller sulu çözeltiden $[PdNa_2(\mu-barb)_4(DMSO)_2] \cdot 2H_2O \cdot DMSO$ kompleksine ait kristaller ise $H_2O:DMSO$ (v:v, 1:1) karışımından yaklaşık iki yıl sonra elde edildi.

3.4. Komplekslerin Kararlılıkları

Komplekslerin kararlılıkları $MeOH$ ve salin çözeltisinde (%0,9 $NaCl$) incelendi. Kompleksler 1 mM derişimde olacak şekilde $MeOH$ ve salin çözeltilerinde hazırlandı. $MeOH$ çözeltileri oda sıcaklığında salin çözeltileri $37^\circ C$ 'de inkübe edildi. 0 ve 24 saatte çözeltilerin kromatogramları alınarak karşılaştırıldı. Komplekslerin zamanla derişimlerindeki azalma 254 nm dalga boyunda kaydedildi ve kalan miktarın başlangıç miktarına oranı olarak verildi. Kromatografik ayrımlar XBridge C18 (su, $4,6 \times 250$ mm,

3,5 mm) kolunu ile gerçekleştirildi. Ters faz ayrımı için koşullar şu şekilde belirlendi. Mobil faz: su (çözücü A) ve MeCN (çözücü B). Yürütme koşulları: 0–8 dak 30% B, 8–19 dak 70%B, 16–19 dak 90% B, 18–20 dak 30% B, and toplam işlem süresi: 20 dak. Akış hızı: 0,75 mL dak⁻¹ ve injeksiyon hacmi: 20 µL.

3.5. DNA ve BSA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

DNA stok çözeltisi oda sıcaklığında Tris–HCl tampon (20 mM Tris–HCl, 20 mM NaCl, pH = 7,0) içerisinde hafifçe çalkalanarak hazırlandı. Hazırlanan DNA stok çözeltisinin safsızlığı, UV bölgede 260 ve 280 nm'deki soğurma değerleri oranının (A_{260}/A_{280}) yaklaşık 1,86 olması ile doğrulandı (Marmur 1961). DNA stok çözeltisinin derişimi, 260 nm'deki ϵ değeri 6600 M⁻¹cm⁻¹ alınarak belirlendi (Reichman ve ark. 1954). Protein bağlanma çalışmalarında kullanılan BSA stok çözeltisi 5mM Tris–HCl, 10 mM NaCl, pH = 7,4 tampon içerisinde çözülerek hazırlandı. BSA stok çözeltisinin 280 nm'deki ϵ = 44300 M⁻¹cm⁻¹ alınarak derişimi belirlendi (Alarcon ve ark. 2010). Hazırlanan DNA ve BSA stok çözeltileri dört gün boyunca 4°C'de saklanarak kullanılabilir.

3.6. DNA Bağlanma Çalışmaları

MeOH içerisindeki kompleks stok çözeltileri istenilen derişime Tris–HCl tamponu ile seyreltilerek hazırlandı. Kompleks–DNA çözeltilerinin UV spektrumları 200 ile 400 nm dalga boyu aralığında pH = 7'de tarandı. Referans olarak Tris–HCl tampon çözeltisi kullanıldı. Kompleks derişimi sabit tutulup artan DNA miktarlarında hazırlanan çözeltilerin UV spektrumlarında 245 ve 260 nm dalga boyunda gözlenen soğurma bantlarında meydana gelen değişiklikler izlendi. Çözeltilerde kompleks derişimi 25 µM, 2-fenilpiridin, 2,2'-bipiridin, 2,2'-dipiridilamin komplekslerinde DNA derişimi (0–50) µM, bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2',6',2''-terpiridin (terpy) komplekslerinde ise (0–125) µM olacak şekilde çözeltiler hazırlandı.

Komplekslerin EB ve Hoechst 33258 ile yer değıştirmesi floresans spektroskopisi ile çalışıldı. EB ve Hoechst 33258 ile yer değıştirme deneylerinde kompleksler artan derişimlerde daha önce hazırlanmış 50 µM DNA ve 5 µM EB, 5 µM Hoechst 33258 içeren çözeltilerle etkileştirildi. Hazırlanan çözeltilerin termik dengeye gelmesi için ölçümden önce yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildi ve EB içeren çözeltilerinin floresans spektrumları 295 nm'de uyarılarak 500–800 nm aralığında, Hoechst 33258 içeren

çözeltilerin floresans spektrumları 351 nm’de uyarılarak 400–650 nm aralığında kaydedildi.

Viskozite ölçümleri, Tris–HCl ortamında sabit derişimdeki DNA çözeltilisine (25 µM) artan miktarlarda kompleks (2,5–25 µM) eklenmesiyle hazırlanan çözeltilerin bağıl viskoziteleri, akış sürleri ölçülerek gerçekleştirildi. Ölçümler $r = [\text{kompleks}]/[\text{DNA}] = 0,1-1,0$ aralığında Ubbelodhe viskozimetresi ile yapıldı. Kompleks–DNA çözeltilerinin akış süreleri dijital kronometre kullanılarak ölçüldü. Her örnek için ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalama akış süreleri hesaplandı. Viskozite değerleri, tampon çözeltilisinin akış süresi (t_0) ile kompleks–DNA çözeltilerinin gözlenen akış süreleri (t) farkını veren $\eta = t - t_0$ eşitliği kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan viskozite değerleri farklı r oranları ile $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ arasındaki ilişki ile ifade edilmektedir (Cohen ve Eisenberg 1969). Burada η_0 , tampon çözeltilisi içerisindeki BS-DNA’nın viskozitesi ve η kompleks–DNA çözeltilerinin okunan viskozite değerleridir.

Isıl denatürasyon çalışmalarında örnekler, Tris–HCl tampon içerisinde 100 µM DNA çözeltilisi ve 50 µM kompleks derişimi içeren kompleks–DNA çözeltileri hazırlanarak gerçekleştirildi. Hazırlanan DNA çözeltileri, sıcaklık programlı bir Peltier ısıtıcı yardımıyla 2,5 °C/dak ısıtma hızında 25 °C’den 95 °C’ye ısıtılırken eş zamanlı olarak bu çözeltilerin 260 nm’deki soğurma değerleri kaydedildi. Saf DNA ve DNA–kompleks çözeltilerinin erime sıcaklık (T_m) değerleri, sıcaklık ile bağıl soğurma (A/A_{25}) değerlerine karşı normalize edilerek çizilen eğriden belirlendi. Burada A , her bir sıcaklıkta gözlenen soğurma değeri iken A_{25} , 25 °C’deki soğurma değerini göstermektedir.

3.7. Protein (BSA) Bağlanma Çalışmaları

Tris–HCl (5 mM Tris–HCl, 10 mM NaCl, pH 7,4) tamponunda hazırlanan 10 µM BSA çözeltilisi ve 5 µM kompleks içeren çözeltilerin UV spektrumları dalga boyu 200 ile 500 nm aralığında taranarak gerçekleştirildi. BSA yapısındaki florofor triptofan ve tirozin aminoasitleri 280 nm’de uyarıldı (Sulkowska 2002). Sabit derişimdeki BSA (1 µM) çözeltileri artan derişimlerde kompleksler (0–3 µM) ile titre edilerek hazırlanan çözeltilerinin emisyon spektrumları ($\lambda_{ex} = 280$ nm; $\lambda_{em} = 343$ nm) kaydedildi. BSA ve kompleks çözeltilerinin senkronize emisyon spektrumları tirozin çevresindeki değişim için $\Delta\lambda=15$ nm ve triptofan çevresindeki değişimi izlemek için $\Delta\lambda=60$ nm olmak üzere

iki farklı $\Delta\lambda$ değerlerinde (BSA'nın emisyon ve ekzitasyon dalgaboyundaki fark, $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{ex}$) araştırıldı.

3.8. Agaroz Jel Elektroforez Ölçümleri

Komplekslerin süpersarmal pUC19 ve pBR322 plazmit DNA yapısında meydana getirdiği değişiklikler jel elektroforez deneyi ile gerçekleştirildi. Agaroz jel ölçümlerinde pUC19 DNA 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2'-bipiridin (bpy), 2,2'-dipiridilamin (dpya) komplekslerinde pBR322 DNA ise bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2':6',2''-terpiridin (terpy) kompleksleri durumunda kullanıldı. Farklı derişimlerdeki komplekslerin (0,5–50 μM) plazmit DNA (10 μM) ile 50 mM Tris–HCl/18 mM NaCl (pH = 7,2) tampon ortamında hazırlanan örnekler 37 °C'de 24 saat karanlıkta inkübe edildi. Örnekler inkübe olurken 0,5X TBE tamponu (pH 8,0) içinde 1%'lik agaroz jel hazırlandı. Jel hazırlanırken 1 $\mu\text{g cm}^{-3}$ EB çözeltisi ile boyandı. Elektroforez tankı, jeli ve elektrotları kapatacak şekilde 0,5X TBE tampon (pH = 8,0) ile dolduruldu. Hazırlanan jel elektroforez tankına alındı. İnkübasyondan sonra örnekler 3 μL yürütücü tamponu (% 0,05 Bromofenol mavisi, % 40 sükroz, % 0,5 sodyum loril sülfat (SLS) ve 0,1 M EDTA) ile jele yüklendi. 90 V'luk voltajda yaklaşık 1 saat yürütüldükten sonra UV ışığı altında jelin görüntüsü alındı. Restriksiyon enzim inhibisyonu komplekslerin DNA dizilimi içerisinde spesifik bağlanma yerlerinin belirlediği çalışmalardır. Komplekslerin stok çözeltileri DMSO içerisinde hazırlandı. pUC19 ve pBR322 plazmit DNA (10 μM) ile farklı derişimlerdeki kompleks çözeltileri 50 mM Tris–HCl/18 mM NaCl tampon (pH 7,2) çözeltisinde 37 °C'de yarım saat karanlıkta inkübe edildi. Çözeltiler daha sonra *HindIII* ve *BamHI* enzimleri ile etkileştirilerek enzimlerin aktif hale gelmesi için 37 °C'de 1 saat daha inkübe edildi. 1,5%'luk agaroz jel 1 $\mu\text{g cm}^{-3}$ EB ile boyanarak hazırlandı ve çözeltiler jele 6X yürütücü boya ile jele yüklendi. Jelin UV ışık altında görüntüsü alındı.

3.9. Moleküler Doking Çalışmaları

Moleküler doking çalışmaları Autodock/Vina programı kullanılarak gerçekleştirildi (Trott ve Olson, 2010). Komplekslerin PDB formatı, Mercury yazılımı kullanılarak CIF dosyalarının dönüştürülmesi ile elde edildi. [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksinin molekül geometrisi LANL2DZ baz seti ve hibrit B3LYP yaklaşımı kullanılarak DFT yöntemi ile optimize edildi (Becke 1993). B-DNA (PDB ID: 1DNE

d(CGCGATATCGCG)₂, 1DSC d(GAAGCTTC)₂ ve 1BNA) (Drew ve ark. 1981, Coll ve ark. 1989, Lian ve ark. 1996) HSA'nın (PDB ID: 1H9Z) (Petitpas ve ark. 2001) kristal yapıları Protein Veri Bankasından alındı. Doking hesapları yapılmadan önce 1DNE, 1DSC ve 1BNA'dan su molekülleri ve ligantlar kaldırıldı. DNA ve HSA'ya bağlanma yerleri belirlendi, ağ kutusu 60 × 60 × 60 nokta ile oluşturuldu ve makromoleküllerin hepsi 0,375 Å ağ aralığında yer almaktadır. Her bir doking hesaplaması farklı pozlar içinde yapıldı. Diğer tüm parametreler varsayılan değerler olarak kabul edildi. Dokinglenmiş sistemin görüntülenmesi Discovery Studio 3,5 yazılımı kullanılarak yapıldı.

3.10. Hücresel Alım Çalışmaları

Bölüm 4.9'da gerçekleştirilen sitotoksikite çalışmaları sonucunda tez kapsamında sentezlenen bazı komplekslerin kanser hücreleri üzerinde etki göstermedikleri bulundu. Bu nedenle hücresel alım çalışmaları sitotoksik aktivite gösteren kompleksler için gerçekleştirildi. Komplekslerin hücre içi dağılımlarını incelemek için gerçekleştirilen hücresel alım çalışmalarında [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂], [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O ve [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksleri (50 μM) 37 °C'de 1 saat boyunca DU-145 (insan prostat kanser hücresi) hücreleri ile etkileştirirken bu komplekslerden daha sitotoksik olan [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O, [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O, [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O ve [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri ise daha düşük derişimde (10 μM) HT-29 (insan kolon kanser hücresi) hücreleri ile 37 °C'de 2 saat boyunca etkileştirildi. Bu işlem soğuk PBS (Fosfat-tamponlu salin) eklenmesi ile inkübasyon ortamında uzaklaştırılarak durduruldu. Daha sonra hücreler iki kez soğuk fosfat-tamponlu salin (PBS) ile yıkandı ve tripsinizasyon işlemi ile çözelti ortamında (1:5 v/v) hücreler hemositometre kullanılarak sayıldı. Hücre sitozol, çekirdek, membran ve sitoskeletal (hücre iskeleti) olmak üzere dört farklı fraksiyona FractionPREP hücre fraksiyonu kiti (BioVision) kullanımında önerilen yöntemle hücre çözeltileri izole edildi. Fraksiyonlar 3 saat boyunca 70 °C'de % 65 HNO₃ (3 mL) ile parçalandı ve son hacim 5 mL'ye ultra saf su ile seyreltildi. Farklı fraksiyonlardaki Pd ve Pt miktarı, iç standart olarak ¹¹⁴In ve ²⁰⁹Bi kullanılarak Agilent 7500 serisi ICP-MS sistemi ile ölçüldü. Metal miktarları ppb biriminde elde edilerek ng/10⁶ hücre olarak ifade edildi.

3.11. Sitotoksosite Çalışmaları

Komplekslerin MCF-7 insan meme, HT-29 insan kolon kanser, DU-145 insan prostat hücre soyları üzerine sitotoksik aktiviteleri incelendi. Normal hücre olarak MCF10A meme epitel hücresi ve PNT-1A insan prostat epitel hücresi kullanıldı. Ayrıca komplekslerin antikanser aktiviteleri klinikte antikanser ilaç olarak kullanılan sisplatin ile karşılaştırmalı gerçekleştirildi. MCF-7 insan meme, DU-145 prostat kanser hücre soyları % 10 Fetal bovin serum, %1 Penisilin-G (100 U/mL), Streptomisin (100 µg/mL), L-glutamin içeren RPMI 1640 besiyeri ortamında 37 °C'de, %5 CO₂'li ortamda kültüre edildi. HT-29 insan kolon kanser hücreleri ise esansiyel olmayan aminoasit, % 10 Fetal bovin serum, %1 Penisilin-G (100 U/mL) Streptomisin (100 µg/mL), L-glutamin içeren DMEM:F12 (1:1) besiyeri ortamında 37 °C'de, %5 CO₂'li ortamda kültüre edildi. HT-29 insan kolon kanseri hücre soyu ise içerisinde % 10 Fetal bovin serum, %1 Penisilin-G (100 U/ml) ve Streptomisin (100 µg/ml) içeren RPMI 1640 besiyeri ortamında 37 °C'de, %5 CO₂'li ortamda kültüre edildi. Normal meme epitelyum hücresi % 5 Fetal bovin serum, Penisilin-G (100 U/mL), Streptomisin (100 µg/mL), EGF (20 ng/mL), Kolera toksini (10 ng/mL) ve insülin (0,12 IU/mL) içeren DMEM:Ham's F12 (1:1) besiyeri ortamında 37 °C'de, %5 CO₂'li ortamda kültüre edildi. Komplekslerin stok çözeltileri DMSO'da, final derişimleri ise RPMI 1640 besiyeri ortamında çözünerek hazırlandı. Sisplatin, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinden tedavide kullanılan formda alındı. Komplekslerin antikanser aktiviteleri 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromür (MTT) canlılık testi ile belirlendi. Bu yöntem hücre kültüründe büyütülen kanserli hücrelerindeki dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Yaşayan hücrelerde normalde bu enzimin aktivitesi gözlenirken, ölen hücrelerde gözlenmemektedir. Total dehidrogenaz aktivitesi ile hücre sayısı arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir (Mosmann 1983). Böylece, ortama konulan ilaçlara yanıt olarak eğer hücreler ölürse, enzim aktivitelerinin azaldığı veya kaybolduğu gözlenecektir. Hücreler enzimlerin değişime uğrattığı MTT maddesi, yaşayan hücreler tarafından alınıp sitoplazmalarındaki enzimler tarafından suda çözünmeyen koyu mavi renkli formazon bileşiğine (kristallerine) dönüştürülür. Ardından bu kristaller eritici tampon (HCl içeren %10'luk SDS tamponu) ile çözünür hale getirilerek yaptıkları soğurma değerleri 570 nm'de spektrofotometre ile ölçülür. Başlangıçta aynı sayıda

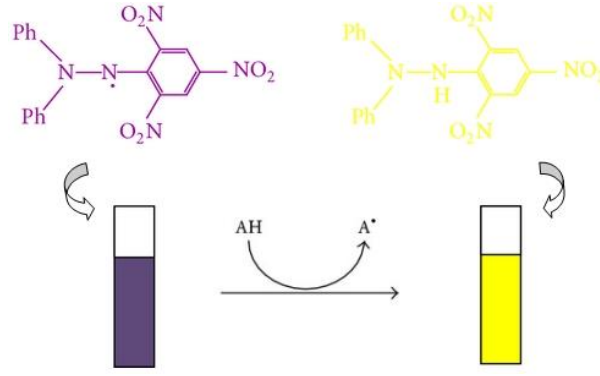
ekilmiş ve herhangi bir ilaç uygulanmamış kontrol hücrelerindeki soğurma şiddeti ile oranlanarak tedavi bırakılmış hücrelerdeki ölüm oranı (yüzdesi) bulunur.

Canlılık hesabı (%): MTT testi sonunda yaşayan hücreler koyu mavi formazon kristalleri oluştururken ölen hücrelerde bu kristaller gözlenmez. Tedavi edilen hücrelerin canlılıkları (Örnek Absorbans) tedavi olmamış kontrol hücreleri (Kontrol Abs) referans alınarak hesaplanacak ve bu değer %100 canlılık olarak belirlenecektir. Aşağıdaki formül kullanılarak hücrelerde tedavi süresi sonunda oluşan % canlılık oranları hesaplanacaktır. Canlılık (%) = $[100 \times (\text{Örnek Absorbans})/(\text{Kontrol Absorbans})]$. Kanser hücreleri 1×10^4 hücre/kuyu olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildikten sonra test edilen kompleksler ile 1,56–300 μM doz aralığında 48 saat süreyle tedavi uygulandı. Sisplatin ise 0,39–300 μM doz aralığında 48 saat süreyle tedavi uygulandı. Her bir doz 3 farklı kuyucuk kullanılarak test edildi. Ayrıca her deney 3 ayrı bağımsız deney şeklinde gerçekleştirildi. Her uygulama için IC_{50} değerleri (hücre büyümesinin %50'sini baskılayan derişim) belirlendi.

3.12. Antioksidan Çalışmaları

3.12.1. DPPH söndürme aktivitesi

2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) tüm molekül üzerinde delokalize olmuş tek eşleşmemiş elektron ile kararlı serbest radikaldir (Şekil 2.30). DPPH radikali mor renkli olup MeOH veya EtOH içerisinde 517 nm maksimum soğurma bandına sahiptir. Blois'e göre DPPH radikalinin antioksidanlar tarafından söndürülmesi sonucu radikalinin derişimi ile DPPH'nin soğurma şiddeti orantılı olarak azalacaktır (Blois 1958). DPPH radikali söndürme hem elektron hem de hidrojen atomu transferi tepkimesine bağlıdır (Prior ve ark. 2005). DPPH yöntemi enzimatik olmayan antioksidanların radikal söndürme etkinlikleri kolay, hızlı ve ekonomik olarak değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.



Şekil 2.30. DPPH ile antioksidanların reaksiyon mekanizması AH = antioksidan radikal söndürücü, A = antioksidan radikal

Komplekslerin stok çözeltileri ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) çözeltisi (0,1 mM, 2 mL) MeOH içerisinde hazırlandı. Farklı derişimlerdeki kompleks çözeltileri serbest radikal DPPH çözeltileri ile son hacim 5 mL olacak şekilde distile su ile tamamlandı. Çözeltiler fazla çalkalamadan dikkatlice karıştırıldı. Çözeltiler 37°C’de yarım saat karanlıkta inkübe edildi. UV–vis spektrumları kör çözeltiler olarak MeOH içerisindeki DPPH çözeltisi referans alınarak hazırlanan çözeltilerin 517 nm’deki soğurma değerleri okundu. DPPH radikalinin söndürülme yüzdesi aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı:

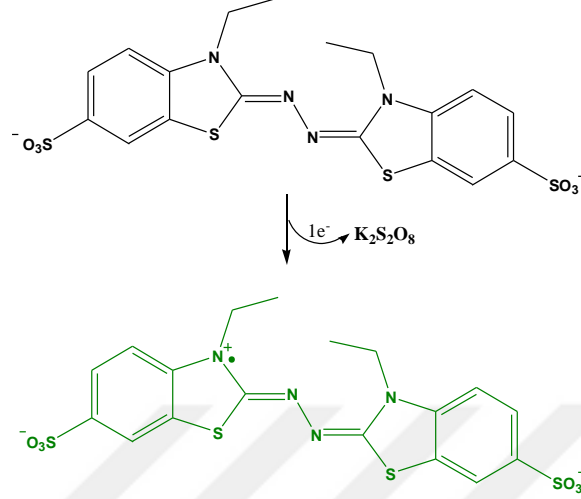
$$\% \text{ DPPH radikalinin söndürülmesi} = [(A_{\text{kör}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kör}}] \times 100$$

$A_{\text{kör}}$; DPPH radikalinin 517 nm’deki soğurma değeri, $A_{\text{örnek}}$; komplekslerin DPPH radikali ile etkileştirildikten sonraki soğurma değeri.

3.12.2. ABTS söndürme aktivitesi

Toplam antioksidan aktivite tayini ABTS katyonik serbest radikali kullanılarak gerçekleştirilir (Re ve ark. 1999). ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) potasyum persülfat ile oksitlendiği zaman $ABTS^{*+}$ katyonik radikal oluşturulur (Şekil 2.31). Oluşan yeşil renkli $ABTS^{*+}$ radikal 743 nm’de maksimum soğurma yapmaktadır. ABTS (2 mM) suda çözüldü ve 0,2 mM potasyum persülfat ile karıştırılarak $ABTS^{*+}$ radikali oluşturuldu. Reaksiyonun tamamlanması için karışım oda sıcaklığında 12–16 saat karanlıkta bekletildi. Hazırlanan çözelti MeOH çözeltisi ile seyreltilir. Farklı derişimlerdeki kompleks çözeltilerine sabit derişimde $ABTS^{*+}$ radikali eklenerek son hacim 5 mL’ye distile su ile tamamlandı. 15 dakika sonra hazırlanan örneklerin 743 nm’deki soğurma değerleri ölçüldü. % Radikal söndürme değerleri

hesaplandı. % Aktivite değerleri kullanılarak IC₅₀ (% 50 aktivite) değerleri belirlendi. Her iki metotta da komplekslerin antioksidan aktiviteleri doğal antioksidan askorbik asit ve sentetik antioksidan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) standart alınarak karşılaştırıldı.



Şekil 2.31. ABTS^{•+} radikalın oluşumu

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Sentez

Tez kapsamında 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2'-bipiridin (bpy), 2,2'-dipiridilamin (dpya), bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2':6',2''-terpiridin (terpy) gibi piridin bazlı ligantlar içeren bir seri yeni palladyum(II) ve platin(II)-5,5-dietilbarbitürat kompleksi sentezlendi. 2-Fenilpiridin (Hppy) dışındaki tüm komplekslerin sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta $[MCl_2(L)]$ ($M = Pd^{II}$ veya Pt^{II} , $L = bpy$ veya $dpya$) (Morgan ve Burstall 1934, McCormick ve ark. 1972, Rauterkus ve ark. 2003, Li ve Liu 2004), $[M(bpma)Cl]Cl \cdot H_2O$ (Pitteri ve ark. 2001) ve $[M(terpy)Cl]Cl \cdot 2H_2O$ (Morgan ve Burstall, 1934, Annibale ve ark. 1995, Gillard ve ark. 2001) yapısındaki çıkış maddeleri literatüre göre sentezlendi. İkinci basamakta ise çıkış maddesindeki klorür ligantlarının doğrudan ya da $AgNO_3$ ile uzaklaştırıldıktan sonra barb ligantıyla yer değiştirme tepkimesi sonucu yeni kompleksler sentezlendi. 2-Fenilpiridin (Hppy) içeren dinükleer $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(ppy)_2]$ kompleksi, $PdCl_2$ tuzundan sentezlenirken, mononükleer $[Pt(\text{barb})(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ kompleksi ise $K_2[PtCl_4]$ tuzu kullanılarak doğrudan sentezlendi. $[PdNa_2(\mu\text{-barb})_4(DMSO)_2] \cdot 2H_2O \cdot DMSO$ ve $\{[PdNa_2(\mu\text{-barb})_4(H_2O)] \cdot 3H_2O\}_n$ kompleksleri sulu çözeltide $Na_2[PtCl_4]$ tuzu ile $Na(\text{barb})$ tepkimesi sonucu elde edildi. $[PdNa_2(\mu\text{-barb})_4(DMSO)_2] \cdot 2H_2O \cdot DMSO$ kompleksine ait kristaller $H_2O:DMSO$ karışımından $\{[PdNa_2(\mu\text{-barb})_4] \cdot 4H_2O\}_n$ kristalleri ise sulu çözeltiden elde edildi. Komplekslerde $[PdCl_4]^{2-}$ anyonu yapısındaki tüm klorido ligantları barb ligantları ile yer değiştirerek $[Pd(\text{barb})_4]^{2-}$ oluşumuna neden olmuştur.

Sentezlenen komplekslerinin kapalı formülleri, kütlesi, verimi, elementel analizleri, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri Çizelge 4.1'de listelenmiştir. Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi tüm kompleksler oldukça yüksek verimlerle elde edildi. Deneysel C, H ve N analizleri hesaplanan verilerle oldukça uyum içindedir. Karakterizasyon çalışmalarının tümü toz katılardan yapılmıştır. Komplekslerden sadece $[Pt(\text{barb})(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ kompleksinde erime noktası gözlenirken diğer komplekslerin hepsi belirtilen sıcaklık aralıklarında bozunmaya başlamıştır. $[Pt(\text{barb})(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ kompleksi hariç diğer komplekslerin hepsinin uygun tek kristalleri elde edildi. Tek kristal olarak elde edilen komplekslerin molekül yapıları X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak belirlendi. Tek kristali elde edilemeyen $[Pt(\text{barb})(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ kompleksinin molekül yapısı elementel analiz, NMR ve ESI-MS teknikleri ile doğrulandı.

[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksinin geometrisi LANL2DZ/B3LYP metodu kullanılarak DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi) yöntemi ile optimize edildi (Becke 1993). Kompleksler genel olarak suda az, fakat su:MeOH (1:1), su:EtOH:MeCN (1:1:1) karışımlarında, DMSO ve DMF’de oldukça kolay ve çok fazla çözünmektedir. Bpma ve terpy ligantları içeren komplekslerde katyonik kısım koordinasyon bileşiği olup komplekslerin yük denklilikleri Cl⁻ ve NO₃⁻ gibi anyonlarla sağlanmıştır. Komplekslerin oda sıcaklığında 1x10⁻³ M MeOH ve DMSO çözeltilisinde iletkenlikleri ölçüldü. Çizelge 4.1’de verildiği gibi nötral kompleksler hem MeOH hem de DMSO içerisinde iletken özellik göstermemektedir. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksi 1:2 elektrolit davranışı sergilerken bpma ve terpy kompleksleri 1:1 elektrolit davranış göstermektedir (Geary 1971).

Çizelge 4.1. Piridin bazlı ligantlar içeren Pd(II) ve Pt(II)–barb komplekslerinin verimi, elementel analiz^a, erime noktaları ve molar iletkenlik değerleri

Kompleks	M.K.	%C	%H	%N	% Verim	E.N. (°C)	Λ _M (S cm ² mol ⁻¹)
[Pd ₂ (μ-barb) ₂ (ppy) ₂] C ₃₈ H ₃₈ N ₆ O ₆ Pd ₂	887,58	51,2 (51,4)	4,6 (4,3)	9,7 (9,5)	76	330–334	15 (MeOH) 6 (DMSO)
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₆ Pt	741,69	48,4 (48,6)	4,6 (4,6)	7,7 (7,6)	71	180–184	11 (MeOH) 6 (DMSO)
[Pd(barb) ₂ (bpy)] C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₆ Pd	628,97	50,1 (49,7)	4,5 (4,8)	13,2 (13,4)	86	368–372	12 (MeOH) 7 (DMSO)
[Pt(barb) ₂ (bpy)] C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₆ Pt	717,63	43,8 (43,5)	4,5 (4,2)	11,9 (11,7)	72	372–375	14 (MeOH) 3 (DMSO)
[Pd(barb) ₂ (dpya)] C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O ₆ Pd	643,98	48,9 (48,6)	4,9 (4,8)	15,2 (15,0)	91	292–296	21 (MeOH) 12 (DMSO)
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O C ₅₄ H ₇₆ Ag ₂ N ₁₄ O ₁₆ Pt	1558,01	40,4 (40,1)	4,6 (4,5)	12,5 (12,6)	85	315–318	171 (MeOH) 74 (DMSO)
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ Pd	542,31	44,6 (44,3)	4,7 (4,8)	13,0 (12,9)	86	220–235	88 (MeOH) 64 (DMSO)
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₇ Pt	657,56	36,8 (36,5)	4,1 (4,0)	12,6 (12,8)	73	276–285	103 (MeOH) 59 (DMSO)
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O _{6,5} Pd	593,88	46,3 (46,5)	4,0 (3,9)	14,4 (14,2)	79	326–336	92 (MeOH) 56 (DMSO)
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O _{6,5} Pt	682,57	40,7 (40,5)	3,7 (3,4)	12,6 (12,3)	87	342–348	98 (MeOH) 67 (DMSO)
[PdNa ₂ (μ-barb) ₄ (DMSO) ₂] ₂ ·2H ₂ O·DMSO C ₃₈ H ₆₆ N ₈ Na ₂ O ₁₇ PdS ₃	1155,58	40,0 (39,5)	5,7 (5,8)	9,6 (9,7)	73	–	–
{[PdNa ₂ (μ-barb) ₄ (H ₂ O)]·3H ₂ O} _n C ₃₂ H ₅₂ N ₈ Na ₂ O ₁₆ Pd	957,19	40,2 (40,1)	5,4 (5,5)	11,6 (11,7)	83	–	–

^a Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.

4.2. Spektroskopik Karakterizasyon

4.2.1. ESI-MS çalışmaları

Palladyum(II) ve platin(II)–barb komplekslerinin MeOH içerisinde iyonlaştırılarak hangi iyonik türleri oluşturdukları ESI-MS kütle analizleri gerçekleştirildi. ESI-MS verilerine göre komplekslere ait tahmin edilen iyonik türler Çizelge 4.2’de listelenmiştir. Ayrıca Şekil 4.1–4.10’da komplekslere ait ESI-MS kütle spektrumları verilmektedir.

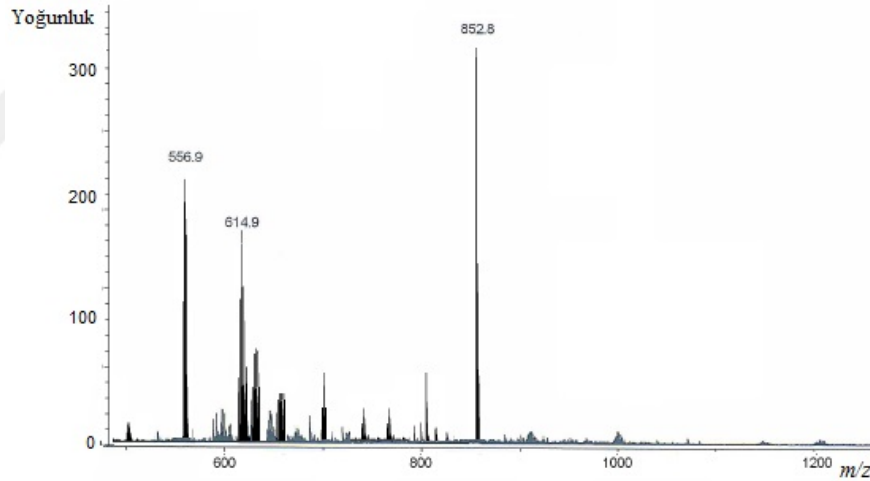
Çizelge 4.2. Palladyum(II) ve platin(II)–barb komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrometresi verileri (m/z) ve m/z ’ye karşılık gelen tahmini yapıları

Kompleks	Molekül iyonu piki (m/z) ^a	Diğer iyonlar (m/z) ^a
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	[Pd ₂ (ppy) ₂ (μ -ppy) ₂ +Na] ⁺ 910,2 (hesap.: 910,6)	[Pd ₂ (ppy) ₄ +Na] ⁺ 852,8 (hesap.: 852,6)
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	[Pt(barb)(Hppy)(ppy)+Na] ⁺ 710,2 (hesap.: 710,7)	[Pt(ppy) ₂ +H] ⁺ 504,5 (hesap.: 504,1)
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	[Pd(barb) ₂ (bpy)+Na] ⁺ 651,1 (hesap.: 651,9)	[Pd(barb)] ⁺ 289,2 (hesap.: 289,6) [Pd(barb)(bpy)] ⁺ 445,1 (hesap.: 445,7)
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	[Pt(barb) ₂ (bpy)+Na] ⁺ 740,2 (hesap.: 740,6)	[Pt(barb)] ⁺ 378,0 (hesap.: 378,3) [Pt(barb)(bpy)] ⁺ 534,1 (hesap.: 534,5) [Pt ₂ (barb) ₄ (bpy) ₂ +Na] ⁺ 1457,4 (hesap.: 1457,5)
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	[Pd(barb) ₂ (dpya)+Na] ⁺ 666,1 (hesap.: 666,9)	[Pd(barb)(dpya)] ⁺ 460,1 (hesap.: 460,8) [Pd(barb)(dpya) +Na] ⁺ 482,0 (hesap.: 482,7)
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	–	[Pt(dpya) ₂ -H] ⁺ 536,1 (hesap.: 536,4) [Ag(barb) ₂ +2Na] ⁺ 520,1 (hesap.: 520,3)
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	[Pd(barb)(bpma)] ⁺ 488,1 (hesap.: 488,8)	[PdCl(bpma)] ⁺ 342,0 (hesap.: 342,1)
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	[Pt(barb)(bpma)] ⁺ 577,2 (hesap.: 577,3)	–
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	[Pd(barb)(terpy)] ⁺ 522,1 (hesap.: 522,8)	–
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	[Pt(barb)(terpy)] ⁺ 611,1 (hesap.: 611,5)	–

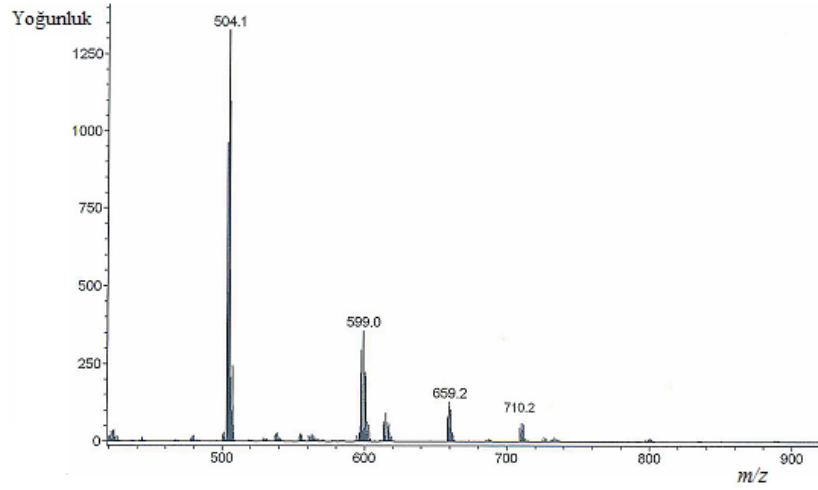
^aHesaplanan m/z değerleri parantez içinde verilmiştir.

ESI-MS spektrumları incelendiğinde [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksi hariç tüm komplekslerde genel olarak moleküler iyon piki olarak [M+Na]⁺ veya [M]⁺ türlerinin olduğu görülmektedir. Aynı zamanda genel olarak nötral kompleksleri çözeltide [M–

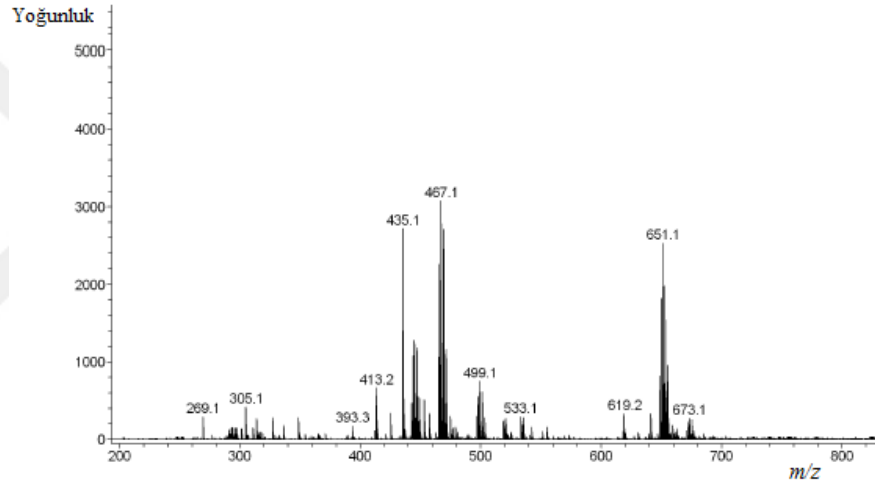
barb]⁺ türünü de oluşturmaktadır. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinde ise hem katyonik hem de anyonik kısım koordinasyon bileşiği olduğu için moleküler iyon piki görülmemiştir. Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksi çözelti [Pt(dpya)₂-H]⁺ ve [Ag(barb)₂+2Na]⁺ türleri içermektedir. Katyonik kısım koordinasyon bileşiği olan bis(2-piridilmetil)amin (bpma) ve 2,2’:6’,2’’-terpiridin (terpy) komplekslerinden [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O kompleksi hariç tüm komplekslerde tek bir ESI-MS piki gözlenmektedir (Çizelge 4.2). Bu pik moleküler iyon ([M]⁺) piki olup aynı zamanda temel iyon pikidir. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O kompleksi MeOH içerisinde moleküler iyon pikinin yanında *m/z* 342,0 ([PdCl(bpma)]⁺) olan ikinci bir iyonda oluşmaktadır. Sonuç olarak katyonik kompleksler analiz koşullarında iyon olarak en fazla [M]⁺ türünü oluşturdukları söylenebilir. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksi hariç 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2’-bipiridin (bpy) ve 2,2’-dipiridilamin (dpya) kompleksleri ise analiz koşullarında iyon olarak en fazla [M+Na]⁺ türünü oluşturmaktadır.



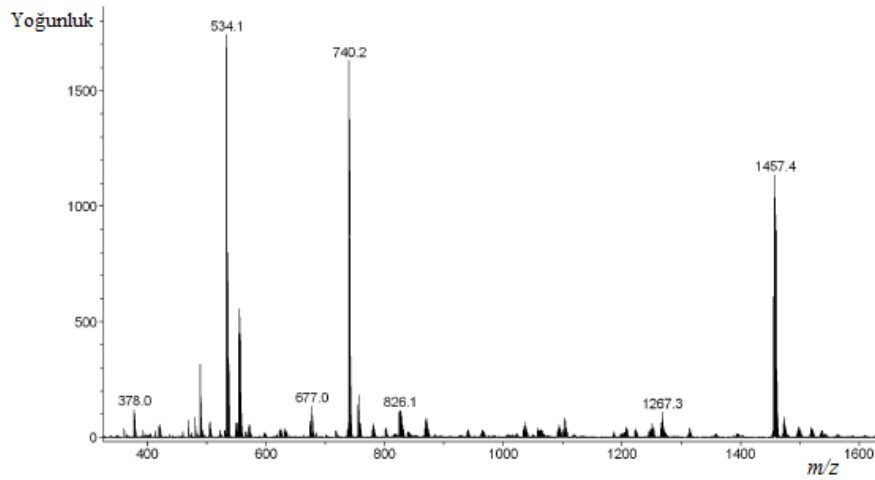
Şekil 4.1. [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



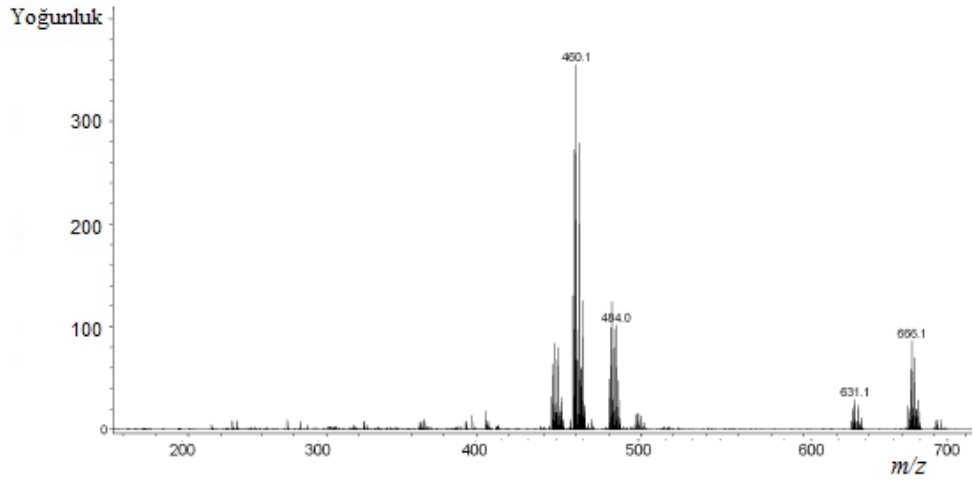
Şekil 4.2. [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



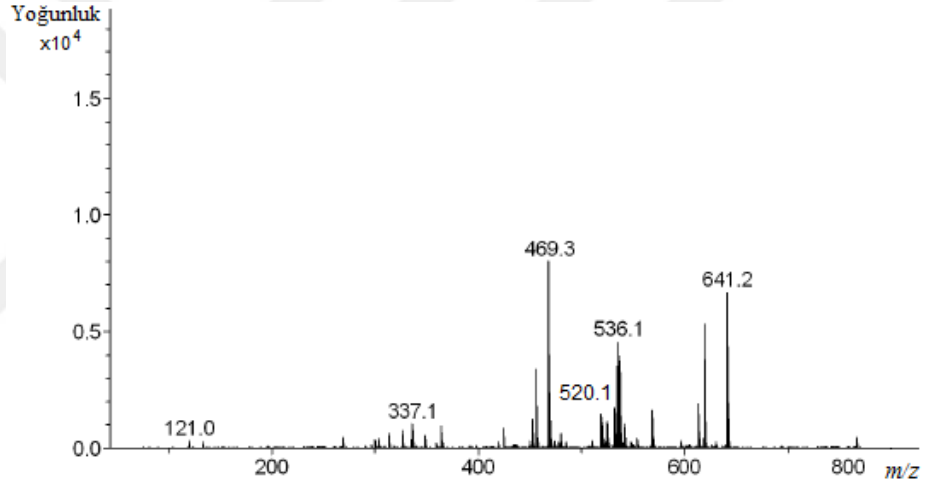
Şekil 4.3. [Pd(barb)₂(bpy)]·2H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



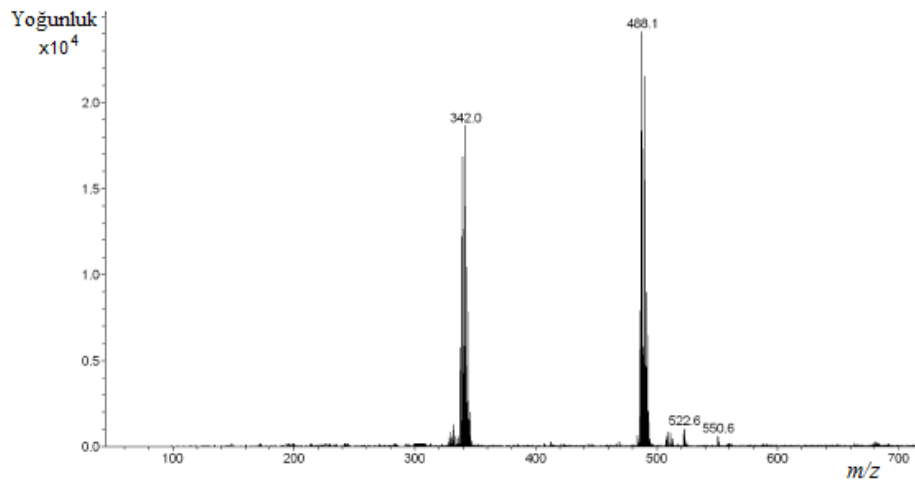
Şekil 4.4. [Pt(barb)₂(bpy)]·3H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



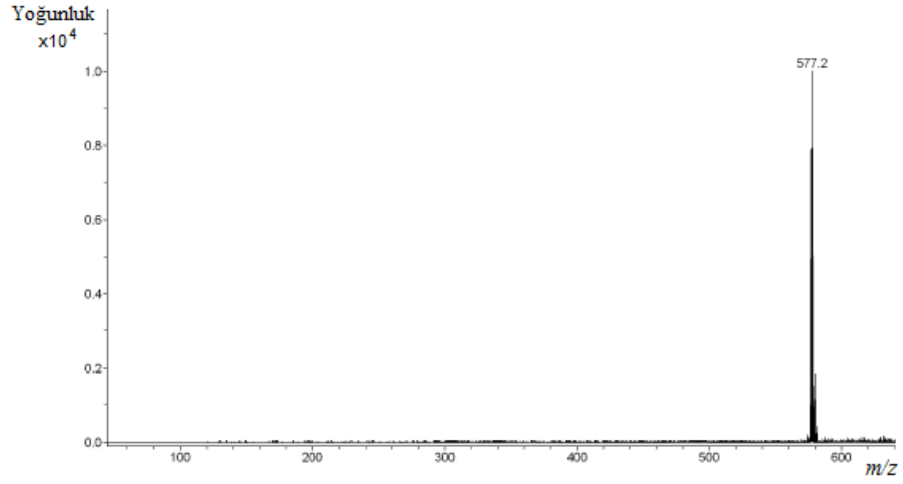
Şekil 4.5. [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



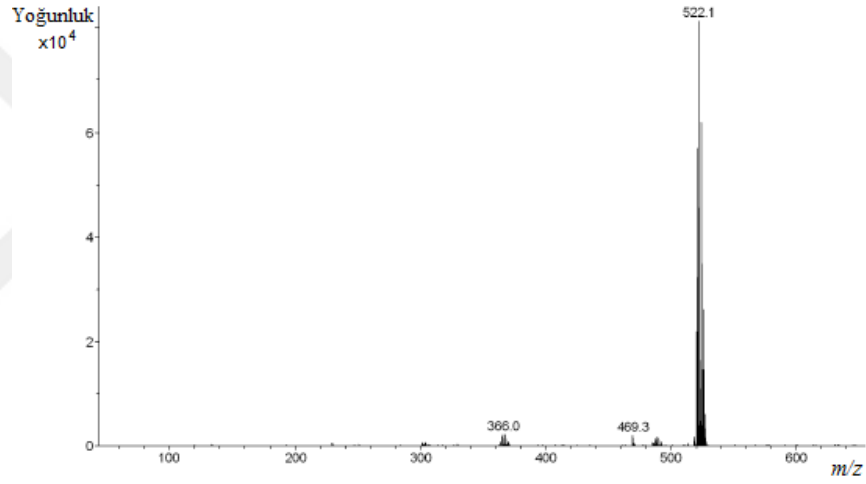
Şekil 4.6. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



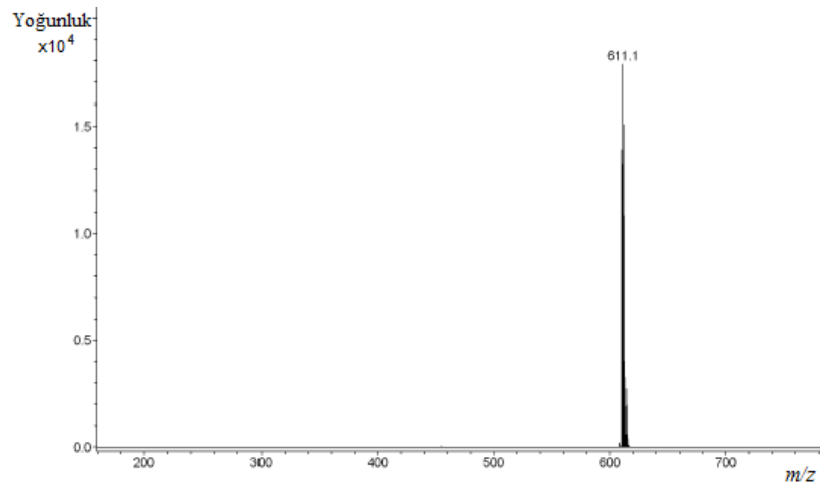
Şekil 4.7. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.8. [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.9. [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu



Şekil 4.10. [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinin ESI-MS kütle spektrumu

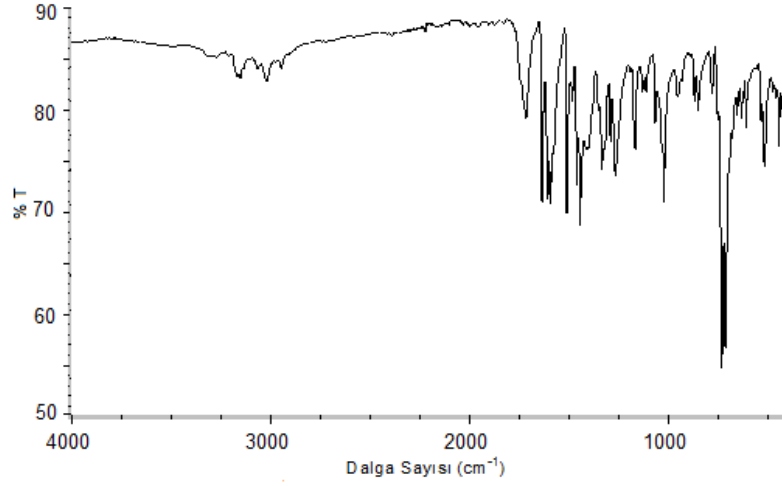
4.2.2. Infrared (IR) Çalışmaları

Sentezlenen palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerine ait IR spektrumları sırasıyla Şekil 4.11–4.20’de görülmektedir ve bu IR spektrumlarındaki bazı karakteristik soğurma bantları ise Çizelge 4.3’de listelenmiştir. Kristal sularından kaynaklanan $\nu(\text{OH})$ gerilme titreşimlerine ait bant maksimumları 3400 cm^{-1} üzerinde gözlenmiştir. Aromatik ve alifatik CH gerilme titreşimleri ise zayıf bantlar şeklinde $2778\text{--}3145 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkmaktadır. Barb ligantının karakteristik bantları amin (NH), etil (CH) ve karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanmaktadır. NH grubu genellikle 3180 cm^{-1} civarında orta şiddette bir bant olarak ortaya çıkar. Sentezlenen komplekslerde bu soğurma bandı zayıf olarak $3174\text{--}3205 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ ve $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinde ise dpya ligantına ait NH gerilme titreşimleri barb ligandındaki NH grubuna göre daha yüksek frekansta sırasıyla 3306 ve 3318 cm^{-1} ’de gözlemlendi. $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ komplekslerindeki bpma ligandının NH gerilme titreşimleri barb’a göre yine daha yüksek frekansta (3277 cm^{-1}) gözlemlendi. Barb ligandının farklı çevrelere sahip üç karbonil grubu $1627\text{--}1728 \text{ cm}^{-1}$ arasında birbirinden farklı frekanslarda soğurma yapmaktadırlar. Bazı durumlarda bantların örtüşmesi nedeniyle, üç soğurma bandı yerine iki soğurma bandı da gözlemlendi. Ligantların aromatik halkalarına ait C=N ve C=C grupları sırasıyla $1568\text{--}1626 \text{ cm}^{-1}$ ve $1439\text{--}1577 \text{ cm}^{-1}$ aralığında soğurma yapmaktadırlar. $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ kompleksine ait IR spektrumunda beklenen soğurma bantlarının yanında solvate ve koordine DMSO moleküllerinden kaynaklanan S=O gerilme titreşimleri de 1021 ve 946 cm^{-1} ’de gözlenmektedir (Nakamoto 1997).

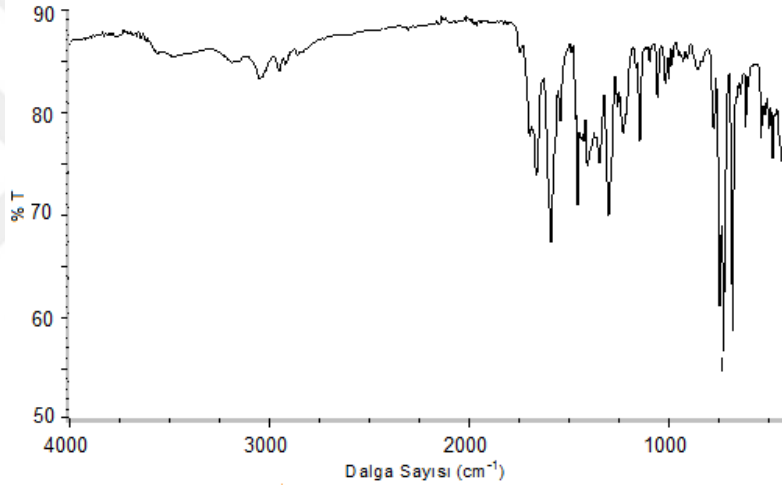
Çizelge 4.3. Piridin bazlı ligantlar içeren palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin önemli IR titreşimleri (cm⁻¹)^a

Kompleks	v(OH)	v(NH)	v(CH)	v(C=O)	v(C=N)	v(C=C)
[Pd ₂ (μ-barb) ₂ (ppy) ₂]	–	3189o	3067z– 2934z	1727o 1703ş 1678çş	1606çş	1577ş
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	3498y	3176z	3066o– 2938z	1714o 1681ş	1607ş	1473ş
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	3530oy 3444oy	3175zy	3084z– 2854z	1716o 1687ş 1633çş	1601o	1499z 1449o
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	3449oy	3179zy	3085z– 2877çz	1716o 1688ş 1641çş	1607ş	1452o
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	–	3306z 3205o	3145z– 2878çz	1720o 1674ş 1637çş	1589o	1517z 1483ş
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	3457şy 3416şy	3318z 3184o	3126ç– 2872çz	1693o 1665ş	1618ş	1480çş 1439çş
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	3494o 3348o	3277z 3176zy	3130çz– 2778z	1727o 1675ş	1618çş	1477z 1440o
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	3497şy 3430şy	3182z	3138z– 2864çz	1728o 1679ş	1626çş	1446z
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	3514zy 3453zy	3174z	3130z– 2854çz	1716o 1676ş	1597ş 1568ş	1478z 1452o
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	3452oy	3180zy	3126çz– 2859çz	1719o 1682ş 1627çş	1605çş 1576ş	1477z 1453o
[PdNa ₂ (μ-barb) ₄ (DMSO) ₂] ₂ ·2H ₂ O·DMSO	3510o 3404z	3177o	3064o– 2881z	1710ş 1676çş	1635ş 1614ş	1456o
{[PdNa ₂ (μ-barb) ₄ (H ₂ O)]·3H ₂ O} _n	3536o 3403z	3221o	3083z– 2881z	1725o 1704ş	1632çş 1615ş	1457o
				1682çş		

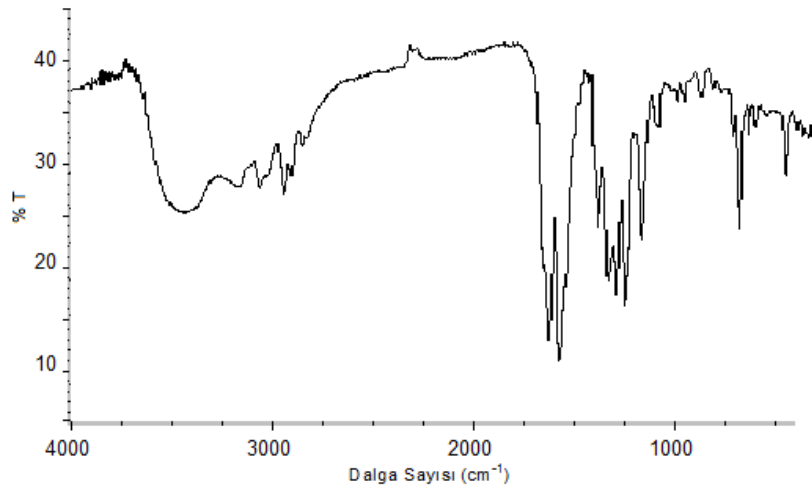
^a y: yayvan, ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, çz: çok zayıf, o: orta şiddetli, om: omuz.



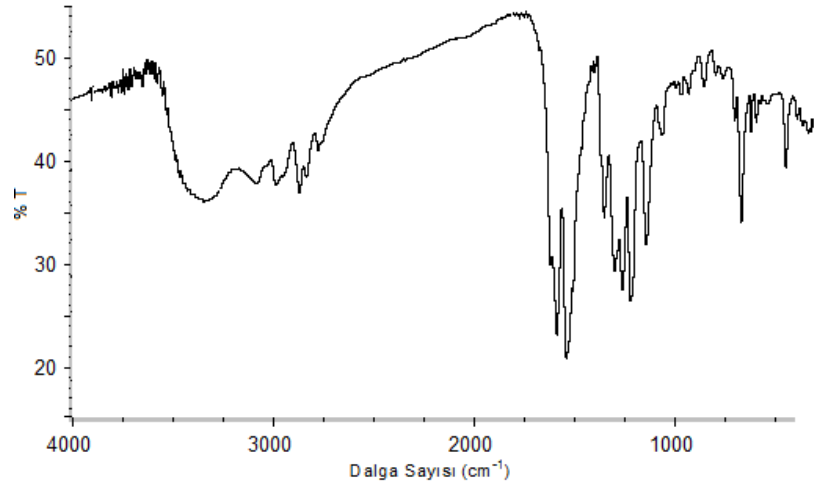
Şekil 4.11. $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ kompleksinin IR spektrumu



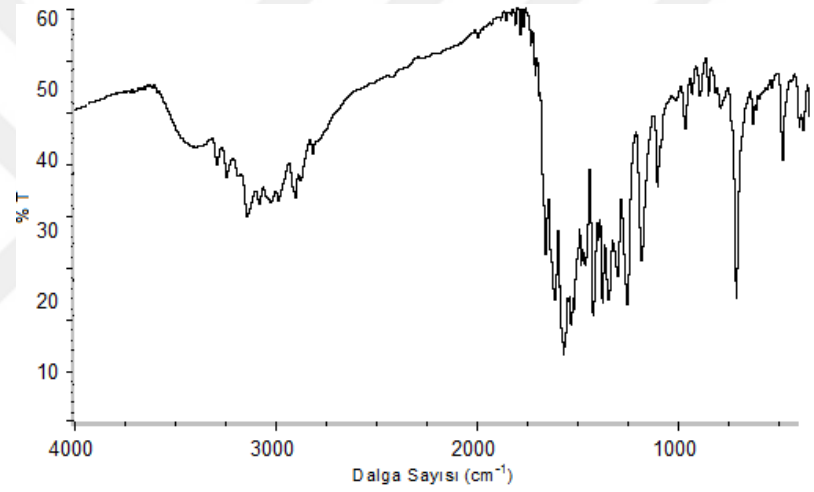
Şekil 4.12. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



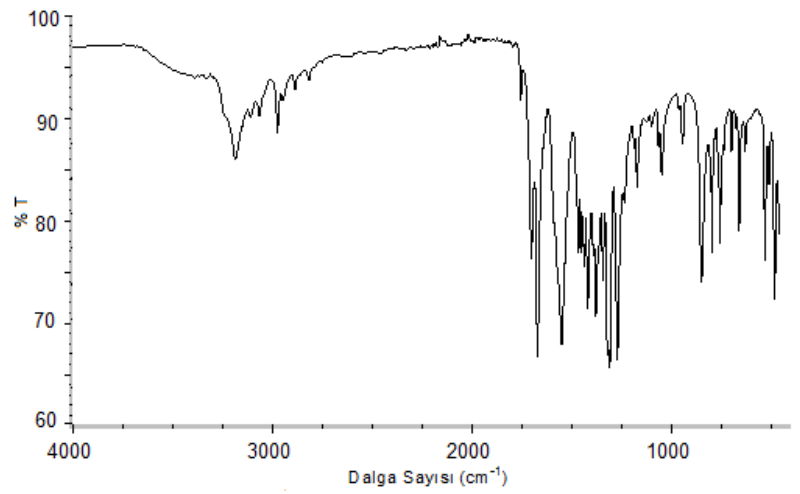
Şekil 4.13. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



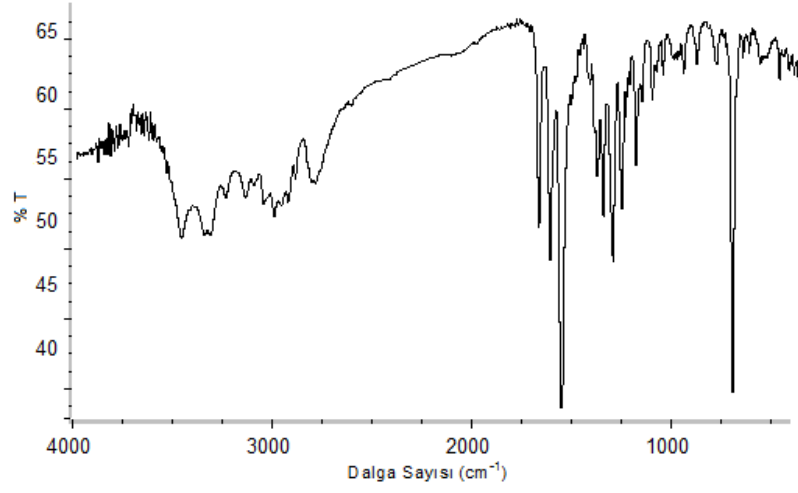
Şekil 4.14. $[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



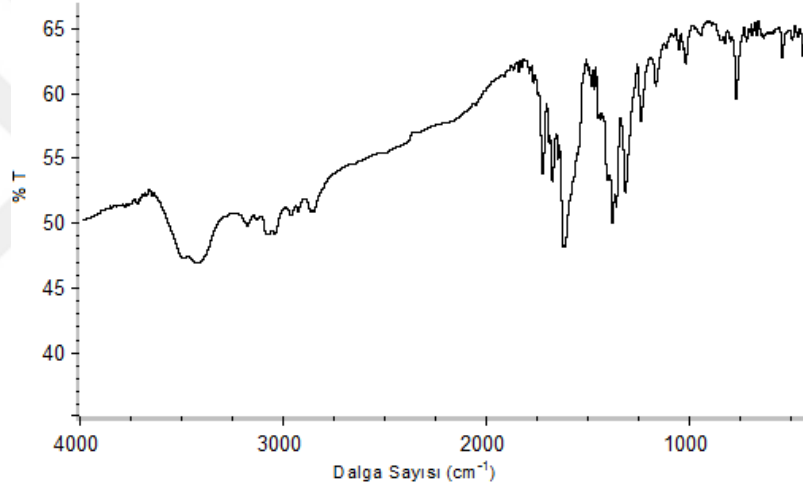
Şekil 4.15. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpva})]$ kompleksinin IR spektrumu



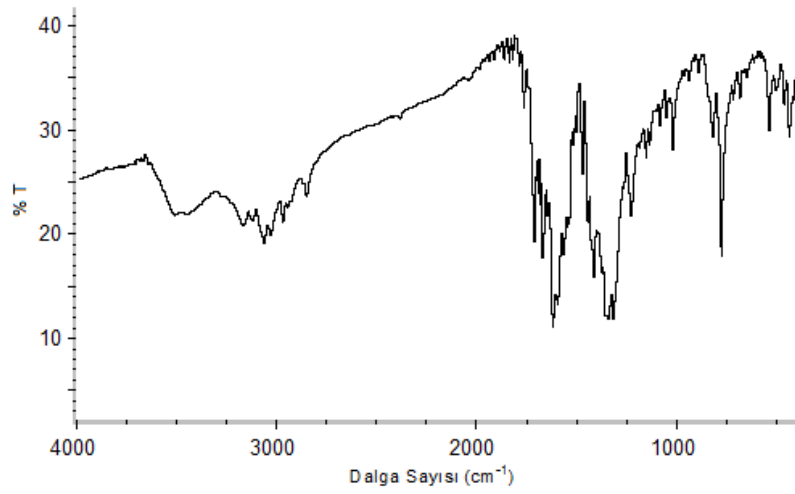
Şekil 4.16. $[\text{Pt}(\text{dpva})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



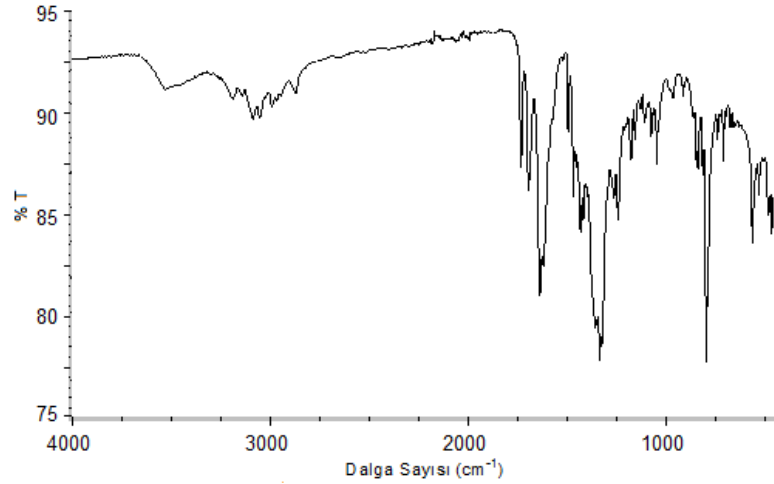
Şekil 4.17. $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.18. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



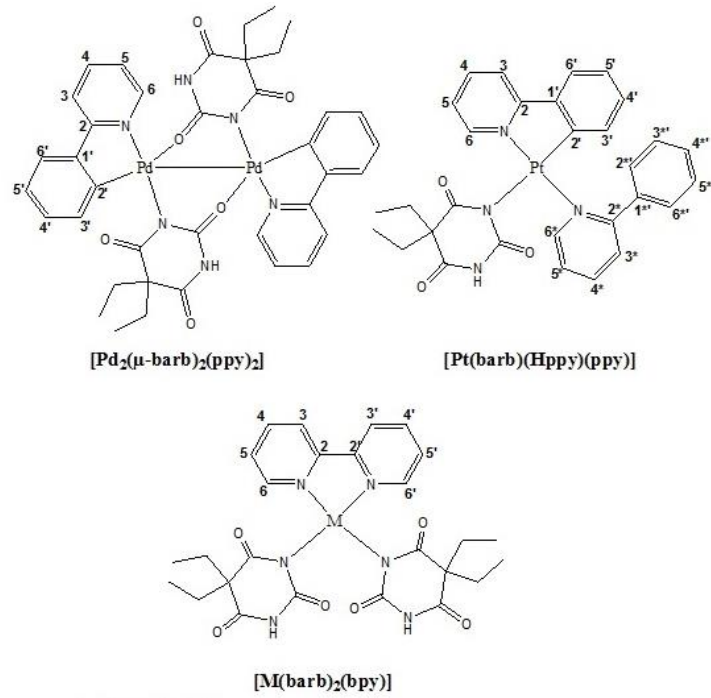
Şekil 4.19. $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu



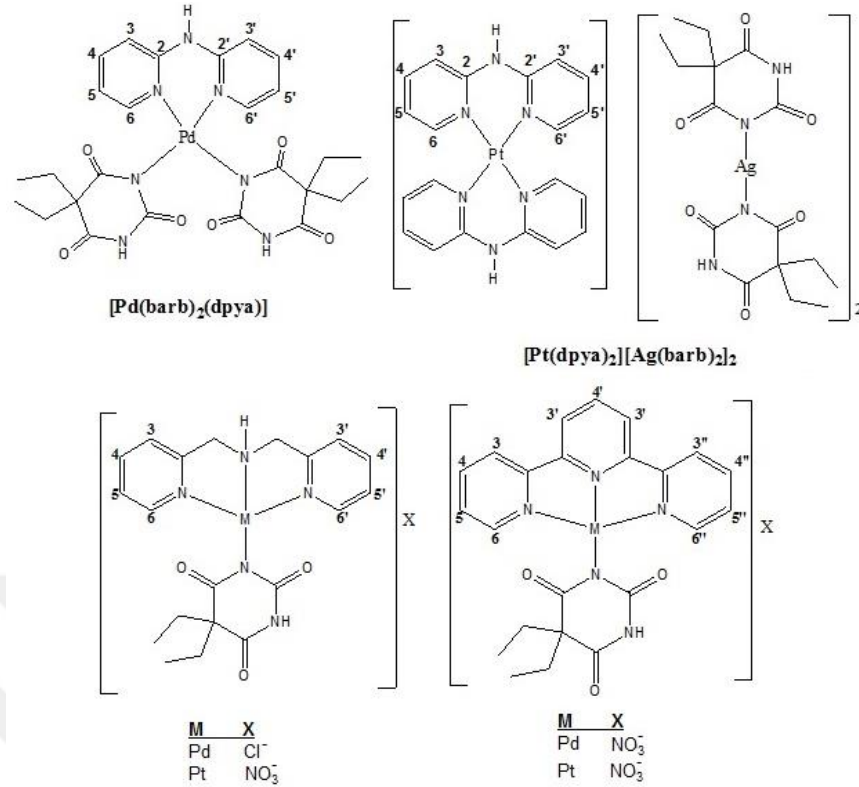
Şekil 4.20. [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinin IR spektrumu

4.2.3. NMR Çalışmaları

Komplekslerde bulunan piridin halkasına ait karbon atomlarının ve bu atomlara bağlı olan protonlarının numaralandırılması NMR spektrumlarıyla birlikte verilmiştir (Şekil 4.21–22). Komplekslerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrum verileri Çizelge 4.4’de listelenmiştir. Komplekslerin hepsi iyi ayrılmış NMR sinyallere sahip spektrumlar verdikleri için her bir kompleksin J_H - J_H eşleşme sabitleri hesaplandı (Çizelge 4.4).



Şekil 4.21. 2-Hppy ve bpy komplekslerinde yer alan atomların numaralandırılması



Şekil 4.22. Dpya, bpma ve terpy komplekslerinde yer alan atomların numaralandırılması

Çizelge 4.4. Piridin bazlı ligantlar içeren palladyum(II) ve platin(II)–barb komplekslerinin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektral verileri

[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,74 (s, 2H, NH-barb), 9,25 (yayvan s, 2H, H⁶-ppy), 8,46 (yayvan s, 2H, H⁴-ppy), 8,04 (yayvan s, 6H, H³, H⁵, H^{6'}-ppy), 7,74–7,57 (t, ³J_{HH} = 6,8 Hz, 2H, H^{5'}-ppy), 7,40 (yayvan s, 4H, H^{6'}, H^{4'}-ppy), 7,14–6,95 (t, ³J_{HH} = 7,7 Hz, 2H, H^{3'}-ppy), 1,82–1,76 (q, 8H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, CH₂-barb), 0,73–0,69 (t, 12H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

173,5, 165,8, 163,7 (CO barb), 151,0 (C2-ppy), 148,3 (C6-ppy), 141,3 (C1'-ppy), 136,7 (C4-ppy), 132,9 (C4'-ppy), 130,0 (C5'-ppy), 129,0 (C3'-ppy), 126,6 (C2'-ppy), 125,1 (C3-ppy), 120,0 (C5-ppy), 56,9 (CEt₂-barb), 31,6 (CH₂-barb), 9,6 (CH₃-barb).

[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,46 (s, 1H, NH-barb), 8,56 (s, 2H, H⁶, H^{6'}-ppy), 8,05–7,91 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 3H, H^{2*}, H^{6'}, H⁴-ppy), 7,85–7,76 (t, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 2H, H^{3*}, H³-ppy), 7,73–7,68 (td, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 3H, H^{4*}, H^{5*}, H⁵-ppy), 7,49–7,38 (dd, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 2H, H^{3'}, H^{4'}-ppy), 7,25–7,22 (d, ³J_(HH) = 6,8 Hz, 2H, H^{5*}, H^{6*}-ppy), 6,84–6,80 (t, ³J_{HH} = 5,6 Hz, 3H, H^{5'}, H^{4*}, H^{3*}-ppy), 1,72–1,69 (q, 4H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, CH₂-barb), 0,65–0,61 (t, 6H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

173,5, 162,7 (CO barb), 159,6 (C2*-ppy), 154,3 (C2-ppy), 153,5 (C6-ppy), 151,4 (C6*-ppy), 150,2 (C1'*-ppy), 149,8 (C2'*-ppy), 139,2 (C1'-ppy), 138,7 (C4*-ppy), 137,1 (C4-ppy), 132,5 (C4'*-ppy), 131,2 (C3'-ppy), 129,8 (C2'-ppy), 129,2 (C3'-ppy), 127,6 (C4'-ppy), 126,9 (C5-ppy), 126,5 (C6'*-ppy), 124,6 (C5'*-ppy), 123,5 (C5*-ppy), 121,3 (C3*-ppy), 56,9 (CEt₂-barb), 31,7 (CH₂-barb), 9,6 (CH₃-barb).

[Pd(barb)₂(bpy)]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,76 (s, 2H, NH-barb), 8,96–8,46 (d, 2H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁶, H^{6'}-bpy), 8,31 (s, 2H, H³, H^{3'}-bpy), 7,92 (s, 2H, H⁴, H^{4'}-bpy), 7,69 (s, 2H, H⁵, H^{5'}-bpy), 2,21–1,44 (m, 8H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, CH₂-barb), 1,06–0,31 (d, 12H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

178,5, 175,2, 156,7 (CO barb), 155,5 (C2-bpy), 151,2 (C6-bpy), 141,8 (C4-bpy), 127,7 (C3-bpy), 124,4 (C5-bpy), 56,4 (CEt₂-barb), 32,1 (CH₂-barb), 10,2 (CH₃-barb).

[Pt(barb)₂(bpy)]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,82 (s, 2H, NH-barb), 8,72–8,55 (m, 2H, ³J_{HH} = 8,0 Hz, H⁶, H^{6'}-bpy), 8,53–8,51 (d, 2H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, H³, H^{3'}-bpy), 8,51–8,47 (m, 2H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁴, H^{4'}-bpy), 7,90–7,76 (m, 2H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁵, H^{5'}-bpy), 1,75–1,63 (q, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 8H, CH₂-barb), 0,75–0,47 (tt, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 12H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

178,2, 174,5, 156,2 (CO barb), 155,1 (C2-bpy), 149,6 (C6-bpy), 141,8 (C4-bpy), 127,8 (C3-bpy), 124,5 (C5-bpy), 56,2 (CEt₂-barb), 32,1 (CH₂-barb), 10,0 (CH₃-barb).

[Pd(barb)₂(dpya)]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,63 (s, 2H, NH-barb), 9,65 (s, H, NH-dpya), 8,18–7,96 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁶, H^{6'}-dpya), 7,90–7,69 (td, 2H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, H⁴, H^{4'}-dpya), 7,64–7,26 (m, 2H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, H³, H^{3'}-dpya), 7,03–6,81 (tt, 2H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁵, H^{5'}-dpya), 1,78–1,50 (m, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 8H, CH₂-barb), 0,72–0,47 (tt, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 12H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

177,7, 174,7, 154,6 (CO barb), 154,3 (C2-dpya), 147,3 (C6-dpya), 137,4 (C4-dpya), 115,7 (C5-dpya), 111,6 (C3-dpya), 55,8 (CEt₂-barb), 31,8 (CH₂-barb), 9,1 (CH₃-barb).

[Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

10,63 (s, 4H, NH-barb), 9,65 (s, 2H, NH-dpya), 8,19–7,94 (dd, 4H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁶, H^{6'}-dpya), 7,86–7,69 (td, 4H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, H⁴, H^{4'}-dpya), 7,64–7,25 (tt, 4H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, H³, H^{3'}-dpya), 7,01–6,81 (tt, 4H, ³J_{HH} = 7,2 Hz, H⁵, H^{5'}-dpya), 1,79–1,47 (m, ³J_{HH} = 7,2 Hz, 16H, CH₂-barb), 0,72–0,50 (tt, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 24H, CH₃-barb).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

178,9, 154,5, 154,2 (CO barb), 149,7 (C2-dpya), 147,3 (C6-dpya), 137,4 (C4-dpya), 115,7 (C5-dpya), 111,6 (C3-dpya), 57,3 (CEt₂-barb), 31,8 (CH₂-barb), 9,1 (CH₃-barb).

[Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

8,19–8,11 (td, 2H, ³J_{HH} = 7,6 Hz, H⁴, H^{4'}-bpma), 7,83–7,81 (d, 2H, ³J_{HH} = 5,2 Hz, H⁶, H^{6'}-bpma), 7,76–7,74 (d, 2H, ³J_{HH} = 8,0 Hz, H³, H^{3'}-bpma), 7,60–7,57 (t, 2H,

$^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, H^5 , H^5 -bpma), 4,86–4,74 (dd, 4H, CH_2), 1,84–1,78 (m, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, 4H, CH_2 -barb), 0,78–0,72 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, 6H, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

181,0 (CO-barb), 175,8 (CO-barb), 166,7 (C2-bpma), 156,0 (CO-barb), 148,8 (C6-bpma), 141,0 (C4-bpma), 125,7 (C3-bpma), 122,9 (C5-bpma), 59,3 (CEt_2 -barb), 56,1 (CH_2 -bpma), 32,4 (CH_2 -barb), 10,3 (CH_3 -barb).

[Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm)

8,25–8,21 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, H^4 , H^4 -bpma), 8,04–8,02 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,2 \text{ Hz}$, H^6 , H^6 -bpma), 7,79–7,76 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, H^3 , H^3 -bpma), 7,59–7,56 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, H^5 , H^5 -bpma), 4,91–4,71 (dd, 4H, CH_2), 1,85–1,78 (m, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, 4H, CH_2 -barb), 0,80–0,76 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, 6H, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

179,0 (CO-barb), 174,9 (CO-barb), 167,3 (C2-bpma), 155,7 (CO-barb), 149,2 (C6-bpma), 141,3 (C4-bpma), 125,6 (C3-bpma), 123,5 (C5-bpma), 59,1 (CEt_2 -barb), 56,7 (CH_2 -bpma), 32,0 (CH_2 -barb), 10,0 (CH_3 -barb).

[Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm)

8,74–8,67 (dd, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, H^6 , $\text{H}^{6''}$, H^3 , $\text{H}^{3''}$ -terpy), 8,61–8,56 (d, H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, H^4 -terpy), 8,47–8,43 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, H^4 , $\text{H}^{4''}$ -terpy), 8,12–8,02 (m, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4,8 \text{ Hz}$, H^5 , $\text{H}^{5''}$ -terpy), 7,88–7,85 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, H^3 -terpy), 2,01–1,73 (qq, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, 4H, CH_2 -barb), 0,98–0,67 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, 6H, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

180,0 (CO-barb), 175,2 (CO-barb), 158,0 (CO-barb), 156,1 (C2'-terpy), 154,9 (C2-terpy), 152,0 (C6-terpy), 143,2 (C4'-terpy), 129,4 (C4-terpy), 126,0 (C5-terpy), 125,1 (C3'-terpy), 56,8 (CEt_2 -barb), 31,5 (CH_2 -barb), 10,1 (CH_3 -barb).

[Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm)

8,70–8,61 (m, 5H, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, H^6 , $\text{H}^{6''}$, H^3 , $\text{H}^{3''}$, H^4 -terpy), 8,54–8,47 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, H^4 , $\text{H}^{4''}$ -terpy), 8,37–8,24 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,6 \text{ Hz}$, H^5 , $\text{H}^{5''}$ -terpy), 8,01–7,89 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,4 \text{ Hz}$, H^3 -terpy), 1,89–1,64 (m, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, CH_2 -barb), 0,88–0,60 (tt, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

179,7 (CO-barb), 175,3 (CO-barb), 158,5 (CO-barb), 156,3 (C2'-terpy), 155,0 (C2-terpy), 152,1 (C6-terpy), 143,1 (C4'-terpy), 129,6 (C4-terpy), 126,3 (C5-terpy), 124,9 (C3'-terpy), 56,9 (CEt_2 -barb), 32,0 (CH_2 -barb), 10,2 (CH_3 -barb).

[PdNa₂(μ -barb)₄(DMSO)₂]·2H₂O·DMSO

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm)

10,82 (s, 4H, NH-barb), 1,59–1,54 (q, 16H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, CH_2 -barb), 0,46–0,42 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

181,2, 172,1, 156,8 C=O barb, 55,9 CEt_2 -barb, 32, 0 CH_2 -barb, 9,1 CH_3 -barb.

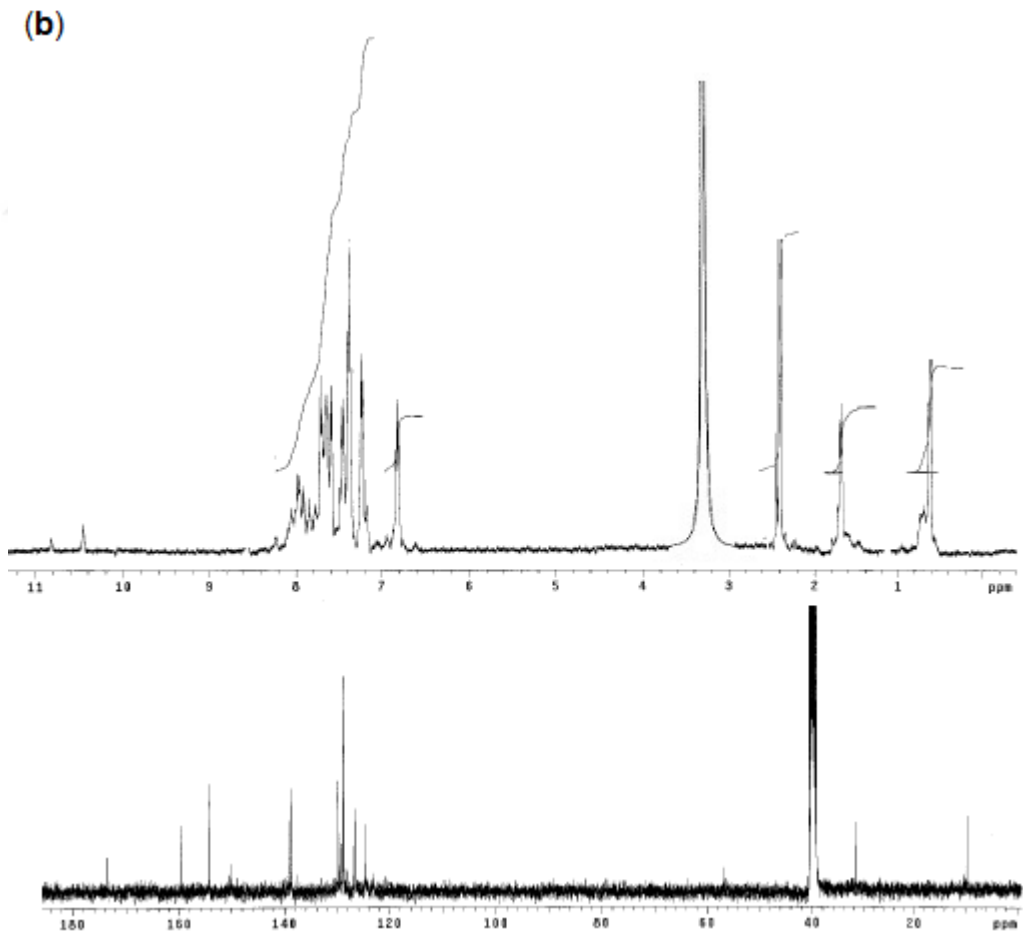
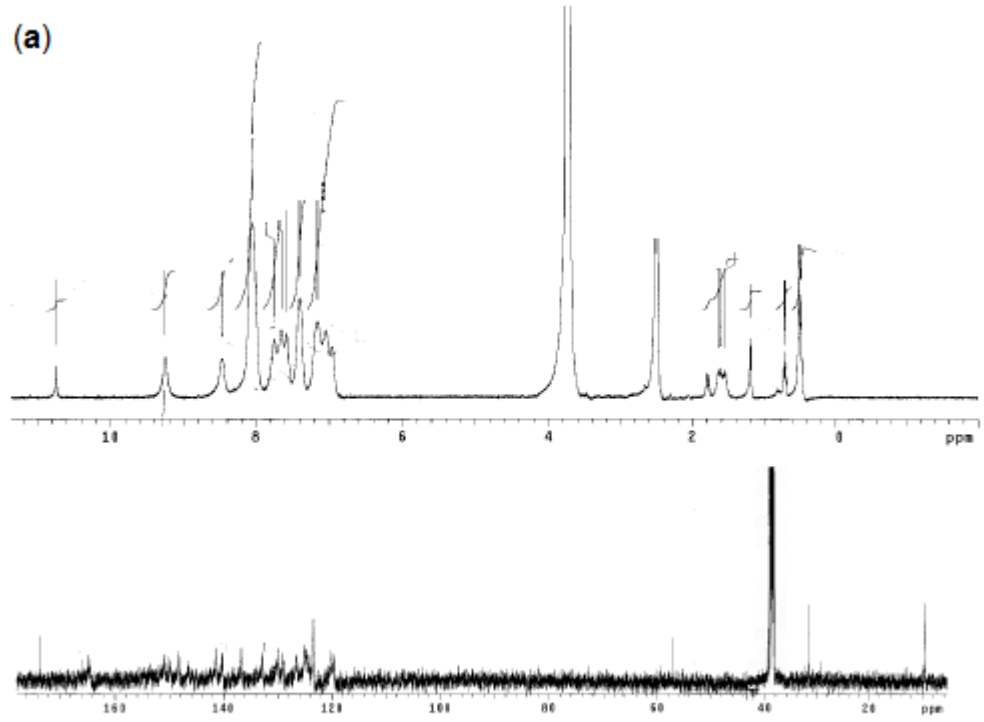
{[PdNa₂(μ -barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm)

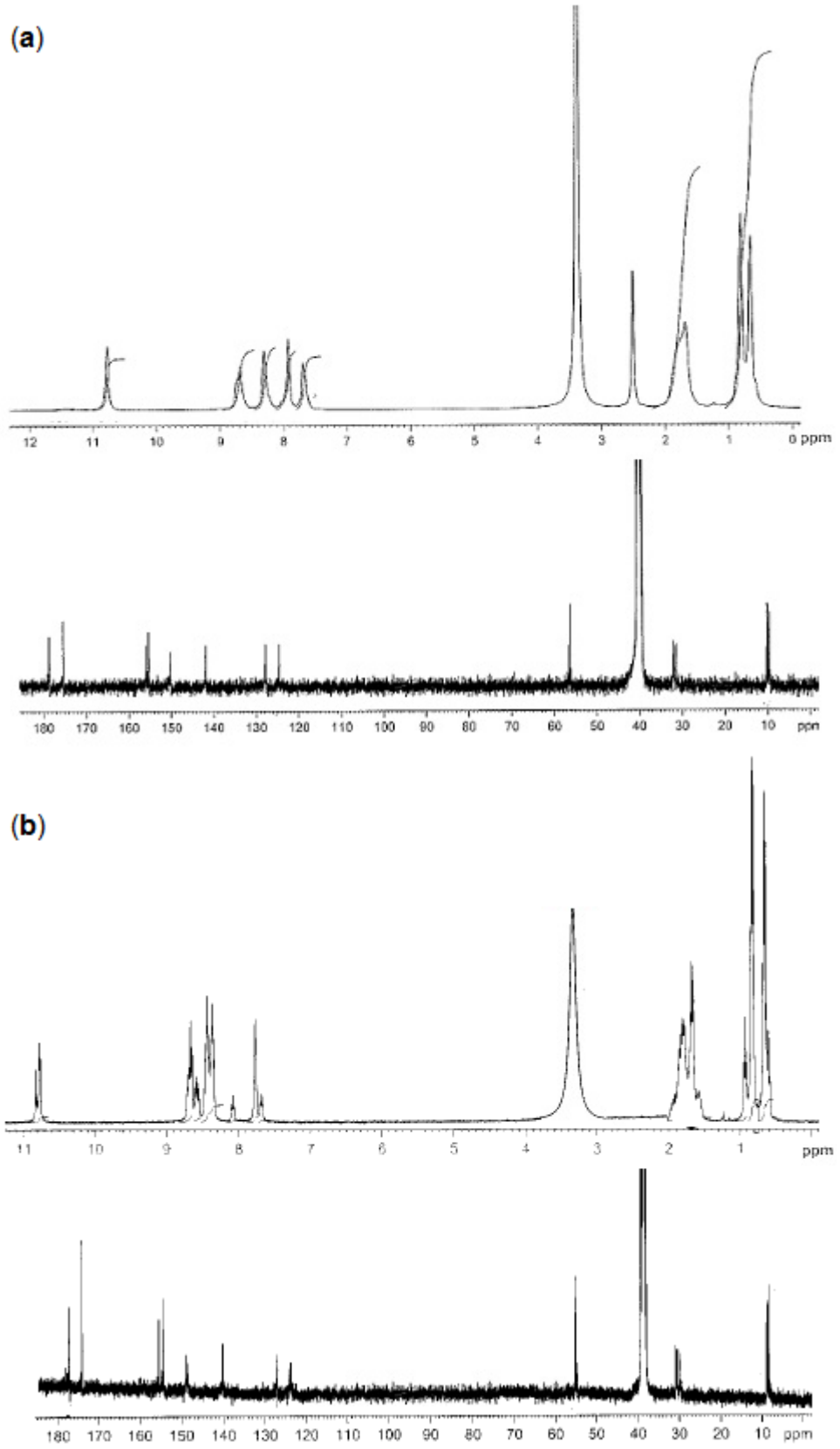
10,82 (s, 4H, NH-barb), 1,59–1,54 (q, 16H, $^3J_{\text{HH}} = 8,0 \text{ Hz}$, CH_2 -barb), 0,46–0,42 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, CH_3 -barb).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ

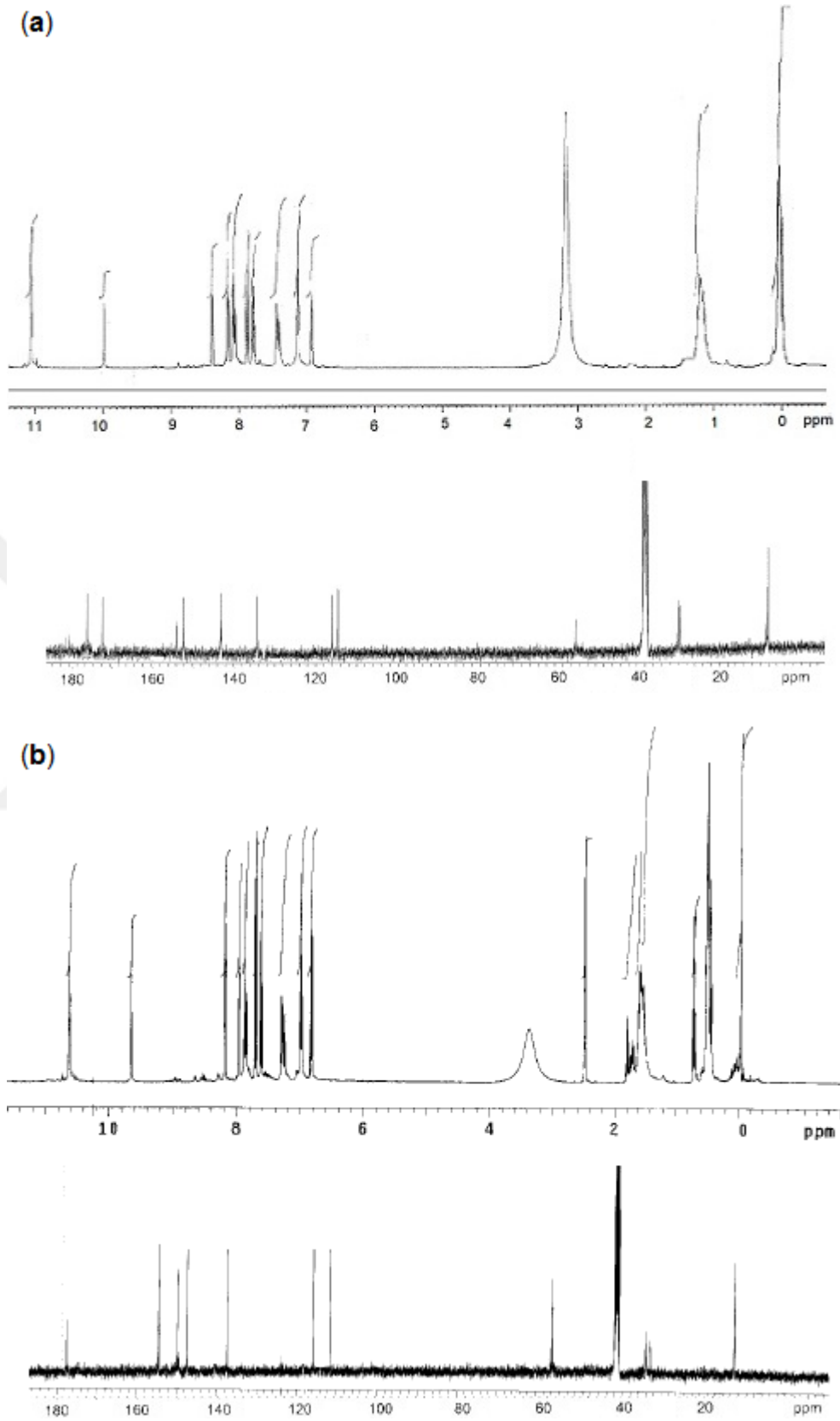
180,7, 175,3, 157,1 C=O barb, 56,5 CEt_2 -barb, 32,6 CH_2 -barb, 9,4 CH_3 -barb.



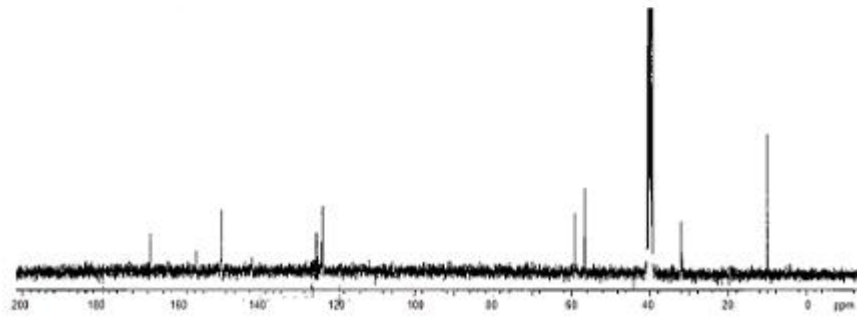
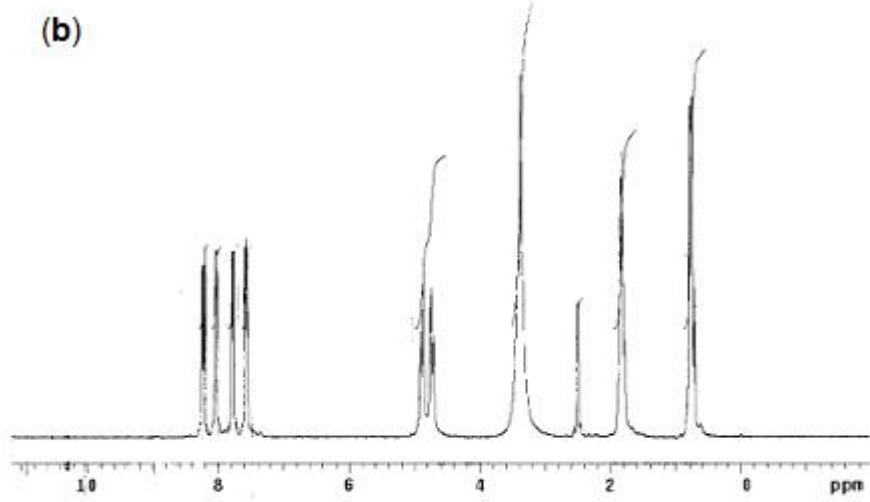
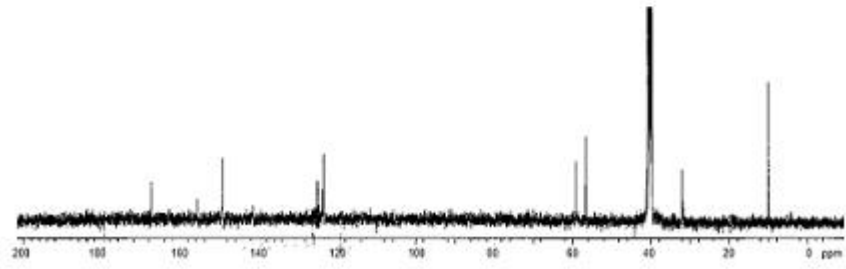
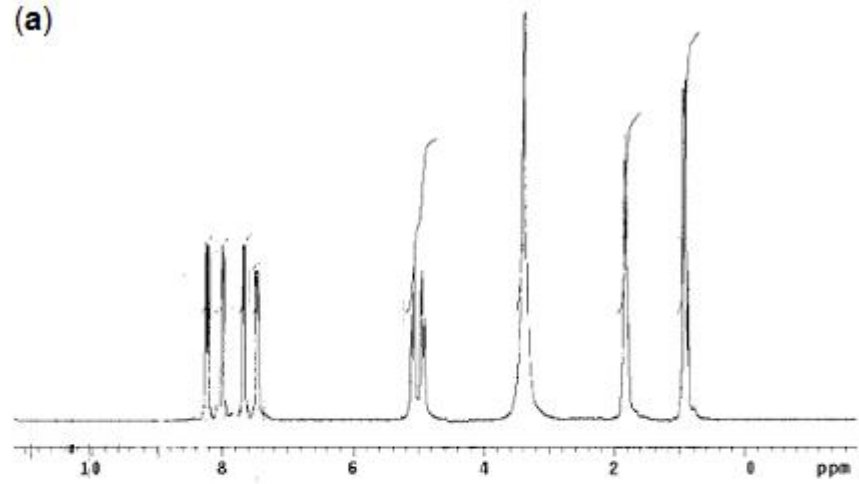
Şekil 4.23. $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ (a) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (b) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



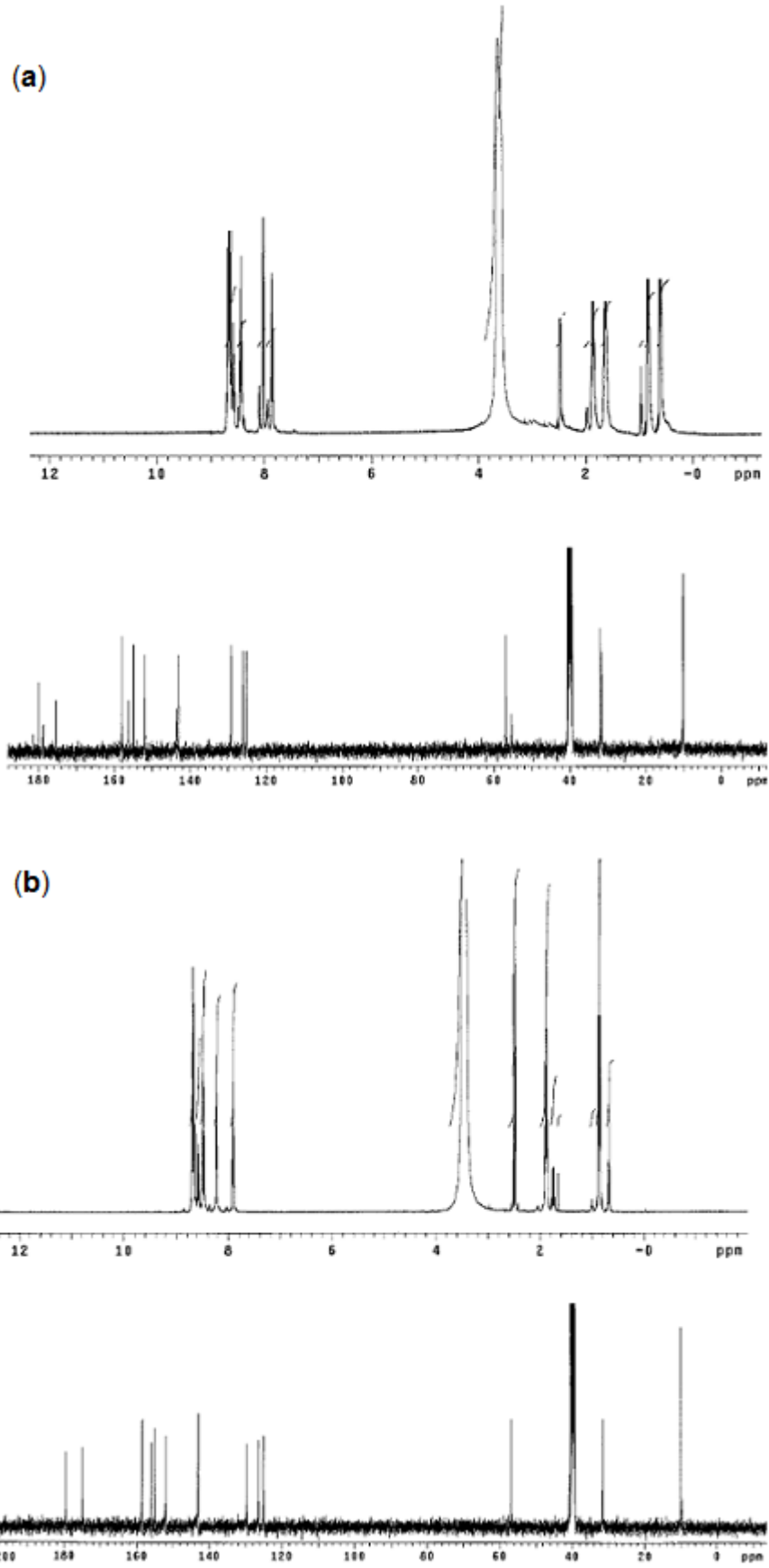
Şekil 4.24. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})]$ (a) ve $[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})]$ (b) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



Şekil 4.25. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ (a) ve $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (b) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



Şekil 4.26. $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (a) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (b) komplekslerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



Şekil 4.27. [M(barb)(terpy)]NO₃·H₂O komplekslerinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

Komplekslerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen kimyasak kayma değerleri Çizelge 4.4'de listelenmiştir. NMR spektrumunda 11,55 ppm'de singlet olarak gözlenen 5,5-dietilbarbitürik asidin NH protonu, çözeltilerde yer değiştirme mekanizması sonucu bazı komplekslerde gözlenmez iken 2-fenilpiridin (Hppy), 2,2'-bipiridin (bpy) ve 2,2'-dipiridilamin (dpya) ligantları içeren palladyum(II) ve platin(II)-5,5-dietilbarbitürat komplekslerinin spektrumlarında daha düşük frekansta (yüksek alanda) ortaya çıkarmaktadır. Sentezlenen komplekslerde barb ligandının iki etil grubunun CH_2 protonları 2,21–1,44 ppm arasında genellikle kuartet olarak gözlenirken CH_3 protonları ise 1,06–0,31 ppm arasında triplet olarak gözlenir.

Hppy, bpy ve dpya içeren palladyum(II) ve platin(II)-barb komplekslerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde Hppy ligandına ait yedi, bpy ve dpya piridin protonlarına ait 4 farklı sinyal gözlenmektedir. Hppy ve bpy komplekslerinde bu protonlar, Hppy ve bpy ligandı ile karşılaştırıldığında bir miktar yüksek frekansa (düşük alan) kayarken dpya komplekslerinde ise dpya ligandına göre bir miktar yüksek alana (düşük frekansa) kaydığı anlaşılmıştır. Serbest dpya ligandının 9,66 ppm'de gözlenen NH protonuyla ilgili sinyalin kimyasal kayma değeri, kompleksleşme sonucunda her iki kompleksde de değişmemektedir. Bu kompleksler de beş tanesi bpy ve dpya ligandından ve altı tanesi barb ligandından olmak üzere toplam 11 farklı karbon atomuna ait sinyallerin hepsi ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenmektedir. Hppy komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumlarında, dinükleer Pd(II) kompleksinde ppy ligandından on farklı sinyal gözlenirken, iki farklı Hppy ligandı içeren mononükleer Pt(II) kompleksinde ise on tane Hppy ve dokuz tane protonunu kaybetmiş ppy ligandından kaynaklanan karbon atomlarına ait sinyal gözlenmiştir.

8,58–7,19 ppm aralığında ortaya çıkan serbest bpma ligantının py protonlarına ait sinyaller, kompleksleşme durumunda 8,25–7,56 ppm'de gözlenir (Şekil 4.26). $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinde 4,91–4,71 ppm arasında ortaya çıkan bpma'nın CH_2 protonları, serbest liganta (3,85–3,80 ppm) göre bir miktar düşük alana kayar. Bu kompleksin ^{13}C NMR spektrumunda 12 farklı karbon atomuna ait sinyaller gözlenmiştir. 179,0, 174,9 ve 155,7, 56,7, 32,0 ve 10,0 ppm'deki sinyaller sırasıyla barb'ın karbonil gruplarının, barbitürat iskeletindeki 5 nolu karbon atomunun, metilen ve metil karbon atomlarına aittir. 167,3 ve 59,1 ppm arasındaki altı farklı sinyal de bpma karbonlarından kaynaklanmaktadır.

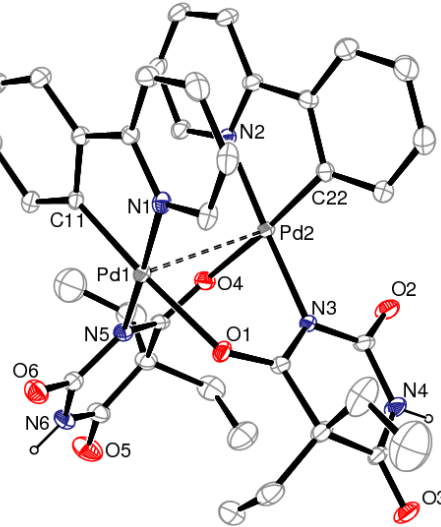
Şekil 4.27 ve Çizelge 4.4’de görüldüğü gibi [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinde py protonları 8,74–7,85 ppm, [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinde ise 8,70–7,89 ppm aralığında bir kimyasal kayma değerlerine sahiptir. Bu protonların sinyalleri, serbest terpy ligantının py protonlarının sinyalleriyle (8,72–7,47 ppm) karşılaştırıldığında kompleksleşmeden çok fazla etkilenmediği söylenebilir. Komplekslerin ¹³C NMR spektrumunda 13 farklı karbon atomuna ait sinyaller gözlenmiştir. 180, 175 ve 158 ppm’deki sinyaller barbitüratın karbonil gruplarına ait iken, diğer 156 ve 125 ppm arasındaki yedi sinyal terpy karbonlarından kaynaklanır.

[PdNa₂(μ-barb)₄(DMSO)₂]·2H₂O·DMSO ve {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n komplekslerinin Çizelge 4.4’de listelendiği gibi NMR spektrumlarında çok büyük farklılık söz konusu değildir. 5,5-Dietilbarbitürik asidin NH, CH₂ ve CH₃ protonları kompleksleşme ile birlikte bir miktar yüksek alana kaymıştır.

4.2.4. Tek Kristal X-Işını Kırınımı Çalışmaları

4.2.4.1. [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışması

[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin X-ışınları ile belirlenen molekül yapısı Şekil 4.28’de görülmektedir. Çizelge 4.5’de komplekse ait kristalografik veriler listelenmiştir.



Şekil 4.28. [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin molekül yapısı

Çizelge 4.5. [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksine ait kristalografik veriler

	[Pd ₂ (μ-barb) ₂ (ppy) ₂]
Kimyasal formül	C ₃₈ H ₃₈ N ₆ O ₆ Pd ₂
Formül kütlesi	887,54
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	12,1633(6)
<i>b</i> (Å)	13,0880(8)
<i>c</i> (Å)	14,6045(7)
α (°)	71,039(4)
β (°)	66,529(4)
γ (°)	87,850(5)
Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å) ³	2005,52(18)
Birim hücredeki molekül sayısı (<i>Z</i>)	2
ρ (hesap.) (g cm ⁻³)	1,470
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	896
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,947
Kristal boyutları (mm)	0,490 x 0,233 x 0,070
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	293(2)
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-14/14, -16/16, -18/17
$\theta_{\min.}$; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	1,84–26,00
Top. yansıma sayısı	19968
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	7866 (0,0614)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2σ]	0,0488
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,1081
<i>S</i>	0,846
$\Delta\rho_{\min.}$; $\Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-0,390; 0,838

[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin kristal yapısı dinükleer birimlerden oluşmaktadır. İki palladyum merkezi negatif yüklü N ve karbonil O atomlarından biri ile iki barb ligandı tarafından çift μ₂-N/O köprüleriyle birleştirildi. Her bir ppy ligandının çift dişli olarak Pd atomlarına koordine olmasıyla bozulmuş kare düzlem geometriyi oluşturlar (Şekil 4.28). Barb ligandlarının pirimidin halkaları, sterik etkiyi azaltmak için koordinasyon düzlemi ile yaklaşık dik açı (89,1(2)°) yapacak şekilde bağlanırken, iki ppy halkaları ise yaklaşık 10,5 (2)°'lik dihedral açı ile birbirine paralel yönlendirilmiştir. Ppy halkaların merkezleri arasında uzaklık 3,767(5) Å olup halkalar arasında zayıf π-π etkileşimi söz konusudur. Pd-Pd merkezleri arasındaki uzunluk 2,8909(7) Å olup iki palladyum atomu arasında Pd-Pd etkileşimi oluşmasına yol açar. Benzer bağlar [{Pd(μ-sac)(ppy)}₂] (sac= sakkarin) (Santana ve ark. 2012) kompleksinde de rapor edilmiştir. Pd-N(barb) uzunlukları, (Et₄N)₆[{Pd₃(Br₃L)}₆(μ-barb)₉] ve (Et₃NH)₄(Et₄N)₄[{Pd₃(Br₃L)}₄(μ-barb)₄(Hbarb)₄]

(Müller ve Möller 2005) μ_2 -N/N köprülü barb ligandları içeren palladyum(II) kompleksleri ile karşılaştırıldığında benzerdir. Kompleksteki her iki Pd–N(barb) bağ uzunluğu, *trans*-[PdCl(barb)(PPh₃)₂] {Pd–N(barb) = 2,030(15) Å} (Haque 2009) kompleksine göre oldukça uzundur. Ppy ligandları arasındaki Pd–C ve Pd–N bağ uzunlukları ve N–Pd–C bağ açıları, [Pd(μ -Cl₂)(ppy)₂] (Constable ve ark. 1991), [Pd(ppy){P(X)Ph₂}] [PF₆] (Sanchez ve ark. 1999) ve [Pd(py)(sac)(ppy)], [{Pd(μ -sac)(ppy)}₂] (Santana ve ark. 2012) ppy içeren palladyum(II) komplekslerinde ölçülen aralıktadır. Dinükleer [Pd₂(μ -barb)₂(ppy)₂] molekülleri, ppy halkaları arasındaki 3,5846(2) Å'luk mesafe ile π - π etkileşimleri ve N–H \cdots O hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanarak kristal yapıda yer almaktadır.

Çizelge 4.6. [Pd₂(μ -barb)₂(ppy)₂] kompleksine ait seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

Pd1–N1	2,022(5)	N1– Pd1–N5	174,4(2)	
Pd1–N5	2,071(5)	C11– Pd1–O1	175,0(2)	
Pd1–O1	2,179(4)	N1– Pd1–O1	93,91(19)	
Pd1–C11	1,958(6)	N5– Pd1–O1	90,25(18)	
Pd2–N2	2,024(5)	C22– Pd2–N2	81,3(3)	
Pd2–N3	2,067(5)	C22– Pd2–N3	95,1(3)	
Pd2–O4	2,162(5)	N2– Pd2–N3	176,0(2)	
Pd2–C22	1,962(7)	C22– Pd2–O4	173,7(2)	
Pd1– Pd2	2,8909(7)	N2– Pd2–O4	93,4(2)	
C11– Pd1–N1	81,2(3)	N3– Pd2–O4	90,27(19)	
C11– Pd1–N5	94,6(3)			
Hidrojen bağları				
D–H \cdots A	D–H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D–H \cdots A (°)
N4–H4A \cdots O3 ⁱ	0,86	2,15	2,992	166
N6–H6 \cdots O7A ⁱⁱ	0,86	1,91	2,766	170

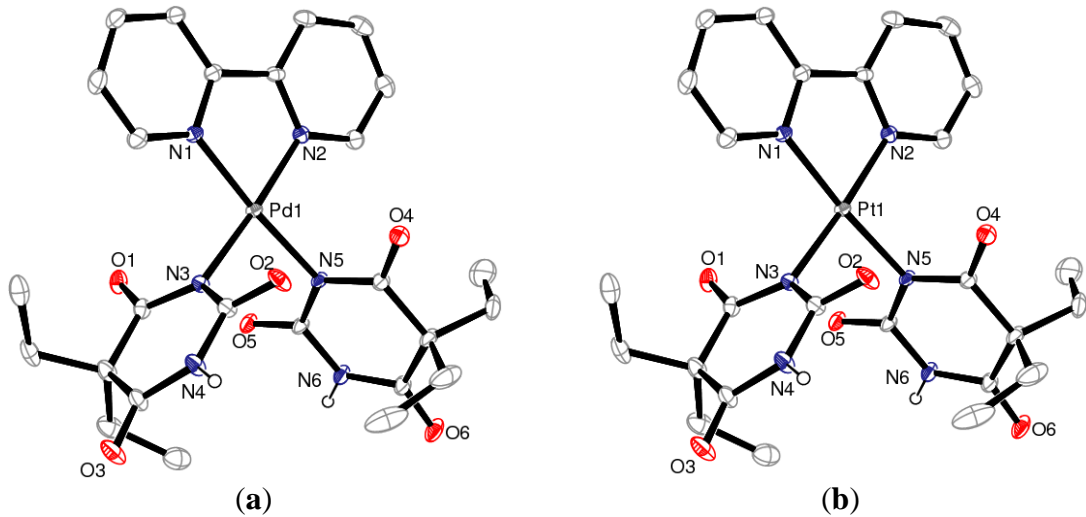
Simetri kodları: (i) $-x, 2-y, 1-z$; (ii) $1-x, 1-y, -z$.

4.2.4.2. [Pd(barb)₂(bpy)] ve [Pt(barb)₂(bpy)] komplekslerinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışmaları

DMSO çözeltisinden kristallendirilen [Pd(barb)₂(bpy)] ve [Pt(barb)₂(bpy)] komplekslerinin tek kristalleri X-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatıldı. Bu komplekslere ait kristal ve arıtma parametreleri Çizelge 4.7'de verilmiştir. Monoklinik kristal sisteminde kristallenen komplekslerin birim hücrelerinde 4 molekül bulunur. Her iki kompleks izomorftur.

Çizelge 4.7. [M(barb)₂(bpy)] komplekslerinin kristalografik verileri

Parametreler	[Pd(barb) ₂ (bpy)]	[Pt(barb) ₂ (bpy)]
Kimyasal formül	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₆ Pd	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₆ Pt
Formül kütlesi	628,96	717,65
Kristal sistemi	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	11,5460(2)	11,5076(3)
<i>b</i> (Å)	22,1844(6)	22,3550(7)
<i>c</i> (Å)	13,2450(3)	13,2889(4)
α (°)	90,00	90,00
β (°)	99,2996(13)	99,2282(17)
γ (°)	90,00	90,00
<i>V</i> (Å) ³	3348,00(13)	3374,36(17)
<i>Z</i>	4	4
ρ (hesap.) (g cm ⁻³)	1,248	1,413
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	1288	1416
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,596	4,200
Kristal boyutları (mm)	0,28 x 0,24 x 0,16	0,50 x 0,30 x 0,20
Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)	120(2)	120(2)
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)	-14/14, 0/28, 0/17	-14/14, 0/29, 0/17
$\theta_{\min.}$; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	3,12–27,54	3,11–27,52
Top. yansıma sayısı	7680	7710
Bağımsız yansımalar (<i>R</i> _{int})	6331 (0,0488)	6428 (0,0444)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2 σ]	0,0482	0,0321
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0,1170	0,0866
<i>S</i>	1,083	1,056
$\Delta\rho_{\min.}$; $\Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-1,032; 1,550	-1,127; 1,071

**Şekil 4.29.** [Pd(barb)₂(bpy)] (a), [Pt(barb)₂(bpy)] (b) komplekslerinin molekül yapıları

[Pd(barb)₂(bpy)] ve [Pt(barb)₂(bpy)] komplekslerinin molekül yapıları Şekil 4.29'da ve seçilmiş bağ parametreleri Çizelge 4.8'de verilmektedir. Barb ligandı protonunu kaybetmiş olan N atomu üzerinden palladyum(II) ve platin(II) iyonlarına tek dişli olarak koordine olurken bpy ligandları iki dişli olarak palladyum(II) ve platin(II) iyonlarına koordine olmasıyla bozulmuş kare düzlem geometriyi tamamlamaktadır. İki barb ligandının pirimidin halkaları düzlemsel yapıdaki bpy halkası aynı düzlemde olmayıp sterik etkiyi azaltmak üzere 73,20(11) ve 72,93(13)°'lik dihedral açılarla yönelmişlerdir. M–N(barb) (M = Pd^{II} veya Pt^{II}) bağ uzunlukları birbirine oldukça yakındır. Pd–N(barb) bağ uzunlukları literatürdeki *trans*-[PdCl(barb)(PPh₃)₂] {Pd–N(barb) = 2,030(15) Å} (Haque 2009), (Et₄N)₆[{Co{(PdCl)(Pd)L}₂(μ-barb)}₂] {Pd–N(barb) = 2,176(17), 2,040(15)} ve Na₄(Et₃NH)₁₂[(Pd₃L)₈{μ-(barb)}₁₂]·xH₂O {Pd–N(barb) = 1,95(3), 2,00(3)} (Müller ve ark. 2004) komplekslerindeki bağlardan bir miktar daha uzun iken (Et₄N)₆[{Pd₃(Br₃L)}₆(μ-barb)₉], (Et₃NH)₄(Et₄N)₄[{Pd₃(Br₃L)}₄(μ-barb)₄(Hbarb)₄] (Müller ve Möller 2005) komplekslerindeki bağ uzunluklarından bir miktar kısadır. Pt–N(barb) bağ uzunlukları ise literatürdeki tek platin(II) kompleksi olan *cis*-[PtCl(barb)(PPh₃)₂]·CH₂Cl₂ kompleksindeki bağdan {Pt–N(barb) = 2,077(4)Å} bir miktar daha kısadır (Fawcett ve ark. 1996). Diğer taraftan M–N(bpy) (M = Pd^{II} veya Pt^{II}) bağ uzunlukları literatürde daha önce rapor edilmiş benzer bpy içeren palladyum(II) ve platin(II) kompleksleri ile uyum içindedir (Osborn ve Rogers 1974, Hazell ve ark. 1986, Gong ve ark. 1997, Falvello ve ark. 1997, Henderson ve ark. 1999, Sakai ve ark. 2003, Clare ve ark. 2005, Shemsi ve ark. 2007, Gao ve ark. 2008, Rotondo ve ark. 2009, Guney ve ark. 2010). Pd–N(bpy) bağ uzunluğu literatürde rapor edilen bazı bpy içeren palladyum(II) komplekslerinden uzundur (Gao ve ark. 2010). Her iki kompleksin molekülleri barb ligandlarının NH hidrojenlerinin komşu moleküllerdeki barb ligandlarının karbonil O atomlarıyla yaptığı güçlü hidrojen bağlarıyla tek boyutlu zincir oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Bu zincirler daha sonra bpy ligandları arasındaki π-π etkileşimleriyle üç boyutlu yapıya taşınmaktadır.

Çizelge 4.8. [M(barb)₂(bpy)] komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

	[Pd(barb) ₂ (bpy)]	[Pt(barb) ₂ (bpy)]		
M1–N1	2,018(3)	2,005(3)		
M1–N2	2,026(3)	2,013(3)		
M1–N3	2,039(3)	2,041(3)		
M1–N5	2,041(3)	2,041(3)		
N1–M1–N2	80,67(12)	80,38(14)		
N1–M1–N3	94,96(12)	95,51(14)		
N1–M1–N5	175,21(11)	175,89(12)		
N2–M1–N3	175,45(11)	175,70(13)		
N2–M1–N5	95,97(12)	96,48(14)		
N3–M1–N5	88,32(12)	87,56(14)		
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
[M(barb) ₂ (bpy)]				
N4–H4···O5 ⁱ	0,88	2,00	2,873(4)	170
N6–H6···O2 ⁱⁱ	0,88	1,92	2,774(4)	161

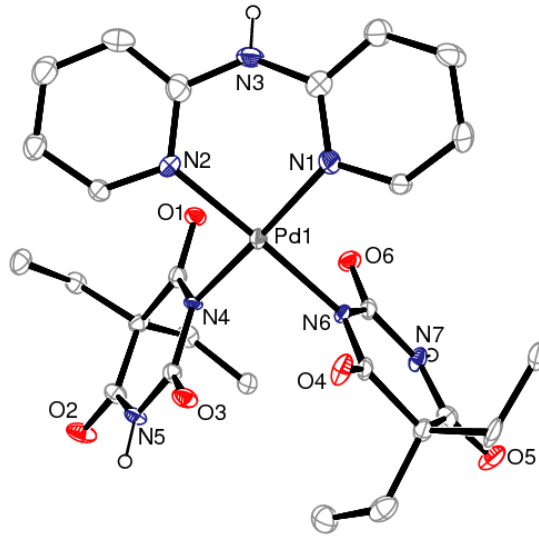
Simetri kodları: (i) $x, -y+1/2, z+1/2$; (ii) $x, -y+1/2, z-1/2$.

4.2.4.3. [Pd(barb)₂(dpya)] ve [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O komplekslerinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışmaları

Sudan kristallendirilen [Pd(barb)₂(dpya)] ve MeCN:MeOH:H₂O karışımından kristallendirilen [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O komplekslerinin molekül yapıları Şekil 4.30 ve 4.31’de komplekslere ait kristal ve arıtma parametreleri Çizelge 4.9’da listelenmiştir.

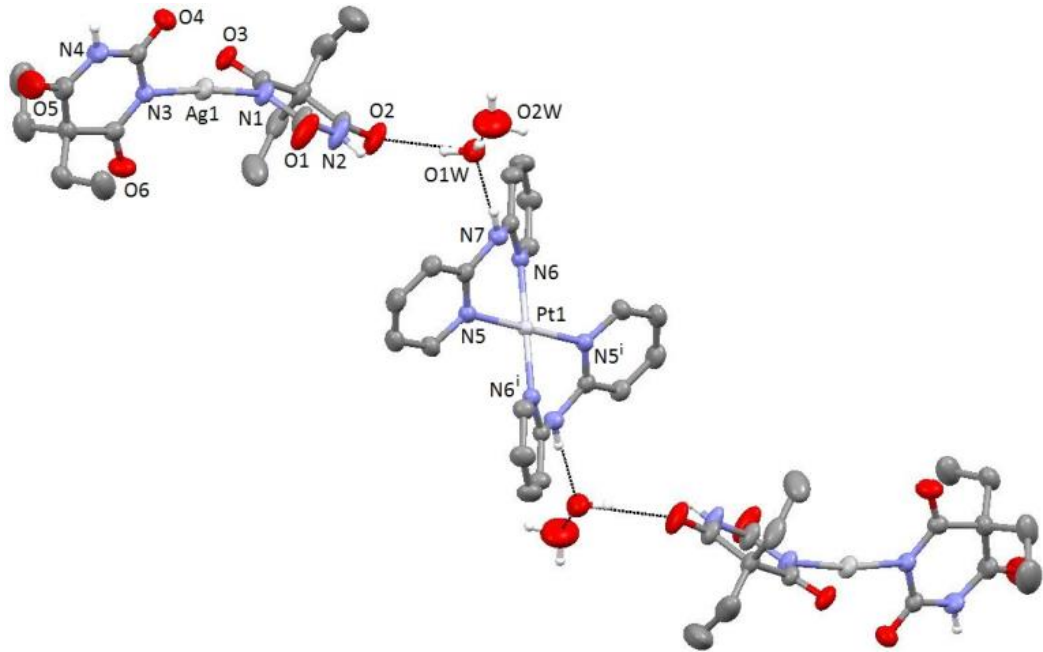
Çizelge 4.9. [Pd(barb)₂(dpya)] ve [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O komplekslerinin kristalografik verileri

Parametreler	[Pd(barb) ₂ (dpya)]	[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O
Kimyasal formül	C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O ₆ Pd	C ₅₂ H ₇₀ Ag ₂ N ₁₄ O ₁₆ Pt
Formül kütlesi	643,98	1558,05
Kristal sistemi	Triklinik	Triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a (Å)	11,631(7)	11,0480(4)
b (Å)	12,252(9)	11,4890(4)
c (Å)	12,778(15)	12,7247(5)
α (°)	104,54(3)	72,852(3)
β (°)	101,15(3)	86,993(3)
γ (°)	108,709(1)	84,128(3)
V (Å ³)	1593(2)	1534,83(10)
Z	2	1
ρ (hesap.) (g cm ⁻³)	1,342	1,686
Elektron sayısı $F(000)$	660	780
Çizgisel soğurma katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,629	2,981
Kristal boyutları (mm)	0,03 x 0,02 x 0,015	0,64 x 0,35 x 0,11
Veri toplama sıcaklığı, T (K)	120(2)	296(2)
h, k, l aralığı (°)	-14/14, -15/15, 0/16	-13/13, -14/14, -15/15
$\theta_{\min.}; \theta_{\max.}$ aralığı (°)	1,67-26,00	1,85-26,00
Top. yansıma sayısı	6459	28112
(R_{int})	4718 (0,1099)	6026 (0,0231)
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0875	0,0204
wR_2 (F^2)	0,2626	0,0440
S	1,060	0,999
$\Delta\rho_{\min.}; \Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-2,203; 1,798	-0,391; 0,540



Şekil 4.30. [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksinin molekül yapısı

[Pd(barb)₂(dpya)] kompleksi iki barb ligandı N azotları üzerinden tek dişli olarak, dpya ligandı da iki piridin N atomu üzerinden Pd(II) iyonu çevresinde bozulmuş kare düzlem geometri oluşturacak şekilde koordine olmaktadır (Şekil 4.30). Dpya ligandı düzlemsel olmayıp her iki piridin halkası 21,13°'lik bir dihedral açı oluşturmak üzere bükülmüştür. Barb ligandlarının pirimidin halkaları paralel olmayıp bu halkalar arasındaki dihedral açı 106,2(2)°'dir. [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksindeki Pd–N(barb) bağ uzunluğu [Pd(barb)₂(bpy)] kompleksine göre daha uzundur. Pd–N(barb) ve Pd–N(dpya) bağ uzunlukları hemen hemen aynıdır. [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksindeki Pd–N(barb) bağ uzunluğu *trans*-[PdCl(barb)(PPh₃)₂] {Pd–N(barb) = 2,030(15) Å} (Haque 2009) ve (Et₄N)₆[{Co{(PdCl)(Pd)L}₂(μ-barb)}₂] {Pd–N(barb) = 2,176(17), 2,040(15)} ve Na₄(Et₃NH)₁₂[(Pd₃L)₈(μ-barb)₁₂]·xH₂O {Pd–N(barb) = 1,95(3), 2,00(3)} (Müller ve ark. 2004) komplekslerinden önemli derecede uzundur. (Et₄N)₆[{Pd₃(Br₃L)}₆(μ-barb)₉], (Et₃NH)₄(Et₄N)₄[{Pd₃(Br₃L)}₄(μ-barb)₄(Hbarb)₄] (Müller ve Möller 2005) Pd–N(barb) bağ uzunlukları ile benzerdir. Diğer taraftan Pd–N(dpya) bağ uzunlukları literatürde daha önce rapor edilmiş dpya içeren palladyum(II) komplekslerinkilerden daha uzun olduğu gözlemlendi (Rauterkus ve ark. 2003, Wang ve ark. 2005, Antonioli ve ark. 2008, Guney ve ark. 2010). [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksinin molekülleri dpya ve barb ligandlarının NH hidrojenlerinin komşu moleküllerdeki barb ligandlarının karbonil O atomlarıyla yaptığı hidrojen bağlarıyla birbirine bağlanır.



Şekil 4.31. [Pt(dpypa)₂][Ag(barb)₂]·4H₂O kompleksinin molekül yapısı

$[\text{Pt}(\text{dp}y\text{a})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksi $[\text{Pt}(\text{dp}y\text{a})_2]^{2+}$ ve $2[\text{Ag}(\text{barb})_2]^-$ kompleks iyonundan oluşan iyonik bir komplekstir (Şekil 4.31). $[\text{Ag}(\text{barb})_2]^-$ iyonunda iki barb ligandı gümüş(I) iyonuna doğrusal bir geometride ($172,91(8)^\circ$) koordine olur ve pirimidin halkaları birbirine göre dik açı (dihedral açı = $87,89^\circ$) oluşturacak şekilde yönelmiştir. Ag–N(barb) bağ uzunlukları literatürde rapor edilen bazı gümüş(I)–barb komplekslerindeki bağlarla aynı uzunlukta (Yılmaz ve ark. 2008, 2009) iken $\text{Na}_3[\text{Ag}_3(\mu\text{-barb})_6]$ bağından biraz daha uzundur (Yılmaz ve ark. 2006). $[\text{Pt}(\text{dp}y\text{a})_2]^{2+}$ kompleks iyonunda iki dpya ligandının bozulmuş karedüzlem geometride platin(II) iyonuna koordine olmaktadır. Platin(II) iyonu kompleksin simetri merkezinde bulunur. $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dp}y\text{a})]$ 'de olduğu gibi bu kompleks iyonda da dpya ligandlarının piridin halkaları aynı düzlemde yer almamaktadır. Pt–N(dpya) bağ uzunlukları aynı iyonu içeren platin(II) kompleksine oldukça yakındır (Guney ve ark. 2010). Dpya içeren platin(II) kompleksleri (Morgan ve Burstall 1934, Rauterkus ve ark. 2003) ile karşılaştığında Pt–N(dpya) bağ uzunluğu rapor edilen kompleksler ile benzer uzunluktadır (Romeo ve ark. 1998). $[\text{Pt}(\text{dp}y\text{a})_2]^{2+}$ ve $2[\text{Ag}(\text{barb})_2]^-$ kompleks iyonlarının beklenen elektrostatik çekimlerinin yanında birbiriyle ilginç hidrojen bağları da yapmaktadır. $[\text{Ag}(\text{barb})_2]^-$ iyonları önce N–H \cdots O hidrojen bağlarıyla tek boyutlu polimerik yapılar oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanır. Bu polimer zincirlerinin arasında yerleşen $[\text{Pt}(\text{dp}y\text{a})_2]^{2+}$ iyonları bu polimerlerle su moleküllerinin oluşturduğu hidrojen köprüleri (N–H \cdots OW) üzerinden etkileşerek üç boyutlu supramoleküler bir örgü oluşturur.

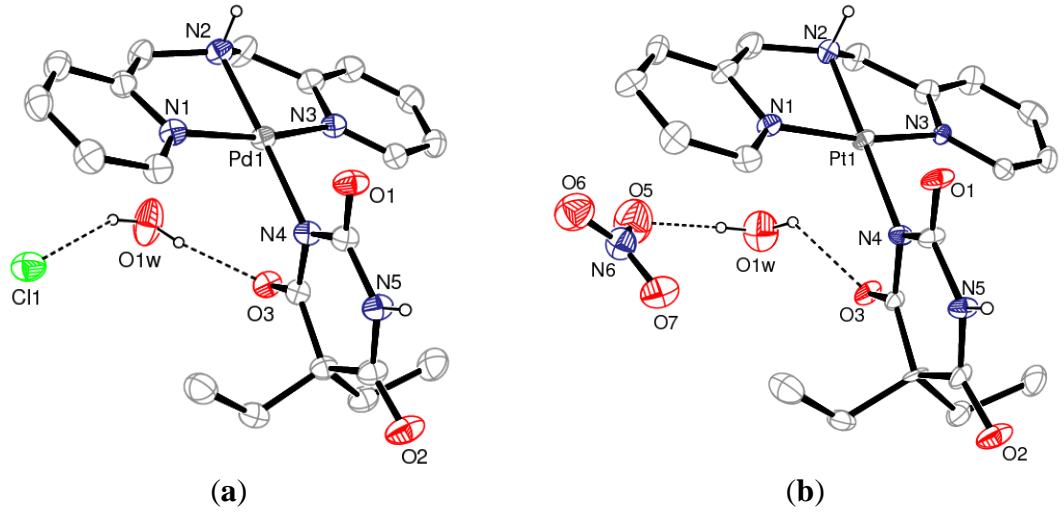
Çizelge 4.10. [Pd(barb)₂(dpya)] ve [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

[Pd(barb) ₂ (dpya)]		[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O		
Pd1–N1	2,040(7)	Ag1–N1	2,114(2)	
Pd1–N2	2,048(6)	Ag1–N3	2,109(2)	
Pd1–N4	2,051(5)	Pt1–N5	2,014(2)	
Pd1–N6	2,067(5)	Pt1–N6	2,016(2)	
N1–Pd1–N2	89,1(3)	N1–Ag1–N3	172,91(8)	
N1–Pd1–N4	171,0(2)	N5–Pt1–N6	85,76(8)	
N1–Pd1–N6	93,7(2)	N5–Pt1–N6 ⁱ	94,24(8)	
N2–Pd1–N4	90,6(3)			
N2–Pd1–N6	177,1(2)			
N4–Pd1–N6	86,5(2)			
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A	D···A (Å)	D–H···A (°)
[Pd(barb) ₂ (dpya)]				
N3–H3A···O1 ⁱⁱ	0,88	2,01	2,811(8)	150
N5–H5···O3 ⁱⁱⁱ	0,88	2,01	2,861(8)	162
N7–H7A···O6 ^{iv}	0,88	2,03	2,858(8)	157
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O				
N2–H2···O1 ^v	0,85	2,00	2,831(3)	168
N4–H4···O3 ^{vi}	0,86	2,00	2,812(3)	158
N7–H7···O1W ⁱ	0,82	2,04	2,851(3)	172
O1W–H11W···O2W	0,82	1,96	2,772(5)	175
O1W–H12W···O2 ^{vii}	0,83	1,96	2,780(3)	169
O2W–H21W···O6 ^{vi}	0,87	2,04	2,878(5)	159
O2W–H22W···O6 ^{viii}	0,87	2,09	2,876(4)	150

Simetri kodları: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iii) $-x, -y+1, -z$; (iv) $-x, -y+1, -z+1$; (v) $-x, -y, -z+2$; (vi) $-x, -y+1, -z+1$; (vii) $x, y+1, z-1$; (viii) $x, y, z-1$.

4.2.4.4. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışmaları

[Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinin kristal verileri Çizelge 4.11’de listelenmiştir. Molekül yapıları Şekil 4.32’de seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve moleküllerarası hidrojen bağları Çizelge 4.12’de verilmektedir. Birim hücrelerinde 2 molekül içeren kompleksler triklinik kristal sisteminde kristallendi.



Şekil 4.32. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O (a) ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O (b) komplekslerinin molekül yapıları

Çizelge 4.11. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinin kristalografik verileri

Parametreler	[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O
Kimyasal formül	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ Pd	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₇ Pt
Formül kütlesi	542,31	657,56
Kristal sistemi	triklinik	triklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a (Å)	7,7720(4)	7,7766(11)
b (Å)	8,5649(5)	8,7957(16)
c (Å)	17,2424(10)	17,265(3)
α (°)	101,450(4)	100,667(13)
β (°)	95,927(5)	92,529(12)
γ (°)	93,653(5)	94,441(13)
V (Å ³)	1114,73(11)	1155,0(3)
Z	2	2
D_x (g cm ⁻³)	1,616	1,891
Elektron sayısı $F(000)$	552	644
μ (mm ⁻¹)	0,989	6,129
T (K)	296(2)	296(2)
$T_{\min.}; T_{\max.}$	0,6579; 0,9262	0,3231; 0,7842
h, k, l aralığı (°)	-9/9, -10/10, -21/21	-9/10, -11/11, -22/22
$\theta_{\min.}-\theta_{\max.}$ (°)	2,43-26,50	2,37-27,57
Top. yansıma sayısı	19912	3212
Parametre sayısı	286	307
R_1 [$I > 2\sigma$]	0,0354	0,0575
wR_2 (F^2)	0,0837	0,1546
S	1,045	1,056
$\Delta\rho_{\min.}; \Delta\rho_{\max.}$ (e/Å ³)	-0,776; 0,721	-1,335; 1,143

Her iki komplekste de bpma üç dişli ligant olarak palladyum(II) ve platin(II) koordine olurken metal iyonları çevresindeki bozulmuş karedüzlem geometri tek dişli barb ligandının N ucundan koordinasyonu ile tamamlanmıştır. Bpma ligandlarının piridin halkaları aynı düzlemde yer almaktadır. Barb ligandı her iki komplekste de sterik etkiyi azaltacak şekilde bpma düzlemi ile arasındaki dihedral açı yaklaşık 70° olacak şekilde yönelmiştir. Ayrıca bpma ligandları koordinasyon geometrisinde açıların ideal kare düzleme göre bir miktar sapmalara neden olmaktadır. Merkezi M–N(bpma) bağı palladyum(II) kompleksinde diğer iki M–N(bpma) bağlarından daha kısa olup daha önce rapor edilen $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{py})](\text{ClO}_4)_2$ kompleksindeki benzer bağ uzunlukları ile uyum içindedir (Jaganyi ve ark. 2006). Diğer taraftan $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksindeki Pd–N(bpma) bağları bir miktar daha kısa bulunmuştur (Bugarcic ve ark. 2002). $[\text{Pt}(\text{bpma})(\text{barb})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde Pt–N(bpma) uzunlukları ise 2,012(12)–2,027(11) Å arasındadır ve karşılaştırıldığında $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pt}(\text{bpma})(\text{H}_2\text{O})]\cdot(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (Pitteri ve ark. 2002) komplekslerindeki bağlardan bir miktar uzun iken $[\text{Pt}(\text{bpma})(\text{py})]\text{Cl}\cdot(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (Pitteri ve ark. 2001) kompleksindeki benzer bağlara yakın uzunluktadır. Pd–N(barb) bağ uzunluğu *trans*- $[\text{PdCl}(\text{barb})(\text{PPh}_3)_2]$ (Haque 2009), $(\text{Et}_4\text{N})_6[\{\text{Co}\{\text{PdCl}(\text{Pd})\text{L}\}_2(\mu\text{-barb})\}_2]$ {Pd–N(bar) = 2,176(17), 2,040(15)} ve $\text{Na}_4(\text{Et}_3\text{NH})_{12}[\{\text{Pd}_3\text{L}\}_8(\mu\text{-barb})_{12}]\cdot x\text{H}_2\text{O}$ {Pd–N(bar) = 1,95(3), 2,00(3)} (Müller ve ark. 2004) komplekslerinden daha uzun olup $(\text{Et}_4\text{N})_6[\{\text{Pd}_3(\text{Br}_3\text{L})\}_6(\mu\text{-barb})_9]$, $(\text{Et}_3\text{NH})_4(\text{Et}_4\text{N})_4[\{\text{Pd}_3(\text{Br}_3\text{L})\}_4(\mu\text{-barb})_4(\text{Hbarb})_4]$ (Müller ve Möller 2005) Pd–N(bar) bağ uzunlukları ile benzerdir. Pt–N(barb) bağ uzunluğu ise *cis*- $[\text{PtCl}(\text{barb})(\text{PPh}_3)_2]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kompleksindeki (Fawcett ve ark. 1996) bağdan çok daha kısadır. $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde $[\text{Pd}(\text{bpma})(\text{barb})]^+$ iyonları önce N–H \cdots O hidrojen bağlarıyla dimerler oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanır. Bu dimerler su molekülleri ve klor anyonun oluşturduğu hidrojen köprüleri (N–H \cdots Cl, OW–H \cdots O ve OW–H \cdots Cl) üzerinden etkileşerek üç boyutlu supramoleküler bir örgü oluşturur. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksi de benzer hidrojen bağları (OW–H \cdots Onitrat) göstermektedir. Ayrıca bu komplekste klor yerine nitrat anyonu aynı görevi üstlenmektedir.

Çizelge 4.12. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

	[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O		
M1–N1	2,014(3)	2,012(12)		
M1–N2	2,003(3)	2,020(14)		
M1–N3	2,024(2)	2,027(11)		
M1–N4	2,058(2)	2,037(11)		
N1–M1–N2	82,64(10)	83,0(5)		
N1–M1–N3	165,10(10)	165,5(5)		
N1–M1–N4	98,01(10)	97,9(5)		
N2–M1–N3	82,90(10)	82,7(5)		
N2–M1–N4	176,83(10)	177,7(5)		
N3–M1–N4	96,24(10)	96,3(4)		
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O				
N2–H2A···Cl1 ⁱ	0,91	2,35	3,139(3)	146
N5–H5···O1 ⁱⁱ	0,86	2,05	2,902(3)	173
O1W–H1W···O3	0,84(19)	2,01(2)	2,827(4)	168(6)
O1W–H2W···Cl1	0,84(19)	2,33(4)	3,101(3)	153(6)
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O				
N2–H2A···O7 ⁱⁱⁱ	0,91	1,99	2,850(2)	158
N5–H5···O2 ^{iv}	0,86	2,02	2,876(14)	171
O4–H4A···O5	0,84	1,81	2,650(3)	178
O4–H4A···N6	0,84	2,60	3,380(2)	154
O4–H4B···O1	0,83	2,25	2,867(18)	131

Simetri kodları: (i) $x+1, y, z$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $x+1, y, z$; (iv) $-x+1, -y+1, -z$.

4.2.4.4. [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (M = Pd^{II}; Pt^{II}) komplekslerinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışmaları

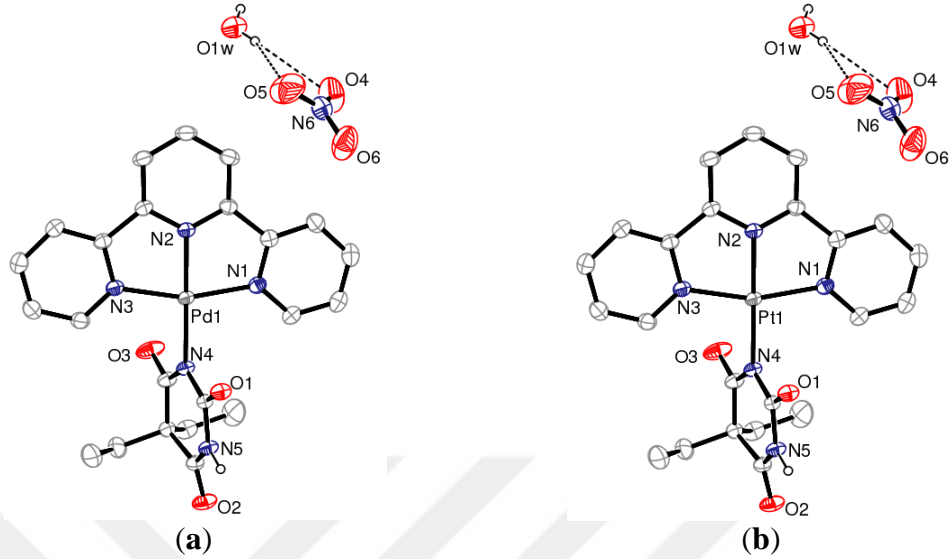
Benzer yapıya sahip [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O komplekslerinin kristal verileri Çizelge 4.13’de verilmektedir.

Çizelge 4.13. [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O komplekslerinin kristalografik verileri

Parametreler	[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O
Kimyasal formül	C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O _{6,5} Pd	C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O _{6,5} Pt
Formül kütlesi	593,88	682,57
Kristal sistemi	monoklinik	monoklinik
Uzay grubu	C2/c	C2/c
<i>a</i> (Å)	25,2763(7)	25,4762(10)
<i>b</i> (Å)	14,8946(4)	14,8099(8)
<i>c</i> (Å)	13,7837(4)	13,7915(5)
α (°)	90,00	90,00
β (°)	116,210(2)	116,487(3)
γ (°)	90,00	90,00
<i>V</i> (Å ³)	4655,7(2)	4657,3(4)
<i>Z</i>	4	4
<i>D_x</i> (g cm ⁻³)	1,695	1,947
Elektron sayısı <i>F</i> (000)	2408	2664
μ (mm ⁻¹)	0,854	6,082
<i>T</i> (K)	296	296
<i>T</i> _{min.} ; <i>T</i> _{mak.}	0,6156; 0,9092	0,1146; 0,5959
<i>h, k, l</i> aralığı (°)	-31/31, -18/18, -17/17	-31/31, -18/18, -17/17
θ _{min.} – θ _{mak.} (°)	1,80–26,50	1,67–26,00
Top. yansıma sayısı	34790	18314
Parametre sayısı	333	333
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2 σ]	0,0260	0,0352
<i>wR</i> ₂	0,0637	0,0632
<i>S</i>	1,052	1,054
$\Delta\rho$ _{min.} ; $\Delta\rho$ _{mak.} (e/Å ³)	-0,390; 0,323	-1,361; 1,054

Her iki kompleks [M(terpy)(barb)]⁺ ve NO₃⁻ iyonlarından oluşur. Terpy ligandı üç piridin N atomu üzerinden üç dişli olarak koordine olurken metal iyonları çevresindeki bozulmuş karedüzlem geometri barb ligandının koordinasyonu ile tamamlanmış olmaktadır (Şekil 4.33). [M(terpy)(barb)]⁺ katyonu merkezdeki M–N₂(terpy) en gergin bağ olduğu için diğer ikisine göre en kısa olanıdır (Çizelge 4.14) ve bu durum literatürde verilen terpy–metal komplekslerinin hemen hepsinde gözlenir (Liu ve ark. 2003, Eryazıcı ve ark. 2008, Cummings 2009). Pd–N(barb) bağ uzunluğu *trans*-[PdCl(barb)(PPh₃)₂] (Haque 2009), (Et₄N)₆[{Co{(PdCl)(Pd)L}₂(μ -bar)}₂] {Pd–N(bar) = 2,176(17), 2,040(15)} ve Na₄(Et₃NH)₁₂[(Pd₃L)₈{ μ -(bar)}₁₂]·xH₂O {Pd–N(bar) = 1,95(3), 2,00(3)} (Müller ve ark. 2004) komplekslerinden daha uzundur. Ayrıca Pd–N(bar) bağ uzunluğu (Et₄N)₆[{Pd₃(Br₃L)}₆(μ -barb)₉] ve (Et₃NH)₄(Et₄N)₄ [{Pd₃(Br₃L)}₄(μ -barb)₄(Hbarb)₄]

(Müller ve Möller 2005) kompleksleri ile benzerdir. Pt–N(barb) bağ uzunluğu ise *cis*-[PtCl(barb)(PPh₃)₂]-CH₂Cl₂ kompleksinden (Fawcett ve ark. 1996) çok daha kısadır.



Şekil 4.33. [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (a) ve [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (b) komplekslerinin molekül yapıları

Kristal su molekülleri nitrat anyonlarıyla OW–H···O şeklinde hidrojen köprüleri kurmaktadır. [M(terpy)(barb)]⁺ kationları yapılarındaki barb ligandları üzerinden N–H···O hidrojen bağlarıyla dimerler oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanır (Çizelge 4.14). Üç boyutlu kristal örgüdeki iyonlar arasındaki elektrostatik etkileşim, bu dimerlerdeki fenil hidrojenlerinin nitrat anyonlarıyla yaptığı zayıf C–H···O hidrojen bağlarıyla desteklenir.

Çizelge 4.14. [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O komplekslerinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

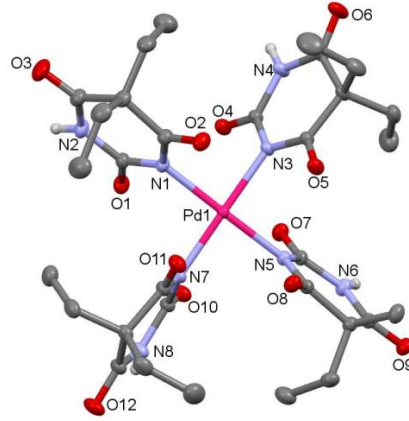
	[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O		
M1–N1	2,037(2)	2,022(4)		
M1–N2	1,937(2)	1,938(4)		
M1–N3	2,029(2)	2,016(5)		
M1–N4	2,049(2)	2,054(4)		
N1–M1–N2	80,65(7)	80,96(18)		
N1–M1–N3	161,24(7)	162,07(18)		
N1–M1–N4	99,67(7)	99,26(17)		
N2–M1–N3	80,62(7)	81,12(17)		
N2–M1–N4	179,09(7)	178,79(14)		
N3–M1–N4	99,08(7)	98,66(17)		
Hidrojen bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O				
N5–H5···O ⁱ	0,86	2,04	2,897(5)	178
O1W–H1W···O5 ⁱⁱ	0,81(2)	2,28(4)	3,070(9)	164(12)
O1W–H1W···O4 ⁱⁱ	0,81(2)	2,58(7)	3,268(10)	143(11)
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O				
N5–H5···O1 ⁱ	0,86	2,03	2,886(2)	178
O1W–H1W···O5 ⁱⁱ	0,80(2)	2,36(3)	3,103(4)	155(5)
O1W–H1W···O4 ⁱⁱ	0,80(2)	2,53(3)	3,251(4)	150(5)

Simetri kodları: (i) $-x+1, y, -z+1/2$; (ii) $-x+2, y, -z+3/2$.

4.2.4.5. [PdNa₂(μ-barb)₄(DMSO)₂]·2H₂O·DMSO ve {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n komplekslerinin tek kristal X-ışını kırınımı çalışmaları

Tek kristalleri yaklaşık iki yıl sonra elde edilen PdNa₂(μ-barb)₄(DMSO)₂]·2H₂O·DMSO komplekse ait kristaller H₂O:DMSO karışımından {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n kristalleri ise sulu çözeltiden elde edildi.

Her iki kompleks dört tane barb ligandının protonunu kaybetmiş N ucundan koordine olarak Pd(II) çevresinde bozulmuş kare düzlem geometriye sahip [Pd(barb)₄]²⁻ kompleks anyonunu içermektedir (Şekil 4.34). Pd–N(barb) bağ uzunlukları 2,032(2) ile 2,048(3) Å arasında olup literatürde rapor edilmiş benzer Pd(II)–barb kompleksleri ile oldukça uyumlu (Müller ve Möller 2005, Haque 2009) iken (Et₄N)₆[[Co{(PdCl)(Pd)L}₂(μ-barb)]₂] ve Na₄[Et₃N]₁₂[[Pd₃(L)]₈{μ-(barb)}₁₂]·xH₂O komplekslerinden bir miktar daha kısadır (Müller ve ark. 2004).



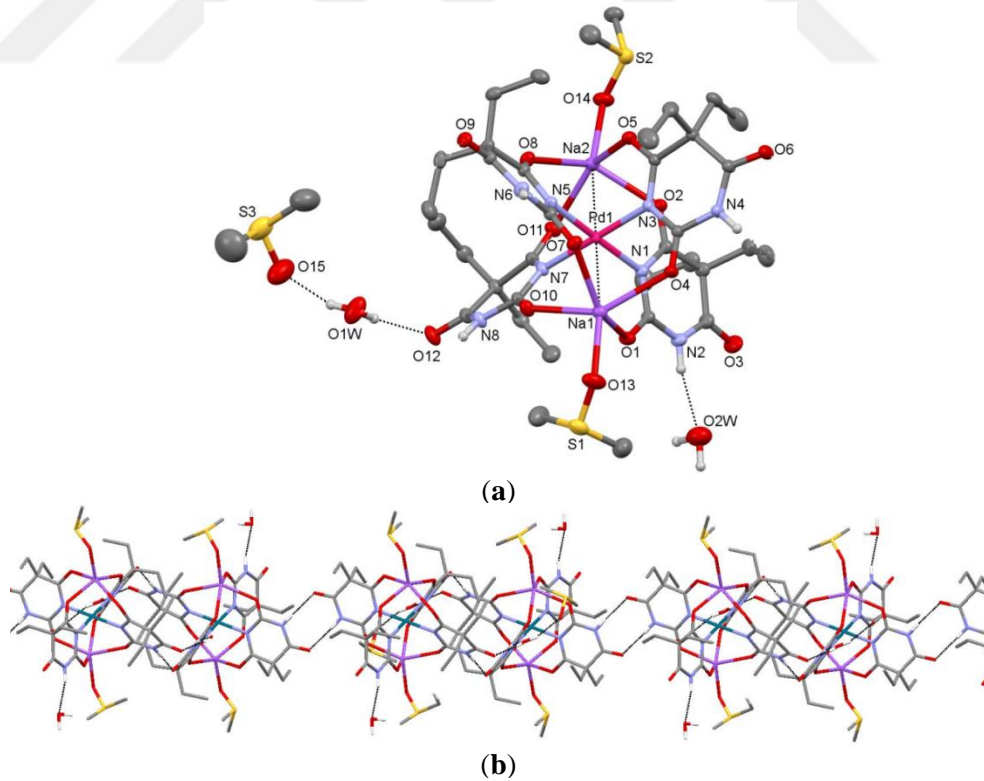
Şekil 4.34. Komplekslerin yapısındaki $[\text{Pd}(\text{barb})_4]^{2-}$ molekül yapısı

Çizelge 4.15. $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ ve $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ komplekslerinin kristalografik verileri

Parametreler	$[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$	$\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$
Kimyasal formül	$\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{Na}_2\text{O}_{17}\text{PdS}_3$	$\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{Na}_2\text{O}_{16}\text{Pd}$
Formül kütlesi	1155,58	957,19
T (K)	296(2)	296(2)
Kristal sistemi	triklinik	monoklinik
Uzay grubu	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
a (Å)	11,8530(3)	13,1077(5)
b (Å)	12,3287(3)	25,8629(7)
c (Å)	19,4961(5)	13,3397(5)
α (°)	91,848(2)	90
β (°)	103,148(2)	114,358(2)
γ (°)	105,521(2)	90
V (Å ³)	2659,95(12)	4119,7(3)
Z	2	4
D_x (g cm ⁻³)	1,443	1,543
μ (mm ⁻¹)	0,555	0,550
Elektron sayısı $F(000)$	1204	1984
$\theta_{\text{min.}} - \theta_{\text{mak.}}$ (°)	1,72-27,55	2,37-27,57
h, k, l aralığı (°)	-15/15, -16/16, -25/25	16/16, -32/32, -15/16
Toplam/bağımsız yansıma	51978/12230	28420/8531
R_{int}	0,0429	0,0524
S	1,357	0,902
$R_1 [I > 2\sigma]$	0,0336	0,0394
$wR_2 (F^2)$	0,0911	0,0892

$[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ ve $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ komplekslerinin molekül yapıları Şekil 4.35 ve 4.36’da gösterilmiş olup komplekslere ait kristal verileri Çizelge 4.15’de verilmektedir. Seçilmiş bağ parametreleri ise Çizelge 4.16 ve 4.17’de listelenmiştir. Komplekslerindeki her bir barb ligandı aynı zamanda Pd(II)

iyonunun her iki tarafındaki Na(I) iyonlarına karbonil O'leri üzerinden bağlanmaktadır. Her iki yapıda barb ligandlarının Pd(II) ve Na(I) merkezleri arasında köprü yapması Na–Pd bağlarının (yaklaşık 2,95 Å) önemli ölçüde kısalmasına neden olmuştur. $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ kompleksinde hem Na(I) hemde Pd(II) iyonları çevresinde dört tane barb ligandı bulunmaktadır. Na(I) iyonlarına barb ligandının yanında DMSO molekülünün sülfonil O'ü üzerinden koordinasyonu ile yapı tamamlanmıştır. τ değerlerinin yaklaşık 0,01 olması her bir Na(I) iyonu çevresindeki geometrinin kare piramit olduğunu göstermektedir. Na–O bağ uzunlukları 2,270(2) ve 2,4268(17) Å arasında olup daha önce rapor edilen $[\text{Na}_2(\text{barb})_4(\text{DMSO})_4(\text{W}_6\text{O}_{19})]_n$ (Jiang ve ark. 2005), $\text{Na}_3[\text{Ag}_3(\mu\text{-barb})_6]$ (Yılmaz ve ark. 2006) ve $\text{Na}(\text{barb})$ (Berking ve Craven 1971) kompleksleri ile oldukça benzerdir. $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ kompleksi bir solvate DMSO ve iki hidrate su molekülü içermektedir. Su moleküllerinden biri barb ligandı ile diğer bir hidrate su molekülü ise DMSO ile hidrojen bağı oluşturarak yapıyı kararlı hale getirmiştir (Şekil 3.35a). Moleküller iki köprülü N–H···O hidrojen bağları oluşturarak *c* eksenini boyunca uzayan bir zincir oluşturmaktadır (Şekil 3.35b).



Şekil 4.35. $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMSO}$ kompleksinin molekül yapısı (a) ve *c* eksenini boyunca hidrojen bağları ile zincir oluşumu (b)

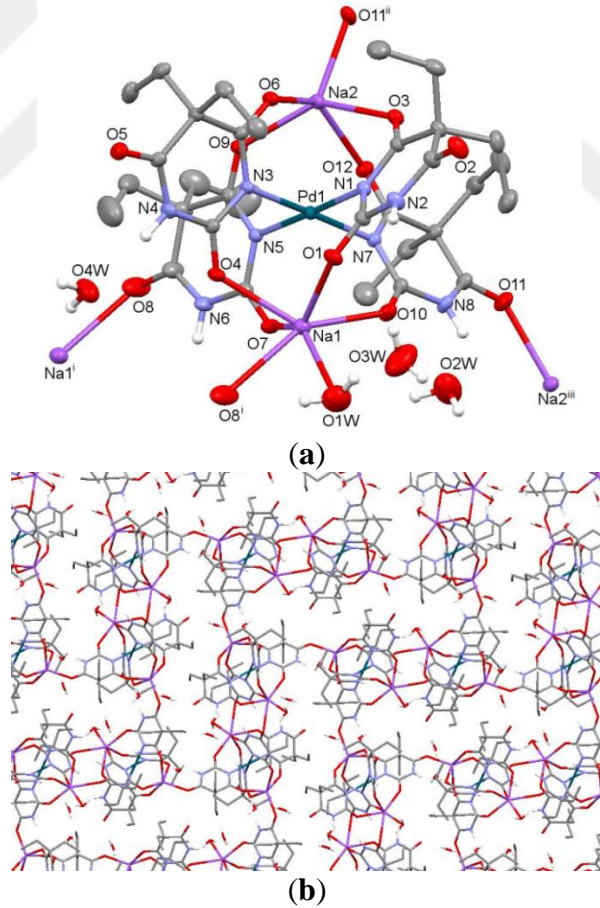
Çizelge 4.16. [PdNa₂(μ -barb)₄(DMSO)₂] \cdot 2H₂O \cdot DMSO kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

Bağ Uzunlukları (Å)				
Pd1–N1	2,0465(16)	Na1–O13	2,270(2)	
Pd1–N3	2,0318(14)	Na2–O2	2,3253(19)	
Pd1–N5	2,0369(16)	Na2–O5	2,4268(17)	
Pd1–N7	2,0339(15)	Na2–O8	2,4038(18)	
Na1–O1	2,3880(18)	Na2–O11	2,3787(17)	
Na1–O4	2,4072(17)	Na2–O14	2,286(2)	
Na1–O7	2,3825(17)	Na1–Pd1	2,9534(9)	
Na1–O10	2,3546(18)	Na2–Pd2	2,9349(9)	
Bağ Açıları (°)				
N1–Pd1–N3	89,25(6)	O7–Na1–O10	81,89(6)	
N1–Pd1–N5	179,17(6)	O7–Na1–O13	122,22(9)	
N1–Pd1–N7	91,24(6)	O10–Na1–O13	99,78(8)	
N3–Pd1–N5	89,96(6)	O2–Na2–O5	83,43(6)	
N3–Pd1–N7	179,47(7)	O2–Na2–O8	139,79(7)	
N5–Pd1–N7	89,55(6)	O2–Na2–O11	86,85(7)	
O1–Na1–O4	81,26(6)	O5–Na2–O8	79,90(6)	
O1–Na1–O7	139,29(6)	O5–Na2–O11	139,47(6)	
O1–Na1–O10	87,03(7)	O5–Na2–O14	97,73(7)	
O1–Na1–O13	98,20(8)	O8–Na2–O11	82,68(6)	
O4–Na1–O7	81,98(6)	O8–Na2–O14	113,82(8)	
O4–Na1–O10	139,07(7)	O11–Na2–O14	122,80(8)	
O4–Na1–O13	120,60(8)			
Hidrojen Bağları				
D–H \cdots A	D–H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D–H \cdots A (°)
N2–H2 \cdots O2W ⁱ	0,86	2,14	2,981(4)	165
N4–H4 \cdots O6 ⁱⁱ	0,86	2,01	2,861(2)	168
N6–H6 \cdots O1W ⁱⁱⁱ	0,86	1,97	2,817(3)	167
N8–H8 \cdots O9 ⁱⁱⁱ	0,86	2,10	2,940(2)	165
O1W–H1A \cdots O12	0,84(2)	2,02(2)	2,835(3)	163(4)
O1W–H1B \cdots O15 ^{iv}	0,83(2)	1,99(3)	2,788(4)	161(5)
O2W–H2B \cdots O15	0,90(2)	2,42(4)	2,970(5)	120(4)

Simetri kodları: (i) $x+1, y-1, z$; (ii) $-x+2, -y+1, -z$; (iii) $-x+2, -y+1, -z+1$; (iv) $-x+1, -y+1, -z+1$.

DMSO moleküllerinin koordine olmaması durumunda oluşan {[PdNa₂(μ -barb)₄(H₂O)] \cdot 3H₂O}_n yapı biri beş diğeri altı koordinasyonlu iki Na(I) iyonları içermektedir (Şekil 4.36a). Na1 iyonu çevresindeki geometri bozulmuş oktahedral geometri olup altıncı koordinasyon su molekülü ile sağlanmış olup τ değeri 0,04 olan beş koordinasyonlu Na2 iyonu çevresinde geometri ise kare piramittir. [Pd(barb)₄]²⁻ yapısındaki dört barb ligandının yanında diğeri [Pd(barb)₄]²⁻ yapısındaki barb ligandının karbonil O'ü üzerinden Na(I) iyonlarına koordine olması yapıyı iki boyutlu düzlemsel

boyuta taşımaktadır (Şekil 4.36b). Altı asimetrik birimin köprü oluşturacak şekilde bağlanması sonucu oluşan düzenli boşluklar uzayan merdivene benzer yapının oluşumuna neden olmaktadır. Biri hariç (Na1–O8ⁱ) Na–O bağ uzunluklarının hepsi Na(barb) yapısı ile oldukça benzer olup (Berking ve Craven 1971) [Na₂(barb)₄(DMSO)₄(W₆O₁₉)]_n yapısı göre önemli ölçüde daha uzundur (Jiang ve ark. 2005). Diğer taraftan Na(I) ile barb ligandının karbonil O’i arasındaki zayıf etkileşimler (Na1–O8ⁱ = 2,844(5) Å) daha önce rapor edilmiş Na₄[Et₃N]₁₂[{Pd₃(L)}₈{μ-(barb)}₁₂]}·xH₂O (Müller ve ark. 2004) and {Na₃[Ag₂(barb)₂](pippr)}·2H₂O}_n (Yılmaz ve ark. 2010) kompleksleri ile benzerdir. Çizelge 4.17’de listelendiği gibi {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n kompleksinin kristal yapısını güçlü N–H···O ve O–H···O hidrojen bağları oluşturur. Hidrojen bağlarının bazıları iki boyutlu tabakalar içerisinde oluşurken, su molekülleri iki boyutlu düzlemler arasında köprü yaparak üç boyutlu supramoleküler yapının oluşumuna neden olur.



Şekil 4.36. {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n kompleksinin asimetrik birimi (a) ve molekülün a eksenine boyunca iki boyutlu görünümü (b)

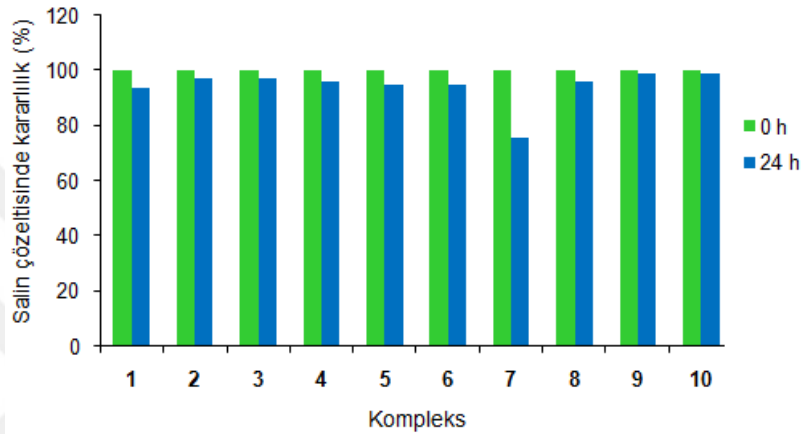
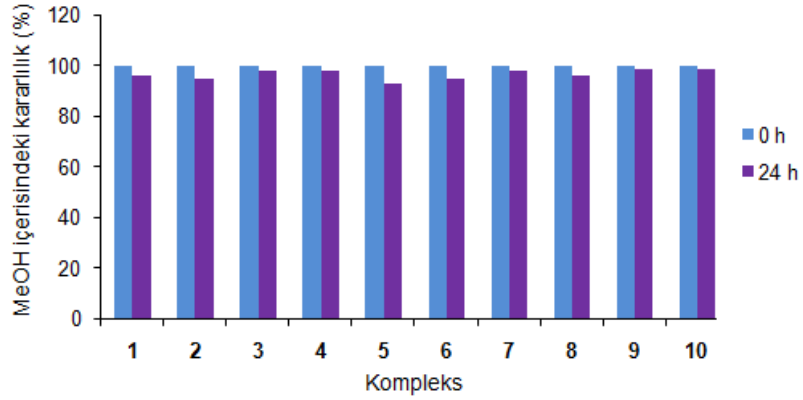
Çizelge 4.17. {[PdNa₂(μ-barb)₄(H₂O)]·3H₂O}_n kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

Bağ Uzunlukları (Å)				
Pd1–N1	2,035(3)	Na1–O10	2,373(3)	
Pd1–N3	2,048(3)	Na2–O3	2,393(3)	
Pd1–N5	2,044(3)	Na2–O6	2,433(3)	
Pd1–N7	2,042(3)	Na2–O9	2,350(3)	
Na1–O1W	2,340(6)	Na2–O11 ⁱⁱ	2,331(3)	
Na1–O1	2,373(3)	Na2–O12	2,452(3)	
Na1–O4	2,444(3)	Na1–Pd1	3,0769(15)	
Na1–O7	2,488(3)	Na2–Pd1	2,9576(14)	
Na1–O8 ⁱ	2,844(5)			
Bağ Açıları (°)				
N1–Pd1–N3	89,18(10)	O4–Na1–O8 ⁱ	73,81(10)	
N1–Pd1–N5	178,62(11)	O4–Na1–O10	133,91(11)	
N1–Pd1–N7	90,03(10)	O7–Na1–O8 ⁱ	103,22(11)	
N3–Pd1–N5	89,89(10)	O7–Na1–O10	81,49(10)	
N3–Pd1–N7	178,26(11)	O8 ⁱ –Na1–O10	151,47(12)	
N5–Pd1–N7	90,93(10)	O3–Na2–O6	82,32(9)	
O1–Na1–O1W	94,54(15)	O3–Na2–O9	140,27(10)	
O1–Na1–O4	83,31(10)	O3–Na2–O11 ⁱⁱ	92,73(10)	
O1–Na1–O7	133,44(10)	O3–Na2–O12	81,35(9)	
O1–Na1–O8 ⁱ	110,66(11)	O6–Na2–O9	85,35(9)	
O1–Na1–O10	83,44(10)	O6–Na2–O11 ⁱⁱ	111,78(11)	
O1W–Na1–O4	132,97(16)	O6–Na2–O12	137,98(10)	
O1W–Na1–O7	129,67(15)	O9–Na2–O11 ⁱⁱ	126,85(11)	
O1W–Na1–O8 ⁱ	63,09(16)	O9–Na2–O12	83,05(9)	
O1W–Na1–O10	91,98(15)	O11 ⁱⁱ –Na2–O12	107,44(11)	
O4–Na1–O7	76,39(10)			
Hidrojen Bağları				
D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)
N2–H2···O5 ^{iv}	0,86	2,08	2,912(4)	163
N4–H4···O4W	0,86	1,96	2,798(5)	164
N6–H6···O4 ⁱ	0,86	2,15	2,935(4)	153
N6–H6···O4W ⁱ	0,86	2,66	3,113(5)	115
N8–H8···O3 ⁱⁱⁱ	0,86	2,24	3,082(4)	165
O2W–H2A···O12 ⁱⁱⁱ	0,84(1)	1,96(1)	2,797 (5)	175(9)
O2W–H2B···O2 ^v	0,84(1)	1,99(1)	2,827 (6)	179(11)
O3W–H3A···O2W ^{vi}	0,84(1)	1,89(4)	2,686 (7)	158(10)
O3W–H3B···O5 ^{iv}	0,84(1)	2,08(2)	2,905 (5)	170(11)
O4W–H4A···O7 ⁱ	0,91(1)	2,58(3)	3,355 (5)	145(5)
O4W–H4B···O2 ^{iv}	0,91(1)	1,96(2)	2,853 (5)	167(6)

Simetri kodları: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $x-1/2, -y+3/2, z-1/2$; (iii) $x+1/2, -y+3/2, z+1/2$; (iv) $-x, -y+1, -z+1$; (v) $x+1, y, z$; (vi) $x-1/2, -y+3/2, z+1/2$.

4.3. Komplekslerin Kararlılıkları

Komplekslerin kararlılık çalışmaları MeOH ve salin çözeltisi (% 0,9 NaCl) olmak üzere iki farklı ortamda gerçekleştirildi. Komplekslerin stok çözeltileri MeOH çözeltilerinde hazırlandığı için MeOH ortamında, salin çözeltisi ise platin bileşiklerinin parenteral doz formlarının hazırlanmasında kullanıldığı için her iki ortamda da kararlılıkları incelendi. MeOH çözeltileri oda sıcaklığında bekletilirken, salin içerisinde kompleksler 37 °C'de inkübe edildi. Her iki ortamda 0 ve 24 saat sonraki komplekslerin (1 mM) kararlılıkları ters faz HPLC ile analiz edildi. Komplekslerin başlangıç miktarı, (t = 0. saatte) % 100 olarak kabul edildi ve 24 saat sonraki komplekslerin kararlılığı başlangıç miktarına göre geri kalan miktarlar komplekslerin yüzdesi olarak ifade edildi. Komplekslerin kararlılıkları Şekil 4.37'de verilmektedir. 24 saat sonundaki tüm MeOH çözeltilerindeki kompleks miktarları başlangıca göre neredeyse hiç değişmemiş olup (% 99–93) literatürde rapor edilen platin kompleksleri için beklenen aralıkta olması komplekslerin MeOH içerisinde kararlılıklarını koruduğunu göstermektedir (Santos ve ark. 2013, Herrera ve ark. 2014). [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksi hariç tüm kompleksler salin çözeltisinde yüksek kararlılığa sahiptir. 24 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra geriye kalan kompleks miktarları % 99–94 olarak belirlendi. Ancak aynı koşullar altında [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksi diğer komplekslerle karşılaştırıldığında daha az kararlılık gösterip salin çözeltisinde 24. saatte kalan kompleks miktarı % 74 olarak bulundu. Bu sonuçlar MeOH ve salin çözeltilerinde 24 saat sonra bile komplekslerin moleküler yapılarını koruyarak yüksek kararlılık gösterdiğini göstermektedir.



- | | |
|---|--|
| 1 [Pd ₂ (μ-barb) ₂ (ppy) ₂] | 6 [Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O |
| 2 [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O | 7 [Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O |
| 3 [Pd(barb) ₂ (bpy)] | 8 [Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O |
| 4 [Pt(barb) ₂ (bpy)] | 9 [Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O |
| 5 [Pd(barb) ₂ (dpya)] | 10 [Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O |

Şekil 4.37. Komplekslerin MeOH ve salin çözeltisindeki kararlılıkları (Kararlılık değerleri 24 saat sonra çözelti içinde kalan kompleks yüzdesi olarak ifade edilmektedir).

4.4. DNA Bağlanma Çalışmaları

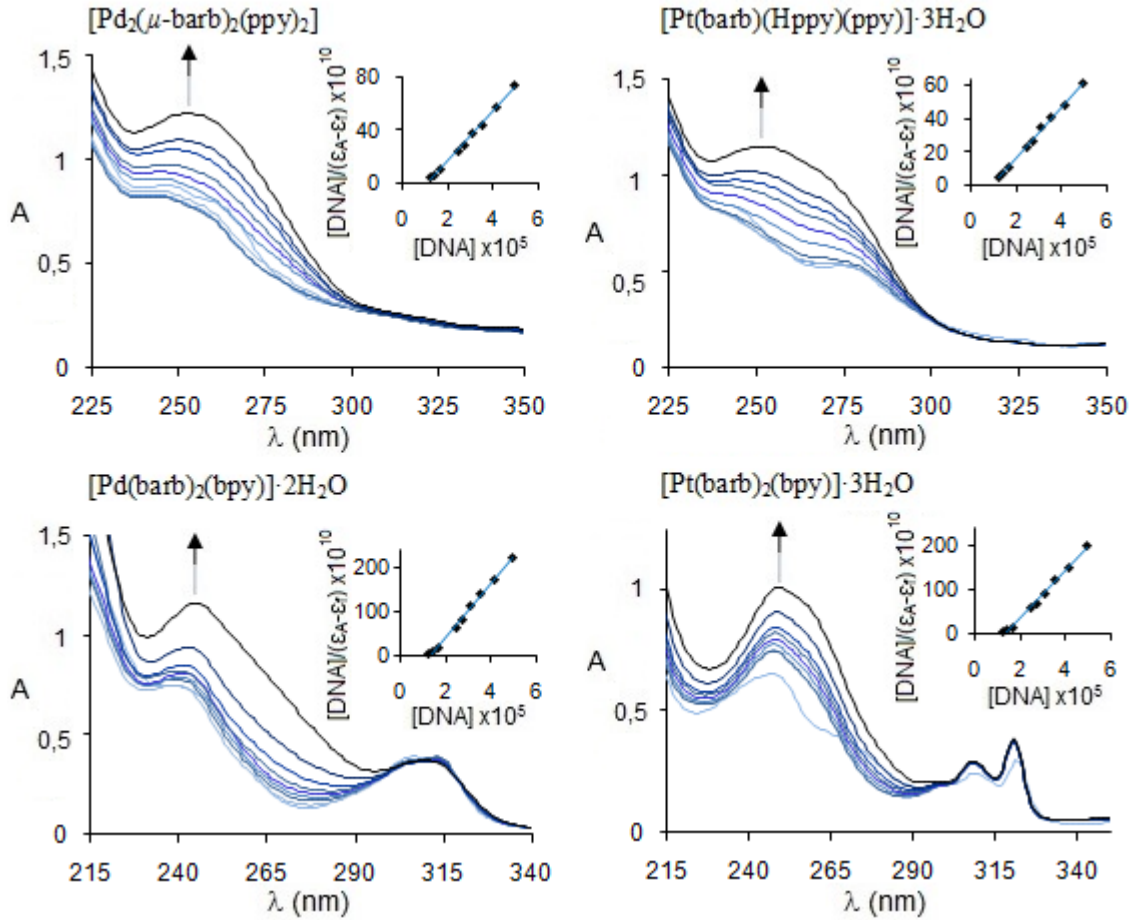
4.4.1. UV-vis Soğurma Çalışmaları

UV-vis soğurma spektrumlarının incelenmesi komplekslerin DNA ile etkileşiminde kullanılan en temel yöntemlerden biridir. Burada kompleks derişimi sabit tutulup artan miktarlarda DNA ilavesi ile hazırlanan çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumları kaydedildi. Kompleks-DNA çözeltilerinin UV-vis spektrumları 200 ile 400 nm dalga boyu aralığında tarandı. Spektrumlarda 245 ve 260 nm dalga boyunda gözlenen soğurma bantlarında meydana gelen değişiklikler takip edildi. Tüm çözeltilerde kompleks derişimi 25 μM sabit tutulurken DNA derişimi ise 2-fenilpiridin, 2,2'-bipiridin, 2,2'-dipiridilamin komplekslerinde 0-50 μM, bis(2-piridilmetil)amin ve 2,2',6',2''-terpiridin

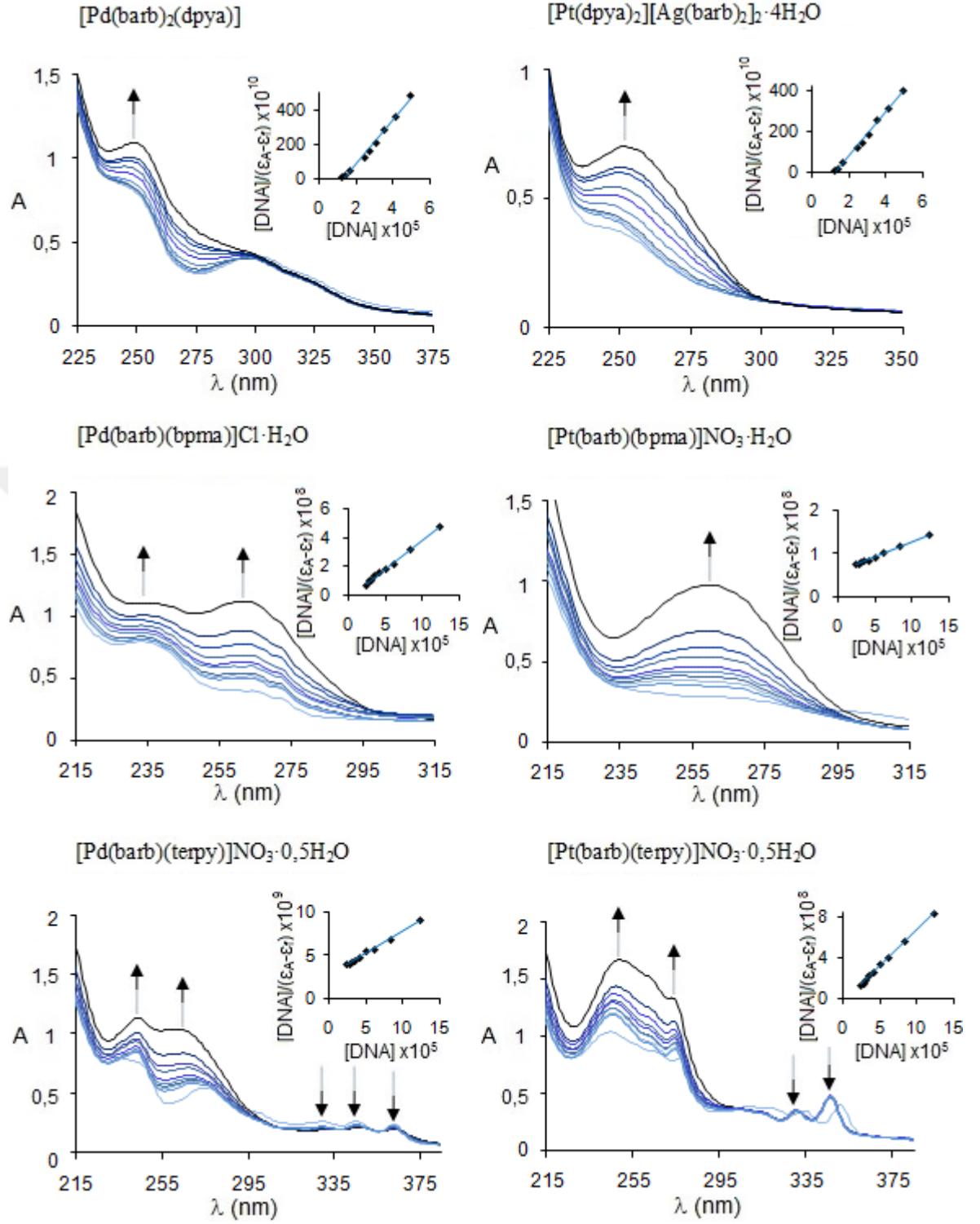
komplekslerinde ise 0–125 μM olacak şekilde çözeltiler hazırlandı. Komplekslerin DNA ile bağlanma sabitleri (K_b) aşağıdaki eşitlik kullanılarak belirlendi (Pyle ve ark. 1989):

$$[\text{DNA}]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f) = [\text{DNA}]/(\varepsilon_b - \varepsilon_f) + 1/K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)$$

$[\text{DNA}]$ nükleotid başına düşen DNA derişimidir. ε_a , ε_f ve ε_b ise sırasıyla $A_{\text{gözlenen}}/[\text{kompleks}]$, serbest kompleks ve kompleks–DNA çözeltilerinin molar soğurma katsayılarıdır. K_b ise kompleksin DNA'ya bağlanmasını gösteren bağlanma sabitidir ve $[\text{DNA}]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ ile $[\text{DNA}]$ arasında çizilen doğrunun eğiminden hesaplanmaktadır. Kompleks derişimi sabit tutulup artan DNA miktarlarında hazırlanan çözeltilerinin soğurma spektrumları Şekil 4.38 ve 4.39'da verilmektedir. Ayrıca Şekil 4.38 ve 4.39, $[\text{DNA}]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ ile $[\text{DNA}]$ arasında çizilen grafikleri de gösterilmektedir.



Şekil 4.38. Hppy ve bpy komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris–HCl içerisindeki UV spektrumları



Şekil 4.39. Dpya, bpma ve terpy komplekslerinin artan DNA miktarlarında Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları

Komplekslerin DNA ile etkileşimi sonucu DNA'nın sarmal yapısında değişiklikler olmaktadır. Kompleksler DNA'nın soğurma spektrumunda hiperkromik veya hipokromik etkiye neden olur. Artan DNA derişimi ile soğurma bandında meydana gelen azalma hipokromik etkiyi, artma ise hiperkromik etkiyi gösterir. Hipokromik etki, DNA'nın sarmal eksenini boyunca büzülmesi veya kısalmasına yol açarken hiperkromik etki ise DNA'nın sarmal yapısında bükülmeye neden olmaktadır. Bazı durumlarda kompleks hiper- ya da hipokromik etkinin yanında DNA'nın soğurma bandında kırmızı veya maviye kaymaya neden olmaktadır. Soğurma spektrumlarında hiperkromik etkinin yanında kırmızıya kayma oluşan yeni kompleks-DNA yapısının kararlılığını göstermektedir (Efthimiadou ve ark. 2010). Kompleks-DNA çözeltilerinin UV spektrumlarında yukarı doğru gösterilen ok artan DNA derişimine bağlı olarak soğurmadaki artışı aşağı yöne olan ok ise soğurmadaki azalmayı belirtmektedir. Terpy komplekslerinde 300 nm'den sonraki soğurma bantlarında meydana gelen azalmalar oldukça az olduğundan dikkate alınmamıştır. Şekil 4.38 ve 4.39'da görüldüğü gibi kompleks derişiminin sabit tutulup DNA derişiminin arttırılmasıyla tüm kompleks çözeltilerinin soğurma spektrumlarında hiperkromik etki gözlemlendi. En yüksek hiperkromik etki $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ kompleksinde ortaya çıktı (Çizelge 4.15). Hiperkromik etki ile birlikte $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$, $[Pt(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3H_2O$, $[Pd(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ ve $[Pt(\text{dpya})_2][Ag(\text{barb})_2]_2 \cdot 4H_2O$ komplekslerinin dalga boyunda 4 nm kırmızıya kayma, $[Pd(\text{barb})(\text{bpma})]Cl \cdot H_2O$, $[Pd(\text{barb})(\text{terpy})]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ komplekslerinde ise 2 nm maviye kayma gözlenirken $[Pd(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2H_2O$, $[Pt(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3H_2O$, $[Pt(\text{barb})(\text{bpma})]NO_3 \cdot H_2O$ ve $[Pt(\text{barb})(\text{terpy})]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ komplekslerinin soğurma bandlarında herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Çizelge 4.18. Komplekslerin DNA ile bağlanma sabitleri (K_b) ve soğurmada spektrumlarında meydana gelen yüzde hiperkromiklik

Kompleks	$\Delta\varepsilon$ (%) ^a	K_b (M^{-1})
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	35,6	$2,0 \pm 0,4 \times 10^5$
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	25,4	$1,0 \pm 0,2 \times 10^5$
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	10,4	$5,5 \pm 0,1 \times 10^4$
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	19,5	$6,0 \pm 0,1 \times 10^4$
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	31,2	$7,0 \pm 0,4 \times 10^4$
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	23,8	$4,5 \pm 0,1 \times 10^4$
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	41,2	$0,8 \pm 0,1 \times 10^5$
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	43,0	$0,5 \pm 0,1 \times 10^5$
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	39,1	$1,7 \pm 0,1 \times 10^5$
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	19,8	$1,3 \pm 0,1 \times 10^5$

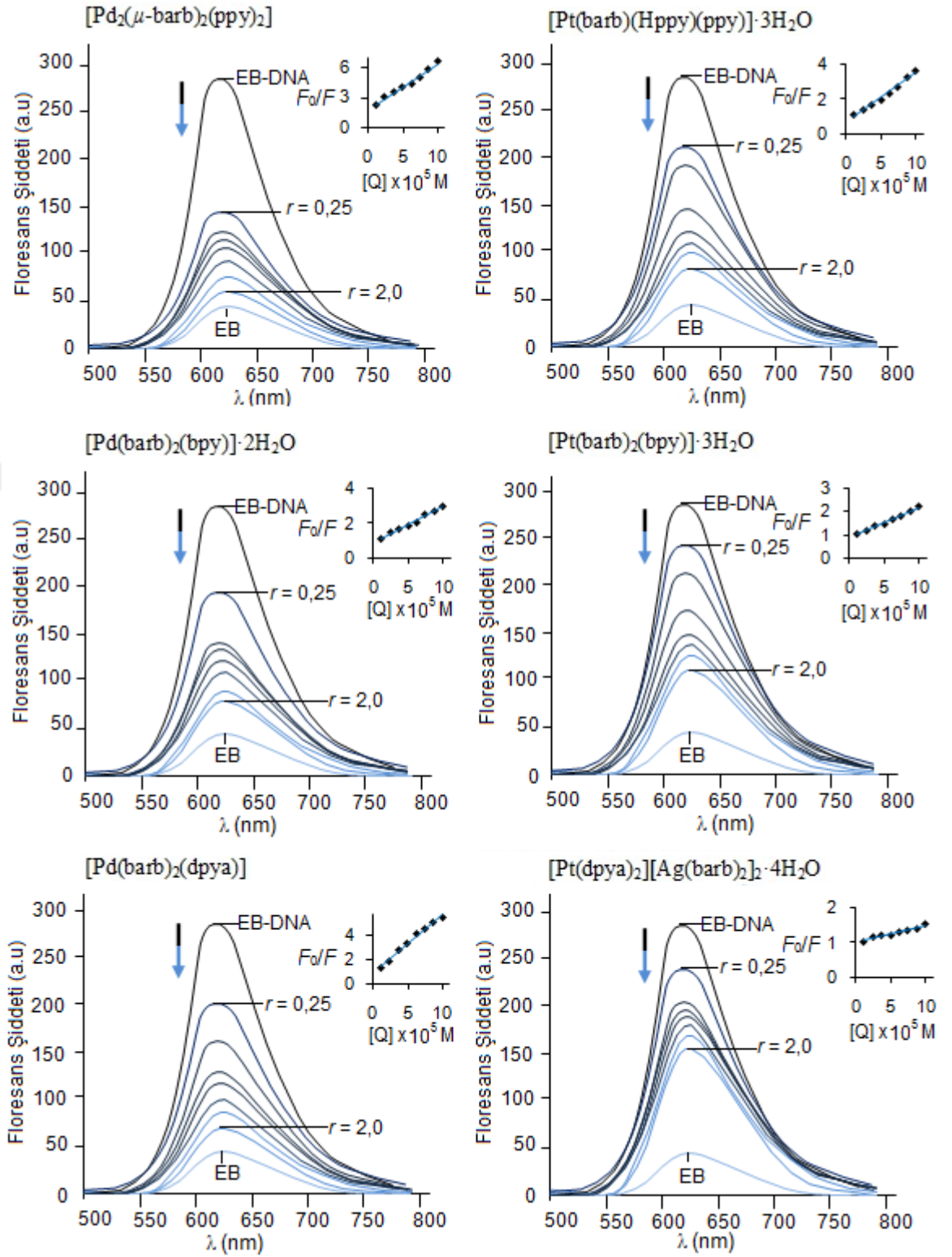
^a $r = 0,5$ durumunda soğurma spektrumunda meydana gelen artışı göstermektedir.
(% Hiperkromiklik = $A - A_0 / A_0$)

Çizelge 4.18’de verildiği gibi komplekslerin K_b değerleri $2,0 \times 10^5$ ile $4,5 \times 10^4 M^{-1}$ arasında olup yüksek K_b değerleri komplekslerin DNA’ya güçlü bir şekilde bağlandığını göstermektedir. Komplekslerin bağlanma sabitleri birbirine oldukça yakın olup seri içerisinde DNA ile en zayıf etkileşen kompleksin [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O olduğu görülmektedir. Hesaplanan K_b değerleri literatürde daha önceden rapor edilen bazı bpy ve terpy Pt(II) kompleksleri (1 mM fosfat tampon içerisinde pH = 7 ortamında [Pt(bipy)(py)₂]²⁺ $K_b = 1,0 \times 10^4 M^{-1}$, [Pt(bipy)₂]²⁺ $K_b = 2,5 \times 10^4 M^{-1}$, [Pt(terpy)(py)]²⁺ $K_b = 3,5 \times 10^4 M^{-1}$, [Pt(terpy)(4-CH₃py)]²⁺ $K_b = 5,3 \times 10^4 M^{-1}$) ile karşılaştırıldığında kompleksler daha yüksek K_b değerlerine sahiptir (Cusumano ve ark. 1999). K_b değerleri terpy içeren Pd(II) kompleksleri ([Pd(sac)(terpy)](sac)·4H₂O $K_b = 1,0 \times 10^5 M^{-1}$, [PdCl(terpy)](sac)·2H₂O $K_b = 2,0 \times 10^5 M^{-1}$) (Icel ve Yılmaz 2013) ve klasik interkalatör EB ($1,23 \times 10^5 M^{-1}$) (Dimitrakopoulou ve ark. 2008) için bulunan değerler ile uyum içindedir. Buna karşılık komplekslerin rapor edilen bazı bpy ve türevlerini içeren Pt(II) komplekslerinden (2 mM fosfat tampon içerisinde pH = 7 ortamında [Pt(bipy)(4-Phpy)₂]²⁺ $K_b = 1,32 \times 10^5 M^{-1}$, [Pt(bipy)(py)₂]²⁺ $K_b = 1,62 \times 10^5 M^{-1}$, [Pt(bipy)(4-Me-py)₂]²⁺ $K_b = 2,70 \times 10^5 M^{-1}$, [Pt(bipy)(4-NH₂py)₂]²⁺ $K_b = 1,16 \times 10^6 M^{-1}$) daha düşük K_b değerlerine sahip oldukları da görülmektedir (Cusumano ve ark. 1998). K_b bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında Pd(II) komplekslerinin benzer Pt(II) komplekslerine göre daha yüksek DNA bağlanma ilgisi gösterdiği anlaşılmaktadır. En düşük K_b değerine sahip [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinin diğer komplekslere göre DNA ile daha zayıf etkileşmesinin nedenini şu şekilde olduğu öngörülmektedir: Çizelge 4.1’de verildiği gibi

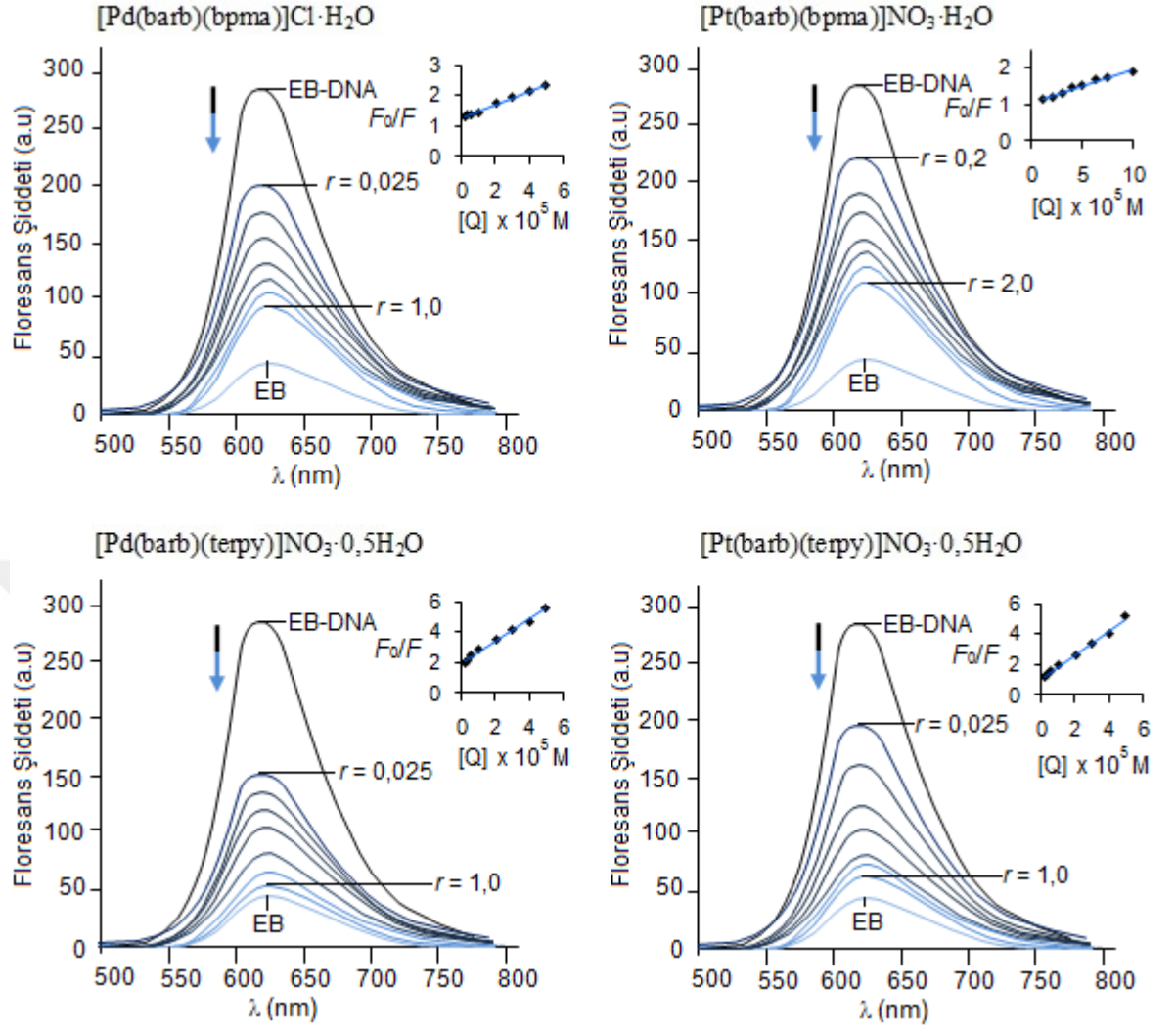
MeOH çözeltisinde 1:2 elektrolit davranışı sergileyen kompleks $[Pt(dpva)_2]^{2+}$ katyonik türü oluşturmaktadır. Bu katyonik tür DNA ile elektrostatik olarak etkileşir. Ancak dpva ligandı yapısındaki $-NH$ grubunun düzlem dışında yer alması oluşan $[Pt(dpva)_2]^{2+}$ katyonun DNA yapısındaki baz çiftleri arasına tam interkale olmasını engellemektedir.

4.4.2. Etidyum Bromür ve Hoechst 33258 ile Yer Değiştirme Çalışmaları

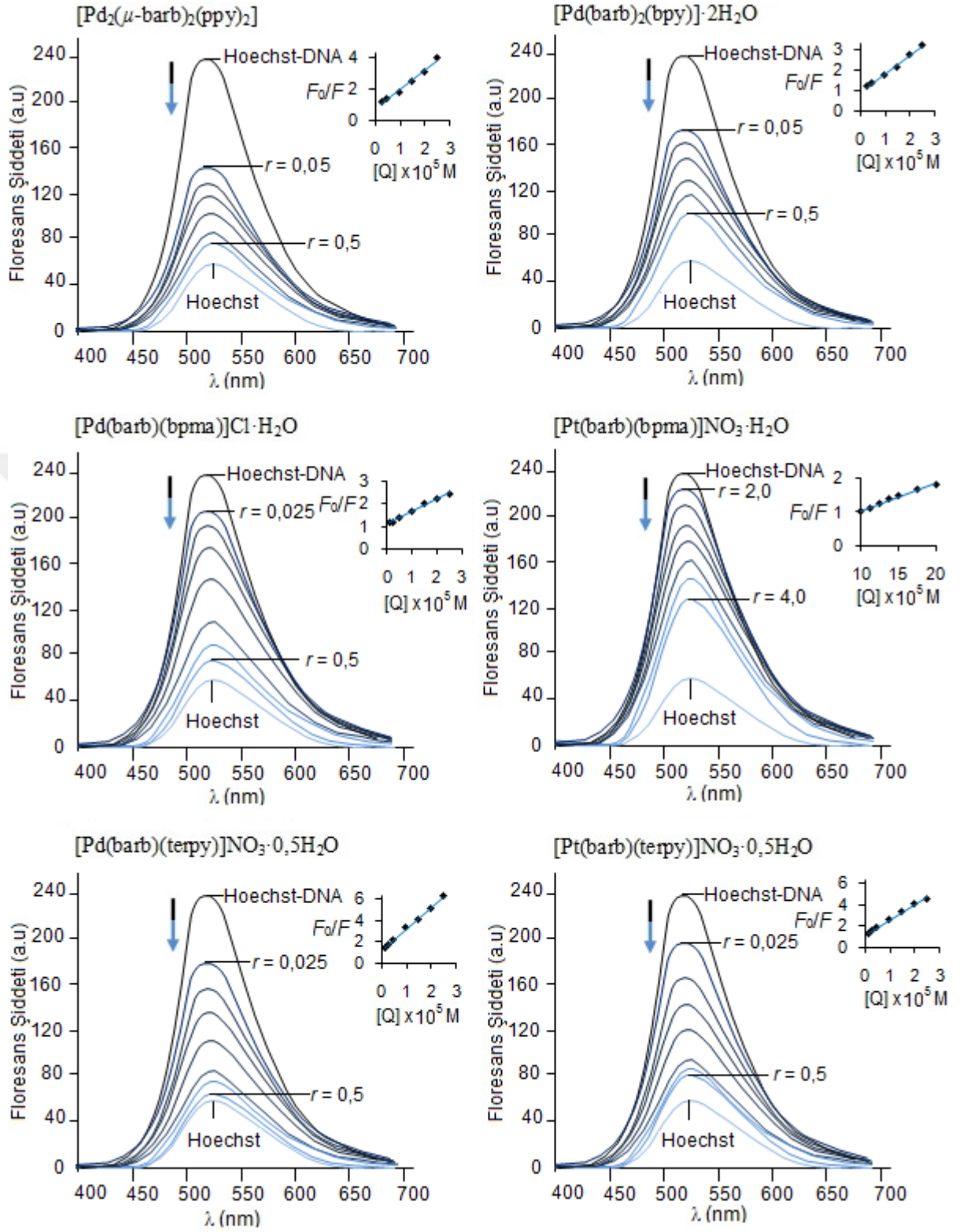
Komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin incelendiği diğer önemli spektroskopik teknik ise floresans spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen Etidyum bromür (EB) ve Hoechst 33258 ile yer değiştirme çalışmalarıdır. EB düzlemsel bir molekül olup DNA baz çiftleri arasına interkale olurken (Meyer-Almes ve Porschke 1993), Hoechst 33258 DNA'nın küçük oluklarına girebilen bir moleküldür (Guan ve ark. 2006). Bu moleküller tek başına zayıf floresans gösterirken DNA'ya bağlandığında emisyon şiddetleri önemli oranda artmaktadır. Floresans ölçümleri göstermiştir ki interkalasyon ya da oluklara bağlanma özelliği gösteren komplekslerin artan miktarlarda DNA çözeltilerine eklenmesi elde edilen çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde önemli miktarlarda azalmaya yol açmaktadır (Baguley ve LeBret 1984). Sentezlenen kompleksler EB durumunda olduğu gibi DNA'nın baz çiftleri arasına interkale olursa kompleksler EB ile rakip olabilir veya küçük oluklara giren Hoechst 33258 varlığında kompleksler DNA'nın küçük oluklarına girerse bu durumda floresans ölçümlerinde EB–DNA veya Hoechst–DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde azalmalar gözlenecektir. Bu emisyon şiddetindeki azalmaların miktarı komplekslerin DNA ile interkalasyon veya küçük oluklara bağlanma kuvvetini göstermektedir. Floresans çalışmalarında EB veya Hoechst 33258 ile yer değiştirme sonucu emisyon şiddetlerinde meydana gelen azalmalar komplekslerin interkalasyon yada küçük oluklara girerek DNA sarmalından EB veya Hoechst 33258 moleküllerini çıkarıp yerine kendisinin yerleşmesinin bir sonucudur. Bu tür bileşikler emisyon söndürücüler olarak adlandırılmaktadır. Şekil 4.40 ve 4.41'de komplekslerin EB–DNA çözeltilerinin, Şekil 4.42'de ise Hoechst 33258–DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerinde neden oldukları azalmalar görülmektedir.



Şekil 4.40. Artan kompleks derişimlerinde (12,5–100 µM) Tris–HCl içerisinde EB–DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ([EB] = 5 µM, [DNA] = 50 µM)



Şekil 4.41. Artan kompleks derişimlerinde (12,5–100 µM) Tris–HCl içerisinde EB–DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ([EB] = 5 µM, [DNA] = 50 µM)



Şekil 4.42. Artan kompleks derişimlerinde (2,5–25 μM) Tris–HCl içerisinde Hoechst 33258–DNA çözeltilerinin emisyon spektrumları ($[\text{Hoechst 33258}] = 5 \mu\text{M}$, $[\text{DNA}] = 50 \mu\text{M}$)

EB ve Hoechst 33258 ile yer değiştirme deneylerinde kompleksler artan derişimlerde daha önce hazırlanmış 50 μM DNA ve 5 μM EB, 5 μM Hoechst 33258 içeren özeltilele muamele edildi. Hazırlanan özeltilelerde termal dengenin sağlanması için ölçümden önce yaklaşık yarım saat 20 $^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi ve EB içeren özeltilelerin floresans spektrumları 295 nm'de uyarılarak 500–800 nm aralığında, Hoechst 33258 içeren özeltilelerin floresans spektrumları 351 nm'de uyarılarak 400–650 nm aralığında kaydedildi. Komplekslerin floresans söndürme yetenekleri Stern-Volmer sabiti (K_{SV}) değerleri hesaplanmaktadır (Stern ve Volmer 1919).

$$F_0/F = 1 + K_{\text{SV}} [\text{kompleks}]$$

F_0 sadece EB–DNA özeltisinin, F ise kompleks varlığındaki EB–DNA özeltilelerinin emisyon şiddetlerini gösterirken, K_{SV} söndürme katsayısı olarak adlandırılmaktadır. Floresans verileri kullanılarak şekil 4.40, 4.41 ve 4.42'da gösterilen Stern-Volmer grafikleri elde edildi. Grafiklerdeki doğruların eğimlerinden hesaplanan komplekslere ait K_{SV} değerleri izelge 4.19'da listelenmiştir. Bununla birlikte artan kompleks derişimine karşılık emisyon şiddetlerinde meydana gelen değişimlerden aşağıdaki eşitlik yardımıyla komplekslere ait görünür DNA bağlanma sabiti (K_{app}) değerleri hesaplanabilmektedir (Lee ve ark. 1993).

$$K_{\text{EB}} [\text{EB}] = K_{\text{app}} [\text{kompleks}]$$

Bu eşitlikte [kompleks] EB-DNA'nin floresans şiddetini % 50'ye azaltan kompleks derişimidir. $K_{\text{EB}} = 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (Boger ve ark. 2001) ve özeltilelerde EB derişimi 5 μM olacak şekilde hazırlandığından $[\text{EB}] = 5,0 \mu\text{M}$ olarak alındı.

Çizelge 4.19. Komplekslerin DNA ile bağlanma (K_{app}), söndürme sabitleri (K_{SV})

Kompleks	EB değiştirme		Hoechst 33258
	$K_{\text{SV}} (\text{M}^{-1})$	$K_{\text{app}} (\text{M}^{-1})^a$	$K_{\text{SV}} (\text{M}^{-1})$
$[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$	$4,74 \pm 0,11 \times 10^4$	$4,00 \times 10^6$	$63,6 \pm 1,60 \times 10^4$
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$3,20 \pm 0,22 \times 10^4$	$1,50 \times 10^6$	–
$[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2,42 \pm 0,21 \times 10^4$	$1,00 \times 10^6$	$8,71 \pm 0,20 \times 10^4$
$[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$1,47 \pm 0,15 \times 10^4$	$1,00 \times 10^6$	–
$[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$	$4,91 \pm 0,13 \times 10^4$	$2,00 \times 10^6$	–
$[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$0,53 \pm 0,11 \times 10^4$	–	–
$[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	$2,14 \pm 0,35 \times 10^4$	$1,67 \times 10^6$	$1,40 \pm 0,04 \times 10^4$
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$0,91 \pm 0,03 \times 10^4$	$0,50 \times 10^6$	$0,97 \pm 0,01 \times 10^4$
$[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$	$8,40 \pm 0,41 \times 10^4$	$20,0 \times 10^6$	$5,79 \pm 0,20 \times 10^4$
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$	$7,92 \pm 0,29 \times 10^4$	$5,00 \times 10^6$	$2,00 \pm 0,15 \times 10^4$

^a $r = 0,5$ durumunda soğurma spektrumunda meydana gelen artışı göstermektedir.

Komplekslerin DNA ile etkileşimlerine ait K_{app} ve K_{SV} değerleri çizelge 4.19’da verilmektedir. EB-DNA çözeltilerine komplekslerin eklenmesi ile hesaplanan K_{SV} değerleri $0,53 \times 10^4$ – $8,40 \times 10^4$ M^{-1} aralığında olup komplekslerin DNA’da yerleşmiş olan EB ile yer değiştirdiğini göstermektedir. Çizelge 4.19’da görüldüğü gibi $[Pt(dpya)_2][Ag(barb)_2]_2 \cdot 4H_2O$ kompleksi artan derişimlerde bile EB–DNA emisyon şiddetlerinde çok fazla değişikliğe neden olmamakta böylece en düşük K_{SV} değerlerine sahiptir ve DNA ile zayıf interkalasyon şeklinde etkileşmektedir. Diğer kompleksler ise DNA ile güçlü bir şekilde etkileşmektedir. Çizelge 4.19’da görüldüğü gibi düzlemsel terpy ligandı içeren kompleksler DNA ile çok güçlü etkileşerek en yüksek K_{SV} ve K_{app} değerlerine sahiptir. Bazı kompleksler EB ile yer değiştirmede olduğu gibi Hoechst 33258 molekülü ile yarışarak Hoechst 33258–DNA emisyonunu söndürmektedir. DNA’nın küçük oluklarına giren kompleksler Hoechst 33258–DNA emisyonun şiddetini azaltacaktır. Sonuç olarak kompleksler EB ile yer değiştirmede olduğu gibi Hoechst 33258 molekülü ile yarışarak emisyonu söndüreceklerdir. Artan kompleks miktarlarında Hoechst 33258–DNA çözeltilerinin emisyon şiddetlerindeki azalmalar Şekil 4.41’de gösterilmektedir. Emisyon şiddetindeki azalmalara bağlı olarak elde edilen K_{SV} değerleri çizelge 4.19’da listelenmiştir. Görüldüğü gibi bazı kompleksler Hoechst 33258–DNA çözeltilerinin emisyonu üzerine hiçbir etkiye sahip değildir. Yüksek K_{SV} değerine sahip $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(ppy)_2]$ kompleksi ise DNA’nın küçük oluklarına kolay bir şekilde girebilmektedir.

Emisyon ölçümleri göstermektedir ki Hoechst ve EB ile yer değiştime çalışmaları sadece komplekslerin DNA ile interkalasyon şeklinde değil küçük oluklarına girebileceğini de göstermektedir. Komplekslerin daha önce rapor edilmiş Pd(II) ve Pt(II) bpy ve dpya komplekslerine benzer davranış göstererek DNA ile kovalent olmayan etkileşimler (elektrostatik, interkalasyon, oluklara girme) ile etkileşmektedir (Paul ve ark. 1993, Gao ve ark. 2010). Komplekslerin EB–DNA emisyonunu söndürmesi statik ve dinamik olarak ikiye ayrılır. Statik söndürme durumunda söndürücü ve florofor arasında kompleks oluşumu ile sonuçlanırken dinamik söndürme sürecinde uyarılmış geçiş halinde söndürücü ve florofor grup arasında temas olmaktadır (Lakowicz 1999). Statik ya da dinamik söndürme sıcaklığa bağlı olarak belirlenen bir süreçtir. Dinamik söndürmede sıcaklık arttıkça söndürme sabiti (K_{SV}) artarken statik söndürmede kompleksin kararlılığı azaldığı için sıcaklık arttıkça K_{SV} değerleri azalmaktadır. Bu nedenle oluşan kompleks–

EB–DNA çözeltilerinin emisyonları sıcaklığa bağlı olarak incelendi. 293, 301 ve 310 K’de hesaplanan K_{SV} değerleri tüm komplekslerde sıcaklığın artması ile kademeli olarak azaldı. Bu sonuçlar göstermektedirki komplekslerin EB–DNA emisyonunu söndürme süreci statik olarak gerçekleşmektedir. Kompleksler DNA, protein gibi büyük moleküller ile hidrojen bağı, van der Waals, hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler boyunca bağlanmaktadır. Komplekslerin DNA veya proteine kovalent olmayan yollar ile bağlanma modunu doğrulamak için ΔH ve ΔS gibi termodinamik parametrelerin işareti ve büyüklüğü oldukça önemlidir (Ross ve Subramanian 1981). Sonuç olarak komplekslerin DNA ile etkileşim türlerini belirlemek için sıcaklığa bağlı olarak termodinamik parametrelerin belirlenmesi gerekmektedir. Pozitif ΔS değerleri hidrofobik etkileşimlerin, negatif ΔH değerleri ise bağlanma süresince van der Waals ve hidrojen bağının etkili olduğunun bir göstergesidir. Elektrostatik etkileşimler durumunda ise ΔH değeri negatif olup değer olarak çok küçük hatta sıfıra yakındır. Sonuç olarak Ross ve Subramanian tarafından $\Delta H < 0$ veya $\Delta H \approx 0$, $\Delta S > 0$ ağırlıklı olarak elektrostatik etkileşim; $\Delta H < 0$, $\Delta S < 0$ olduğu durumda ise van der Waals veya hidrojen bağı, $\Delta H > 0$, $\Delta S > 0$ hidrofobik etkileşimler bağlanma süresinde önemli rol oynamaktadır (Ross ve Subramanian 1981). ΔH ve ΔS termodinamik parametreler van’t hof denkleminde elde edilebilir:

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$

Eşitlikte K floresans bağlanma sabiti, R ve T ideal gaz sabiti ($R = 8,3145 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$) ve çalışılan sıcaklık değerleri olup van’t Hoff eşitliğine göre $\ln K$ ile $1/T$ arasında çizilen doğrunun eğimi $-\Delta H/R$ eksenini kestiği nokta ise $-\Delta S/R$ vermektedir. Aşağıdaki denklemden yararlanılarak ΔG değerleri hesaplanır.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = RT\ln K$$

Komplekslerin DNA’ya bağlanma süresince hangi moleküllerarası kuvvetlerin baskın olduğunu anlamak için kompleks–DNA çözeltilerinin termodinamik ölçümleri 293, 301 ve 310 K’de gerçekleştirildi. Üç farklı sıcaklıkta gerçekleştirilen çalışmalar sonucu Çizelge 4.20’de görüldüğü gibi bazı kompleksler durumunda $\Delta H < 0$, $\Delta S > 0$ iken bazı komplekslerde ise $\Delta H < 0$, $\Delta S < 0$ bulunmuştur. Hppy, dpya ve bpma kompleksleri DNA’ya bağlanma sürecinde elektrostatik etkileşimler baskın iken bpy ve terpy kompleksleri durumunda ise van der Waals veya hidrojen bağı etkilidir. Genel olarak komplekslerin DNA’ya bağlanma süreçleri ekzotermik bir olaydır ($\Delta H < 0$). Sıcaklık

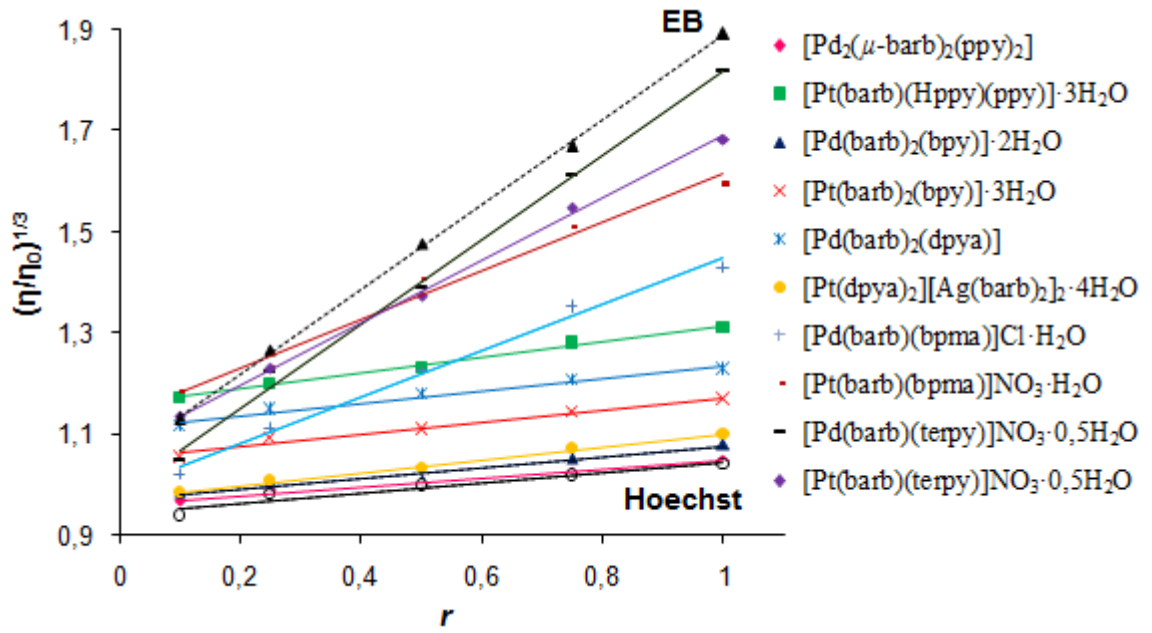
arttıkça ΔG değerlerinin negatif olarak artması oluşan yeni komplekslerin DNA'ya kararlı bir şekilde bağlandığını açık bir şekilde belirtmektedir.

Çizelge 4.20. Komplekslerin farklı sıcaklıklarda DNA ile etkileşimleri sonucu hesaplanan termodinamik parametreler

T (°K)	$K_{SV} (M^{-1})$	$K_F (M^{-1})$	n	ΔG	ΔH	ΔS
[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂]						
293	4,74 x 10 ⁴	1,29 x 10 ⁵	0,57	-29,0	-14,1	50,1
301	4,21 x 10 ⁴	1,09 x 10 ⁵	0,60	-29,9		
310	4,04 x 10 ⁴	9,21 x 10 ⁴	0,66	-30,2		
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O						
293	3,20 x 10 ⁴	1,95 x 10 ⁴	1,43	-24,2	-4,3	67,9
301	2,85 x 10 ⁴	1,82 x 10 ⁴	1,35	-24,7		
310	2,42 x 10 ⁴	1,76 x 10 ⁴	1,19	-25,4		
[Pd(barb)₂(bpy)]·2H₂O						
293	2,42 x 10 ⁴	2,93 x 10 ⁵	1,23	-31,1	-142,0	-378,0
301	1,88 x 10 ⁴	5,17 x 10 ⁴	1,09	-28,1		
310	1,79 x 10 ⁴	9,67 x 10 ³	0,93	-24,7		
[Pt(barb)₂(bpy)]·3H₂O						
293	1,47 x 10 ⁴	1,36 x 10 ⁵	1,20	-23,3	-62,1	-132,0
301	1,29 x 10 ⁴	5,04 x 10 ³	0,87	-22,4		
310	1,11 x 10 ⁴	3,06 x 10 ³	0,83	-21,1		
[Pd(barb)₂(dpya)]						
293	4,91 x 10 ⁴	3,72 x 10 ⁴	1,25	-25,7	-8,3	59,2
301	4,68 x 10 ⁴	3,31 x 10 ⁴	1,28	-26,1		
310	4,35 x 10 ⁴	3,02 x 10 ⁴	1,35	-26,7		
[Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O						
293	5,30 x 10 ³	7,73 x 10 ³	1,71	-21,8	-7,9	47,6
301	4,48 x 10 ³	7,04 x 10 ³	1,65	-22,2		
310	3,34 x 10 ³	6,46 x 10 ³	1,49	-22,7		
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O						
293	2,14 x 10 ⁴	2,67 x 10 ⁴	1,39	-29,3	-52,3	65,9
301	1,92 x 10 ⁴	2,24 x 10 ⁴	1,41	-29,0		
310	1,90 x 10 ⁴	2,01 x 10 ⁴	1,49	-28,8		
[Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O						
293	9,06 x 10 ³	1,03 x 10 ⁴	0,90	-28,0	-15,4	23,2
301	7,44 x 10 ³	0,98 x 10 ⁴	0,88	-27,5		
310	6,25 x 10 ³	0,82 x 10 ⁴	0,85	-27,4		
[Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O						
293	8,40 x 10 ⁴	5,55 x 10 ⁵	1,47	-29,8	-88,5	-207,7
301	7,16 x 10 ⁴	5,02 x 10 ⁵	1,51	-29,4		
310	7,00 x 10 ⁴	4,98 x 10 ⁵	1,55	-29,1		
[Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O						
293	7,92 x 10 ⁴	9,91 x 10 ⁴	1,85	-29,6	-87,3	-199,2
301	6,40 x 10 ⁴	9,45 x 10 ⁴	1,88	-29,2		
310	5,03 x 10 ⁴	9,12 x 10 ⁴	1,90	-28,9		

4.4.3. Viskozite Çalışmaları

DNA'nın uzunluğunda meydana gelen değişikliklere duyarlı olan hidrodinamik ölçümlerden biri viskozitedir (Chen ve ark. 2008, Zhao ve ark. 2010). Viskozite DNA bağlanma modlarının belirlenmesinde yararlanılan önemli bir tekniktir. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi kullanılarak sabit derişimdeki DNA çözeltisine artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle gerçekleştirildi. Böylece DNA'nın bağıl viskozitesinde meydana gelen değişim izlenir. Viskozite ölçümleri, Tris-HCl ortamında sabit derişimdeki DNA çözeltisine (25 µM) artan miktarlarda kompleks (2,5–25 µM) eklenmesiyle hazırlanan çözeltilerin bağıl viskoziteleri ölçülerek gerçekleştirildi. Ölçümler $r = [\text{kompleks}]/[\text{DNA}] = 0,1-1,0$ aralığında gerçekleştirildi. Kompleks-DNA çözeltilerinin akış süreleri dijital kronometre kullanılarak ölçüldü. Her örnek için ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalama akış süreleri hesaplandı. Viskozite değerleri, tampon çözeltisinin akış süresi (t_0) ile kompleks-DNA çözeltilerinin gözlenen akış süreleri (t) farkını veren $\eta = t - t_0$ eşitliği kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan viskozite değerleri farklı r oranları ile $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ arasındaki ilişki ile ifade edilmektedir (Cohen ve Eisenberg 1969). Burada η_0 , tampon çözeltisi içerisindeki DNA'nın viskozitesi ve η , kompleks-DNA çözeltilerinin okunan viskozite değerleridir. Şekil 4.43'de kompleks-DNA çözeltilerinin $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ değerleri ile artan r oranlarına bağılı olarak değişimi gösterilmektedir. Ayrıca komplekslerin EB ve Hoecsht 33258 ile bağılı viskoziteleri karşılaştırıldı. DNA'nın baz çiftleri arasına güçlü bir şekilde interkale olan EB, DNA'nın uzunluğunu arttırması sonucu viskoziteyi önemli oranda arttırırken, oluklara giren Hoecsht 33258 ise DNA'nın uzunluğunda herhangi bir değişikliğe neden olmayarak DNA çözeltilerinin viskozitesini arttırmamaktadır (Suh ve Chaires 1995).

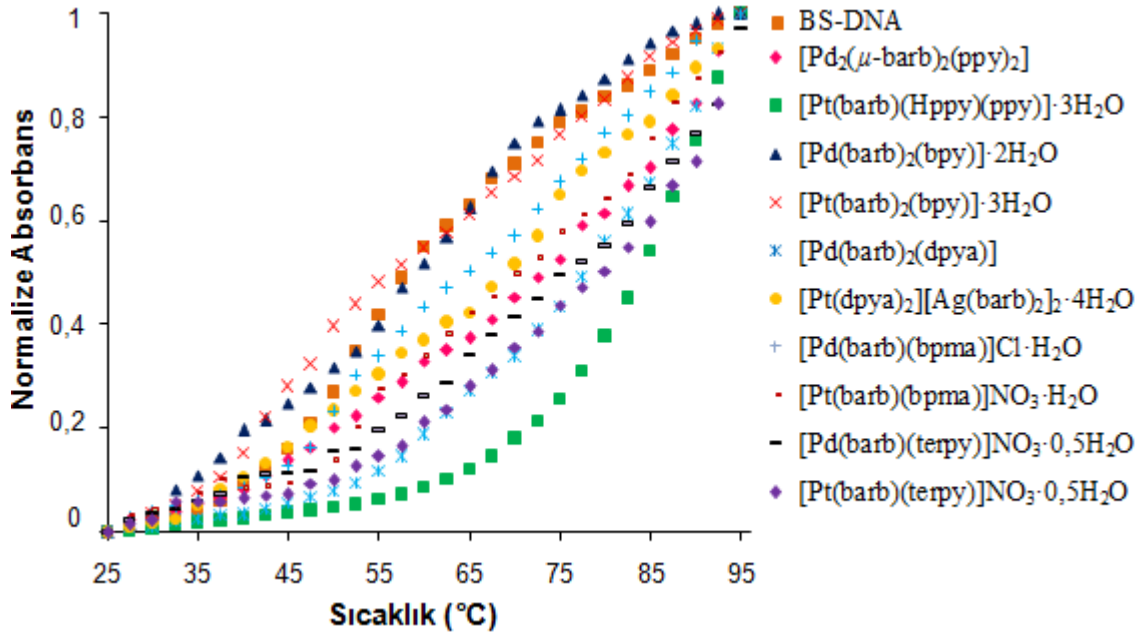


Şekil 4.43. Artan kompleks miktarlarında ($r = 0,1-1,0$) DNA çözeltilerinin bağıl viskoziteleri

Şekil 4.43’de görüldüğü gibi bpma ve terpy komplekslerinin EB durumunda olduğu gibi DNA çözeltisinin bağıl viskozitesini önemli oranda arttırmaktadır. 2-Hppy, bpy ve dpya komplekslerinin ise Hoechst ile benzer davranışı göstererek DNA çözeltilerinin viskozitesinde herhangi değişikliğe neden olmadığı görülmektedir. Böylece bpma ve terpy komplekslerinin DNA’ya interkalasyon şeklinde bağlanırken, 2-Hppy, bpy ve dpya kompleksleri ise DNA’nın oluklarına girmektedir. DNA çözeltisinin viskozitesindeki en büyük artışın [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (M = Pd^{II}, Pt^{II}) eklenmiş çözeltilerde görülmektedir. Bağıl viskozitenin artması, DNA sarmalının uzunluğundaki artışı göstermektedir ve genellikle moleküllerin DNA içerisine interkalasyon şeklinde bağlanması durumunda gerçekleşerek DNA sarmalının boyunun uzaması veya açılmasıyla ortaya çıkar (Lerman 1961, Long ve Barton 1990). Bu durum beklenen bir olaydır çünkü iki komplekste düzlemsel aromatik halkalara sahip terpy ligandı bulunmaktadır. Sonuç olarak 2-Hppy, bpy ve dpya ligantlı komplekslerin bağıl viskozitelerindeki artış bpma ve terpy komplekslerine oranla oldukça düşüktür. Bağıl viskozitedeki düşük artışlar komplekslerin DNA’nın oluklarına yerleştiğini, yüksek artışlar ise interkalasyon şeklinde bağlandıklarını gösterir (Suh ve Chaires 1995).

4.4.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları

Isıl denatürasyon tekniği, oluşan kompleks–DNA ikincil yapının kararlılığının belirlenmesinde kullanılan bir tekniktir. DNA'nın erime sıcaklığı (T_m) bileşiklerin DNA ile etkileşimi için önemli bir parametredir. DNA çözeltisinin sıcaklığı arttıkça, DNA'nın çift sarmal yapısında bulunan baz çiftleri arasındaki hidrojen bağlarının kopması ile birlikte DNA tek sarmal halinde yavaş yavaş ayrılmaya başlar. Toplam baz çiftinin yarısının ayrıştığı sıcaklık, DNA'nın erime sıcaklığı (T_m) olarak tanımlanır (Thomas 1993, Mergny ve Lacroix 2003). T_m , çift sarmalın kararlılığı ile ilişkili olup bileşiğin DNA'ya bağlanma gücüne göre değişir. Isıl denatürasyon çalışmalarında örnekler, Tris–HCl tampon içerisinde 100 μ M DNA çözeltisi ve 50 μ M kompleks derişimi içeren kompleks–DNA çözeltileri hazırlanarak gerçekleştirildi. Hazırlanan DNA çözeltileri, sıcaklık programlı bir Peltier ısıtıcı yardımıyla 2,5 $^{\circ}$ C/dak ısıtma hızında 25 $^{\circ}$ C'den 95 $^{\circ}$ C'ye ısıtılırken eş zamanlı olarak çözeltilerin 260 nm'deki soğurma değerleri kaydedildi. Saf DNA ve DNA–kompleks çözeltilerinin erime sıcaklık (T_m) değerleri, sıcaklık ile bağıl soğurma (A/A_{25}) değerlerine karşı normalize edilerek çizilen eğriden belirlendi. Burada A, her bir sıcaklıkta gözlenen soğurma değeri iken A_{25} , 25 $^{\circ}$ C'deki soğurma değerini göstermektedir. DNA ve kompleks–DNA çözeltilerinin erime eğrileri Şekil 4.44'de gösterilmektedir.



Şekil 4.44. Tris–HCl tampon içerisinde DNA (100 μ M) ve kompleks (50 μ M)–DNA çözeltilerinin ısı denatürasyon eğrileri

Şekil 4.44’de görüldüğü gibi DNA çözeltilerinin soğurma değerleri sıcaklığın artması ile giderek artmaktadır. Saf DNA çözeltisinin T_m değeri 62,5 °C olarak belirlendi. Komplekslerin T_m değerlerinin saf DNA’ya göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Çizelge 4.21’de listelendiği gibi kompleks–DNA çözeltilerinin T_m değerleri yaklaşık olarak 78,0 °C’ye kadar artmaktadır.

$$\Delta T_m = T_m - T_m^0$$

T_m ve T_m^0 , kompleks–DNA çözeltilerinin ve saf DNA’nın erime sıcaklığını göstermektedir.

Çizelge 4.21. Kompleks–DNA çözeltilerinin erime sıcaklıkları (T_m) ve ΔT_m değerleri

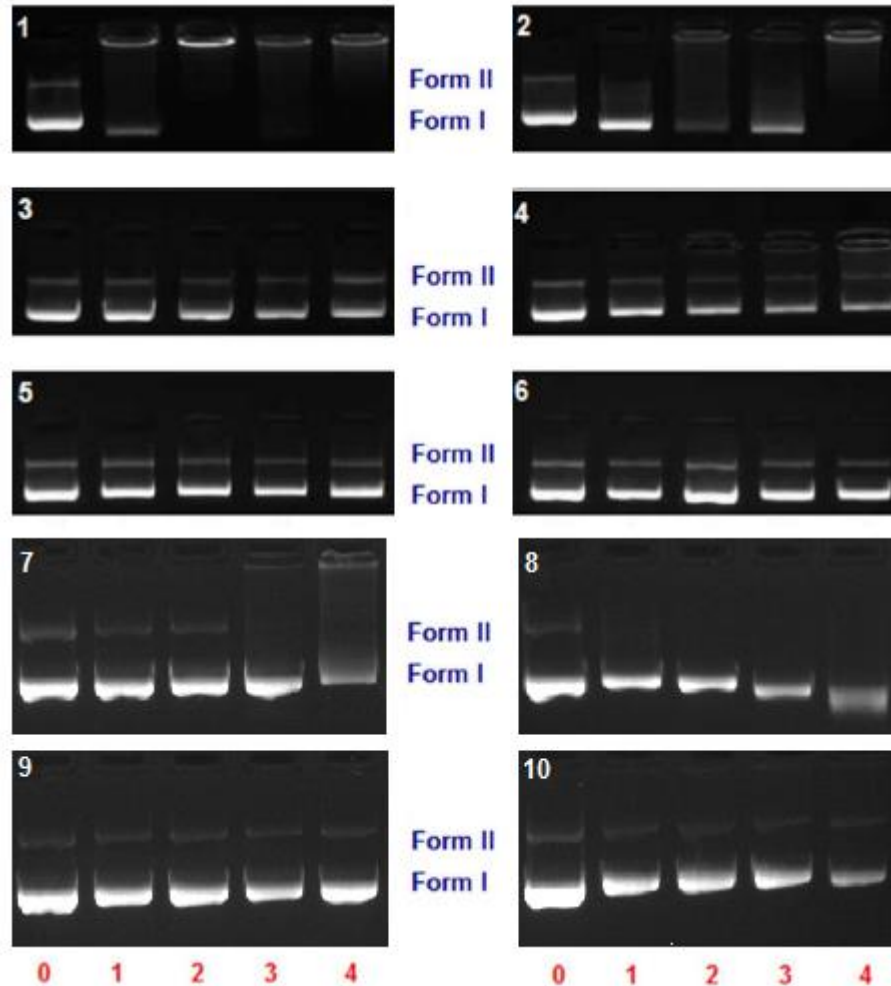
Kompleks	T_m (°C)	ΔT_m (°C)
BS-DNA	62,5	–
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	68,0	5,5
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	77,0	14,5
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	63,5	1,0
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	63,0	0,5
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	73,0	10,5
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	65,0	2,5
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	69,0	6,5
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	67,0	4,5
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	78,0	15,5
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	75,0	12,5

Yüksek ΔT_m değerleri oluşan kompleks–DNA yapısının kararlılığını göstermektedir. Yüksek ΔT_m değerleri komplekslerin DNA’ya interkalasyon şeklinde bağlandığı durumlarda söz konusudur (Cory ve ark. 1985). [M(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (M = Pd^{II}, Pt^{II}) ve [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksleri güçlü interkalatör olan etidyum bromür (13 °C) (Cory ve ark. 1985) ve porfirinlerin bazı türevleri (\approx 15 °C) (Tjahjono ve ark. 1999, 2000, 2001) için rapor edilen ΔT_m değerlerine yakındır. Şekil 4.44’de görüldüğü gibi kompleks içeren DNA çözeltilerinin ısı bozunma eğrileri birbirlerine benzemektedir. Kompleks içeren DNA çözeltilerinin ısı bozunmaları tek basamakta gerçekleşmektedir. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O ve bpy komplekslerin ΔT_m değerlerinin oldukça düşük olması tez kapsamında yaptığımız diğer bağlanma yöntemleri sonucu bulduğumuz değerlerle oldukça uyumludur. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinin [Pt(dpya)₂]²⁺ kısmının DNA ile önce elektrostatik ve ardından zayıf interkalasyon özellik göstermesi düşük ΔT_m değeri ile doğrulanmaktadır. Bpy

komplekslerinin düşük ΔT_m değerleri ise oluşan kompleks- DNA yapısının kararlı olmaması sonucudur.

4.4.5. Jel Elektroforez Çalışmaları

Elektroforetik Mobilite: Kompleksler UV ışığı, indirgeyici veya yükseltgeyici maddeler kullanmadan süpersarmal plazmit DNA kullanılarak agaroz jel elektroforez tekniği ile gerçekleştirildi. Plazmit DNA jel elektroforez ile belirli bir voltajda yürütüldüğünde jel üzerinde üç form oluşur. Kompleksler genel olarak DNA'nın süpersarmal formunu (form I) açılmış dairesel forma (form II) ya da lineer forma (form III) dönüştürmektedir. Elektroforetik mobilite deneylerinde komplekslerin form I yapısı üzerinde meydana getireceği değişiklikler izlendi.

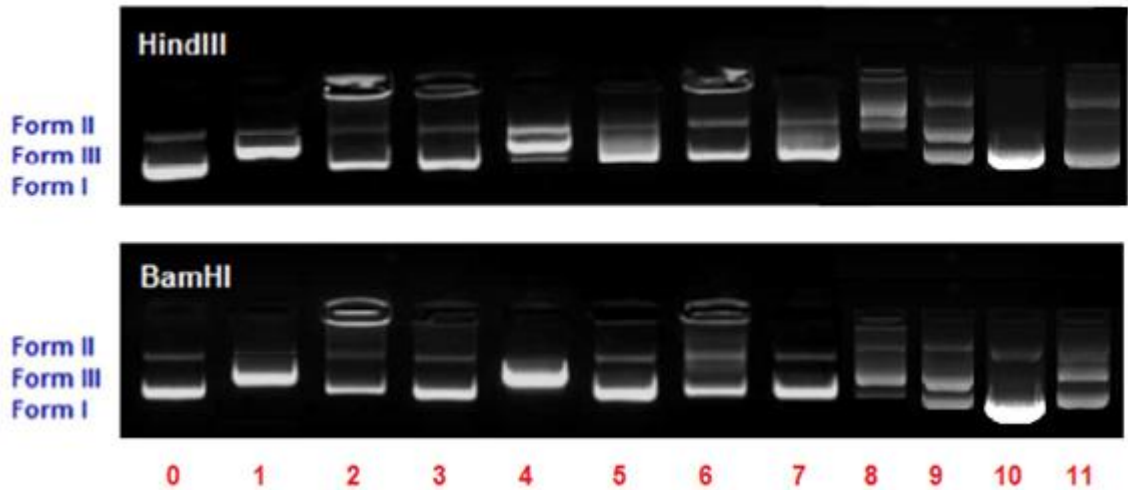


Şekil 4.45. Komplekslerin süpersarmal pBR322 ve pUC19 plazmit DNA (200 ng, 10 μ M) yapısında meydana getirdiği değişikliklerin jel elektroforez görüntüsü. Bant 0: saf plazmit DNA; bantlar1-4: kompleks eklenmiş DNA çözeltileri

Şekil 4.45’de jel görüntüleri verilen kompleksler aşağıdaki gibi numaralandırılmıştır: $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ (1); $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2); $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3); $[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4); $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ (5); $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6); $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7); $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8); $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (9) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (10). Tüm kompleksler çeşitli $[\text{kompleks}]/[\text{DNA}]$ oranlarında (r) plazmit DNA ile 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Bant 0’da görülüşü gibi saf plazmit DNA’da form I ve form II olmak üzere iki bant görülmektedir. Form III yapısı jel üzerinde görülmemektedir. Kompleks derişiminin artması sonucu form I bandının yoğunluğu azalarak kompleksler DNA’ya bağlanmaktadır (Şekil 4.45). $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksinin derişim arttıkça (bant 4) DNA’nın form I yapısının parçalanarak jel üzerinde hızlı hareket etmesine neden olmaktadır. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksleri durumunda ise derişimin artışına bağlı olarak DNA’nın form I yapısı başlangıç durumuna göre geride kalmaktadır. Özellikle $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksi plazmit DNA’nın kırılmasında oldukça etkili olup jel görüntüleri 2–10 μM gibi oldukça düşük derişimlerde çalışılarak görüntülendi. 10 μM ’dan yüksek derişimlerde $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ durumunda DNA’nın form I yapısı kademeli olarak azaldı ve simir görüntüsü oluşmaktadır. Eğer kompleks güçlü interkalasyon veya oluklara bağlanıyorsa jel içerisinde bulunan EB ile yer değiştirerek jel üzerinde DNA kalıntısının kalmamasına böylece hiç bant gözlenmemesine ya da küçük parçalara ayrıarak DNA’da simir görüntüsü oluşmasına neden olabilmektedir. DNA’da simir yapısı yer değiştirme çalışmalarında olduğu gibi kompleksler jel yapısındaki EB ile yer değiştirerek EB’yi jelden tamamen atarak UV ışık altında jelde hiçbir bandın oluşmamasına neden olmaktadır. Dpya (Rajendiran ve ark. 2008a) ve phen (Rajendiran ve ark. 2008b) gibi dimin ligantları içeren Ru(II) kompleksleri EB boyalı jellerde rapor edilen görüntüleri plazmit DNA’nın benzer davranış gösterdiği çalışmalara örnek olarak verilebilir. Şekil 4.45’de görüldüğü gibi $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ ve $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksleri varlığında plazmit DNA yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş olup bant 0’daki saf DNA ile oldukça benzerdir. Kovalent olmayan etkileşimler ile DNA’ya bağlanan kompleksler DNA’nın form I yapısının yoğunluğunu azaltarak jel üzerinde mobilitesini değiştirmiştir. $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin plazmit DNA

bantlarında görüldüğü gibi derişimin artması ile bant 4'deki ($r = 0,2$) simir görüntüsü jel üzerinde herhangi DNA kalıntısı bulunmadığına işaret etmektedir.

Restriksiyon enzim inhibisyonu: Restriksiyon enzimi veya restriksiyon endonükleazı çift zincirli DNA yapısındaki belirli nükleotit dizilerini tanıyan ve her iki zinciri birlikte kesen bir enzim türüdür. Bir restriksiyon enzimi DNA'yı kesmesi için DNA çift sarmalının her şeker-fosfat omurgasından birer kere olmak üzere iki kesme yapmaktadır. Restriksiyon enzimleri spesifik olarak belirli nükleotit dizisini tanır. Komplekslerin DNA zincirinde bağlanma yerlerini belirlemek amacıyla restriksiyon enzimi olarak *Bam*HI (tanıma yeri $G\downarrow GATCC$) ve *Hind*III (tanıma yeri $A\downarrow AGCTT$) kullanıldı. Metal kompleksi DNA üzerinde restriksiyon enzimine ait spesifik bağlanma yerine bağlandığında restriksiyon enzimini inhibe eder. Böylece tanıma yerini engelleyerek enzimin endonükleaz aktivitesini inhibe etmektedir (Puvvada ve ark. 1993, Gallori ve ark. 2000, Chin ve ark. 2012). Şekil 4.46'da $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(ppy)_2]$ (bant 2); $[Pt(\text{barb})(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ (bant 3); $[Pd(\text{barb})_2(bpy)] \cdot 2H_2O$ (bant 4); $[Pt(\text{barb})_2(bpy)] \cdot 3H_2O$ (bant 5); $[Pd(\text{barb})_2(dpya)]$ (bant 6); $[Pt(dpya)_2][Ag(\text{barb})_2] \cdot 4H_2O$ (bant 7); $[Pd(\text{barb})(bpma)]Cl \cdot H_2O$ (bant 8); $[Pt(\text{barb})(bpma)]NO_3 \cdot H_2O$ (bant 9); $[Pd(\text{barb})(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ (bant 10) ve $[Pt(\text{barb})(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ (bant 11) komplekslerine aittir.



Şekil 4.46. *Bam*HI ve *Hind*III restriksiyon enzimleriyle kesilmiş plazmit DNA'nın kompleksler ile etkileşimi sonucu oluşan jel elektroforez görüntüsü. Bant 0: (saf DNA; 20 μ M), Bant 1: enzim + DNA, Bant 2–11: enzim + DNA + kompleks etkileşimi.

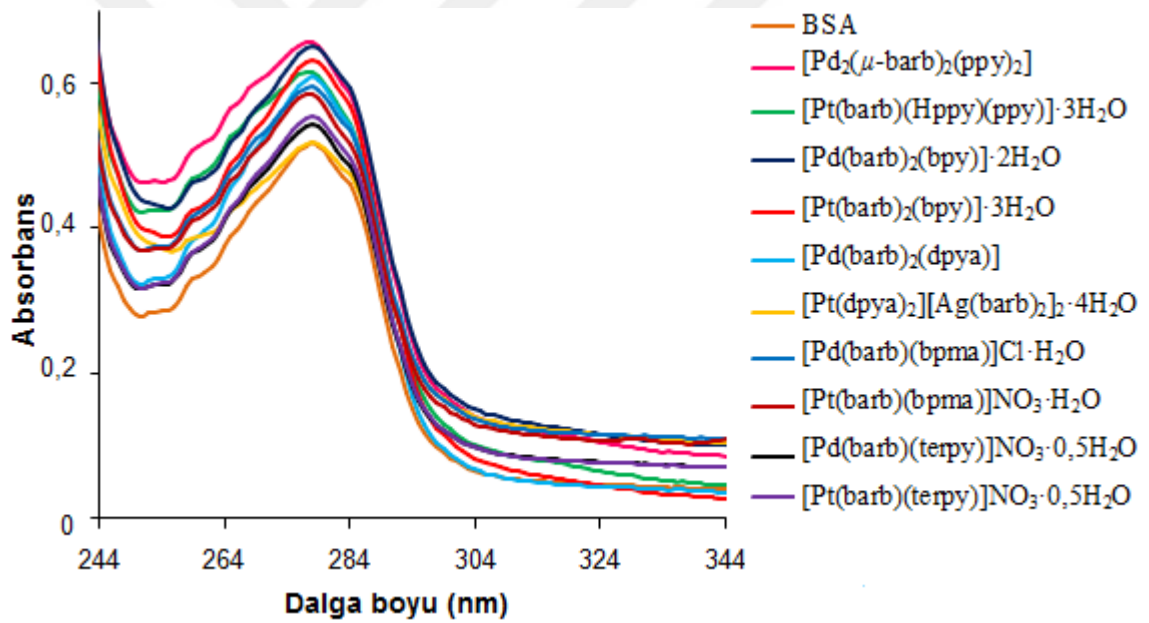
Şekil 4.46’da restriksiyon enzimi ile kesilmiş DNA ile muamele edilen komplekslerin jel görüntülerini (bantlar 2–11) vermektedir. Bant 1’de görüldüğü gibi DNA enzim ile kesildiğinde DNA yapısındaki form I yapısı tamamen form III yapısına dönüşmektedir. Eğer metal kompleksleri enzimleri inhibe ediyorsa yani bu durumda jelde form III yapısının görülmemesi gerekir. $[Pd(barb)_2(bpy)] \cdot 2H_2O$ (bant 4) durumunda *Bam*HI enzimi varlığında DNA’nın tamamı form III yapısına dönüşürken *Hind*III enzimi varlığında ise DNA form III ve form II’ye dönüşmektedir. Bu durumda $[Pd(barb)_2(bpy)] \cdot 2H_2O$ *Hind*III enziminin aktivitesini inhibe ederek DNA’nın A/T zengin bölgesine bağlanmaktadır. $[Pd_2(\mu-barb)_2(ppy)_2]$ (bant 2); $[Pt(barb)(Hppy)(ppy)] \cdot 3H_2O$ (bant 3); $[Pt(barb)_2(bpy)] \cdot 3H_2O$ (bant 5); $[Pd(barb)_2(dpya)]$ (bant 6) ve $[Pt(dpya)_2][Ag(barb)_2]_2 \cdot 4H_2O$ (bant 7) varlığında her iki enzimi de inhibe ettiği için kompleksler DNA’nın hem G hem de A’ce zengin bölgelerine bağlanabilmektedir. $[Pd(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ (bant 10) kompleksi *Hind*III ve *Bam*HI enzimlerini güçlü şekilde inhibe ederek DNA’nın form I yapısında hemen hemen hiçbir değişikliğe neden olmadığı Şekil 4.46’da görülmektedir. Form III yapısını oluşturmamaktadır. Bu durumda $[Pd(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ kompleksi güçlü bir şekilde DNA’nın hem G hem de A zengin bölgesine bağlanmaktadır. $[Pd(barb)(bpma)]Cl \cdot H_2O$ (bant 8); $[Pt(barb)(bpma)]NO_3 \cdot H_2O$ (bant 9) ve $[Pt(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ (bant 11) komplekslerinin her iki enzim ile aktivasyonu jelde DNA’nın üç formunun da oluştuğu görülmektedir. *Bam*HI enzimi varlığında komplekslerin pBR322 DNA ile etkileştirilmesi sonucu oluşan form III miktarı *Hind*III enzimi durumuna göre oldukça büyüktür. Form III oluşum miktarı komplekslerin diziyeye-özüğü bağlanma ilgileri ile ters ilişkilidir (Kumari ve ark. 2014). Böylece $[Pd(barb)(bpma)]Cl \cdot H_2O$, $[Pt(barb)(bpma)]NO_3 \cdot H_2O$ ve $[Pt(barb)(terpy)]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ kompleksleri *Hind*III enziminin aktivitesini inhibe ederek DNA’nın G’ce zengin bölgesi yerine A’ce zengin bölgesine güçlü olarak bağlanmaktadır.

4.5. Protein Bağlanma Çalışmaları

4.5.1. UV–vis soğurma çalışmaları

Plazmada en bol bulunan protein olan serum albüminin ilaçlarla etkileşimlerini incelemek oldukça önemlidir. Bu proteinlere bağlanma sonucu ilaç molekülleri vücut içinde istenilen hedeflere taşınırken biyolojik özelliklerini kaybedebilir veya geliştirebilir. Bu

nedenle serum albüminler ile ilaç potansiyeli olan kimyasalların etkileşim mekanizmasını anlamak oldukça önemlidir. Yapısal morfoloji olarak insan serum albümine (HSA) benzediği için en çok çalışılan albümin sığır serum albüminidir (BSA). Protein bağlanma çalışmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi. Bunlardan ilki UV-vis soğurma ölçümleridir. BSA'nın UV spektrumunda aromatik aminoasit olan triptofan (Trp), tirozin (Tyr) ve fenilalaninden (Phe) kaynaklanan değişimler 280 nm'de gözlenen soğurma bandı izlenerek belirlenir. Saf BSA ve BSA–kompleks çözeltilerinin karakteristik soğurma spektrumları karşılaştırılarak komplekslerin statik mi yoksa dinamik olarak mı BSA'ya bağlandığı belirlenmektedir. Dinamik söndürme yalnızca florofor grubun uyarılmış halini etkiler bu nedenle soğurma spektrumlarında herhangi bir değişiklik gözlenmez. Statik söndürme ise yeni BSA–kompleks oluşumu ile florofor grubun soğurma spektrumunda değişikliğe neden olmaktadır.



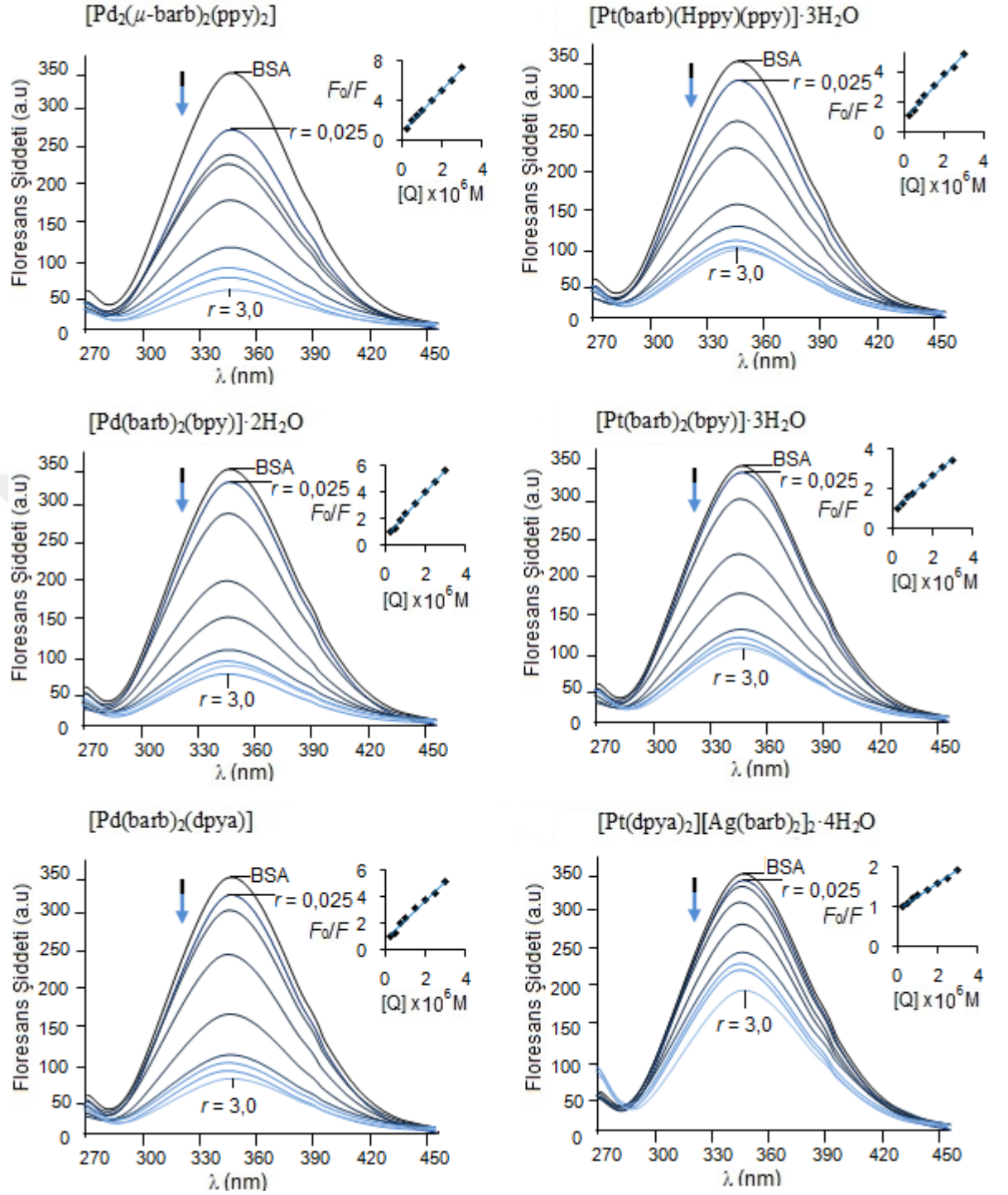
Şekil 4.47. Tris–HCl (pH 7,4) tampon içerisinde BSA (10 μ M) ve kompleks (5 μ M) çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumları

Şekil 4.47'de saf BSA (10 μ M) ve BSA–kompleks (5 μ M) çözeltilerinin UV-vis soğurma spektrumları gösterilmektedir. Komplekslerin eklenmesi saf BSA'nın 280 nm'deki soğurma bandının şiddetinin artmasına ve yaklaşık 3 nm maviye kaymaya neden olmaktadır. Bu sonuç komplekslerin BSA'nın Trp ve Tyr aminoasitleri etrafındaki mikroçevrenin polaritesini değiştirdiğini göstermektedir. Kompleksler varlığında BSA'nın soğurma bandının değişmesi kompleks–BSA etkileşiminin statik söndürme

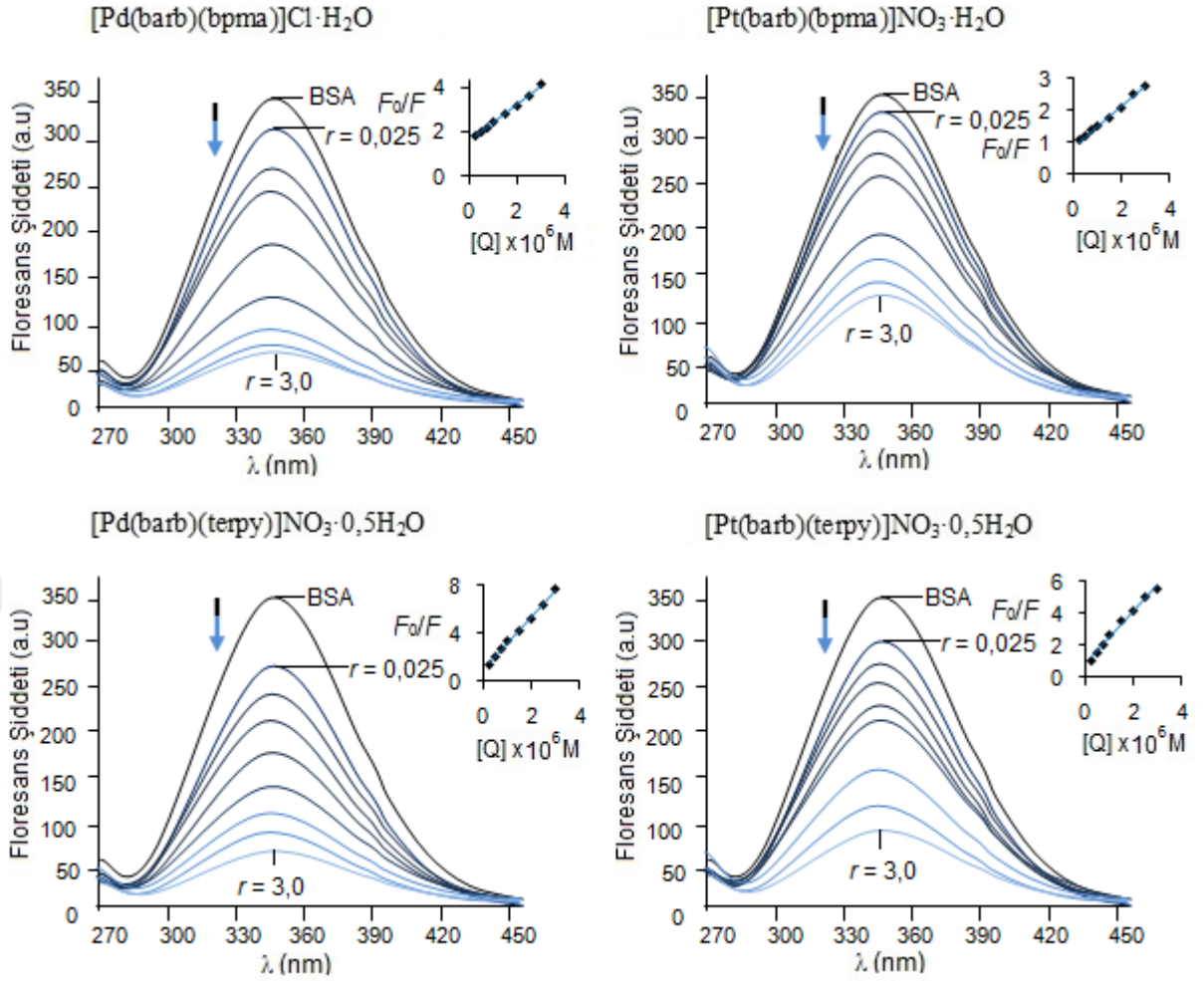
şeklinde olduğunu gösterir (Raja ve ark. 2011a, 2011b, Gupta ve ark. 2013).

4.5.2. Floresans söndürme çalışmaları

BSA yapısında yaklaşık 600 tane aminoasit içermektedir. Bu aminoasitlerden triptofan (Trp), tirozin (Tyr) ve fenilalanin (Phe) florofor davranış göstermektedir ve özellikle ilk ikisinin floresans emisyonu çok yüksektir (Ng ve ark. 2013). Bu aminoasitlerden 20 tanesi Tyr ve 2 tanesi Trp (Trp134 ve Trp213) türleridir. Trp134 proteinin yüzeyine yakın IA hidrofilik bölgesinde bulunurken Trp213 ise IIA hidrofobik bölgenin merkezinde bulunmaktadır. Trp134 proteinin yüzeyinde olduğu için BSA ile etkileşen moleküller tarafından kolaylıkla söndürülür. BSA'nın 280 nm'deki uyarılması Trp ve Tyr florofor gruplarının aynı anda emisyonuna neden olurken 295 nm'deki uyarılması yalnızca Trp'nin emisyonuna yol açar (Wiczek ve ark. 2001). Trp ve Tyr floroforlarına yakın yerde BSA'ya bağlanan moleküller BSA'nın emisyonunu söndürmektedir. Dinamik ve statik söndürme olmak üzere iki farklı söndürme mekanizması vardır. Dinamik söndürme uyarılmış halinde florofor ve molekül arasında temas olurken statik söndürmede ise florofor-molekül kompleks oluşumu gerçekleşmektedir. Şekil 4.48 ve 4.49'da komplekslerin BSA emisyonunda neden olduğu azalmalar ve DNA floresans çalışmalarında kullanılan Stern-Volmer denklemleri gösterilmektedir.



Şekil 4.48. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM ; $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) çözeltilerinin emisyon spektrumları ve floresans verileri sonucu elde edilen Stern–Volmer doğruları



Şekil 4.49. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM ; $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$) çözeltilerinin emisyon spektrumları ve floresans verileri sonucu elde edilen Stern–Volmer doğruları

Tüm komplekslerin yaklaşık 343 nm’de BSA’nın emisyon şiddetini güçlü bir şekilde söndürdükleri görülmektedir (Şekil 4.48 ve 4.49). Yapısında amino veya karbonil grubu bulunan bileşiklerin Trp ve Tyr’nin floresansını söndürdüğü literatürde rapor edilmiştir (Wiczka ve ark. 2001). Tüm komplekslerin güçlü floresans söndürme etkileri yapılarında NH grubu taşıyan barb, dpya ve bpma ligandları ile birlikte karbonil gruplarına sahip barb ligandından kaynaklanmaktadır. DNA bağlanması en zayıf bulunan $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin BSA’ya da zayıf olarak bağlandığı bulundu. Stern–Volmer ve Scatchard denklemleri kullanılarak komplekslere ait K_{SV} , K_{F} ve n değerleri hesaplanarak Çizelge 4.22’de listelenmiştir. Bu sonuçlara göre $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksi BSA ile en güçlü etkileşen komplekstir. Komplekslerin BSA’yı söndürme mekanizmasını önermek ve termodinamik olarak BSA

ile etkileşimlerinde hangi moleküllerarası kuvvetlerin baskın olduğunu belirlemek için farklı sıcaklıklardaki BSA'yı söndürme spektrumları incelendi. Sıcaklık arttıkça BSA'nın emisyonunun giderek azalması komplekslerin BSA'ya statik olarak bağlandığını göstermektedir. Çizelge 4.22'de görüldüğü gibi n değerlerinin yaklaşık 1'e yakın olması komplekslerin BSA'ya tek bir bağlanma modunun olduğunu göstermektedir (Senthil ve ark. 2011). [Pt(dpaa)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksinin en düşük n değerine sahip olması tek bir bağlanmanın olmadığını elektrostatik etkileşiminde baskın olduğunu bir göstergesidir.

Çizelge 4.22. Komplekslerin BSA ile etkileşimi sonucu elde edilen emisyon titrasyon verileri

Kompleks	K_{SV} (M ⁻¹)	K_F (M ⁻¹)	n
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	5,62 ± 0,15 x10 ⁴	1,58 ± 0,13 x10 ⁵	0,66
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	3,36 ± 0,18 x10 ⁴	1,00 ± 0,11 x10 ⁵	0,68
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	2,10 ± 0,18 x10 ⁴	3,21 ± 0,13 x10 ⁵	0,89
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	1,04 ± 0,12 x10 ⁴	2,45 ± 0,02 x10 ⁵	0,73
[Pd(barb) ₂ (dpaa)]	4,56 ± 0,11 x10 ⁴	1,23 ± 0,06 x10 ⁵	0,90
[Pt(dpaa) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	0,66 ± 0,12 x10 ⁴	4,17 ± 0,11 x10 ⁴	0,55
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	9,21 ± 0,32x10 ⁵	2,08 ± 0,08 x10 ⁵	0,86
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	0,47 ± 0,04 x10 ⁵	1,21 ± 0,01 x10 ⁵	0,71
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	10,0 ± 0,21 x10 ⁵	9,57 ± 0,09 x10 ⁵	0,96
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	5,74 ± 0,19 x10 ⁵	3,56 ± 0,07 x10 ⁵	0,95

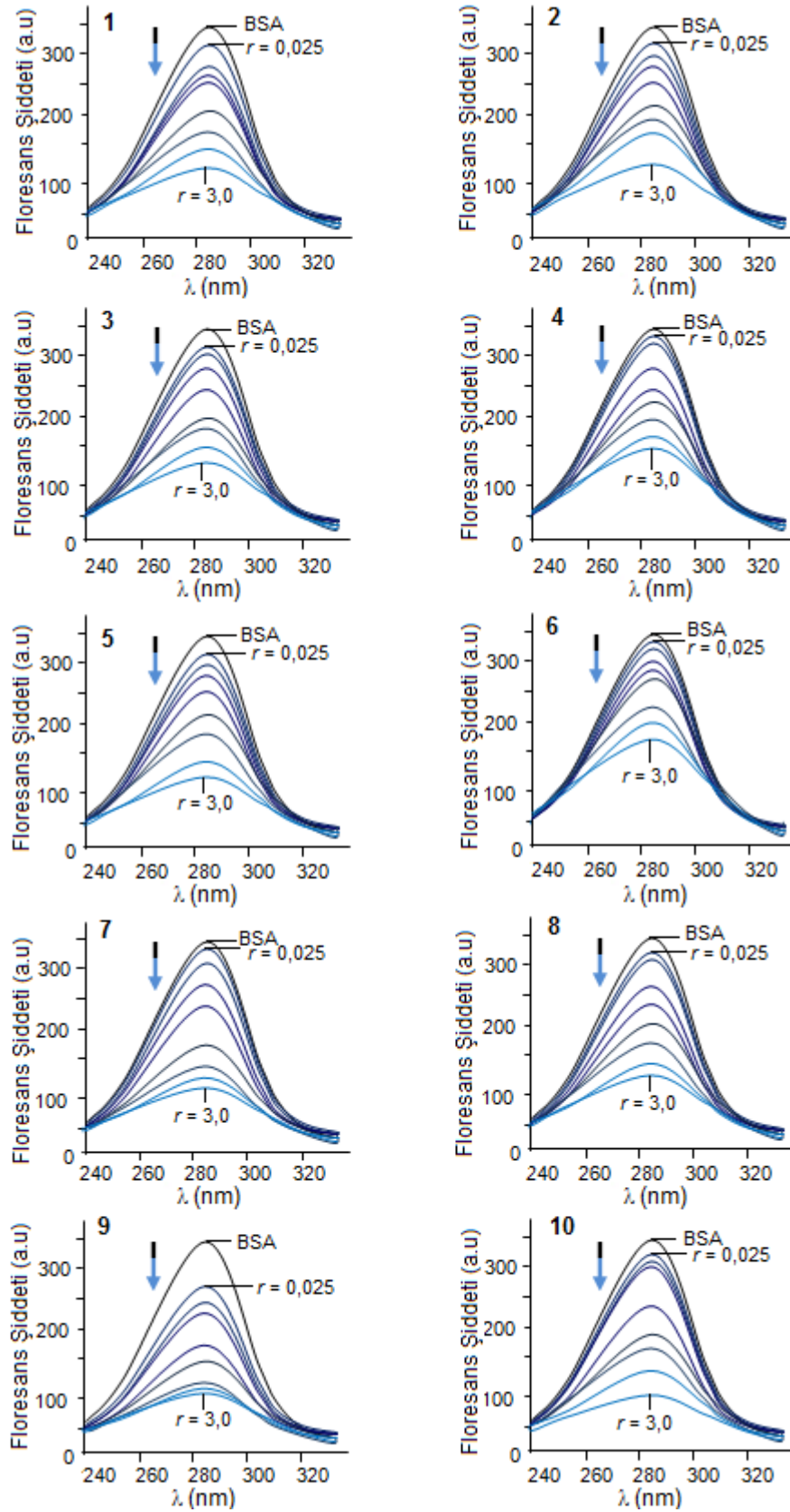
Komplekslerin BSA ile etkileşim sürecinde farklı sıcaklıklarda hesaplanan termodinamik parametreler (ΔH , ΔS , ΔG) Çizelge 4.23'de listelenmektedir. Hppy, bpy ve dpaa komplekslerinde negatif ΔH , ΔS değerleri BSA ile etkileşimlerinde van der Waals ve hidrojen bağlarının etkili olduğunu göstermektedir. Bpma ve terpy komplekslerinin BSA ile etkileşim sürecinde farklı moleküllerarası etkileşimler söz konusudur. Bpma komplekslerinde elektrostatik etkileşimler baskınken terpy komplekslerinde hidrofobik etkileşimler büyük rol oynamaktadır. Terpy komplekslerinin BSA'ya bağlanma sürecinin entropi baskın olması bu komplekslerin BSA ile oldukça etkili bağlanmasında oldukça önemlidir. Tüm komplekslerin BSA'ya bağlanma süreçleri ΔG değerlerinin büyük negatif değerler olması kendiliğinden oluştuğunun bir göstergesidir.

Çizelge 4.23. Komplekslerin farklı sıcaklıklarda BSA ile etkileşimleri sonucu hesaplanan termodinamik parametreler

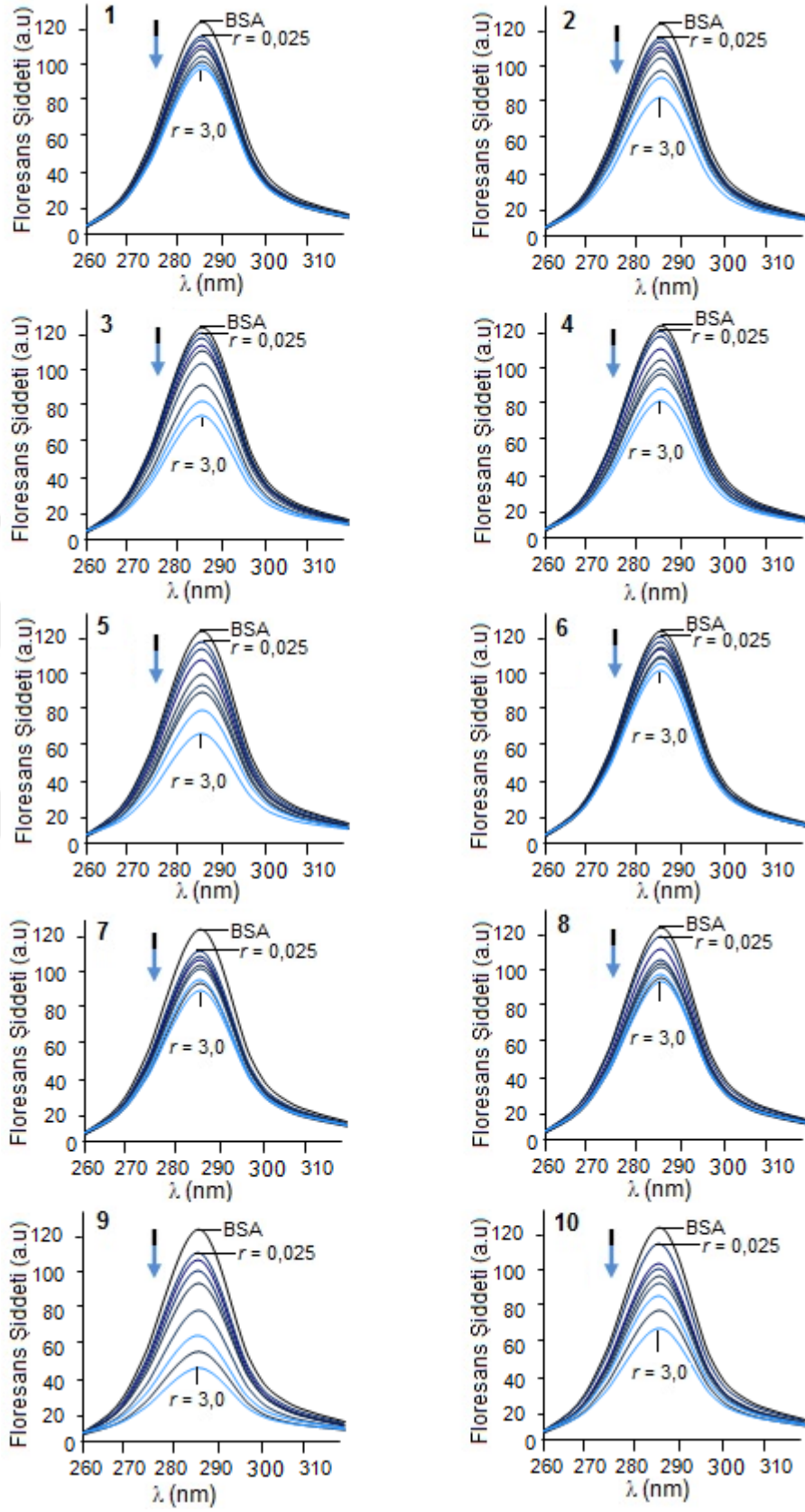
[Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂]						
T (°K)	K _{Sv} (M ⁻¹)	K _F (M ⁻¹)	n	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (J/Kxmol)
293	5,62 x 10 ⁴	1,58 x 10 ⁵	0,66	-36,0	-47,0	-37,5
301	5,41 x 10 ⁴	1,39 x 10 ⁵	0,69	-35,7		
310	5,04 x 10 ⁴	1,21 x 10 ⁵	0,76	-35,2		
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O						
293	3,36 x 10 ⁴	1,00 x 10 ⁵	0,68	-34,2	-59,2	-25,0
301	3,28 x 10 ⁴	0,92 x 10 ⁵	0,71	-34,0		
310	3,12 x 10 ⁴	0,86 x 10 ⁵	0,74	-33,7		
[Pd(barb)₂(bpy)]·2H₂O						
293	2,10 x 10 ⁴	3,21 x 10 ⁵	0,89	-33,0	-34,1	-3,8
301	1,98 x 10 ⁴	3,07 x 10 ⁵	0,93	-33,7		
310	1,79 x 10 ⁴	2,77 x 10 ⁵	0,98	-33,1		
[Pt(barb)₂(bpy)]·3H₂O						
293	1,04 x 10 ⁴	2,45 x 10 ⁵	0,73	-33,3	-51,6	-62,5
301	0,99 x 10 ⁴	2,27 x 10 ⁵	0,77	-32,8		
310	0,91 x 10 ⁴	2,01 x 10 ⁵	0,83	-32,2		
[Pd(barb)₂(dpya)]						
293	4,56 x 10 ⁴	1,23 x 10 ⁵	0,90	-32,1	-46,8	-50,0
301	4,18 x 10 ⁴	1,11 x 10 ⁵	1,01	-31,7		
310	4,01 x 10 ⁴	0,97 x 10 ⁵	1,08	-31,5		
[Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O						
293	6,60 x 10 ³	4,17 x 10 ⁴	0,55	-30,2	-33,9	-12,5
301	6,28 x 10 ³	4,01 x 10 ⁴	0,61	-30,1		
310	6,04 x 10 ³	3,96 x 10 ⁴	0,79	-29,8		
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O						
293	9,21 x 10 ⁵	2,08 x 10 ⁵	0,86	-38,5	-8,4	+102,9
301	9,00 x 10 ⁵	2,04 x 10 ⁵	0,91	-39,4		
310	8,48 x 10 ⁵	1,91 x 10 ⁵	0,97	-40,2		
[Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O						
293	4,70 x 10 ⁴	1,21 x 10 ⁵	0,71	-37,5	-23,6	+47,5
301	4,40 x 10 ⁴	1,08 x 10 ⁵	0,78	-37,8		
310	4,00 x 10 ⁴	0,98 x 10 ⁵	0,85	-38,3		
[Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O						
293	10,0 x 10 ⁵	9,57 x 10 ⁵	0,96	-38,8	+48,3	+297,2
301	9,61 x 10 ⁵	9,02 x 10 ⁵	1,01	-41,1		
310	9,42 x 10 ⁵	8,68 x 10 ⁵	1,05	-43,8		
[Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O						
293	5,74 x 10 ⁵	3,56 x 10 ⁵	0,95	-38,6	+32,7	+243,4
301	5,62 x 10 ⁵	3,45 x 10 ⁵	0,98	-40,5		
310	5,43 x 10 ⁵	3,12 x 10 ⁵	1,03	-42,7		

Senkronize floresans çalışmaları

Bu teknikte emisyon ve uyarma dalgaboyları arasındaki farktan ($\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{ex}$) yararlanılarak komplekslerin hangi aminoasit grubuna (Trp ve Try) yakın bölge ile etkileşerek mikroçevresini nasıl değiştirdikleri izlenmektedir (Miller 1979). Aminoasit grupları çevresindeki polaritenin değişiminin dalga boyundaki kayma ile ilişkilidir (Vekshin 1996, Gao ve ark. 2004). Dalgaboyu farkı $\Delta\lambda = 15$ nm sadece Try grubuna bağlanmayı gösterirken $\Delta\lambda = 60$ nm ise Trp grubu çevresindeki değişimi göstermektedir. Bu teknik sayesinde komplekslerin BSA bağlandığında Trp ve Try çevresindeki polariteyi nasıl değiştikleri izlenebilir. Farklı derişimlerdeki kompleks-BSA çözeltilerinin $\Delta\lambda = 60$ nm ve 15 nm’de alınan senkronize floresans spektrumları sırası ile Şekil 4.50 ve 51’de görülmektedir. Şekil 4.50 ve 51’de jel görüntüleri verilen kompleksler aşağıdaki gibi numaralandırılmıştır: $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ (1); $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2); $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3); $[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4); $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ (5); $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6); $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7); $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8); $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (9) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (10). Tüm kompleksler $\Delta\lambda = 60$ nm’de BSA’nın emisyon şiddetinde belirgin azalmalara neden olmaktadır. Bu da komplekslerin Trp’ye yakın bir bölgeye bağlandıklarına işaret eder. $\Delta\lambda = 15$ nm durumunda ise $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ (1), $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6), $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8) kompleksleri BSA’nın emisyon şiddetinde ciddi bir azalmaya neden olmadıkları için Try çevresine yakın olmadıkları anlaşılmaktadır. Ancak $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3), $[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4), $[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ (5), $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (9) ve $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (10) komplekslerinin BSA’ya bağlanması hem Trp hem de Try grupları üzerinden olmaktadır. Maksimum emisyon dalga boylarında herhangi bir kayma gözlenmemesi Trp ve Try çevrelerindeki polaritenin komplekslerin bağlanmasından etkilenmediğini göstermektedir.



Şekil 4.50. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM) çözeltilerinin $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ 'de senkronize spektrumları



Şekil 4.51. Kompleks (0–3,0 μM) ve BSA (1,0 μM) çözeltilerinin $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ 'de senkronize spektrumları

4.6. Moleküler Doking Çalışmaları

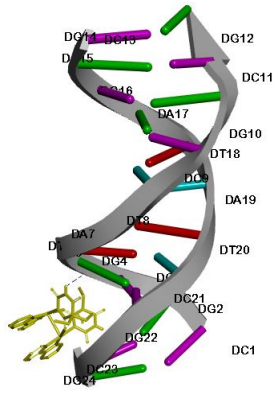
4.6.1. DNA Doking Çalışmaları

Moleküler modelleme, DNA ile moleküller arasındaki etkileşimleri tahmin etmek, molekülün en iyi konumunu ve bağlanma yönelimlerini belirleyerek toplam minimum enerjisi ile yeni kompleksin oluşumuna yönelik geliştirilmiş bilgisayar hesaplı bir tekniktir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen verilere göre Protein Veri Bankasından oluklara giren kompleksler için dodekamer d(CGCGATATCGCG)₂ (1DNE) ve 1BNA d(CGCGAATTCGCG) DNA'ları interkalasyon özellik gösteren kompleksler içinde oktamer d(GAAGCTTC)₂ (1DSC) DNA seçildi (Ricci ve Netz 2009). Ardından kompleksler tercih edilen yönlendirme ile seçilen çift sarmal DNA içerisine uygun bağlanma yerini belirlemek için Autodock/Vina programı kullanılarak doking edildi (Trott ve Olson, 2010). En düşük enerjili konformasyonlar Şekil 4.52'de gösterilmektedir. Komplekslerin DNA ile yaptığı etkileşim türleri Çizelge 4.24'de listelenmiştir. [Pd(μ -barb)₂(ppy)₂] ve [Pd(barb)₂(bpy)]·2H₂O kompleksleri Guanin (G) bazı çevresine yakın olan küçük oluklara girerken [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O, [Pt(barb)₂(bpy)]·3H₂O, [Pd(barb)₂(dpya)] ve [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O kompleksler oluklar içerisindeki Adenin (A) bazınca zengin bölge ile hidrojen bağı ile birlikte kısmi interkalasyon şeklinde DNA ile etkileşmektedir. [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O, [Pt(barb)₂(bpy)]·3H₂O ve [Pd(barb)₂(dpya)] komplekslerinde bulunan aromatik halkalar ile DNA arasında zayıf π - π etkileşimleri bulunmaktadır. Ayrıca tüm kompleksler karbonil ve NH gruplarına sahip barb ligandı bulundurduğu için hidrojen bağı vericisi ve alıcısı olarak hidrojen bağı oluşturma eğilimine sahiptirler (Çizelge 4.24). [Pt(dpya)₂]²⁺ kationu DNA ile sadece elektrostatik olarak etkileşirken [Ag(barb)₂]⁻ anyonu Adenin (A) ve Sitozin (C) bazları ile iki hidrojen bağı yapmaktadır (Şekil 4.52). Genel olarak bu etkileşimler oluşan DNA-kompleks ikili yapısının kararlılığına önemli katkı sağlamaktadır. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O, [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O, [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O ve [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri seçilen (1BNA) DNA'nın A/T'ce zengin bölgesi ile etkileşmekte olup komplekslerin düzlemsel kısımları neredeyse tam olarak DNA'nın küçük oluğuna girerek interkalasyon yapmaktadır. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksleri yapısındaki bpma ligandının NH grubunun hidrojen bağı oluşturmaya ile DNA-kompleks ikili yapısı kararlılık kazanmıştır. [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O ve

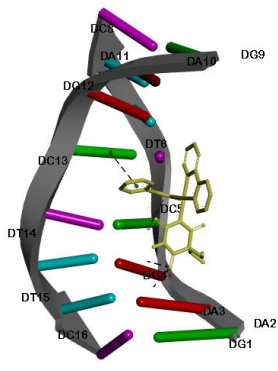
[Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri durumunda ise terpy ligandının piridin halkalarının kısmi interkalasyonu ile birlikte van der Waals etkileşimler baskındır (Çizelge 4.24). Moleküler doking çalışmalarından elde edilen bağlanma serbest enerjileri deneysel olarak gerçekleştirilen değerler ile oldukça uyumludur. Doking çalışmaları sonucu oluşan yeni DNA–kompleks ikili yapılarının bağlanma serbest enerjilerinin (ΔG) eksi değerler olması oluşan yeni yapının kararlılığını göstermektedir. Komplekslerin ΔG değerleri $-32,22$ ile $-28,03$ kJ mol⁻¹ arasında değişmektedir. Sonuç olarak moleküler doking yöntemi sonucu en düşük enerjili DNA–kompleks yapısı deneysel çalışmalar sonucu elde ettiğimiz veriler ile desteklendi.

Çizelge 4.24. Kompleks–DNA doking yapılarının moleküllerarası etkileşimleri ve bağlanma serbest enerjileri (ΔG)

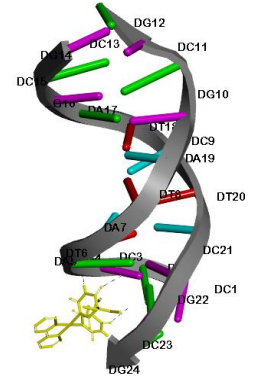
Kompleks	Donör (D–H)	Acceptör (H···A)	H···A (Å)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	N6–H6 (barb)	O (DG4)	2,28	-32,22
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	N–H (DA3)	O1 (barb)	2,31	-29,71
	N–H (DA2)	O1 (barb)	2,48	
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	N–H (DG2)	O6 (barb)	2,54	-29,71
	N–H (DG4)	O3 (barb)	2,10	
	N4–H4 (barb)	O (DG4)	2,37	
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	N–H (DA11)	O1 (barb)	2,08	-28,03
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	N–H (DA3)	O6 (barb)	2,28	-30,96
	N–H (DC13)	O1 (barb)	2,31	
	N–H (DA3)	O1 (barb)	2,54	
	N7–H7 (barb)	N7 (DA3)	2,59	
	N7–H7 (barb)	N7 (DA2)	2,79	
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	N–H (DC5)	O2 (barb)	2,18	-27,61
	N4–H4 (barb)	N (DA11)	2,89	
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	CH (DT-7)	O3-barb	2,18	-29,71
	CH (DC-21)	O2-barb	2,24	
	N2-H2a-bpma	O2 (DT-20)	2,28	
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	CH (DT-8)	O3-barb	2,02	-28,45
	N2H2a-bpma	O2 (DT-20)	2,33	
	N3 (DA-6)	CH-bpma	2,78	
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	CH (DT-20)	O3-barb	2,53	-29,81
	Hidrofobik	3,51–3,93		
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	CH (DT-20)	O3-barb	2,52	-29,29
	Hidrofobik	3,53; 3,95		



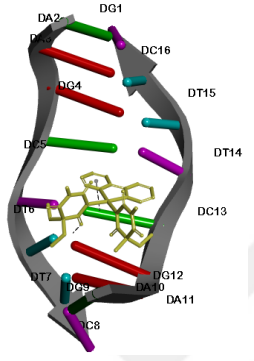
[Pd₂(μ -barb)₂(ppy)₂]



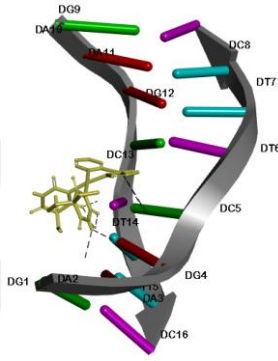
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]



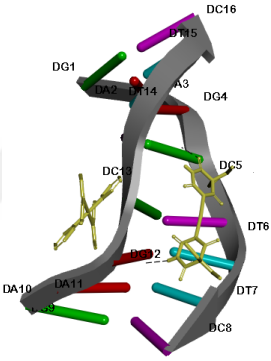
[Pd(barb)₂(bpy)]



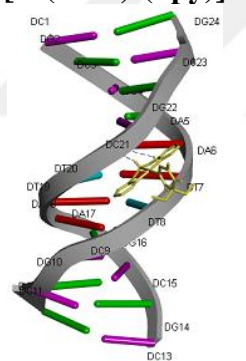
[Pt(barb)₂(bpy)]



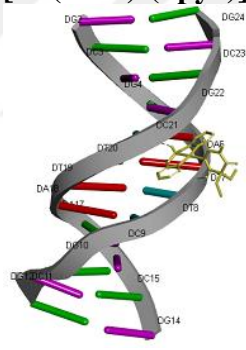
[Pd(barb)₂(dpya)]



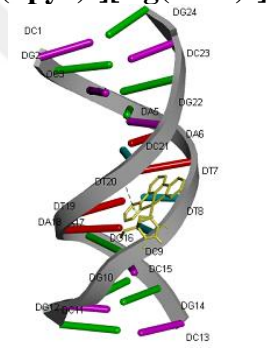
[Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂



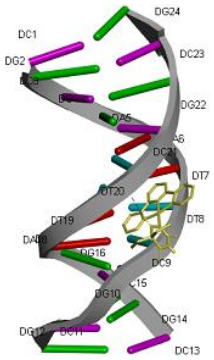
[Pd(barb)(bpma)]Cl



[Pt(barb)(bpma)]NO₃



[Pd(barb)(terpy)]NO₃

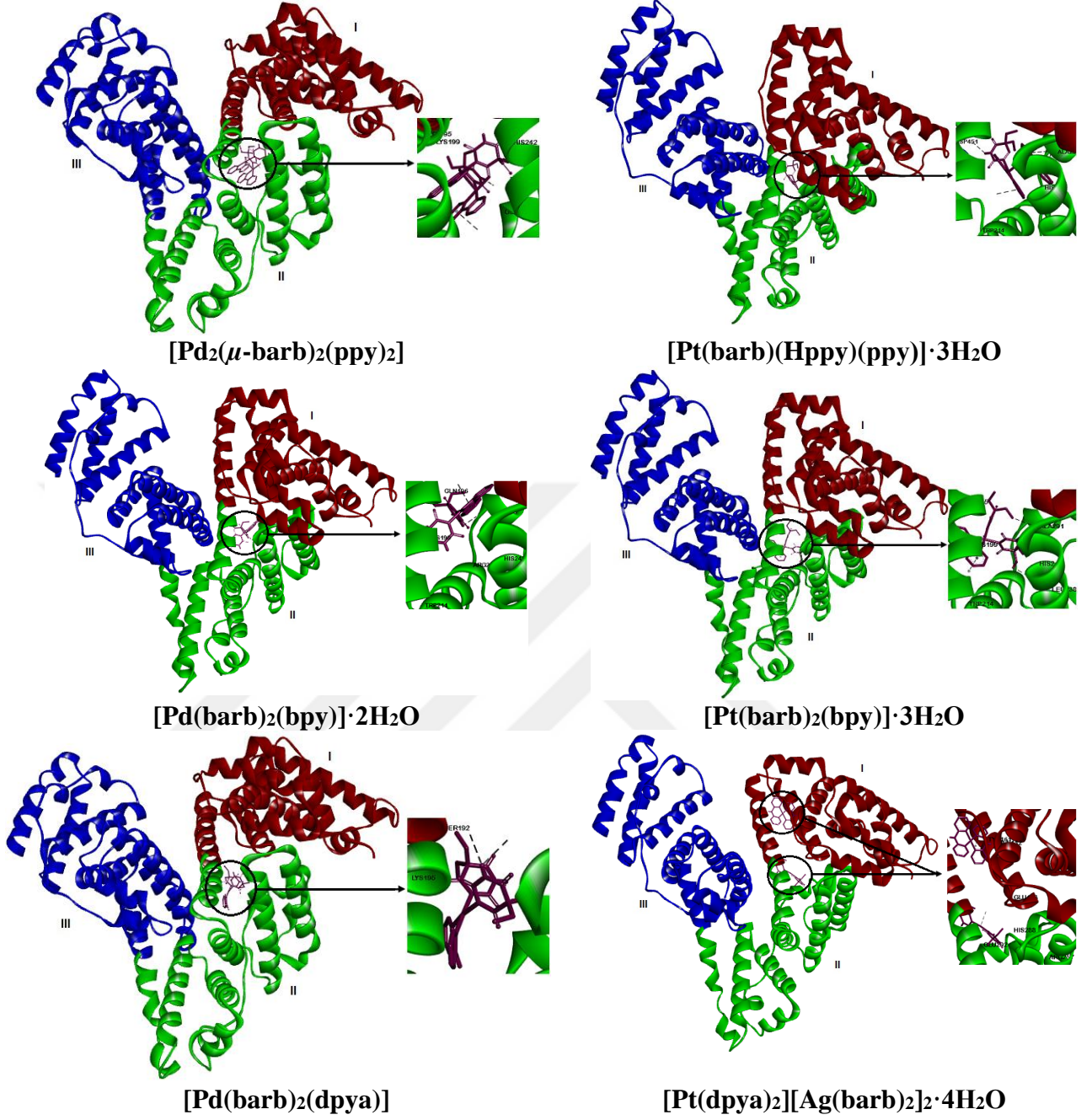


[Pt(barb)(terpy)]NO₃

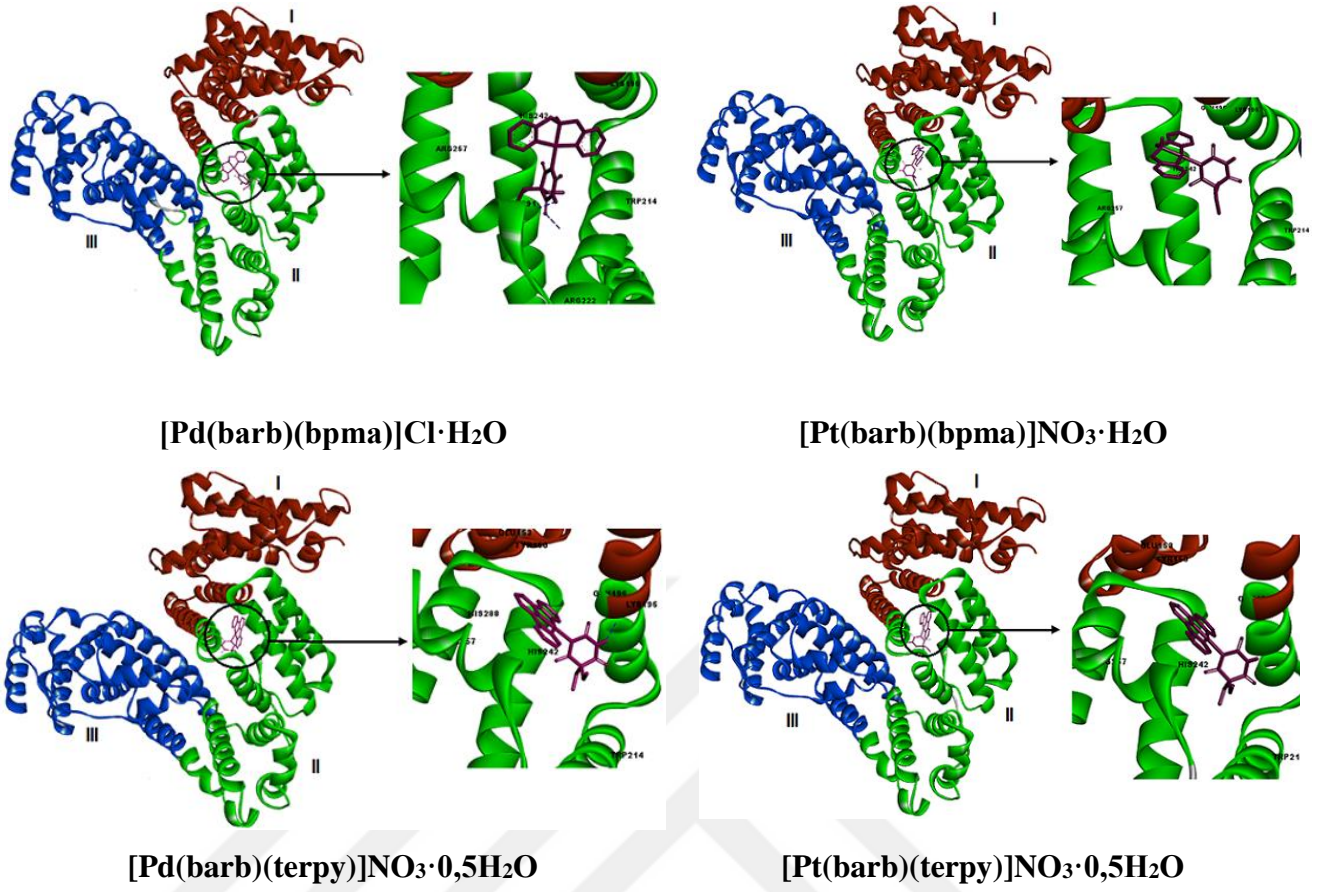
Şekil 4.52. Autodock/Vina programı kullanılarak komplekslerin DNA ile etkileşimlerini gösteren bilgisayar kullanımlı doking modelleri

4.6.2. HSA Doking Çalışmaları

Komplekslerin İnsan Serum Albümine (HSA) olası bağlanma yerleri ve modları moleküler doking çalışmaları ile gerçekleştirdi. BSA'ya yapısal benzerlik göstermesinin yanında insan proteinine bağlanma etkileşimleri hakkında daha çok bilgi edinmek için doking çalışmalarında protein olarak HSA seçildi. HSA yapısında 585 aminoasit bulunduran 66,500 Da molekül ağırlığına sahip tek zincirli bir polipeptiddir. HSA üç yapısal olarak benzer üç alandan I (1–195), II (196–383), ve III (384–585) bu üç alanda A ve B olarak alt alandan oluşmaktadır. Komplekslerin HSA'ya bağlanma yerleri genel olarak IIA ve IIIA alt alanlarına olmaktadır (He ve Carter 1992). Komplekslerin HSA ile doking modelleri Şekil 4.53 ve 54'de verilmektedir. Moleküler doking çalışmaları komplekslerin HSA yapısındaki aminoasitler ile 3,5 Å uzaklığına kadar olan tüm etkileşimler Çizelge 4.25'de listelenmiştir. $[Pt(dpva)_2][Ag(barb)_2] \cdot 4H_2O$ kompleksi dışındaki tüm kompleksler HSA yapısının hidrofobik IIA boşluğuna girmektedir. $[Pt(dpva)_2][Ag(barb)_2] \cdot 4H_2O$ kompleksinin $[Pt(dpva)_2]^{2+}$ katyonik kısmı HSA'nın yüzeye yakın I bölgesine girerek TYR161'e yakın bölgeye bağlanmaktadır (Şekil 4.53). Bpma ve terpy komplekslerinin HSA ile etkileşimlerinde hidrofobik etkileşimler söz konusu iken 2-Hppy, bpy ve dpva komplekslerinde ise hidrojen bağları etkilidir (Çizelge 4.25). Ayrıca barb ligandının NH grubu HSA yapısındaki çeşitli aminoasitler ile hidrojen bağları oluşturmaktadır. Tüm kompleksler HSA'nın IIA alt alanında bulunan triptofan kalıntısı (Trp214) ile etkileştiği HSA doking çalışmaları ile gösterilmektedir. Bununla birlikte HSA doking çalışmaları, komplekslerin florofor BSA'yı floresans söndürme çalışmaları ile uyum içinde olduğu da görülmektedir. Komplekslerin HSA ile en uygun bağlanma etkileşimi bağlanma serbest enerjisinden tahmin edilmektedir (Çizelge 4.25). Doking çalışmaları sonucu elde edilen bağlanma serbest enerji (ΔG) değerleri, deneysel olarak komplekslerin BSA'yı floresans söndürme çalışmalarından elde edilen ΔG ile oldukça uyumludur.



Şekil 4.53. Hppy, bpy ve dpya içeren komplekslerin HSA moleküler doking modelleri (I, II ve III HSA içindeki ana üç bölgeyi göstermektedir)



Şekil 4.54. Bpma ve terpy içeren komplekslerin HSA moleküler doking modelleri (I, II ve III HSA içindeki ana üç bölgeyi göstermektedir)

Çizelge 4.25. Kompleks-HSA doking yapılarının moleküllerarası etkileşimleri ve bağlanma serbest enerjileri (ΔG)

Kompleks	HSA'ya bağlanma yerleri	Donör (D-H)	Acceptör (H...A)	H...A (Å)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
[Pd ₂ (μ -barb) ₂ (ppy) ₂]	LYS199, ARG222 ARG257, GLU292 ALA291	N6-H6 (barb) ARG257:NH1	GLU292:OE1 O3 (barb)	2,33 2,95	-35,15
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	TRP214, ARG218 LEU238, ALA291 ASP451	N6-H6 (barb) TRP214:CZ3-alkil Hidrofobik	ASP451:OD2 π	2,78 3,42	-33,89
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	LYS195, GLN196 TRP214, ARG222 ALA291	N6-H6	O:ALA291	2,51	-33,05
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	LYS195, LYS199 TRP214, LEU238 HIS242, ALA291	O:ALA291-alkil Hidrofobik	alkil	3,54	-32,22
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	GLU153, SER192 LYS195, HIS288 GLU292	N7-H7A (barb) N5-H5 (barb) N5-H5 (barb)	GLU292:OE1 GLU153:OE1 SER192:OG	2,60 2,82 2,85	-31,80
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	GLU153, TYR161 ARG257, HIS288	ARG257:NH1 Pt	O2 (barb) GLU153:OE2	2,90 3,45	-29,71
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	LYS195, TRP214 ARG222, HIS242 ARG257, ALA291	N5-H5 (barb) ARG222:NH ₂	O:ALA291 O2-barb	2,30 2,66	-37,24
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	LYS195, GLN196 TRP214, ARG222 HIS242	-	-	-	-36,40
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	TYR150, GLU153 LYS195, GLN196 LYS199, TRP214 HIS242, ARG257 HIS288	N5-H5	O: LYS195	2,68	-36,82
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	TYR150, GLU153 LYS195, GLN196 TRP214, HIS242 ARG257	-	-	-	-38,07

4.7. Antioksidan Çalışmaları

Serbest radikaller oldukça toksik ve reaktif türlerdir. Biyolojik sistemlerde ilaçlar oksidasyon sürecinde serbest radikallerin üretimine yol açar. Hücrelerin yaşaması için oksidatif metabolizma süreci gereklidir. Serbest radikaller, biyoorganik redoks sürecinde vücudumuzdaki yağlar, proteinler ve DNA gibi biyolojik öneme sahip yapılara oksidatif zarar vererek kanser ve kronik birçok rahatsızlık gibi insan yaşamını etkileyen ciddi hastalıklara sebep olmaktadır (Soler-Rivas ve ark. 2000, Tsai ve ark. 2001). Canlılardaki yaygın reaktif oksijen türleri süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksil radikali ($RCOO^{\cdot}$) ve yüksek reaktif hidroksil (OH^{\cdot}) radikalidir. Azot türevli serbest radikaller ise nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve peroksi nitrittir ($ONOO^{\cdot}$). *In vitro* olarak gerçekleştirilen antioksidan aktivite tayini genellikle serbest radikallerin söndürülmesine dayalı basit ve kolay yöntemlerdir. Antioksidanlar farklı mekanizmalar üzerinden serbest radikallerle reaksiyona girer. Bu mekanizmalar hidrojen atomu transferi, tek elektron transferi veya hem ikisinin birlikte olduğu radikal söndürümü ile ilişkilidir. Radikal söndürme metotlarının başında hızlı ve basit olan DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi gelmektedir (Duh ve ark. 1999). DPPH radikal sönümü üzerine antioksidanların etkisi hidrojen verebilme yeteneği ile ilişkilidir (Baumann ve ark. 1979). Antioksidanın radikal söndürme aktivitesi 517 nm'de DPPH'nin soğurmasındaki azalma ile birlikte çözelti renginin mordan sarıya değişiminin spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle izlenmektedir. Bir diğer metot ise hem hidrojen veren hem de zincir kıran antioksidanlardan kaynaklanan antioksidan aktivitenin tayininde kullanılan ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) yöntemidir (Leong ve Shui 2002). Toplam antioksidan aktivitesinin belirlendiği ABTS testi hem hidrofilik hemde lipofilik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri için kullanılmaktadır (Re ve ark. 1999). ABTS katyonik radikali sadece hidrojen verici moleküller ile değil aynı zamanda elektron verici bir molekülle de reaksiyona girebilir (Dimiza ve ark. 2010). $ABTS^{\cdot+}$ radikali yaklaşık 740 nm'de soğurma yapmaktadır. Antioksidan maddeler varlığında çözeltinin yeşilimsi rengi açılır ve soğurma absorbansı hızlı bir şekilde azalır.

Bu tez çalışmasında sentezlenen komplekslerin antioksidan aktiviteleri her iki yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar Çizelge 4.26'da görülmektedir. Elde edilen sonuçlar referans olarak seçilen doğal (askorbik asit) ve sentetik antioksidanların (bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)) etkileri ile karşılaştırıldı. Komplekslerin ve standartların DPPH ve

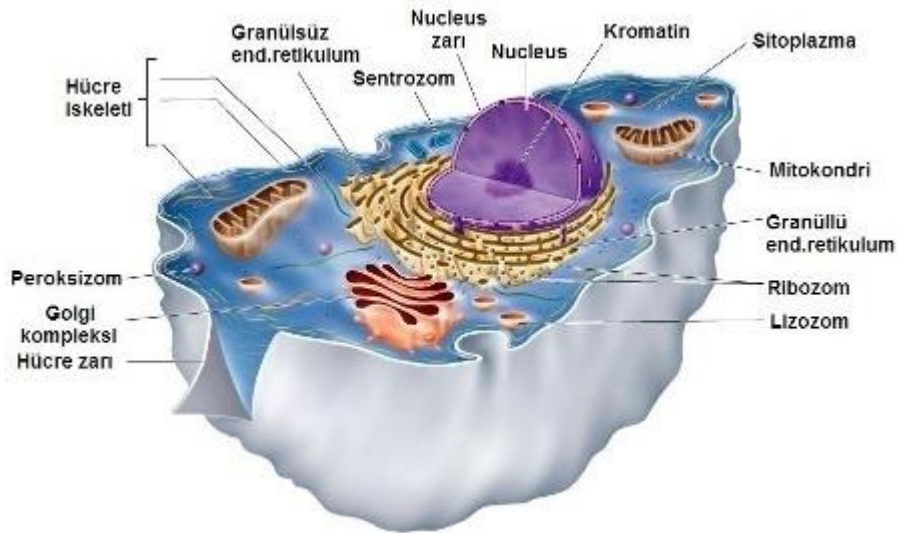
ABTS radikallerini söndürme aktiviteleri, %50 inhibisyon derişimi (IC₅₀) olarak ifade edilmektedir. Komplekslerin antioksidan aktiviteleri derişimin artması ile artmaktadır. Komplekslerin DPPH ve ABTS radikallerini söndürme aktiviteleri genel olarak referans bileşiklerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Ayrıca kompleksler ABTS radikalini DPPH radikalinden daha güçlü inhibe ettikleri gözlemlendi. [Pd₂(μ-barb)₂(ppy)₂] ve [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O komplekslerinin her iki radikali söndürme aktiviteleri orta düzeydedir. Tez kapsamında sentezlenen tüm komplekslerle karşılaştırıldığında [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O ve [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksleri oldukça yüksek antioksidan aktivite göstermektedir. Sentezlenen komplekslerin antioksidan özelliklerinin ligantlardaki asidik NH grubu içeren ligantların DPPH ve ABTS serbest radikallerine proton vermesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öyle ki [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksinde hem barb hem de bpma'nın proton içermesi bu kompleksin referans antioksidanlarınkine yakın bir aktivite göstermesine yol açmıştır. Diğer taraftan karşılaştırma amaçlı kullanılan Na(barb) önemli derecede antioksidan aktivite göstermiştir. Na(barb) ile karşılaştırıldığında aynı koşullarda metal kompleksleri daha düşük radikal söndürme aktivitesine sahiptir ve bu sonuç metal iyonuna koordine olduğunda ligantların H verme yeteneğinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.

Çizelge 4.26. Komplekslerin DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikallerini söndürme aktiviteleri

Kompleks	IC ₅₀ (μM)	
	DPPH [•]	ABTS ^{•+}
[Pd ₂ (μ-barb) ₂ (ppy) ₂]	52,3±1,7	51,2±3,4
[Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H ₂ O	39,7±1,3	28,9±2,3
[Pd(barb) ₂ (bpy)]·2H ₂ O	99,7±3,2	92,8±1,4
[Pt(barb) ₂ (bpy)]·3H ₂ O	136,2±3,9	113,6±2,7
[Pd(barb) ₂ (dpya)]	117,8±3,3	108,2±3,1
[Pt(dpya) ₂][Ag(barb) ₂] ₂ ·4H ₂ O	121,4±2,6	111,3±4,2
[Pd(barb)(bpma)]Cl·H ₂ O	65,8±1,8	28,5±1,1
[Pt(barb)(bpma)]NO ₃ ·H ₂ O	16,2±0,4	10,2±0,2
[Pd(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	159,7±2,2	130,7±1,4
[Pt(barb)(terpy)]NO ₃ ·0,5H ₂ O	155,3±1,5	144,4±2,1
Na(barb)	34,1±1,9	30,2±2,4
BHT	15,9±1,2	11,4±1,1
Askorbik asit	11,3±1,6	4,1±0,9

4.8. Hücresel Alım Çalışmaları

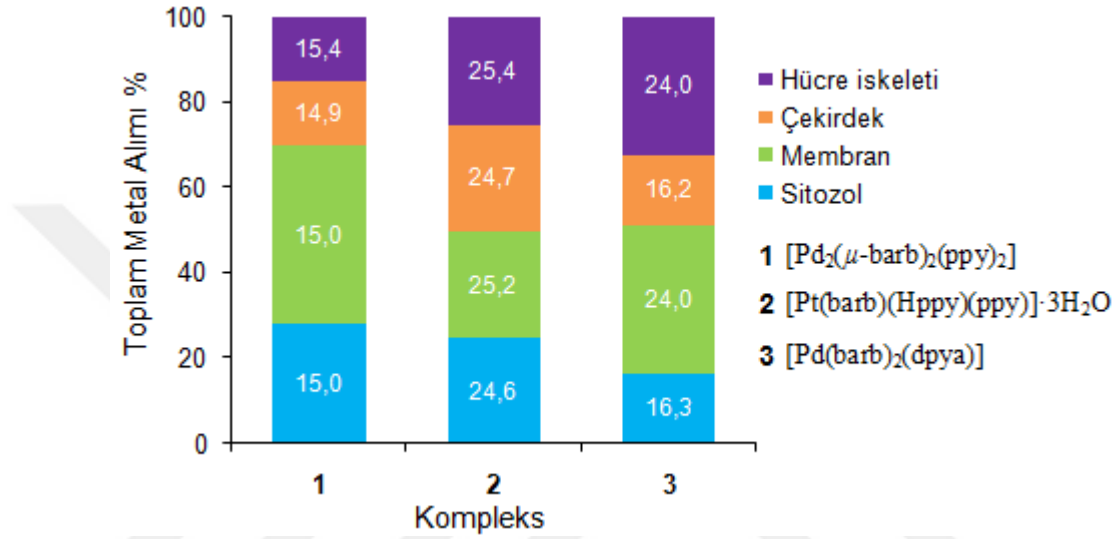
Bağlanma çalışmaları sonucu komplekslerin DNA ve protein ile güçlü şekilde etkileştiğinin görülmesi komplekslerin kanser hücreleri tarafından nasıl alındığının önemini ortaya koydu. Hücresel alım veya hücre içi dağılım çalışmaları metal komplekslerin taşınım mekanizması ve geçirgenliklerinin değerlendirilmesi için oldukça önemlidir. Şekil 4.55’de hücrenin yapısı gösterilmektedir. Hücre çekirdeği, hücrenin bilgi merkezi olup DNA replikasyonu ve RNA sentezi (transkripsiyon) ve hücre bölünmesi gibi hayati faaliyetlerin gerçekleştiği yerdir. DNA’nın %95’i çekirdekte bulunmaktadır. Sitoplazma, membran ile çekirdek arasını oluşturan sıvı kısımdır ve sitozol olarak da bilinir. İçerisinde yüksek oranda su, inorganik maddeler (çeşitli iyonlar, metal tuzları, asit ve bazlar), organik maddeler, protein, yağ, karbonhidrat, nükleik asitler ve hormonlar bulunmaktadır. Membran (hücre zarı), molekülleri özelliklerine göre hücre içine alan veya dışarı bırakan seçici geçirgen katmandır. Hücre iskeleti, sitozol kısmında var olan proteinlerin aralarında bağ kurup birleşerek oluşturdukları yapılardır. Normal bir hücrenin % 90’ının su olduğu düşünülürse bu bütünlüğün organize olması, hücre şeklinin korunmasında hücre iskeleti görev almaktadır.



Şekil 4.55. İnsan hücre yapısı

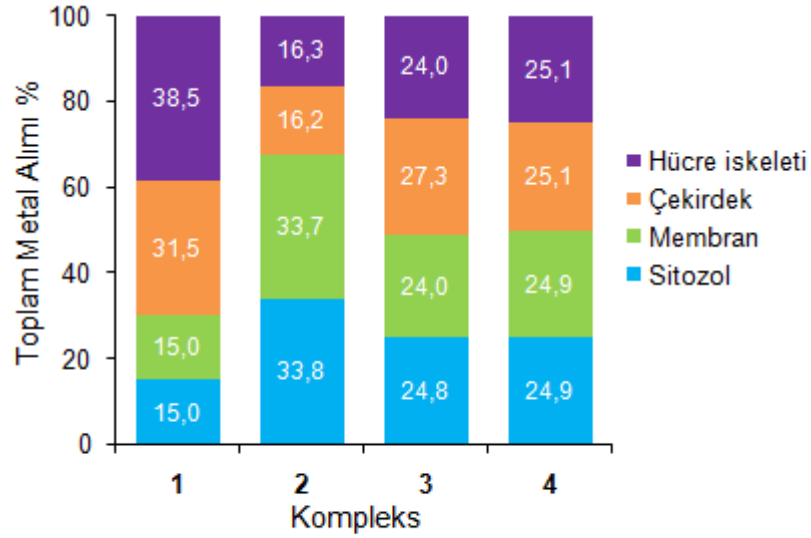
Hücresel alım çalışmalarında, yüksek sitotoksik aktivite gösteren $[Pd_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$, $[Pt(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})] \cdot 3H_2O$ ve $[Pd(\text{barb})_2(\text{dpya})]$ kompleksleri (50 μM) 37 °C’de 1 saat boyunca DU-145 (insan prostat kanser hücresi) hücreleri ile muamele edilirken $[Pd(\text{barb})(\text{bpma})]Cl \cdot H_2O$, $[Pt(\text{barb})(\text{bpma})]NO_3 \cdot H_2O$, $[Pd(\text{barb})(\text{terpy})]NO_3 \cdot 0,5H_2O$ ve

[Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri ise daha düşük derişimde (10 µM) 37 °C’de 2 saat HT-29 (insan kolon kanser hücresi) hücreleri ile muamele edildi. FractionPREP hücre fraksiyonu kiti (BioVision) kullanımında önerilen yöntemle göre hücre sitozol, çekirdek, membran ve sitoskeletal (hücre iskeleti) olmak üzere dört farklı fraksiyona ayrıldı. İzole edilen hücre içi fraksiyonlardaki Pd ve Pt içeriği ICP-MS ile belirlendi. Bu fraksiyonlar arasında komplekslerin dağılımları Şekil 4.56 ve 4.57’de gösterilmektedir.



Şekil 4.56. Komplekslerin (50 µM) 37 °C’de 1 saat DU-145 hücreleri ile inkübasyonu sonucu hücre alımı ve hücre içi dağılımı

DU-145 hücreleri içerisindeki dağılımlarını belirlemek amacıyla yapılan hücre alım çalışmaları sonucu [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksinin toplam hücre alımı (2,86 ng Pt/10⁶ hücre), [Pd₂(µ-barb)₂(ppy)₂] (2,43 ng Pd/10⁶ hücre) ve [Pd(barb)₂(dpya)] (1,37 ng Pd/10⁶ hücre) komplekslerinden yüksektir. En yüksek hücre alımına sahip [Pt(barb)(Hppy)(ppy)]·3H₂O kompleksinin hücre içinde eşit dağılıma sahip olduğu Şekil 4.56’da görülmektedir. [Pd₂(µ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin hücrenin sitozol ve membran kısmında biriktiği gözlenirken [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksini membran ve hücre iskeletinde toplandığı belirlendi.



1 [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O 3 [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O
 2 [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O 4 [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O

Şekil 4.57. Komplekslerin (10 µM) 37 °C’de 2 saat HT-29 hücreleri ile inkübasyonu sonucu hücre alımı ve hücre içi dağılımı

HT-29 (insan kolon kanser hücresi) ile etkileştirilen bpma ve terpy ligantlı komplekslerin hücre içerisine başarılı bir şekilde nüfuz ettiği gözlemlendi. [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksinin toplam hücre alımı (29,1 ng Pd/10⁶ hücre), [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O (22,8 ng Pd/10⁶ hücre), [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O (20,1 ng Pt/10⁶ hücre) ve [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O (18,2 ng Pt/10⁶ hücre) komplekslerinden daha yüksektir. Hücre fraksiyonlardaki Pd ve Pt içeriği, [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinde farklı bir dağılım gösterirken [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O ve [Pt(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri durumunda ise hemen hemen eşit dağılım görülmektedir (Şekil 4.57). Diğer komplekslerin aksine [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri büyük ölçüde çekirdek ve hücre iskeletinde birikmiştir. Elde edilen sonuçlar her kompleks için Pd ve Pt içeriğinin hücre içi fraksiyonlardaki dağılımlarının farklı olduğunu ve komplekslerin sadece DNA ile değil aynı zamanda hücre içerisindeki diğer yapılar ile de etkileştiğini gösterir. Diğer taraftan sabit derişimde uygulanan diğer platin(II) komplekslerinin hücre içi dağılımlarının bu çalışmadaki ile benzer şekilde olduğu literatürde rapor edilmiştir (Ghezzi ve ark. 2004, Herrera ve ark. 2014). Komplekslerin DU-145 ve HT-29 hücrelerine etkili bir şekilde girmesinin antikanser etkileri üzerine ne ölçüde katkıda bulunduğu Bölüm 4.9’da sunulan çalışmadan anlaşılacaktır.

4.9. Sitotoksisite Çalışmaları

DNA/protein bağlanma ve DNA kırılma çalışmalarından elde edilen sonuçlar bizi komplekslerin canlı hücreleri öldürme etkisini araştırmaya yönlendirdi. Komplekslerin *in vitro* ortamda sitotoksik aktiviteleri (canlı hücreleri öldürme etkisi) MCF-7 insan meme, HT-29 insan kolon ve DU-145 insan prostat kanser hücre soyları üzerine MTT testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal hücre olarak PNT-1A insan prostat ve MCF10A insan meme epitel hücreleri seçildi. Kompleks derişimi 3,13–300 µM aralığında çalışıldı. Komplekslerin ve sislpatinin 48 saatlik IC₅₀ değerleri (hücrelerin %50'sinin ölümüne yol açan derişim) Çizelge 4.27'de listelenmiştir. Platin(II) kompleksleri genel olarak palladyum(II) komplekslerinden daha az sitotoksik olduğunu gözlendi. [Pt(dpya)₂][Ag(barb)₂]₂·4H₂O ve [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O komplekslerinin çalışılan derişim aralığında hücre canlılıkları üzerine etkisi olmadı. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri çalışılan tüm canlı hücre soylarına karşı yüksek sitotoksik aktiviteye sahiptir. Bu komplekslerin MCF-7 ve HT-29 hücre soyları üzerinde sislpatinden çok daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlendi. Özellikle [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksi HT-29 hücrelerinde yol açtığı ölüm sislpatine göre 4 kat, MCF-7 hücrelerinde ise 3 kat daha yüksek olup bu kompleks özellikle belirtilen hücre soylarına karşı seçicidir. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O kompleksinin HT-29 insan kolon hücre soyu üzerinde oldukça etkilidir ve normal MCF10A hücrelerinde de daha az sitotoksisiteye sahiptir. [Pd₂(µ-barb)₂(ppy)₂] kompleksinin HT-29, MCF-7 ve DU-145 hücreleri üzerindeki etkisi normal PNT1A hücresi ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2–3 kat düşüktür ve bu kompleks aynı dozda kullanıldığında normal hücrelere daha az zarar vermektedir. [Pd(barb)₂(dpya)] kompleksi HT-29 ve MCF-7 her iki hücre soyu üzerinde orta derecede sitotoksik iken [Pd₂(µ-barb)₂(ppy)₂] kompleksi özellikle DU-145 hücre soyunda etkilidir. Komplekslerin prostat hücre soyları üzerinde daha düşük sitotoksisiteye sahip oldukları söylenebilir. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O ve [Pd(barb)(terpy)]NO₃·0,5H₂O kompleksleri ilaç potansiyeline sahiptir. [Pd(barb)(bpma)]Cl·H₂O kompleksinin özellikle kolon kanseri tedavisinde sislpatine rakip ilaç olabileceğinin bir göstergesi olarak bu kompleksle ilgili *in vivo* çalışmalar gerçekleştirildi ve elde edilen sonuçlar patentlenme aşamasındadır (Icel ve ark. 2016). Tüm kompleksler genel olarak DNA/protein ile güçlü etkileşmelerine rağmen hepsi yüksek sitotoksik aktivite göstermemektedir. Bu sonuç yüksek DNA/protein

bağlanmalarının her zaman yüksek antikanser aktivite ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ komplekslerinin HT-29 hücreleri üzerindeki yüksek sitotoksik etkileri bu komplekslerin hücre sel alım çalışmalarında gösterildiği gibi hücre çekirdeğinde daha fazla birikerek DNA'ya bağlanması sonucu ile uyumludur.

Çizelge 4.27. Komplekslerin *in vitro* ortamda hücre soyları üzerine MTT testiyle belirlenen 48 saatlik sitotoksik aktiviteleri

	IC ₅₀ (μM)				
	HT-29	MCF-7	DU-145	PNT1A	MCF10A
$[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$	37,3 ± 0,9	50,4 ± 5,3	26,6 ± 1,1	81,2 ± 1,1	–
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	62,9 ± 1,7	78,4 ± 1,6	39,4 ± 1,8	52,7 ± 0,9	–
$[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{bpy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	164,5 ± 8,8	98,7 ± 5,4	193,6 ± 5,0	124,5 ± 1,0	–
$[\text{Pt}(\text{barb})_2(\text{bpy})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	>300	224,9 ± 16,4	>300	142,6 ± 1,5	–
$[\text{Pd}(\text{barb})_2(\text{dpya})]$	28,7 ± 1,8	41,2 ± 2,5	34,1 ± 3,1	64,1 ± 2,9	–
$[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	>300	230,6 ± 8,1	>300	123,1 ± 7,9	–
$[\text{Pd}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$	6,5 ± 0,1	19,5 ± 0,5	32,6 ± 1,8	–	8,2 ± 0,3
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$	>100	>100	>100	–	>100
$[\text{Pd}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$	3,3 ± 0,2	8,9 ± 0,3	26,5 ± 3,5	–	3,7 ± 0,2
$[\text{Pt}(\text{barb})(\text{terpy})]\text{NO}_3\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$	36,7 ± 4,6	56,1 ± 1,6	>100	–	28,8 ± 1,8
Sisplatin	11,2 ± 0,2	22,3 ± 0,7	4,0 ± 0,1	12,3 ± 0,9	3,9 ± 0,6

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Tez kapsamında piridin-bazlı ligantlar içeren oniki yeni palladyum(II) ve platin(II)-barb kompleksi sentezlendi ve komplekslerin yapıları elementel analiz, ESI-MS, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Komplekslerden yalnızca $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin uygun kristalleri elde edilmemiş olup molekül yapısı spektroskopik yöntemler ile belirlendi.
2. Komplekslerde bpy, dpya ligantları iki dişli olarak bpma ve terpy ligantları ise üç dişli davranırken barb ligantı ise protonunu kaybetmiş azot ucundan metal iyonu çevresindeki kare düzlem koordinasyonu tamamlamıştır. 2-Fenilpiridin ligantı (Hppy) ise tek ve iki dişli koordine olabileme özelliğine sahip olup dinükleer $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ kompleksinde hem piridin azotu hemde benzene halkasındaki karbon atomu üzerinden palladyum(II)'ye koordine olmaktadır. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{Hppy})(\text{ppy})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde ise bir 2-fenilpiridin ligantı iki dişli (ppy) diğer 2-fenilpiridin ligantı ise azot atomu üzerinden tek dişli (Hppy) olarak platin(II) iyonuna bağlanmaktadır. Heteronükleer $[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{DMSO})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{DMSO}$ ve $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ kompleksleri $[\text{Pd}(\text{barb})_4]^{2-}$ kompleks anyonu içeren ilk örnektir.
3. İki dışında kompleksler mononükleer yapıda olup sadece 2-fenilpiridin (Hppy) ligantı içeren $[\text{Pd}_2(\mu\text{-barb})_2(\text{ppy})_2]$ kompleksi dinükleer, $\{[\text{PdNa}_2(\mu\text{-barb})_4(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ polinükleer yapıdadır.
4. Kompleksler yüksek verimde elde edilmiştir ve havaya karşı kararlı olup suda az çözünürken, MeOH, EtOH, MeCN, DMSO ve DMF' de oldukça iyi çözünmektedir.
5. Oda sıcaklığında nötral Hppy, bpy ve dpya kompleksleri iletken özellik göstermezken bpma ve terpy ligantlı kompleksler 1:1 elektrolit, $[\text{Pt}(\text{dpya})_2][\text{Ag}(\text{barb})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksi ise 1:2 elektrolit davranışı göstermektedir.
6. ESI-MS sonuçları bpma ve terpy komplekslerinin çözeltilerde molekül iyon $[\text{M}]^+$ türlerini oluştururken diğer kompleksler çözeltilerde $[\text{M}+\text{Na}]^+$ türlerinin yanında başka iyonları da oluşturmaktadır.
7. $[\text{Pt}(\text{barb})(\text{bpma})]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksi hariç tüm kompleksler MeOH ve salin çözeltilerinde 24 saat sonra bile moleküler yapılarını koruyarak yüksek kararlılık göstermektedir.

8. Komplekslerin DNA bağlanma çalışmaları UV-vis, floresans, viskozite, ısı denatürasyon ve jel elektroforez teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Kompleksler kovalent olmayan (oluklara girme ve interkalasyon) etkileşimlerle DNA'ya güçlü bir şekilde bağlanmaktadır.
9. Sıcaklığa dayalı olarak yapılan termodinamik çalışmalar komplekslerin DNA ile etkileşiminde elektrostatik, van der Waals ve hidrojen bağlarının etkili olduğunu göstermektedir.
10. Jel elektroforez çalışmaları bazı komplekslerin plazmid DNA ile etkileşimi sonucu form(I) bandının yoğunluğunun azalmasına, jel üzerinde yavaş ilerlemesine ve bazı komplekslerin ise simir görüntüsüne neden olmaktadır.
11. *Bam*HI ve *Hind*III enzim çalışmaları komplekslerin spesifik olarak DNA'nın G/C veya A/T zengin bölgelerine bağlandıklarını ortaya koymuştur.
12. Komplekslerin protein ile etkileşimleri UV-vis, floresans, ve senkronize floresans teknikleri kullanılarak araştırıldı. Komplekslerin protein yapısındaki Trp ve Tyr çevresine yakın bölgeye yerleştiği sonucuna varıldı.
13. Komplekslerin DNA/protein bağlanma çalışmaları Moleküler Doking yöntemi ile desteklendi. Bu amaçla üç farklı özellikte DNA ve protein olarak HSA seçildi. Elde edilen deneysel sonuçlar kuramsal olarak da desteklendi.
14. Komplekslerin ICP-MS kullanılarak gerçekleştirilen hücresel dağılım çalışmaları sonucu komplekslerin hücre içerisinde girdiği başarılı şekilde girdiğini gösterdi.
15. Antioksidan aktivite çalışmaları 2-Hppy ve bpma komplekslerinin orta düzeyde aktivite gösterdiğini özellikle [Pt(barb)(bpma)]NO₃·H₂O kompleksi BHT ile benzer aktivite göstermiştir.
16. Komplekslerin antikanser özellikleri üç kanser, iki normal hücre ve sisplatin ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Özellikle [Pd(bpma)(barb)]Cl·H₂O kompleksi kolon kanseri tedavisinde sisplatin ile kıyaslandığında oldukça etkili olması ve sisplatine göre normal hücrelere daha az zarar vermesi [Pd(bpma)(barb)]Cl·H₂O kompleksinin sisplatine rakip bir ilaç olabileceğini göstermektedir.
17. Tez çalışmalarıyla ilişkili uluslararası dergilerde yayımlanan makaleler, kongrelerde sunulan poster bildiri ve patent başvurusu aşağıda listelenmiştir.
 - **Icel, C., Yilmaz, V.T., Kaya, Y., Samli, H., Harrison, W.T A., Buyukgungor, O. 2015.** New palladium(II) and platinum(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with 2-

phenylpyridine, 2,2'-bipyridine and 2,2'-dipyridylamine: synthesis, structures, DNA binding, molecular docking, cellular uptake, antioxidant activity and cytotoxicity, *Dalton Transactions*, 44,6880–6895.

- ▶ **Icel, C., Yilmaz, V.T., Kaya, Y., Durmus, S., Sarimahmut, M., Buyukgungor, O., Ulukaya, E. 2015.** Cationic Pd(II)/Pt(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with bis(2-pyridylmethyl)amine and terpyridine: Synthesis, structures, DNA/BSA interactions, intracellular distribution, cytotoxic activity and induction of apoptosis, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 152, 38–52.
 - ▶ **Icel, C., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O. 2016.** Synthesis, characterization and structures of Na⁺ and solvent-mediated Pd(II) complexes with [Pd(barb)₄]²⁻ units (barb = 5,5-diethylbarbiturate), *Journal of Coordination Chemistry*, 69, 2272–2280.
 - ▶ **Icel, C., Yilmaz, V.T.** 2-Fenilpiridin Ligantı İçeren Palladyum(II) ve Platin(II) 5,5-Dietilbarbitürat Komplekslerinin Sentezi, Kristal Yapıları, DNA/Protein Bağlanma ve Antikanser Özellikleri, *V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi*, Mersin Üniversitesi, 22–25 Nisan 2015, Mersin, P081. (Poster Bildiri)
 - ▶ **Icel, C., Ulukaya, E., Yilmaz, V.T., Dimas, K. 2016.** A palladium complex with high anticancer activity, *Türk Patent Enstitüsü*, PCT/TR2015/000196.
- 18.** Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarla ilgili olarak şunlar önerilebilir:
- ▶ İlaç potansiyeli olan [Pd(bpma)(barb)]Cl·H₂O kompleksi ile *in vivo* çalışmalar devam etmektedir. *In vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre insan üzerine ileri çalışmalar gerçekleştirilebilir.
 - ▶ Yüksek sitotoksositeye sahip komplekslerin hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturma potansiyelleri ve bunun hücre ölüm mekanizmalarıyla ilişkileri ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

- Aksoy, M.S., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2009.** 5,5-Diethylbarbiturato complexes of copper(II) with (2-aminoethyl)piperidine, -pyrrolidine, and -morpholine: syntheses, crystal structures, spectroscopic, and thermal properties, *Journal of Coordination Chemistry*, 62, 3250–3258.
- Alarcon, E., Aspée, A., González-Béjar, M., Edwards, A.M., Lissi, E., Scaiano, J.C. 2010.** Photobehavior of merocyanine 540 bound to human serum albumin, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 9, 861–869.
- Amundsen, A.R., Stern, E.W. 1986.** Bis(thiocyanato)palladium(II) complexes. *United States Patent*, 4578491.
- Annibale, G., Brandolisio, M., Pitteri, B. 1995.** New Routes for the Synthesis of chloro(diethylenetriamine)platinum(II)chloride and chloro(2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) chloride dihydrate, *Polyhedron*, 14, 451–453.
- Antonioli, B., Bray, D.J., Clegg, J.K., Gloe, K., Gloe, K., Jager, A., Jolliffe, K.A., Kataeva, O., Lindoy, L.F., Steel, P.J., Sumby, C.J., Wenzel, M. 2008.** Interaction of copper(II) and palladium(II) with linked 2,2'-dipyridylamine derivatives: Synthetic and structural studies, *Polyhedron*, 27, 2889–2898.
- Arnott, S. 1986.** Major groove or minor groove?, *Nature*, 320, 313.
- Ashnagar, A., Naseri, N.G., Sheeri, B. 2007.** Novel Synthesis of Barbiturates, *Chinese Journal of Chemistry*, 25, 382–384.
- Baumann, J., Wurn, G., Bruchlausen, V. 1979.** Prostaglandin synthetase inhibiting O₂⁻ radical scavenging properties of some flavonoids and related phenolic compounds Naunyn-Schmiedebergs, *Arch. Pharmacol.*, 308, R27.
- Becke, A.D. 1993.** Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648.
- Berking, B., Craven, B.M. 1971.** The crystal structure of sodium 5,5-diethylbarbiturate (sodium barbital), *Acta Cryst.*, B27, 1107–1115.
- Berman, H.M., Young, P.R. 1981.** The interaction of intercalating drugs with nucleic acids, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 10, 87–114.
- Bernstein, J.G. 1995.** *Handbook of Drug Therapy in Psychiatry Mosby Library*, St Louis, 3–81.
- Blackburn, G.M., Gait, M.J. 1990.** *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, Oxford University Baskı, New York.

Blois, M.S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, *Nature*, 29, 1199–1200.

Boger, D.L., Fink, B.E., Brunette, S.R., Tse, W.C., Hedrick, M.P. 2001. A simple, high-resolution method for establishing DNA binding affinity and sequence selectivity, *J. Am. Chem. Soc.*, 123(25), 5878–5891.

Bowler, B.E., Ahmed, K.J., Sundquist, W.I., Hollis, L.S., Whang, E.E., Lippard, S.J. 1989. Synthesis, characterization, and DNA-binding properties of (1,2-diaminoethane)dichloroplatinum(II) complexes linked to the DNA intercalator acridine orange by trimethylene and hexamethylene chains, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1299–1306.

Brodie, C.R., Collins, J., Aldrich-Wright, J.R. 2004. The biological activity of some square-planar platinum(II) metallointercalators, *Dalton Trans.*, 1145–1152.

Bugaric, Z.D., Liehr, G., van Eldik, R. 2002. Kinetics and mechanism of the reaction of chelated Pd(II) complexes with thiols in acidic aqueous solution. Synthesis and crystal structure of [Pd(bpma)Cl]Cl·H₂O (bpma = bis(2-pyridylmethyl)amine), *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 951–956.

Butler, T.C. 1955. The Second Ionization of 5, 5-Disubstituted Derivatives of Barbituric Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1486–1488.

Buurma, N.J., Haq, I. 2008. Calorimetric and Spectroscopic Studies of Hoechst 33258: Self-association and Binding to Non-cognate DNA, *J. Mol. Biol.*, 381, 607–621.

Caira, M.R., Fazakerley, G.V., Linder, P.W., Nassimbeni, L.R. 1973. Crystal structure of the bis(5,5'-diethylbarbiturato)bispyridine complex of copper(II), *Acta Crystallographica Section B*, B29, 2898–2904.

Caires, A.C.F. 2007. Recent advances involving palladium(II) complexes for the cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 484–494.

Calvert, A.H., Harland, S.J., Newell, D.R., Siddik, Z.H., Jones, A.C., McElwain, T.J., Raju, S., Wiltshaw, E., Smith, I.E., Baker, J.M., Peckham, M.J., Harrap, K.R. 1982. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 9(3): 140–147.

Casas, J.S., Garcia-Tasende, M.S., Maichel-Mossmer, C., Rodriguez-Argüelles, M.C., Sanchez, A., Sordo, J., Vazquez-Lopez, A., Pinelli, S., Lunghi, P., Albertini, R. 1996. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of acetato (dimethyl) (pyridine-2-carbaldehydethiosemicarbonato)tin(IV) acetic acid solvate, [SnMe₂(PyTSC)(OAc)].HOAc. Comparison of its biological activity with that of some structurally related diorganotin(IV) bis(thiosemicarbonates), *Journal of Inorganic Biochemistry*, 62, 41–55.

Casas, J.S., Castellans, E.E., Louce, M.D., Ellena, J., Sanchez, A., Sordo, J., Taboada, C. 2006. A gold(I) complex with a vitamin K3 derivative: Characterization and antitumoral activity, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 11, 1858–1860.

Campbell, M.J.M. 1975. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones, *Coordination Chemistry Reviews*, 15, 279–319.

Cepeda V., Fuertes M.A., Castilla J., Alonso C., Quevedo C., Pérez J.M. 2007. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem.*, 7, 3–18.

Chaires, J.B. 2006. A Thermodynamic Signature for Drug–DNA Binding Mode, *Arch. Biochem. Biophys.*, 453, 26–31.

Chang, D., Cheng, S. 1996. On the Importance of van der Waals Interaction in the Groove Binding of DNA with Ligands: Restrained Molecular Dynamics Study, *Int. J. Biol. Macromol.*, 19, 279–285.

Chen, L., Liu, J., Chen, J., Tan, C., Shi, S., Zheng, K., Ji, L. 2008. Synthesis, characterization, DNA-binding and spectral properties of complexes $[\text{Ru}(\text{L})_4(\text{dppz})]^{2+}$ (L = Im and MeIm). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(2): 330–341.

Chin, T., Gao, Z., Lelouche, I., Shin, Y.-G.K., Purandare, A., Knapp, S., Isied, S.S. 1997. Molecular Recognition and Reactivity of Ruthenium(II) Bipyridine Barbituric Acid Guests in the Presence of Complementary Hosts: Ruthenium(II) Promoted Enolization of Barbituric Acids in Guest–Host Complexes, *Journal of the American Chemical Society*, 119, 12849–12858.

Chin, L.F., Kong, S.M., Seng, H.L., Tiong, Y.L., Neo, K.E., Maah, M.J., Khoo, S.B.A., Ahmad, M., Hor, T.S.A., Lee, H.B., San, S.L., Ng, C.H. 2012. $[\text{Zn}(\text{phen})(\text{O},\text{N},\text{O})(\text{H}_2\text{O})]$ and $[\text{Zn}(\text{phen})(\text{O},\text{N})(\text{H}_2\text{O})]$ with O,N,O is 2,6-dipicolinate and N,O is L-threoninate: synthesis, characterization, and biomedical properties, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 17, 1093–1105.

Chu, G. 1994. Cellular responses to cisplatin. The roles of DNA-binding proteins and DNA repair. *The Journal of Biological Chemistry*, 269(2): 787–790.

Clare, B.R., McInnes, C.S., Blackman, A.G. 2005. Bis(2,2'-bipyridine- $\kappa^2\text{N},\text{N}'$)platinum(II) bis(perchlorate), *Acta Crystallographica Section E*, E61, m2042–m2043.

Cohen, G., Eisenberg, H. 1969. Viscosity and sedimentation study of sonicated DNA–proflavine complexes. *Biopolymers*, 8, 45–55.

Coll, M., Aymami, J., van der Marel, G.A., van Boom, J.H., Rich, A., Wang, A.H. 1989. Molecular structure of the netropsin-d(CGCGATATCGCG) complex: DNA conformation in an alternating AT segment, *Biochemistry*, 28, 310–320.

Constable, E.C., Thompson, A.M.W.C., Leese, T.A., Reese, D.G.J., Tocher, D.A. 1991. Cyclometallation reactions of 2-phenylpyridine; crystal and molecular structure of (2-{2-pyridyl} phenyl)palladium(II) tetramer and (2-{2-pyridyl} phenyl)mercury(II) tetramer, *Inorg. Chim. Acta*, 182, 93–100.

Cory, M., McKee, D.D., Kagan, J., Henry, D.W., Miller, J.A. 1985. Design, synthesis, and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenyl ether chains connecting phenanthridine. *Journal of the American Chemical Society*, 107(8): 2528–2536.

Cummings, S.D. 2009. Platinum complexes of terpyridine: Synthesis, structure and reactivity, *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 449–478.

Cusumano, M., Di Pietro, M.L., Nicolò, F., Rotondo, E. 1998. Noncovalent Interactions of Platinum(II) Square Planar Complexes Containing Ligands Out-of-Plane with DNA, *Inorg. Chem.*, 37, 563–568.

Cusumano, M., Di Pietro, M.L., Giannetto, A. 1999. Stacking Surface Effect in the DNA Intercalation of Some Polypyridine Platinum(II) Complexes, *Inorg. Chem.*, 38(8): 1754–1758.

DeRuiter, J. 2004. *Principles of Drug Action 2*, Fall.

Delgado, J.N., Remers, W.A., Lippincott, J.B. 1991. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal Pharmaceutical Chemistry*, 9th. ed: Williams, L. & Philadelphia, W., Pp: 39.

Dimitrakopoulou, A., Dendrinou-Samara, C., Pantazaki, A.A., Alexiou, M., Nordlander, E., Kessissoglou, D.P. 2008. Synthesis, structure and interactions with DNA of novel tetranuclear, [Mn₄(II/II/II/IV)] mixed valence complexes, *J. Inorg. Chem.*, 102, 618– 628.

Dimiza, F., Papadopoulos, A.N., Tangoulis, V., Psycharis, V., Raptopoulou, C.P., Kessissoglou, D.P., Psomas, G. 2010. Biological evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs-cobalt(II) complexes, *Dalton Trans.*, 39, 4517–4528.

Drew, H.R., Wing, R.M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K., Dickerson, R.E. 1981. Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 78, 2179–2183.

Doran, W.J. 1959. *Barbituric Acid Hypnotics*, in *Medicinal Chemistry IV*, ed: Blicke, F.F., Cox, R.H., John Wiley, New York, Pp: 334.

Doornbos, D.A., de Zeeuw, R.A. 1969. *Pharmaceutisch Weekblad*, 104, Pp: 233.

Duh, P.D., Tu, Y.Y., Yen, G.C. 1999. Antioxidant activity of water extract of Harg Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat), *Food Sci. Technol.-Leb.*, 32, 269–277.

Eryazıcı, I., Moorefield, C.N., Newkome, G.R. 2008. Square-Planar Pd(II), Pt(II), and Au(III) Terpyridine Complexes: Their Syntheses, Physical Properties, Supramolecular Constructs, and Biomedical Activities, *Chemical Reviews*, 108, 1834–1895.

Falvello, L.R., Garde, R., Miqueleiz, E.M., Tom, M., Urriolabeitia, E.P. 1997. Evidence of CH activation of acetone by a platinum(II) complex. Synthesis and structural characterization of [Pt(CH₂COCH₃)Cl(bipy)] (bipy = 2,2'-bipyridyl), *Inorg. Chim. Acta*, 264, 297–303.

Fan, R.Z., Hong, P.Z., Song, W.D. 2008. A redetermination of bis(5,5'-diethylbarbiturato) bis(imidazole)cobalt(II), *Acta Crystallographica Section E*, E64, m289.

Fawcett, J., Henderson, W., Kemmitt, R.D.W., Russell, D.R., Upreti, A. 1996. Synthesis and electrospray mass spectrometry of platinum(II) complexes of 5,5-diethylbarbituric acid (Hdebarb); crystal structure of *cis*-[PtCl(debarb)(PPh₃)₂]·CH₂Cl₂, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1897–1903.

Fazakerley, G.V., Linder, P.W., Nassimbeni, L.R., Rodgers, A.L. 1974. The crystal structure of the bis-(5,5'-diethylbarbiturato)-bis-(picoline) dihydrate complex of copper(II), *Inorganica Chimica Acta*, 9, 193–201.

Ferrari, M.B., Fava, G.G., Tarasconi, G., Albertini, R., Pinelli, S., Starcich, R. 1994. Synthesis, spectroscopic and structural characterization, and biological activity of aquachloro(pyridoxal thiosemicarbazone) copper(II) chloride, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 53, 13–25.

Fichtinger-Schepman, A.M.J., van der Veer, J.L., den Hartog, J.H.J., Lohman, P.H.M., Reedijk, J. 1985. Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *Biochemistry*, 24, 707–713.

Gallori, E., Vettori, C., Alessio, E., Vilchez, F.G., Vilaplana, R., Orioli, P., Casini, A., Messori, L. 2000. DNA as a possible target for antitumor ruthenium(III) complexes, *Arch. Biochem. Biophys.*, 376, 156–162.

Garbutcheon-Singh, K.B., Leverett, P., Myers, S., Aldrich-Wright, J.R. 2013. Cytotoxic platinum(II) intercalators that incorporate 1R,2R- diaminocyclopentane, *Dalton Trans.*, 42, 918–926.

García-Giménez J.L., Hernández-Gil J., Martínez-Ruiz A., Castiñeiras A., Liu-González M., Pallardó F.V., Borrás J., Alzuet Piña G. 2013. DNA binding, nuclease activity, DNA photocleavage and cytotoxic properties of Cu(II) complexes of N-substituted sulfonamides, *J. Inorg. Biochem.*, 121, 167–178.

Gilad, Y., Senderowitz, H. 2014. Docking Studies on DNA Intercalators, *J. Chem. Inf. Model.*, 54 (1), 96–107.

Garoufis, A., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2005. ⁴⁶Pd The use of palladium complexes in medicine: Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: The use of metals in medicine, Ed.: Gielen, M., Tiekink, E.R.T., John Wiley & Sons, Ltd.in, 399–419.

Garoufis, A., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2009. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, antimicrobial and anti-tumor agents, *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 1384–1397.

Gao, H., Lei, L., Liu, J., Kong, Q., Chen, X., Hu, Z. 2004. The study on the interaction between human serum albumin and a new reagent with antitumour activity by spectrophotometric methods, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 167, 213–221.

Gao, E.J., Yin, H.X., Zhu, M.C., Sun, Y.G., Gu, X.F., Wu, Q., Ren, L.X. 2008. Study on the interaction of a palladium complex with DNA, *J. Struct. Chem.*, 49, 1048–1054.

Gao, E., Zhu, M., Liu, L., Huang, Y., Wang, L., Shi, C., Zhang W., Sun, Y. 2010. Impact of the Carbon Chain Length of Novel Palladium(II) Complexes on Interaction with DNA and Cytotoxic Activity, *Inorg. Chem.*, 49, 3261–3270.

Gharagozlou, M., Boghaei, D.M. 2008. Interaction of water-soluble amino acid Schiff base complexes with bovine serum albumin: fluorescence and circular dichroism studies, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, 71(4), 1617–1622.

Ghezzi, A.-R., Aceto, M., Cassino, C., Gabano, E., Osella, D. 2004. Uptake of antitumor platinum(II)-complexes by cancer cells, assayed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), *J. Inorg. Biochem.*, 98, 73–78.

Geary, W.J. 1971. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterizations of coordination compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 7, 81–122.

Gong, Y.-Q., Cheng, Y.-F., Gu, J.-M., Hu, X.-R. 1997. Synthesis and characterization of N-benzoyl-DL- α -valinato complexes of palladium(II), platinum(II). Crystal structure of a complex with deprotonated nitrogen coordinating to the palladium(II), *Polyhedron*, 16(21), 3743–3746.

Guney, E., Yilmaz, V.T., Kazak, C. 2010. Bis(saccharinato)palladium(II) and platinum(II) complexes with 2,2'-bipyridine: Syntheses, structures, spectroscopic, fluorescent and thermal properties, *Polyhedron*, 29, 1285–1290.

Guney, E., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O. 2010. Neutral and cationic palladium(II) and platinum(II) complexes of 2,2'-dipyridylamine with saccharinate: Syntheses, spectroscopic, structural, fluorescent and thermal studies, *Polyhedron*, 363, 2416–2424.

Gupta, R.K., Sharma, G., Pandey, R., Kumar, A., Koch, B., Li, P.-Z., Xu, Q., Pandey, D.S. 2013. DNA/Protein Binding, Molecular Docking, and in Vitro Anticancer Activity of Some Thioether-Dipyrrinato Complexes, *Inorg. Chem.*, 52, 13984–13996.

Han, F., Taulier, N., Chalikian, T. 2005. V Association of the Minor Groove Binding Drug Hoechst 33258 with d(CGCGAATTCGCG)₂: Volumetric, Calorimetric, and Spectroscopic Characterizations, *Biochemistry*, 44, 9785–9794.

Haq, I., Ladbury, J.E., Chowdhry, B.Z., Jenkins, T.C., Chaires, J.B. 1997. Specific Binding of Hoechst 33258 to the d-(CGCAAATTTGCG)₂ Duplex: Calorimetric and Spectroscopic Studies, *J. Mol. Biol.*, 271, 244–257.

Haque, N. 2009. *Coordination Chemistry of Barbituric Acid, Its Diethyl Derivative and Benzildimine with Transition Metals*, Ph.D. Thesis, Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany.

Haque, N., Roedel, J.N., Lorenz, I.-P. 2009. Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Characterisation of Mono- and Dinuclear 5,5-Diethylbarbiturato Complexes of Chromium(0) and Rhenium(I), *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 635, 496–502.

Hazell, A., Simonsen, O., Wernberg, O. 1986. Complexes of 2,2'-bipyridine (bpy) and 1,10-phenanthroline (phen) with platinum(II). Structures of [Pt^{II}(bpy)_{1.3}(phen)_{0.7}](NO₃)₂·0.3H₂O and [Pt^{II}(bpy)₂](NO₃)₂·H₂O, *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 42, 1707–1711.

He, X.M., Carter, D.C. 1992. Atomic structure and chemistry of human serum albumin, *Nature*, 358, 209–215.

Henderson, W., Oliver, A.G., Rickard, C.E.F., Baker, L.J. 1999. Platina- and palladalactam complexes derived from 2-benzoylacetanilide; syntheses and X-ray structure of [Pd{NPhC(O)CHC(O)Ph}(bipy)]·CH₂Cl₂, *Inorg. Chim. Acta*, 292, 260–265.

Herrera, J.M., Mendes, F., Gama, S., Santos, I., Navarro-Ranninger, C., Cabrera, S., Quiroga, A.G. 2014. Design and biological evaluation of new platinum(II) complexes bearing ligands with DNA-targeting ability, *Inorg. Chem.*, 53(23), 12627–12634.

Hirayama, K., Akashi, S., Furuya, M., Fukuhara, K.I. 1990. Rapid confirmation and revision of the primary structure of bovine serum albumin by ESIMS and FRIT-FAB LC/MS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 639–646.

Hueso-Urena, F., Illan-Cabeza, N.A., Moreno-Carretero, M.N., Martinez-Martos, J.M., Ramirez-Exposito, M.J. 2003. Synthesis and spectroscopic studies on the new Schiff base derived from the 1:2 condensation of 2,6-diformyl-4-methylphenol with 5-aminouracil (BDF5AU) and its transition metal complexes: Influence on biologically active peptides-regulating aminopeptidases, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 94, 326–334.

Ibrahim, M.M., Al-Juaid, S., Mohamed, M.A., Yassin, M.H. 2012. Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of barbital-based alkaline earth metal complexes: the X-ray crystal structure of [Ba₂H(Barb)₅] (Barb = 5,5-diethyl barbiturate), *Journal of Coordination Chemistry*, 65, 2957–2971.

Icsele, C., Yilmaz, V.T. 2013. DNA binding and DNA cleavage studies of two palladium(II) saccharinate complexes with 2,2':6',2''-terpyridine, *DNA and Cell Biology*, 32, 165–172.

Icsele, C., Ulukaya, E., Yilmaz, V.T., Dimas, K. 2016. A palladium complex with high anticancer activity, *Türk Patent Enstitüsü*, PCT/TR2015/000196.

Intille, G.M., Pfluger, C.E., Baker Jr, W.A. 1973. Crystal and molecular structure of chloro(2,2',2''-terpyridine)palladium(II)chloride dihydrate, $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_2Pd$, *Journal of Crystal and Molecular Structure*, 3(1), 47–54.

Jaganyi, D., Tiba, F., Munro, O.Q., Petrović, B., Bugarčić, Z.D. 2006. Kinetic and mechanistic study on the reactions of $[Pt(bpma)(H_2O)]^{2+}$ and $[Pd(bpma)(H_2O)]^{2+}$ with some nucleophiles. Crystal structure of $[Pd(bpma)(py)](ClO_4)_2$, *Dalton Transactions*, 2943–2949.

Jaramillo, D., Buck, D.P., Collins, J.G., Fenton, R.R., Stootman, F.H., Wheate, N.J., Aldrich-Wright, J.R. 2006. Synthesis, characterisation and biological activity of chiral platinum(II) complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4, 839–849.

Jennette, K.W., Lippard, S.J., Vassiliades, G.A., Bauer, W.R. 1974. Metallointercalation Reagents. 2-Hydroxyethanethiolato(2,2',2''-terpyridine)-platinum(II) Monocation Binds Strongly to DNA By Intercalation, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 71, 3839–3843.

Jennette, K.W., Gill, J.T., Sadowick, J.A., Lippard, S.J. 1976. Metallointercalation reagents. Synthesis, characterization, and structural properties of thiolato(2,2',2''-terpyridine)platinum(II) complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6159–6168.

Jiang, X.Y., Xiao, L.R., Zhang, Q.Z., Yang, W.B., Lu, C.Z. 2005. A Novel Two-dimensional Layer Compound Built up by Hexapolyoxotungstates and Coordinated Sodium Chains, *Chin. J. Struct. Chem.*, 24, 581–585.

Jung, Y., Lippard, S.J. 2006. Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews*, 107(5), 1387–1407.

Jung, Y.W., Lippard, S.J. 2007. Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews*, 107(5), 1387–1407.

Kagemoto, A., Takagi, H., Naruse, K., Baba, Y. 1991. Thermodynamic characterization of binding of DNA with cisplatin in aqueous solution by calorimetry. *Thermochimica Acta*, 190, 191–201.

Kim, S.K., Norden, B. 1993. Methyl green, A DNA major-groove binding drug, *FEBS Letters*, 315(1), 61–64.

Krause-Heuer, A.M., Grünert, R., Kühne, S., Buczkowska, M., Wheate, N.J., Le Pevelen, D.D., Boag, L.R., Fisher, D.M., Kasparkova, J., Malina, J., Bednarski, P.J., Brabec, V., Aldrich-Wright, J.R. 2009. Studies of the mechanism of action of platinum(II) complexes with potent cytotoxicity in human cancer cells, *J. Med. Chem.*, 52, 5474–5484.

Krishnamoorthy, P., Sathyadevi, P., Cowley, A.H., Butorac, R.R., Dharmaraj, N. 2011. Evaluation of DNA binding, DNA cleavage, protein binding and in vitro cytotoxic activities of bivalent transition metal hydrazone complexes, *Eur J Med Chem.*, 46(8), 3376–3387.

Koch, U., Attenni, B., Malancona, S., Colarusso, S., Conte, I., Filippo, M.D., Harper, S., Pacini, B., Giomini, C., Thomas, S., Incitti, I., Tomei, L., Francesco, R.D., Altamura, S., Matassa, V.G., Narjes, F. 2006. 2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroxy-4-carboxypyrimidines as Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: Discovery, SAR, Modeling, and Mutagenesis, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 1693–1705.

Kostjukov, V.V., Khomytova, N.M., Hernandez Santiago, A.A., Licon Ibarra, R., Davies, D.B., Evstigneev, M.P. 2011. Calculation of the electrostatic charges and energies for intercalation of aromatic drug molecules with DNA, *Int. J. Quantum Chem.*, 111, 711–721.

Kostova, I. 2006. Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Patents On Anti-Cancer Drug Discovery*, 1, 1–22.

Lakowicz, J.R. Fluorescence Quenching: Theory and Applications; Principles of Fluorescence Spectroscopy, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 1999, pp. 53–127.

Lee, M., Rhodes, A.L., Wyatt, M.D., Forrow, S., Hartley, J.A. 1993. GC base sequence recognition by oligo(imidazolecarboxamide) and C-terminus-modified analogues of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron(II) footprinting studies, *Biochemistry*, 32, 4237–4245.

Leong, L.P., Shui, G. 2002. An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets, *Food Chem.*, 76, 69-75.

Lerman, L.S. 1961. Structural Considerations in Interaction of DNA and Acridines, *Journal of Molecular Biology*, 3(1): 18–24.

Levi, L., Hubley C.E. 1956. Detection and Identification of Clinically Important Barbiturates, *Analytical Chemistry*, 28, 1951–1605.

Lippard, S.J., Bond, P.J., Wu, K.C., Bauer, W.R. 1976. Stereochemical requirements for intercalation of platinum complexes into double-stranded DNA's, *Science*, 194, 726–728.

Li, D., Liu, D. 2004. Crystal structure of *cis*-dichloro(2,2'-dipyridylamine)-platinum(II), *Crystal Research and Crystal Technology*, 39, 359–362.

Lian, C., Robinson, H., Wang, A.H.-J. 1996. Structure of Actinomycin D Bound with (Gaagcttc)₂ and (Gatgettc)₂ and its Binding to the (Cag)N:(Ctg)N Triplet Sequence by NMR Analysis, *J.Am.Chem.Soc.*, 118, 8791–8801.

Liu, X., Renard, S.L., Kilner, C.A., Halcrow, M.A. 2003. The structures and decomposition products of palladium(II) and platinum(II) terpyridine phenoxide complexes, *Inorganic Chemistry Communications*, 6, 598–603.

Liu, Z.-D., Zhu, H.-L. 2004. *catena*-Poly[[μ -ethylenediamine- $\kappa^2N:N'$ -bis[(ethylenediamine- κ^2N,N')silver(I)] bis[silver(I)- μ -barbiturato- $\kappa^2N:N'$]] dihydrate], *Acta Crystallographica Section E*, E60, m1883–1885.

Liu, H., Shi, X., Xu, M., Li, Z., Huang, L., Bai, D, Zeng, Z.Z. 2011. Transition metal complexes of 2, 6-di ((phenazonyl-4-imino)methyl)-4-methylphenol structure and biological evaluation, *Eur J. Med. Chem.*, 46(5),1638–1647.

Long, E.C., Barton, J.K. 1990. On demonstrating DNA intercalation. *Accounts of Chemical Research*, 23, 271–273.

Ma, Z., Choudhury, J.R., Wright, M.W., Day, C.S., Saluta, G., Kucera, G.L., Bierbach, U. 2008. A non-cross-linking platinum–acridine agent with potent activity in non-small cell lung cancer, *J. Med. Chem.*, 51, 7574–7580.

Macías, B., Villa, M.V., Lapresa, R., Alzuet, G., Hernández-Gil, J., Sanz, F. 2012. Mn(II) complexes with sulfonamides as ligands. DNA interaction studies and nuclease activity, *J. Inorg.Biochem.*, 115, 64-71.

Maeda, Y., Nunomura, K., Ohtsubo, E. 1990. Differential scanning calorimetric study of the effect of intercalators and other kinds of DNA-binding drugs on the stepwise melting of plasmid DNA. *Journal of Molecular Biology*, 215, 321–329.

Mahmudov, K.T., Kopylovich, M.N., Maharramov, A.M., Kurbanova, M.M., Gurbanov, A.V., Pombeiro, A.J.L. 2014. Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 265, 1–37.

Majorek, K.A., Porebski, P.J., Dayal, A., Zimmerman, M.D., Jablonska, K., Stewart, A.J., Chruszcz, M., Minor, W. 2012. Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins, *Mol Immunol.*, 52(3-4), 174–182.

Marmur, J. 1961. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms, *J. Mol. Biol.*, 3, 208–218.

McCormick, B.J., Jaynes, J.E.N., Kaplan, R.I., Clark, H.C., Ruddick, J.D. 1972. Dichloro (ethylenediamine)palladium(II) and (2,2'-bipyridine)dichloropalladium(II), *Inorganic Synthesis*, 13, 216–218.

McGillivray, R.T.A., Chung, D.W., Davie, E.W. 1979. Biosynthesis of bovine plasma proteins in a cell-free system. Amino-terminal sequence of preproalbumin, *Eur. J. Biochem.*, 98, 477–485.

Mc Fadyen, W.D., Wakelin, L.P.G., Roos, I.A.G., Hillcoat, B.L. 1986. Binuclear platinum(II)-terpyridine complexes. A new class of bifunctional DNA-intercalating agent, *Biochem. J.*, 238, 757–763.

Mc Fadyen, W.D., Wakelin, L.P.G., Roos, I.A.G., Hillcoat, B.L. 1987. The binding of binuclear platinum(II)-terpyridine complexes to DNA, *Biochem. J.*, 242, 177–183.

Meggers, E. 2009. Targeting proteins with metal complexes, *Chem Commun.*, 9, 1001–1010.

Mergny, J.L., Lacroix, L. 2003. Analysis of thermal melting curves, *Oligonucleotides*, 13, 515–537.

Miller, J.N. 1979. Recent advances in molecular luminescence analysis, *Proc. Anal. Div. Chem. Soc.*, 16(3), 203–208.

Morgan, G.T., Burstall, F.H. 1934. Researches on residual affinity and co-ordination. part XXXIV. 2:2'-dipyridyl platinum salts, *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, 965–971.

Moriyama, Y., Ohta, D., Hadiya, K., Mitsui, Y., Takeda, K. 1996. Fluorescence behavior of tryptophan residues of bovine and human serum albumins in ionic surfactant solutions: a comparative study of the two and one tryptophan(s) of bovine and human albumins, *J. Protein Chem.*, 15, 265–272.

Molenaar, C., Teuben, J.M., Heetebrij, R.J., Tanke, H.J., Reedijk, J. 2000. New insights in the cellular processing of platinum antitumor compounds, using fluorophore-labeled platinum complexes and digital fluorescence microscopy. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 5(5): 655–665.

Morvay, J., Szabo, J., Közepesy, G. 1969. Verification of the structure of thiobarbiturate-copper-pyridine mixed complexes by infrared spectrum analysis, *Acta pharmaceutica Hungarica*, 39, 208–215.

Mosmann, T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays, *Journal of Immunological Methods*, 65 (1-2), 55–63.

Mudasir, Yoshioka N., Inoue H. 1999. DNA binding of iron(II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. *J. Inorg. Biochem.*, 77, 239–247.

Mukherjee, A. 2011. Entropy Balance in the Intercalation Process of an Anti-Cancer Drug Daunomycin, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2, 3021–3026.

Müller, I.M., Spillmann, S., Franck, H., Pietschnig, R. 2004. Rational design of the first closed coordination capsule with octahedral outer shape, *Chem. Eur. J.*, 10, 2207–2213.

Müller, I.M., Möller, D. 2005. A New Ligand for the Formation of Triangular Building Blocks in Supramolecular Chemistry, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2005, 257–263.

Nakamoto. K. 1997. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B, 5th. Ed., John Wiley & Sons, Inc.

Naser, L.J., Pinto, A.L., Lippard, S.J., Essigmann, J.M. 1988. Chemical and biological studies of the major DNA adduct of cis-diamminedichloroplatinum(II), *cis*-[Pt(NH₃)₂{d(GpG)}], built into a specific site in a viral genome. *Biochemistry*, 27, 4357–4367.

Nassimbeni, L.R., Rodgers, A. 1974. The crystal structure of the bis(5,5'-diethylbarbiturato) bispicoline complex of zinc(II), *Acta Crystallographica Section B*, B30, 1953–1961.

Newkome, G.R. 1986. Certain polycyclo-palladium-bipyridine complexes having anti-tumor activity. *United States Patent*, 4598073.

Ng, C.-H., Wang, W.-S., Chong, K.-V., Win, Y.-F., Neo, K.-E., Lee, H.-B., San, S.-L., Abd. Rahmand, R.N.Z.R., Leonge, W.K. 2013. Ternary copper(II)-polypyridyl enantiomers: aldol-type condensation, characterization, DNA-binding recognition, BSA-binding and anticancer property, *Dalton Trans.*, 40, 10233–10243.

Oguey, C., Foloppe, N., Hartmann, B. 2010. Understanding the Sequence-Dependence of DNA Groove Dimensions: Implications for DNA Interactions, *PLoS One*, 5(12), e15931.

Ohndorf, U.M., Rould, M.A., He, Q., Pabo, C.O. Lippard, S.J. 1999. Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group proteins. *Nature*, 399(6737): 708–712.

Osborn, R.S., Rogers, D. 1974. Crystal structure of the red form of 2,2'-bipyridyldichloroplatinum(II), *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1002–1004.

Pages, B.J., Li, F., Wormell, P., Ang, D.L., Clegg, J.K., Kepert, C.J., Spare, L.K., Danchaiwijit, S., Aldrich- Wright, J.R. 2014. Synthesis and analysis of the anticancer activity of platinum(II) complexes incorporating dipyridoquinoxaline variants, *Dalton Trans.*, 43, 15566–15575.

Pages, B.J., Ang, D.L., Wright, E.P., Aldrich-Wright, J.R. 2015. Metal complex interactions with DNA, *Dalton Trans.*, 44, 3505–3526.

Patterson, J.E., Geller, D.M. 1977. Bovine microsomal albumin: Amino terminal sequence of bovine proalbumin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 74, 1220–1226.

Paul, A.K., Mansuri-Torshizi, H., Srivastava, T.S., Chavan, S.J., Chitnis, M.P. 1993. Some potential antitumor 2,2'-dipyridylamine Pt(II)/Pd(II) complexes with amino acids: Their synthesis, spectroscopy, DNA binding, and cytotoxic studies, *J. Inorg. Biochem.*, 50, 9–20.

Payet, D.G., Sip, F., Leng, M. 1993. Instability of the monofunctional adducts in cis-[Pt(NH₃)₂(N7-N-methyl-2-diazapyrenium)Cl](2+)-modified DNA: rates of cross-linking reactions in cis-platinum-modified DNA. *Nucleic Acids Research*, 21(25): 5846–5851.

Percy, G.C., Rodgers, A.L. 1974. Infrared Spectra of Barbiturate Complexes, *Spectroscopy Letters*, 7, 431–438.

Petitpas, I., Bhattacharya, A.A., Twine, S., East, M., Curry, S. 2001. Crystal Structure Analysis of Warfarin Binding to Human Serum Albumin: Anatomy of Drug Site I, *J. Biol. Chem.*, 276, 22804–22809.

Pitteri, B., Marangoni, G., Cattalini, L., Visentin, F., Bertolasi, V., Gilli, P. 2001. The Role of the Non-participating Groups in Substitution Reactions at Cationic Pt(II) Complexes Containing Tridentate Chelating Nitrogen Donors. Crystal Structure of {Pt[bis(2-pyridylmethyl)amine](py)}(CF₃SO₃)₂, *Polyhedron*, 20, 869–880.

Pitteri, B., Annibale, G., Marangoni, G., Bertolasi, V., Ferretti, V. 2002. Base hydrolysis kinetics and equilibria of [bis(2-pyridylmethyl)amine]chloroplatinum(II) and crystal and molecular structures of [Pt(bpma)Cl]Cl·H₂O and [Pt(bpma)(OH₂)](ClO₄)₂·2H₂O, *Polyhedron*, 21, 2283–2291.

Poklar, N., Pilch, D.S., Lippard, S.J., Redding, E.A., Dunham, S.U., Breslauer, K.J. 1996. Influence of cisplatin intrastrand crosslinking on the conformation, thermal stability, and energetics of a 20-mer DNA duplex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(15): 7606–7611.

Prior, R.L., Wu, X., Schaich, K. 2005. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 4290–4303.

Puvvada, M.S., Hartley, J.A., Jenkins, T.C., Thurston, D.E. 1993. A quantitative assay to measure the relative DNA-binding affinity of pyrrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepine (PBD) antitumour antibiotics based on the inhibition of restriction endonuclease BamHI, *Nucleic Acids Res.*, 21, 3671–3675.

Pyle, A.M., Rehmann, J.P., Meshoyrer, R., Kumar, C.V., Turro, N.J., Barton, J.K. 1989. Mixed-Ligand Complexes of Ruthenium(II): Factors Governing Binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3051–3058.

Raja, D.S., Bhuvanesh, N.S.P., Natarajan, K. 2011. Biological evaluation of a novel water soluble sulphur bridged binuclear copper (II) thiosemicarbazone complex, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 4584–4594.

Raja, D.S., Bhuvanesh, N.S.P., Bhuvanesh, J.H., Reibenspies, R., Renganathan, K.N. 2011. Effect of terminal N-substitution in 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde thiosemicarbazones on the mode of coordination, structure, interaction with protein, radical scavenging and cytotoxic activity of copper(II) complexes, *Dalton Trans.*, 40, 4548–4559.

Rajendiran, V., Murali, M., Suresh, E., Palaniandavar, M., Periasamy, V.S., Akbarsha, M.A. 2008. Non-covalent DNA binding and cytotoxicity of certain mixed-ligand ruthenium(II) complexes of 2,2'-dipyridylamine and diimines, *Dalton Trans.*, 2157–2170.

Rajendiran, V., Murali, M., Suresh, E., Shinka, S., Somasundaram, K., Palaniandavar, M. 2008. Mixed ligand ruthenium(II) complexes of bis(pyrid-2-yl)-/bis(benzimidazol-2-yl)-dithioether and diimines: Study of non-covalent DNA binding and cytotoxicity, *Dalton Trans.*, 148–163.

Raper, E.S. 1985. Complexes of heterocyclic thione donors, *Coordination Chemistry Reviews*, 61, 115–184.

Rauterkus, M.J., Fakh, S., Mock, C., Puscasu, I., Krebs, B. 2003. Cisplatin analogues with 2,2'-dipyridylamine ligands and their reactions with DNA model nucleobases, *Inorganica Chimica Acta*, 350, 355–365.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 1231–1237.

Reedijk, J. 2009. Platinum anticancer coordination compounds: Study of DNA binding inspires new drug design. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2009(10): 1303–1312.

Reichmann, M. E., Rice, S. A., Thomas, C. A., Doty, P. 1954. A Further Examination of the Molecular Weight and Size of Desoxyribose Nucleic Acid. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 3047–3053.

Refat, M.S., El-Korashy, S.A., Ahmed, A.S. 2008. A convenient method for the preparation of barbituric and thiobarbituric acid transition metal complexes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 71A, 1084–1094.

Ricci, C.G., Netz, P.A. 2009. Docking studies on DNA-ligand interactions: building and application of a protocol to identify the binding mode, *J. Chem. Inf. Model.*, 49,1925–1935.

Richards, A., Rodger, A. 2007. Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure, *Chem. Soc. Rev.*, 36, 471–483.

Romeo, R., Nastasi, N., Scolaro, L.M., Plutino, M.R., Albinati, A., Macchioni, A. 1998. Molecular Structure, Acidic Properties, and Kinetic Behavior of the Cationic Complex (Methyl)(dimethylsulfoxide)(bis-2-pyridylamine)platinum(II) Ion, *Inorg. Chem.*, 37, 5460–5466.

Rotondo, A., Bruno, G., Cusumano, M., Rotondo, E. 2009. NMR characterization, dynamics and crystal structure of [2,2'-dipyridyl(bis-pyridine) palladium(II)]²⁺, *Inorg. Chim. Acta*, 362, 4767–4773.

Rudolf, B., Zakrzewski, J. 2000. (η^5 -Cyclopentadienyl)Fe(CO)₂ complexes of barbiturate anions, *Journal of Organometallic Chemistry*, 597, 17–19.

Rodriguez-Argüelles, M.C., Ferrari, M.B., Fava, G.G., Pelizzi, C., Tarasconi, P., Albertini, R., Dall'Aglio, P.P., Lunghi, P., Pinelli, S. 1995. 2,6-Diacetylpyridine bis(thiosemicarbazones) zinc complexes: Synthesis, structure, and biological activity, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 58, 157–175.

Rosenberg, B., Van Camp, L., Grimley, E.B., Thomson, A.J. 1967. Inhibition of Growth or Cell Division in Escherichia Coli by Different Ionic Species of Platinum Complexes, *Journal of Biological Chemistry*, 242(6): 1347–1350.

Rosenberg, B., Gill, D.S. 1986. Palladium anti-cancer complexes. *United States Patent*, 4584316.

Ross, P.D., Subramanian, S. 1981. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability, *Biochemistry*, 20, 3096–3102.

Sakai, K., Akiyama, N., Mizota, M. 2003. Bis(2-aminopyridine)(2,2'-bipyridine)platinum(II) dinitrate dihydrate, *Acta Crystallographica Section E*, E59, m459–m461.

Samari, F., Hemmateenejad, B., Shamsipur, M., Rashidi, M., Samouei, H. 2012. Affinity of two novel five-coordinated anticancer Pt(II) complexes to human and bovine serum albumins: a spectroscopic approach, *Inorg Chem.*, 51(6), 3454–3464.

Sanchez, G., Serrano, J.L., Moral, M.A., Perez, J., Molins, E., Lopez, G. 1999. New cyclometalated palladium(II) complexes with iminophosphines crystal structures of [Pd(CXN)(o-Ph₂PC₆H₄-CH=NR)][PF₆] (CXN=azobenzene, R=Et; CXN=2-phenylpyridine, R=Me), *Polyhedron*, 18(23), 3057–3064.

Santana, M.D., Garcia-Bueno, R., Garcia, G., Sanchez, G., Garcia, J., Kapdi, A.R., Naik, M., Pednekar, S., Perez, J., Garcia, L., Perez, E., Serrano, J.L. 2012. Novel saccharinate-bridged palladium complexes for efficient C–O bond activation displaying promising luminescence properties, *Dalton Trans.*, 41, 3832–3842.

Santos, C.M., Cabrera, S., Rios-Luci, C., Padron, J.M., Solera, I.L., Quiroga, A.G., Medrano, M.A., Navarro-Ranninger, C., Aleman, J. 2013. Novel clioquinol and its analogous platinum complexes: importance, role of the halogen substitution and the hydroxyl group of the ligand, *Dalton Trans.*, 42, 13343–13348.

Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Butorac, R.R., Cowley, A.H., Bhuvanesh, N.S.P., Dharmaraj, N. 2011. Effect of substitution and planarity of the ligand on DNA/BSA interaction, free radical scavenging and cytotoxicity of diamagnetic Ni(II) complexes: a systematic investigation, *Dalton Trans.*, 40(38), 9690–9702.

Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Jayanthi, E., Butorac, R.R., Cowley, A.H., Dharmaraj, N. 2012. Studies on the effect of metal ions of hydrazone complexes on interaction with nucleic acids, bovine serum albumin and antioxidant properties, *Inorganica Chimica Acta*, 384, 83–96.

Sauers, R.R. 1995. An Analysis of van der Waals Attractive Forces in DNA - Minor Groove Binding, *Bioorg. Med. Chem.*, 5, 2573–2576.

Senthil, R.D., Bhuvanesh, N.S.P., Natarajan, K. 2011. Effect of N(4)-Phenyl Substitution in 2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde Semicarbazones on the Structure, DNA/Protein Interaction, and Antioxidative and Cytotoxic Activity of Cu(II) Complexes, *Inorg. Chem.*, 50, 12852–12866.

Shemsi, A.M., El Ali, B., Ziq, K.A., Morsy, M., Keene, T.D., Decurtins, S., Fettouhi, M. 2007. Mixed-ligand platinum and palladium complexes based on dinitrogen chelating ligands and a pyridine bearing the nitronylnitroxide radical, *Inorg. Chem. Commun.*, 10(11), 1355–1359.

Sirajuddin M., Ali S., Badshah A. 2013. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence and cyclic voltametry, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 124, 1–19.

Smith J.A., Keene F.R., Li F. and Collins J.G. 2013. Noncovalent DNA Binding of Metal Complexes, Ed.: Jan Reedijk and Kenneth Poepelmeier, *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 3. Oxford: Elsevier, 709-750.

Soine, W. 2008. *Sedative-Hypnotics*, in *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, ed: Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, W.F., Zito, S.W., Kluwer, Philadelphia, 6th ed., Pp: 514–519.

Soler-Rivas, C., Espin, J.C., Wichers, H. 2000. An easy and fast test to compare total free radical scavenger capacity of foodstuffs, *Phytochem. Anal.*, 11, 330–338.

Solomons, T.W.G. 1992. *Organic Chemistry*, 1198, New York.

Soyer, E., Yılmaz, F., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O., Harrison, W.T.A. 2010. Synthesis, Characterization, Crystal Structures and Thermal and Fluorescence Studies of Dinuclear and Polymeric Silver(I) Complexes of 5,5-Diethylbarbiturate with 2,5-Dimethylpyrazine and Piperazine Involving Ag–Ag Interactions, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 20, 320–325.

Sudlow, G., Birkett, D.J., Wade, D.N. 1975. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin, *Mol. Pharmacol.*, 11, 824–832.

Sudlow, G., Birkett, D.J., Wade, D.N. 1976. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin, *Mol. Pharmacol.*, 12, 1052–1061.

Suh, D., Chaires, J.B. 1995. Criteria for the mode of binding of DNA binding agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 3, 723–728.

Stern, O., Volmer, M. 1919. *Phys. Z.*, 20, 183–188.

Strekowski, L., Wilson, B. 2007. Noncovalent interactions with DNA: An overview. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 623, 3–13.

Takahara, P.M., Frederick, C.A., Lippard, S.J. 1996a. Crystal structure of the anticancer drug cisplatin bound to duplex DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 118, 12309–12321.

Takahara, P.M., Rosenzweig, A.C., Frederick, C.A. Lippard, S.J. 1996b. Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin. *Nature (Lond)*, 377, 649–652.

Thomas, R. 1993. The denaturation of DNA, *Gene*, 135, 77–79.

Tjahjono, D.H., Akutsu, T., Yoshioka, N., Inoue, H. 1999. Cationic porphyrins bearing diazolium rings: synthesis and their interaction with calf thymus DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/General Subjects*, 1472(1): 333–343.

Tjahjono, D.H. Yamamoto, T., Ichimoto, S., Yoshioka, N., Inoue, H. 2000. Synthesis and DNA-binding properties of bisdiazoliumylporphyrins. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1, 3077–3081.

Tjahjono, D.H., Mima, S., Akutsu, T. Yoshioka, N., Inoue, H. 2001. Interaction of metallopyrazoliumylporphyrins with calf thymus DNA, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 85, 219–228.

Trott, O., Olson, A.J. 2010. You have free access to this content AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.*, 31, 455–461.

Tsai, K., Hsu, T.G., Hsu, K.M., Cheng, H., Liu, T.Y., Hsu, C.F., Kong, C.W. 2001. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise, *Free Radical. Biol. Med.*, 31(11), 1465–1472.

Ulrich, K.H. 1981. Molecular aspects of ligand binding to serum albumin, *Pharmacological Reviews.*, 33(1), 17–53.

UMBERGER, C.J., Adams, G. 1952. Identification of Malonyl Urea Derivatives, *Analytical Chemistry*, 24, 1309–1322.

Van Zutphen, S., Reedijk, J. 2005. Targeting platinum anti-tumour drugs: Overview of strategies employed to reduce systemic toxicity. *Coordination Chemistry Reviews*, 249, 2845–2853.

Vekshin, N.L. 1996. Separation of the tyrosine and tryptophan components of fluorescence using synchronous scanning method, *Biofizika*, 41, 1176–1179.

Wang, Y., Mizubayashi, Y., Odoko, M., Okabe, N. 2005. (Di-2-pyridylamine- κ^2N,N')(naphthalene-2,3-diolato- κ^2O,O')palladium(II) monohydrate and (di-2-pyridylamine- κ^2N,N')(3-oxidonaphthalene-2-carboxylato- κ^2O,O')palladium(II), *Acta Crystallogr.*, C61, m67–m70.

Wicz, W., Rzeska, A., Lukomska, J., Stachowiak, J., Karolczak, J., Malicka, J., Lankiewicz, L. 2001. Mechanism of fluorescence quenching of tyrosine derivatives by amide group, *Chem. Phys. Lett.*, 341(1-2), 99–106.

Williams, D.A., Lemke, T.L. 2002. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pp: 377–378.

Yang, W., Lu, C., Zhang, Q., Chen, S., Zhan, X., Liu, J. 2003. Structure and Properties of a Novel 3D Straight-Channel Polyoxovanadate and an Unexpected Trimeric Barbiturate Obtained by Hydrothermal Reactions, *Inorganic Chemistry*, 42, 7309–7314.

Yılmaz, F., Yılmaz, V.T., Kazak, C. 2005. Bis-(5,5'-diethylbarbiturato) Copper(II) and Cadmium(II) Complexes with Ethylenediamine. Synthesis, Crystal Structures, Spectroscopic and Thermal Characterization of *cis*-[Cu(barb)₂(en)] and {[Cd(barb)₂(μ -en)]·2H₂O}_n, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 631, 1536–1540.

Yılmaz, F., Yılmaz, V.T., Biçer, E., Büyükgüngör, O. 2006. Zinc Barbiturate Complexes with Bidentate N-Donor Ligands: Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic, Thermal and Voltammetric Studies, *Zeitschrift für Naturforschung B*, 61b, 275–280.

Yılmaz, V.T., Yılmaz, F., Karakaya, H., Büyükgüngör, O., Harrison, W.T.A. 2006. Silver(I)-barbital based frameworks: Syntheses, crystal structures, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies, *Polyhedron*, 25, 2829–2840.

Yılmaz, F., Yılmaz, V.T., Biçer, E., Büyükgüngör, O. 2007. Synthesis, structural, spectroscopic, thermal and voltammetric properties of 5,5-diethylbarbiturato complexes

of zinc with 2-(2-aminoethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine, *Journal of Coordination Chemistry*, 60, 777–784.

Yılmaz, F., Yılmaz, V.T., Karakaya, H., Büyükgüngör, O. 2008. 5,5-Diethylbarbiturate Complexes of Silver with 2,2'-Bipyridine and 3-(2-Pyridyl)propanol: Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic, Thermal and Antimicrobial Activity Studies, *Zeitschrift für Naturforschung B*, 63b, 134–138.

Yılmaz, V.T., Soyer, E., Büyükgüngör, O. 2009. Two-dimensional supramolecular networks generated from weak Ag...Cpy interactions: Synthesis, structural, thermal and fluorescence studies of silver(I) complexes of 5,5-diethylbarbiturato with pyridine-2-ylmethanol and 2,6-dimethoxypyridine, *Journal of Organometallic Chemistry*, 694, 3306–3311.

Yılmaz, V.T., Aksoy, M.S., Sahin, O. 2009. Different coordination modes of 5,5-diethylbarbiturate in the copper(II) complexes with some aliphatic amines: Synthesis, spectroscopic, thermal and structural studies, *Inorganica Chimica Acta*, 362(10), 3703–3708.

Yılmaz, V.T., Soyer, E., Büyükgüngör, O. 2010. One-dimensional silver(I) 5,5-diethylbarbiturato coordination polymers with N-piperidineethanol and 1,3-bis(4-piperidyl)propane: Syntheses, crystal structures, spectroscopic and thermal properties, *Polyhedron*, 29, 920–924.

Yılmaz, V.T., Yılmaz, F., Güney, E., Büyükgüngör, O. 2011. Syntheses, crystal structures, fluorescent, and thermal properties of nickel(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with (2-aminomethyl), (2-aminoethyl), and (2-hydroxyethyl)pyridines, *Journal of Coordination Chemistry*, 64, 159–169.

Yu, C., Chan, K.H.-Y., Wong, K.M.-C., Yam, V.W.-W., 2006. Single-stranded nucleic acid-induced helical self-assembly of alkynylplatinum(II) terpyridyl complexes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 19652–19657.

Zhang, S., Ling, B., Qu, F. Sun, X. 2012. Investigation on the interaction between luteolin and calf thymus DNA by spectroscopic techniques, *Spectrochim Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 97, 521–525.

Zhao, I.P., Huang, J.-W., Mei, W.-J., He, J., Ji, L.-N. 2010. DNA binding and photocleavage specificities of a group of tricationic metalloporphyrins. *Spectrochimica Acta A*, 75, 1108–1114.

Zwicker, J.J.L. 1931. Het aantooen en het afzonderen van barbitalen bij het toxicologisch onderzoek, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 68, 975.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ceyda İÇSEL
Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa 07.08.1988
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Bursa Kız Lisesi, Bursa, 2005
Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü, Bursa, 2005–2009
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,
Anorganik Kimya, Bursa, 2010–2013
Doktora : Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,
Anorganik Kimya, Bursa, 2013–2016
İletişim (e-posta) : cydicsel@gmail.com

Yayımları

Icel, C., Yılmaz, V.T., Ari, F., Ulukaya, E., Harrison, W.T.A. 2013. *trans*-Dichloridopalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: Synthesis, structural characterization, DNA binding and *in vitro* cytotoxicity studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 386–394.

Icel, C., Yılmaz, V.T., Gölcü, A., Büyükgüngör, O. 2013. Synthesis, crystal structures, DNA binding and cytotoxicity of two novel platinum(II) complexes containing 2-(hydroxymethyl)pyridine and pyridine-2-carboxylate ligands, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23, 2117–2122.

Icel, C., Yılmaz, V.T. 2013. DNA Binding and DNA Cleavage Studies of Two Palladium(II) Saccharinate Complexes with 2,2':6',2''-Terpyridine, *DNA and Cell Biology*, 32, 165–172.

Kaya, Y., Icel, C., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2013. Palladium(II) complex containing both carbonyl and imine oxime ligands: Crystal structure, experimental and theoretical UV-vis, IR and NMR studies, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 108, 133–140.

Ari, F., Aztopal, N., Icel, C., Yılmaz, V.T., Guney, E., Büyükgüngör, O. Ulukaya, E. 2013. Synthesis, structural characterization and cell death-inducing effect of novel palladium(II) and platinum(II) saccharinate complexes with 2-

(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine on cancer cells *in vitro*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 6427–6434.

Yılmaz, V.T., Gocmen, E., Icel, C., Cengiz, M., Susluer, S.Y., Büyükgüngör, O. 2014. Di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes of tertiary diphosphane ligands: synthesis, structures, *in vitro* DNA binding, and antibacterial and anticancer properties, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 19, 29–44.

Icel, C., Yılmaz, V.T. 2014. *In vitro* DNA binding studies of the sweetening agent saccharin and its copper(II) and zinc(II) complexes, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 130, 115–121.

Kaya, Y., Icel, C., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2014. Palladium(II) and platinum(II) complexes of a new imineoxime ligand: Structural, spectroscopic and DFT/time-dependent (TD) DFT studies, *Journal of Organometallic Chemistry*, 752, 83–90.

Yılmaz, V.T., Gocmen, E., Icel, C., Cengiz, M., Susluer, S.Y., Büyükgüngör, O. 2014. Synthesis, structures, DNA binding, antibacterial and anticancer properties of new di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes with tertiary monophosphanes, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 131, 31–42.

Kaya, Y., Icel, C., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2014. A combined experimental and theoretical investigation of a new imineoxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes: Synthesis, structural characterization and spectroscopic properties, *Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 133, 93–101.

Icel, C., Yılmaz, V.T., Kaya, Y., Samli, H., Harrison, W.T.A., Büyükgüngör, O. 2015. New palladium(II) and platinum(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with 2-phenylpyridine, 2,2'-bipyridine and 2,2'-dipyridylamine: synthesis, structures, DNA binding, molecular docking, cellular uptake, antioxidant activity and cytotoxicity, *Dalton Transactions*, 44, 6880–6895.

Oral, A.Y., Cevatemre, B., Sarimahmut, M., Icel, C., Yılmaz, V.T., Ulukaya, E. 2015. Anti-growth effect of a novel *trans*-dichloridobis[2-(2-hydroxyethyl)pyridine]platinum (II) complex via induction of apoptosis on breast cancer cell lines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 4303–4310.

Kaya, Y., Icel, C., Yılmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2015. Structural, spectroscopic and quantum chemical studies of acetyl hydrazone oxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes, *Journal of Molecular Structure*, 1095, 51–60.

Icel, C., Yilmaz, V.T., Kaya, Y., Durmus, S., Sarimahmut, M., Büyükgüngör, O. Ulukaya, E. 2015. Cationic Pd(II)/Pt(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with bis(2-pyridylmethyl)amine and terpyridine: Synthesis, structures, DNA/BSA interactions, intracellular distribution, cytotoxic activity and induction of apoptosis, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 152, 38–52.

Yilmaz, V.T., Icel, C., Suyunova, F., Aygün, M., Aztopal, N., Ulukaya, E. 2016. Ni(II)/Cu(II)/Zn(II) 5,5-diethylbarbiturate complexes with 1,10-phenanthroline and 2,2'-dipyridylamine: Synthesis, structures, DNA/BSA binding, nuclease activity, molecular docking, cellular uptake, cytotoxicity and the mode of cell death, *Dalton Transactions*, 45, 10466–10479.

Icel, C., Yilmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2016. Synthesis, characterization and structures of Na⁺ and solvent-mediated Pd(II) complexes with [Pd(barb)₄]²⁻ units (barb = 5,5-diethylbarbiturate), *Journal of Coordination Chemistry*, 69, 2272–2280.