



**FENİL/HEKZİL GRUPLARI İÇEREN MONOFOSFİN  
LİGANTLI PALLADYUM(II) VE PLATİN(II)  
SAKKARİNAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
YAPILARI, DNA/HSA BAĞLANMA AFFİNİTELERİ VE  
ANTİKANSER AKTİVİTELERİ**

**Ömer Recep TURGUT**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FENİL/HEKZİL GRUPLARI İÇEREN MONOFOSFİN LİGANTLI PALLADYUM(II)  
VE PLATİN(II) SAKKARİNAT KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARI,  
DNA/HSA BAĞLANMA AFFİNİTELERİ VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİ**

**Ömer Recep TURGUT**

Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ  
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS  
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2019

**Her Hakkı Saklıdır**

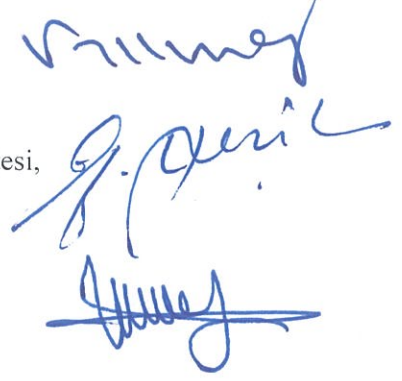
## TEZ ONAYI

Ömer Recep TURGUT tarafından hazırlanan “Fenil/Hekzil Grupları İçeren Monofosfin Ligantlı Palladyum(II) ve Platin(II) Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi, Yapıları, DNA/HSA Bağlanma Affiniteleri ve Antikanser Aktiviteleri” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman :** Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ

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

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



Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN  
Enstitü Müdürü  
25/08/2019

**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.**

**25/06/2019**

**Ömer Recep TURGUT**

## ÖZET

Yüksek Lisans

Fenil/Hekzil Grupları İçeren Monofosfin Ligantlı Palladyum(II) ve Platin(II) Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi, Yapıları, DNA/HSA Bağlanma Affiniteleri ve Antikanser Aktiviteleri

**Ömer Recep TURGUT**

Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

**Danışman:** Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ

Bu çalışmada, fenil/hekzil grupları içeren monofosfin ligantlı (PPh<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>Cy, PPhCy<sub>2</sub> ve PCy<sub>3</sub>) on beş yeni palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac kompleksleri sentezlendi. Komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR, ESI-MS, NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ve <sup>31</sup>P) ve tek kristal X-ışını kırınımı teknikleriyle aydınlatıldı. Mononükleer yapıda komplekslerden yalnızca *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>], *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin uygun tek kristalleri elde edilemedi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle desteklendi. Bütün komplekslerin antikanser aktivitesi ilk olarak, SRB tekniğiyle analiz edildi. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin sitotoksik oldukları anlaşıldı. Potansiyel komplekslerin antikanser aktivitesi, ATP testi yardımıyla yapıldı. Bu kompleksler arasında bütün hücre soyları üzerinde en etkili ajan *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksidir. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi MCF-7 ve HCT116 kanser hücrelerinde cisplatinden daha iyi antikanser etki gösterirken, *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi test edilen hücre dizilerinde MCF-7 hücrelerine karşı daha aktif davranarak orta seviyede sitotoksik aktivite gösterdi. Sitotoksik komplekslerin DNA/HSA bağlanma çalışmaları gerçekleştirildi. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksleri kayda değer seviyede DNA'ya bağlanma affinitesi gösterdi ve DNA'nın büyük oluğunda konumlandığı anlaşıldı. Bu kompleksler herhangi bir yükseltgen olmadığı durumda bile plazmit DNA'yı doğrusal ve açılmış dairesel forma dönüştürdüğü jel üzerinde görüntüledi. Kompleksler HSA'ya orta seviyede bağlanma affinitesine sahiptir ve bu durum ilaç taşınımı-salınımı adına ciddi avantajlar oluşturabilir. *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin DNA/HSA'ya bağlanma etkileşimleri ve şekilleri, moleküler doking yöntemiyle doğrulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Palladyum(II), platin(II), sakkarin, fosfin, DNA/protein bağlanma, antikanser aktivite

**2019, xi + 134 sayfa.**

## ABSTRACT

MSc Thesis

Synthesis, Structures, DNA/HSA Binding Affinity and Anticancer Activity of Palladium(II) and Platinum(II) Saccharinate Complexes with Monophosphine Ligands Containing Phenyl/Hexyl Groups

**Ömer Recep TURGUT**

Bursa Uludağ University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

**Supervisor:** Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ

In this study, fifteen new palladium(II)/platinum(II) chloro and sac complexes with monophosphine ligands containing phenyl/hexyl groups (PPh<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>Cy, PPhCy<sub>2</sub> and PCy<sub>3</sub>) were synthesized. The structures of the complexes were elucidated by elemental analysis, IR, ESI-MS, NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P) and single crystal X-ray diffraction techniques. Suitable single crystals of *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>], *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] and *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] complexes were not obtained and their structures were identified by spectroscopic methods. The anticancer activity of all complexes was first analyzed by SRB technique. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] and *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] complexes, which are found to be cytotoxic. The anticancer activity of the potent complexes was further studied by ATP assay. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] is the best effective than platin(II) complexes for all cancer cells. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] complex showed better anticancer activity on MCF-7 and HCT116 cells than cisplatin, whereas the *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] complex was tested in MCF-7 cell lines and showed moderate cytotoxic activity. DNA/HSA binding studies of the cytotoxic complexes were performed. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] and *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] showed a good binding affinity to DNA and were found to be located in the major groove of DNA. These complexes transformed the plasmid DNA into a linear and opened circular forms, even in the absence of any oxidant. Complexes have moderate binding affinity towards HSA, and this may cause serious advantages for drug transport-release. The locations and binding interactions of the *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] complex with DNA/HSA were confirmed by molecular docking.

**Key words:** Palladium(II), platinum(II), saccharin, phosphine, DNA/protein binding, anticancer activity

**2019, xi + 134 pages.**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca bilgi birikimini benden esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Veysel Turan YILMAZ ve deneysel çalışmalarında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ceyda İÇSEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının belirli bölümlerini oluşturan; tek kristal X-ışını kırınımı, antikanser aktivite ve metal tayini çalışmaları için sırasıyla Doç. Dr. Muhittin AYGÜN, Prof. Dr. Engin ULUKAYA ve Prof. Dr. Haluk TÜRKDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, 215Z230 nolu proje kapsamında burs desteğinden ötürü TÜBİTAK'a ve her daim yanımda olan başta canım annem ve kardeşim olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ömer Recep TURGUT  
25/06/2019

## İÇİNDEKİLER

|   | Sayfa |
|---|-------|
| ÖZET .....  | i     |
| ABSTRACT .....  | ii    |
| TEŞEKKÜR .....  | iii   |
| İÇİNDEKİLER .....   | iv    |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....   | vi    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....   | viii  |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....   | xi    |
| 1. GİRİŞ .....  | 1     |
| 2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI .....  | 2     |
| 2.1. Palladyum ve Platinin Genel Özellikleri .....  | 2     |
| 2.2. Sakkarin .....   | 4     |
| 2.2.1. Ligant Olarak Sakkarinat .....   | 5     |
| 2.2.2. Metal-Sakkarinat Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri .....                             | 7     |
| 2.2.3. Pd(II)/Pt(II) Sakkarinat Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri .....                     | 10    |
| 2.3. Fosfin Ligantlarının Genel Özellikleri .....   | 13    |
| 2.3.1. Monofosfin Ligantlı Palladyum(II)/Platin(II) Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri ..... | 15    |
| 2.4. Monofosfin Ligantlı Pd(II)/ Pt(II) Sakkarinat Kompleksleri .....                             | 17    |
| 2.5. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşimi .....   | 18    |
| 2.5.1. Metal Komplekslerinde Kovalent Bağlanma .....  | 20    |
| 2.5.2. Metal Komplekslerinde Kovalent Olmayan Bağlanma .....                                      | 22    |
| 2.6. Metal Komplekslerinin HSA ile Etkileşimi .....   | 26    |
| 2.6. Tez Çalışmasının Amacı .....   | 29    |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM .....   | 30    |
| 3.1. Materyaller .....  | 30    |
| 3.2. Yöntemler .....  | 30    |
| 3.3. Komplekslerin Sentezi .....  | 32    |
| 3.4. DNA ve HSA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması .....  | 36    |
| 3.5. DNA Bağlanma Çalışmaları .....   | 37    |
| 3.6. HSA Bağlanma Çalışmaları .....   | 38    |
| 3.7. Jel Elektroforez Ölçümleri .....   | 38    |
| 4. BULGULAR ve TARTIŞMA .....   | 40    |
| 4.1. Sentez Çalışmaları .....   | 40    |
| 4.2. Spektroskopik Karakterizasyon .....  | 42    |
| 4.2.1. FTIR Çalışmaları .....   | 42    |
| 4.2.2. NMR Çalışmaları .....  | 49    |
| 4.2.3. ESI-MS Çalışmaları .....   | 70    |
| 4.2.4. X-ışını Kırınımı Çalışmaları .....   | 77    |
| 4.3. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları .....  | 91    |
| 4.4. Lipofilisite ve Hücrel Alım Çalışmaları .....  | 92    |
| 4.5. DNA Bağlanma Çalışmaları .....   | 93    |
| 4.5.1. UV-Vis Absorpsiyon Çalışmaları .....   | 93    |
| 4.5.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları .....  | 96    |
| 4.5.3. Viskozite Çalışmaları .....  | 100   |
| 4.5.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları .....  | 101   |
| 4.5.5. Jel Elektroforez Çalışmaları .....   | 102   |



|   |     |
|---|-----|
| 4.6. HSA (Protein) Bağlanma alışmaları ..... | 105 |
| 4.6.1. UV-Vis Absorpsiyon alışmaları .....   | 105 |
| 4.6.2. Floresans Söndürme alışmaları .....   | 107 |
| 4.6.3. Senkronize Floresans alışmaları ..... | 109 |
| 4.6.4. Üç Boyutlu Floresans alışmaları ..... | 111 |
| 4.7. Moleküler Doking alışmaları .....       | 113 |
| 4.7.1. DNA Doking alışması .....             | 113 |
| 4.7.2. HSA Doking alışması .....             | 115 |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....                 | 116 |
| KAYNAKLAR .....                               | 119 |
| ÖZGEçMİş .....                                | 134 |



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| <b>Simge</b> | <b>Açıklama</b>         |
|--------------|-------------------------|
| A            | Absorbans               |
| Å            | Angstrom                |
| $\lambda$    | Dalga Boyu              |
| $\nu$        | Dalga Sayısı            |
| $T_m$        | DNA'nın Erime Sıcaklığı |
| d            | Dublet                  |
| J            | Eşleşme sabiti          |
| F            | Floresans Şiddeti       |
| g            | Gram                    |
| I            | Işık Şiddeti            |
| $\delta$     | Kimyasal Kayma          |
| q            | Kuartet                 |
| M            | Molarite                |
| $\Lambda_0$  | Molar İletkenlik        |
| $\epsilon$   | Molar Sönüm Katsayısı   |
| m            | Multiplet               |
| Pd           | Palladyum               |
| Pt           | Platin                  |
| °C           | Santigrad Derece        |
| s            | Singlet                 |
| t            | Triplet                 |
| $\eta$       | Viskozite               |
| % T          | Yüzde Geçirgenlik       |

| <b>Kısaltmalar</b> | <b>Açıklama</b>                           |
|--------------------|---|
| A                  | Adenin                                    |
| $K_b$              | Bağlanma Sabiti                           |
| BS-DNA             | Balık Spermi DNA                          |
| Cisplatin          | <i>Cis</i> -diamindikloroplatin(II)       |
| Da                 | Dalton                                    |
| DNA                | Deoksiribonükleik asit                    |
| EB                 | Etidyum bromür                            |
| E.N.               | Erime Noktası                             |
| $K_{app}$          | Görünür DNA Bağlanma Sabiti               |
| $K_{obs}$          | Gözlenen Bağlanma Sabiti                  |
| G                  | Guanin                                    |
| HSA                | İnsan Serum Proteini                      |
| $r$                | [Kompleks]/[DNA]                          |
| IR                 | Kızılötesi                                |
| ppm                | Milyonda Bir                              |
| M                  | Molarite                                  |
| MK                 | Molekül Kütlesi                           |
| mL                 | Mililitre                                 |
| NMR                | Nükleer Manyetik Rezonans                 |
| RNA                | Ribonükleik Asit                          |
| C                  | Sitozin                                   |
| $K_{sv}$           | Stern-Volmer sabiti                       |
| T                  | Timin                                     |
| TBE                | Tris-Borat-EDTA Tamponu                   |
| Tris-HCl           | Tris(hidroksimetil)aminometan Hidroklorür |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  | Sayfa |
|--|-------|
| Şekil 2.1. Elementel halde palladyum ve platin metalleri .....   | 2     |
| Şekil 2.2. Endüstriyel alanda kullanılan sacH tableti .....  | 4     |
| Şekil 2.3. Sakkarin ve sodyum sakkarinatın molekül yapıları .....  | 4     |
| Şekil 2.4. Sakkarinin imin protonunu kaybetmesiyle oluşan sac'ın molekül yapısı .....  | 5     |
| Şekil 2.5. Sac'ın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri .....   | 7     |
| Şekil 2.6. <i>trans</i> -[Ru(sac) <sub>2</sub> (dpq) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....                            | 8     |
| Şekil 2.7. [Cu(sac)(S2AP)] <sub>2</sub> kompleksinin molekül yapısı .....  | 8     |
| Şekil 2.8. [Ag <sub>2</sub> ( $\mu$ -sac) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> kompleksinin molekül yapısı .....                          | 9     |
| Şekil 2.9. [(PTA)Au(sac)] kompleksinin molekül yapısı .....  | 10    |
| Şekil 2.10. [M(sac) <sub>2</sub> (pybim)] (M = palladyum(II) ve platin(II)) genel yapısındaki komplekslerin molekül yapısı ..... | 10    |
| Şekil 2.11. [{Pd( $\mu$ -sac)(Phpy)} <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....  | 11    |
| Şekil 2.12. [Pd(sac)(terpy)](sac)·4H <sub>2</sub> O kompleksinin molekül yapısı .....  | 11    |
| Şekil 2.13. <i>cis</i> -[Pd(bpy)(sac) <sub>2</sub> ]·DMSO kompleksinin molekül yapısı .....                                      | 12    |
| Şekil 2.14. <i>cis</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....                | 12    |
| Şekil 2.15. Bazı fosfin ligantlarının sınıflandırılması .....  | 13    |
| Şekil 2.16. Metil ve fenil grubu içeren bazı monofosfin ligantlarının yapısı .....   | 13    |
| Şekil 2.17. Metal-fosfin komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması .....  | 14    |
| Şekil 2.18. <i>trans</i> -[PdCl <sub>2</sub> (PPhC <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....               | 15    |
| Şekil 2.19. [Pd(L)(PPh <sub>3</sub> )] ve [PdCl(HQtscEt)(PPh <sub>3</sub> )] komplekslerinin molekül yapısı .                    | 16    |
| Şekil 2.20. <i>cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> (PTA)(PPh <sub>3</sub> )] kompleksinin molekül yapısı .....                           | 17    |
| Şekil 2.21. <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....                           | 18    |
| Şekil 2.22. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin molekül yapısı .....             | 18    |
| Şekil 2.23. Kemoterapide kullanılan bazı kompleksler .....   | 20    |
| Şekil 2.24. Cisplatinin hücre içine alımı, hidrolizi ve etki mekanizması .....   | 21    |
| Şekil 2.25. Cisplatinin DNA ile oluşturduğu bazı bağlanma modları .....  | 21    |
| Şekil 2.26. Cisplatin ve Okzaliplatinin 1,2-iplik içi çapraz bağlanma ürünü .....  | 22    |
| Şekil 2.27. Katyonik kompleks ile DNA'nın fosfat grubu arasındaki elektrostatik etkileşim .....                                  | 23    |
| Şekil 2.28. EB'nin molekül yapısı ve DNA baz çiftleri arasına interkalasyonu .....   | 24    |
| Şekil 2.29. [Pt(phen)(en)] <sup>2+</sup> kompleksinin DNA baz çiftleri arasına interkale olması .                                | 24    |
| Şekil 2.30. DNA baz çiftleri arasındaki hidrojen bağı ve meydana gelen küçük-büyük oluk .....                                    | 25    |
| Şekil 2.31. TriplatinNC (25) kompleksinin DNA'nın küçük oluşuna bağlanması .....   | 26    |
| Şekil 2.32. HSA'nın içerdiği aminoasit sayısı, yapısı ve başlıca bağlanma bölgeleri ....   | 27    |
| Şekil 2.33. [PtMe(ppy)(PMePh <sub>2</sub> )] kompleksinin yapısı ve moleküler doking ile HSA'ya bağlanma bölgesi .....           | 28    |
| Şekil 4.1. Monofosfin ligantlı palladyum(II) ve platin(II)-sac komplekslerinin sentez şeması .....                               | 39    |
| Şekil 4.2. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....                            | 44    |
| Şekil 4.3. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] kompleksinin IR spektrumu .....            | 44    |
| Şekil 4.4. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....                | 44    |
| Şekil 4.5. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....                          | 45    |
| Şekil 4.6. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....              | 45    |
| Şekil 4.7. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] kompleksinin IR spektrumu .....          | 45    |
| Şekil 4.8. <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....                            | 46    |

|   |    |
|---|----|
| Şekil 4.9. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....   | 46 |
| Şekil 4.10. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....  | 46 |
| Şekil 4.11. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....  | 47 |
| Şekil 4.12. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....   | 47 |
| Şekil 4.13. [PdCl(sac)(PCy <sub>3</sub> )(dmsO)] kompleksinin IR spektrumu .....  | 47 |
| Şekil 4.14. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....  | 48 |
| Şekil 4.15. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....  | 48 |
| Şekil 4.16. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin IR spektrumu .....   | 48 |
| Şekil 4.17. Monofosfin ve sac ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması .....  | 49 |
| Şekil 4.18. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                   | 55 |
| Şekil 4.19. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....   | 56 |
| Şekil 4.20. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....       | 57 |
| Şekil 4.21. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                 | 58 |
| Şekil 4.22. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....     | 59 |
| Şekil 4.23. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları ..... | 60 |
| Şekil 4.24. <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                   | 61 |
| Şekil 4.25. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....     | 62 |
| Şekil 4.26. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....     | 63 |
| Şekil 4.27. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                 | 64 |
| Şekil 4.28. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                | 65 |
| Şekil 4.29. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....   | 66 |
| Şekil 4.30. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....       | 67 |
| Şekil 4.31. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                   | 68 |
| Şekil 4.32. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C ve <sup>31</sup> P NMR spektrumları .....                  | 69 |
| Şekil 4.33. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 70 |
| Şekil 4.34. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 73 |
| Şekil 4.35. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 73 |
| Şekil 4.36. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 73 |
| Şekil 4.37. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 74 |
| Şekil 4.38. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 74 |
| Şekil 4.39. <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 74 |
| Şekil 4.40. <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 75 |

|   |     |
|---|-----|
| Şekil 4.41. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 75  |
| Şekil 4.42. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 75  |
| Şekil 4.43. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....   | 76  |
| Şekil 4.44. [PdCl(sac)(PCy <sub>3</sub> )(dmsO)] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 76  |
| Şekil 4.45. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 76  |
| Şekil 4.46. <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....  | 77  |
| Şekil 4.47. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin ESI-MS spektrumu .....   | 77  |
| Şekil 4.48. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] komplekslerinin molekül yapıları .....   | 78  |
| Şekil 4.49. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin molekül yapıları .....   | 80  |
| Şekil 4.50. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] komplekslerinin molekül yapıları .....                         | 84  |
| Şekil 4.51. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerinin molekül yapıları .....   | 86  |
| Şekil 4.52. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )] ve <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerinin molekül yapıları .....   | 88  |
| Şekil 4.53. Sabit derişimde DNA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları .....   | 95  |
| Şekil 4.54. Sabit derişimde EB (5 µM), EB-DNA (50 µM DNA) ve artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle hazırlanan karışımların Tris-HCl içerisindeki floresans spektrumları .....   | 98  |
| Şekil 4.55. Sabit derişimde DNA (25 µM DNA) ve artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle hazırlanan karışımların Tris-HCl içerisindeki bağıl viskozitesi .....  | 101 |
| Şekil 4.56. Sabit derişimde BS-DNA'sının (100 µM DNA) komplekslerin varlığında ve yokluğunda Tris-HCl içerisindeki ısıl denatürasyon eğrileri .....   | 102 |
| Şekil 4.57. Sitotoksik komplekslerin Pbr322 plazmit DNA'da meydana getirdiği kırılmalar ve komplekslerin (100 µM) varlığında plazmit DNA'nın kesilmesinde DAPI ve MG oluk bağlayıcılarının (100 µM) etkilerinin jel görüntüsü ..... | 104 |
| Şekil 4.58. <i>Bam</i> HI ve <i>Hind</i> III enzimleri ile parçalanmış DNA'nın kesilmesinde komplekslerin etkilerinin jel görüntüsü .....   | 105 |
| Şekil 4.59. Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları .....   | 106 |
| Şekil 4.60. Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki floresans spektrumları .....  | 108 |
| Şekil 4.61. Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Δλ = 15 nm'de senkronize floresans spektrumları .....   | 110 |
| Şekil 4.62. Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Δλ = 60 nm'de senkronize floresans spektrumları .....   | 111 |
| Şekil 4.63. Sabit derişimde HSA (5 µM) ve kompleks (10 µM) içeren karışımların üç boyutlu floresans spektrumları .....  | 112 |
| Şekil 4.64. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin DNA doking modelleri .....   | 114 |
| Şekil 4.65. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksinin HSA doking modeli .....  | 115 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|  | Sayfa |
|--|-------|
| Çizelge 2.1. Palladyum ve platinin bazı özellikleri .....  | 3     |
| Çizelge 3.1. Sentezlerde kullanılan monofosfin ligantları .....  | 32    |
| Çizelge 4.1. Monofosfin ligantları içeren palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerinin verimi, elementel analiz ve erime noktası .....  | 41    |
| Çizelge 4.2. Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerine ait karakteristik soğurma bantları .....   | 43    |
| Çizelge 4.3. Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerinin <sup>1</sup> H NMR, <sup>13</sup> C NMR ve <sup>31</sup> P{H} NMR spektral verileri .....   | 52    |
| Çizelge 4.4. Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri ( <i>m/z</i> ) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları .....  | 71    |
| Çizelge 4.5. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] komplekslerinin kristalografik verileri .....  | 78    |
| Çizelge 4.6. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....                  | 79    |
| Çizelge 4.7. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] komplekslerinin kristalografik verileri .....  | 81    |
| Çizelge 4.8. <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....                                | 82    |
| Çizelge 4.9. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] komplekslerinin kristalografik verileri .....                                      | 83    |
| Çizelge 4.10. <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları ..... | 85    |
| Çizelge 4.11. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerinin kristalografik verileri .....   | 86    |
| Çizelge 4.12. <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ve <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....                             | 87    |
| Çizelge 4.13. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )] ve <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerinin kristalografik verileri .....   | 89    |
| Çizelge 4.14. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )] ve <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları .....   | 90    |
| Çizelge 4.15. Sitotoksik komplekslere ait IC <sub>50</sub> değerleri .....   | 91    |
| Çizelge 4.16. Sitotoksik komplekslerin lipofilisite ve MCF-7 hücrelerinde cisplatin karşılaştırmalı hücresel alım değerleri (ng Pt/10 <sup>6</sup> hücre) .....  | 93    |
| Çizelge 4.17. Komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitleri ( <i>K<sub>b</sub></i> ) ve spektrumlarda meydana gelen yüzde hiperkromiklik .....   | 96    |
| Çizelge 4.18. DNA ile etkileştirilen komplekslerin bağlanma sabitleri .....  | 98    |
| Çizelge 4.19. DNA ile etkileştirilen komplekslerin sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri .....  | 99    |
| Çizelge 4.20. Komplekslerin HSA'ya bağlanma sabitleri ( <i>K<sub>b</sub></i> ) .....   | 107   |
| Çizelge 4.21. HSA ile etkileştirilen komplekslerin bağlanma sabitleri .....  | 107   |
| Çizelge 4.22. DNA ile etkileştirilen komplekslerin sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri .....  | 109   |

## 1. GİRİŞ

Cisplatin, karboplatin ve oksaliplatin gibi ajanların klinik tedavide kullanılmasıyla birlikte platin bazlı antikanser ilaçların sınırlamalarının üstesinden gelmek ve seçiciliği arttırmak amacıyla yeni kemoterapötik metal kompleksleri keşfetmeye yönelik araştırmalar büyük ilgi görmektedir (Zhang ve Lippard 2003, Medici ve ark. 2015, Fanelli ve ark. 2016, Johnstone ve ark. 2016, Bai ve ark. 2017). Bu platin bazlı ajanların DNA'yı hedefledikleri bilinmektedir. Sulu çözeltide katyonik türler verip hidrolize uğrayarak DNA'ya iplik içi çapraz bağlarla kovalent olarak bağlanmaktadır. DNA ile bu bileşikler arasındaki kararlı komplekslerin oluşumu, DNA'nın kopyalanması ve yenilenmesini inhibe etmektedir. Sonuç olarak kanser hücrelerinin ölümünü tetiklemektedir. Bununla birlikte, DNA ile kovalent olmayan etkileşimlere giren metal komplekslerinin de antikanser ilaç olma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Liu ve Sadler 2011, Pages ve ark. 2015). Kanser tedavisinde önerilen platin komplekslerinin kullanımı, ciddi yan etkileriyle sınırlanmaktadır (Oun ve ark. 2018).

Son yıllarda sentezlenen palladyum(II)/platin(II) sac komplekslerinin cisplatine oranla ümit vaat eden seviyede antikanser aktivite gösteren ajanların varlığı bilinmektedir (Cavicchioli ve ark. 2007, Guney ve ark. 2011a-b, Ari ve ark. 2013). Potansiyel komplekslerin fareler üzerinde *in vivo* çalışmaları, çift sarmallı DNA'nın hasara uğrayarak çeşitli kanser hücrelerinin apoptosise uğradığını ortaya koymuştur (Ulukaya ve ark. 2011a-b, Coskun ve ark. 2013, Kacar ve ark. 2014). Tümör taşıyan fareler özellikle [Pd(sac)(terpy)](sac) kompleksiyle tedavi edildiğinde, cisplatinden daha iyi seviyede tümör hacminde azalış gözlemlenmiştir (Cetin ve ark. 2017). Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) sac kompleksleri üzerine sadece iki çalışma rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Henderson ve ark. 1999) ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Sanchez ve ark. 2011) komplekslerinin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Antikanser aktiviteleri üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu bulgular, hem monofosfin hem de sac içeren palladyum(II)/platin(II) komplekslerinin sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin araştırılması hususunda itici güç olmuştur.



## 2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Palladyum ve Platinin Genel Özellikleri

Palladyum, 1803'te William Hyde Wollaston tarafından bulunmuştur. Kıymetli metallere sayılan palladyum, beyaz altının elde edilmesinde kullanılır. Metalik halde gümüşümsü bir renkte olup +2 yüklü tuzlarında kahverengimsidir (Şekil 2.1a). Nem kapıcı özelliğiyle bilinen palladyum(II) tuzları, ortamda karbon monoksit varlığıyla kolloidal formda palladyum metaline indirgenebilir. Bu sebeple palladyum(II) tuzları üzerinde belirtilen saklama koşullarına uygun olarak muhafaza edilmelidir.

Platin ise ilk olarak Antonio de Ulloa ve Don Jorge Juan Santacilia adlı iki astronom tarafından keşfedilmiştir. Her ikisi de İspanya Kralı 5. Felipe tarafından 1735-1745 yılları arasında Peru'daki bir keşif gezisi için görevlendirilmiş ve gerçekleştirdikleri bu gezi ile en değerli metallere sayılan platini bulmuşlardır. New Granada'da (Kolombiya) altınla birlikte bulunan platini gümüşün küçüğü anlamına gelen 'platina' olarak tanımlamışlardır. Platin saf haldeyken gümüşümsü renkte olup kimyasallara karşı direnç gösteren, havada hiçbir sıcaklıkta korozyona uğramayan ve kararlı elektriksel özelliklere sahip bir metaldir (Şekil 2.1b).



**Şekil 2.1.** Elementel halde palladyum (a) ve platin (b) metalleri

Çizelge 2.1'de bazı özellikleri sıralanan palladyum ve platin, periyodik cetvelde 10. grupta yer alan d-blok elementleridir. Geniş uygulama alanına sahip olan palladyum ve platin metalleri özellikle endüstriyel ürünlerin işlenmesinde katalizör olarak kullanılır. Özellikle palladyum(II) ve platin(II) bileşikleri hidrojenasyon, dehidrojenasyon, karbonlama ve oligomerizasyon gibi reaksiyonlarda aktif katalizör olarak kullanılmaktadır.

**Çizelge 2.1.** Palladyum ve platinin bazı özellikleri

|                               | Palladyum             | Platin  |
|-------------------------------|-----------------------|---|
| Atom numarası                 | 46                    | 78  |
| Atom simgesi                  | Pd                    | Pt  |
| Atom ağırlığı                 | 106,42                | 195,084   |
| Elektron dizilimi             | [Kr] 4d <sup>10</sup> | [Xe] 4f <sup>14</sup> 5d <sup>9</sup> 6s <sup>1</sup> |
| Yükseltgenme basamakları      | 0, +1, +2, +4         | 0, +2, +3, +4, +6                                     |
| Kaynama Noktası (°C)          | 2963                  | 3825  |
| Erime Noktası (°C)            | 1554,9                | 1768,3  |
| Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> ) | 12,02                 | 21,45   |

Koordinasyon kimyası için değerli metal iyonları olan palladyum(II) ve platin(II), düzlemsel yapıdaki kompleksleriyle oldukça ilgi çekicidir. Bu metal iyonlarının kompleksleri diyamanyetik özellikte olup kare düzlem geometriye sahiptir. Her iki metal iyonunda yumuşak Lewis asididir ve yumuşak Lewis bazlarıyla kararlı kompleksler verir. Bu metal iyonları kükürt, azot (*N*-heterosiklik) ve fosfor gibi verici uca sahip ligantlara (sakkarinat (sac) ve trifenilfosfin (PPh<sub>3</sub>) gibi) oldukça kolay koordine olmaktadır (Pearson 1969, Rosman 2005). Ayrıca platin(II) ligant yer değiştirmesine inert iken palladyum(II) oldukça labildir. Benzer ligantlarla vermiş oldukları komplekslerde palladyum(II) iyonunun ligant değişim hızı platin(II)'ye göre 10<sup>3</sup> kat daha büyüktür (Petit ve Bezer 1985). Palladyum(II) ve platin(II) kompleksleri birçok uygulama alanına sahiptir. Bu alanlar tıp, kimya ve diğer endüstriyel faaliyetlerdir. Özellikle cisplatinin keşfi ile platin(II) (karboplatin, okzaliplatin ve nedaplatin gibi) ve palladyum(II) kompleksleri üzerine birçok tıbbi araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalara konu olan platin(II) kompleksleri halen klinik tedavide kullanılmaktadır (Rosenberg ve ark. 1969, Calvert ve ark. 1982, Alan ve Smthy 1986, Akaza ve ark. 1992).

Tıbbi kimya alanında, palladyum(II) kompleksleri üzerine yapılan çalışmalar 2000 yılından sonra hız kazanmıştır. Buna palladyum(II) çevresine koordine olan ligantların genellikle *trans* pozisyonda bulunması sebep olarak gösterilebilir. Antikanser aktivite çalışmaları gerçekleştirilen transplatinin cisplatinine oranla çok düşük sitotoksositeye sahip olması araştırmacılar için düşündürücü durumlardır. Fakat son yıllarda çok sayıda karışık ligantlı palladyum(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yüksek seviyedeki sitotoksosite değerleriyle literatürdeki yerini almıştır (Caires 2007, Garoufis ve ark. 2005, Garoufis ve ark. 2009).

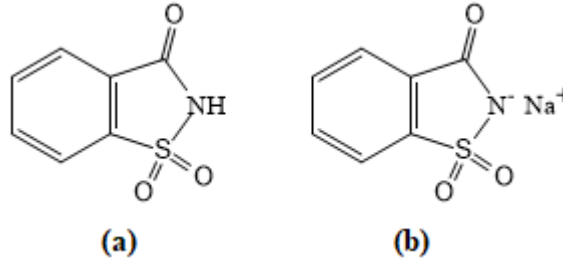
## 2.2. Sakkarin

Sakkarin (*o*-sulfobenzimid; 1,2-benzotiyazol-3(2H)-on-1,1-dioksit; sacH), Remsen ve Fahlberg tarafından 1879 yılında toluen ve türevleri üzerine çalışırken şans eseri sentezlenmiştir (Remsen ve Fahlberg 1879). Senteziyle birlikte yaygın olarak kullanılan sacH, karbohidrat yapısında olmayan bilinen ilk yapay tatlandırıcıdır (Schulze ve Illgen 1997). 18. yy'da şeker kıtlığı ile endüstriyel alanda kullanımını artmıştır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Endüstriyel alanda kullanılan sacH tableti

SacH, sudaki çözünürlüğünün çok düşük olması sebebiyle sodyum ve kalsiyum tuzu şeklinde bulunur (Baran ve Yılmaz 2006) (Şekil 2.3).



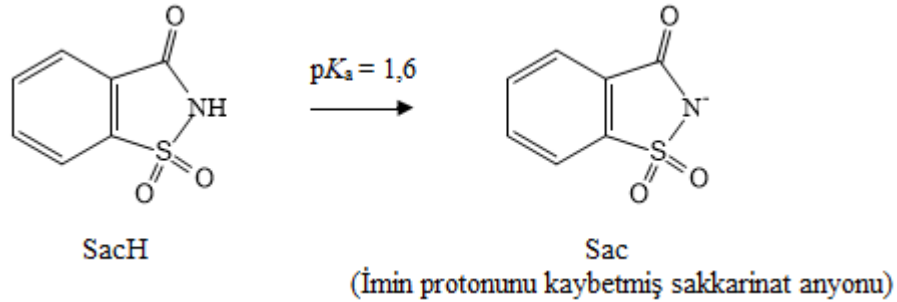
Şekil 2.3. Sakkarin (a) ve sodyum sakkarinatın (b) molekül yapıları

SacH kalorisiz olması sebebiyle şeker hastaları ve kilo problemi olan insanlar tarafından tercih edilir. Kullanımın artmasıyla birlikte sağlık üzerine olan etkileri için ciddi araştırmalar yapılmıştır. İlk olarak, 1960-1970'lerde fare deneyleri yapılmış ve günlük kullanım dozundan aşırısı farelere uygulanmıştır. Araştırmalar sonucunda farelerde mesane kanserine sebebiyet verebileceği öne sürülmüştür. Bu gelişme üzerine US Uluslararası Toksikoloji Programı tarafından kanserojen maddeler arasında gösterilmiştir. Bunun üzerine kullanımı kısıtlanmış hatta bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Sonraki yıllarda fare deneylerine, günlük kullanım dozlarında uygulanarak devam edilmiş

ve 2500 fareye sakkarin derişimi % 4'ü aşmayacak şekilde uygulandığında herhangi bir sağlık riskinin olmadığı belirlenmiştir. Bu durumu destekleyecek nitelikte, temel besin kaynaklarında bulunan askorbik asitin (Vitamin C) yüksek derişimde farelere uygulanması sonucu aynı şekilde mesane kanserine sebebiyet verdiği ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte sakkarinin Kanada'da besin katkı maddesi olarak kullanılması serbest hale gelmiştir. Sonrasında maymunlar üzerinde 24 yıllık uzun zamanlı bir çalışma ile sodyum sakkarinatın kanser riski oluşturmamakla birlikte herhangi bir hücresel faaliyete olumsuz etki göstermediği rapor edilmiştir. Ayrıca insan deneyleri de yapılmış olup kanserojen etkiye rastlanmamıştır (Price ve ark. 1970, Jensen ve Kamby 1982, Cohen 1995, Takayama ve ark. 1998). Sonuçlar, sakkarinin herhangi bir yan etkisinin bulunmadığını ve vücuttan metabolize olmadan geçtiğini ortaya koyunca sacH, 2000 yılından itibaren FDA tarafından zararlı kimyasallar listesinden çıkarılmıştır. Son olarak, US Uluslararası Toksikoloji Programı tarafından yasaklı maddeler içerisinde çıkarılarak kullanımı serbest hale gelmiştir (Baran ve Yılmaz 2006).

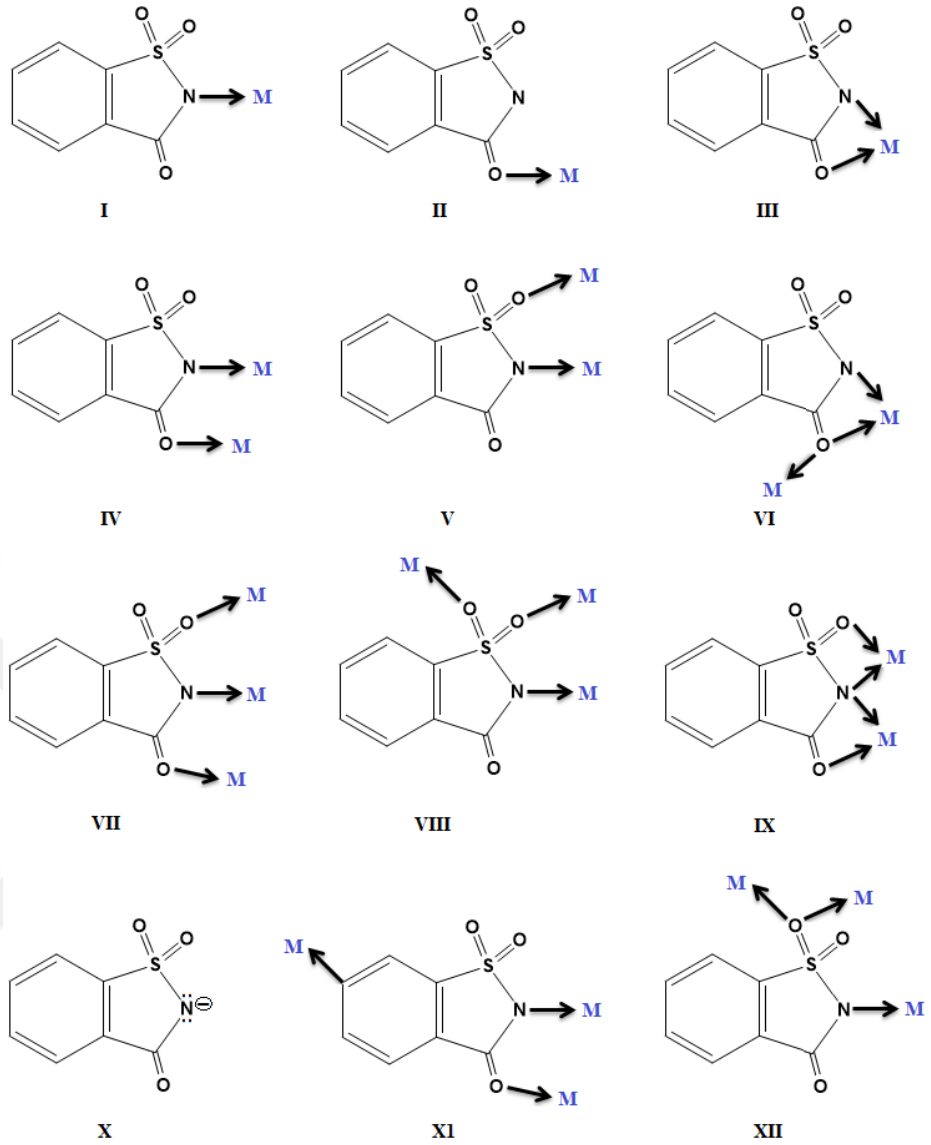
### 2.2.1. Ligant Olarak Sakkarinat

Sakkarinin  $pK_a$  değeri 1,6' dır ve sulu çözeltide kolaylıkla asidik olan imin protonunu kaybederek sakkarinat (sac) anyonuna dönüşür (Şekil 2.4). Sac, negatif yüklü azot atomunun yanında bir karbonil ve iki sülfonil oksijenleriyle metal çevresine kolayca koordine olabilecek dört farklı bölgeye sahiptir. Sac koordinasyon kimyası üzerine çalışan araştırmacılar için sahip olduğu bu koordinasyon bölgeleriyle çok ilginç ve ilgi çekici bir ligandır. Bu verici gruplarıyla tek dişli veya çok dişli ligant olarak metale koordine olabilen sac, ayrıca farklı polimerik yapıda türlerde meydana getirebilmektedir. Katyonik kompleks etrafında tamamlayıcı iyon olarak da bulunabilir (Baran 2005).



Şekil 2.4. Sakkarinin imin protonunu kaybetmesiyle oluşan sac'ın moleköl yapısı

Sac ligandının farklı koordinasyon modları şekilleri Şekil 2.5’de verildi. Sac’ın en çok rapor edilen koordinasyon şekli negatif yüklü azot atomu üzerinden metal iyonuna koordine olmasıdır (Kumar ve ark. 2017) (Şekil 2.5-I). Sac’ın karbonil oksijenini kullanarak tek dişli ligant olarak davrandığı da bilinmektedir (Şekil 2.5-II). 2000 yılında Baran ve Wagner tarafından yayınlanan makalede sac, hem karbonil oksijeni hem de negatif yüklü azot atomu üzerinden kurşun(II) iyonuna koordine olmaktadır (Şekil 2.5-III). Buna benzer şekilde azot ve oksijen atomu üzerinden farklı metal iyonuna koordine olarak köprü ligant görevi görebilmektedir (Şekil 2.5-IV, VI). Aynı durum sac’ın köprü ligant olarak karbonil oksijeni yerine sülfonil oksijenlerinin tercih etmesiyle de görülmektedir (Şekil 2.5-V, VIII, XII). Ayrıca sac azot atomu üzerinden metal iyonuna koordine olurken hem sülfonil hem de karbonil oksijeni üzerinden üç dişli köprü ligant görevi görebilmektedir (Weber ve ark. 1993) (Şekil 2.5-VII). Diğer bir örnekte sac; azot, karbonil ve sülfonil oksijeni üzerinden iki talyum(I) iyonuna koordine olup polimerik yapıda  $[Tl_2(sac)_2(H_2O)]_n$  kompleksini meydana getirdiği bilinmektedir (Baran ve Wagner 2001) (Şekil 2.5-IX). Tamamlayıcı iyon olarak koordinasyon küresi dışında yer alabilir (Yılmaz ve ark. 2010) (Şekil 2.5-X). Literatürde türünün tek örneği olan dimerik  $[Ag_2(\mu-sac)_2]_n$  kompleksinde sac, azot ve karbonil oksijeni üzerinden iki gümüş(I)’e koordine olurken fenil halkasındaki karbon atomu üzerinden diğer bir gümüş(I) iyonuna koordine olup polimerik yapıdaki kompleksi meydana getirmektedir (Guney ve ark. 2010) (Şekil 2.5-XI).

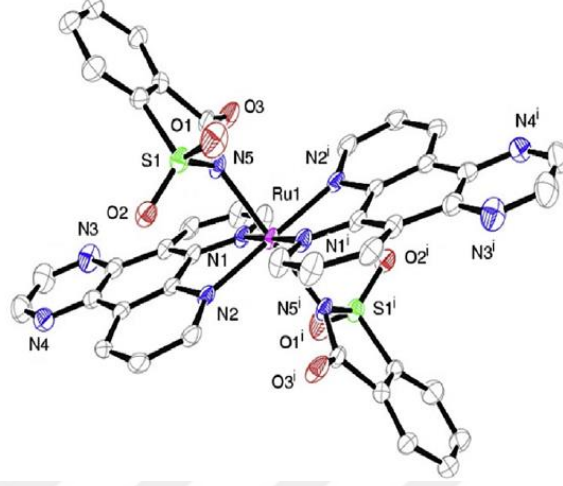


**Şekil 2.5.** Sac'ın gözlenen farklı koordinasyon şekilleri

### 2.2.2. Metal-Sakkarinat Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri

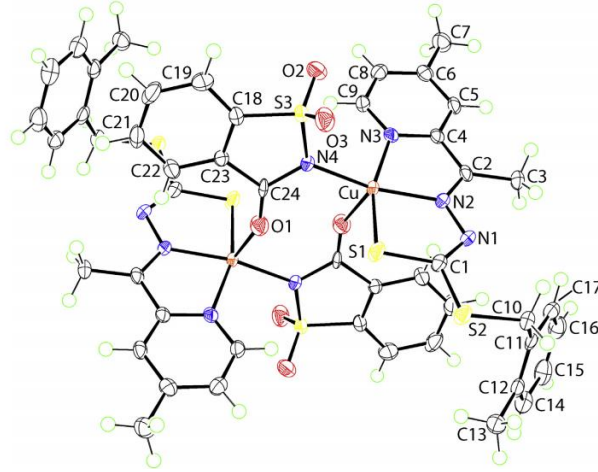
Sakkarinin geçiş metalleriyle oluşturduğu kompleksler ilk olarak 18. yy'ın sonlarına doğru sentezlenmeye başlanmıştır. 1981 yılında Ahmed ve arkadaşları tarafından sentezlenen bakır(II)-sac kompleksi bu çalışmalara öncülük etmektedir (Ahmed ve ark. 1981). Sonraki yıllarda demir(II), kobalt(II), nikel(II), bakır(II) ve çinko(II) metal iyonlarını içeren sakkarinat kompleksleri literatüre kazandırılmıştır. Bu komplekslerin genel formülü  $[M(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  şeklindedir (Haider ve ark. 1983, Haider ve ark.

1985). Birbirini takip eden yıllarda aynı genel formüle sahip vanadyum(II) ve krom(II) sakkarinat kompleksleri sentezlenmiştir (Cotton ve ark. 1986, Cotton ve ark. 1990). Şekil 2.6’da görüldüğü üzere *trans*-[Ru(sac)<sub>2</sub>(dpq)<sub>2</sub>] kompleksinde sac, negatif yüklü azot atomu üzerinden rutenyum(II)’ye koordine olmuştur.



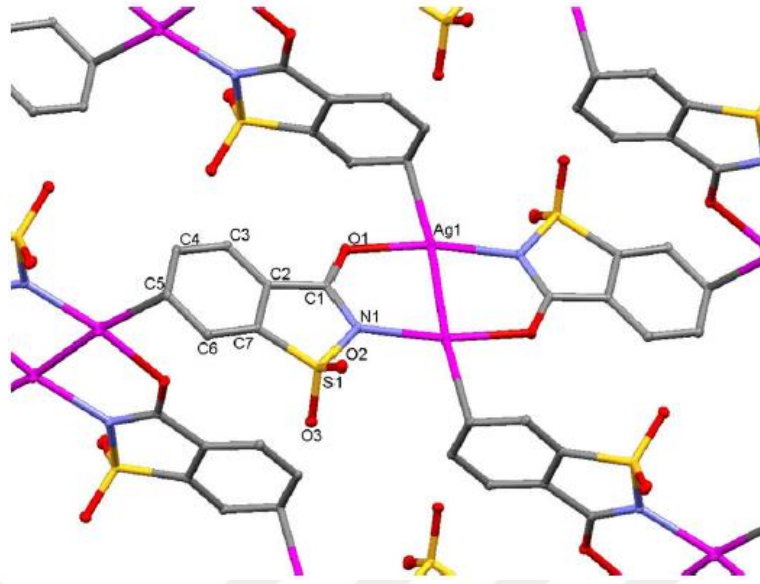
**Şekil 2.6.** *trans*-[Ru(sac)<sub>2</sub>(dpq)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı (Kumar ve ark. 2017)

Şekil 2.7’de ise sac, hem azot hem karbonil oksijeni üzerinden bakır(I)’e koordine olarak köprü ligant görevi görmüştür.



**Şekil 2.7.** [Cu(sac)(S2AP)]<sub>2</sub> kompleksinin molekül yapısı (Mokhtaruddin ve ark. 2017)

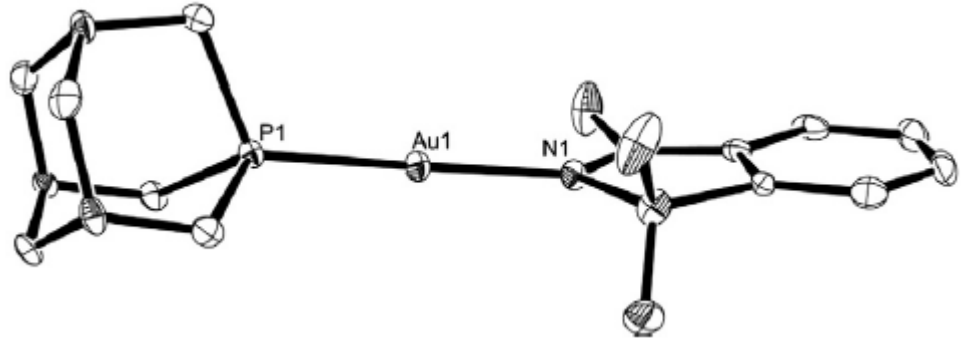
Şekil 2.8’de örnek olarak verilen kompleks türünün ilk ve tek örneğidir. Bu yapıda sac hem azot hem karbonil oksijeni üzerinden metal iyonuna köprü görevi görürken yapısındaki fenil karbonu üzerinden diğer metal iyonuna koordine olup polimerik yapıdaki kompleksi meydana getirmiştir.



**Şekil 2.8.**  $[Ag_2(\mu\text{-sac})_2]_n$  kompleksinin molekül yapısı (Yılmaz ve ark. 2010)

Metal-sac komplekslerinin sentezi çok eski yıllara dayanmasına rağmen antikanser aktivite üzerine yapılan çalışmalar 2010 yılından sonra ilgi çekici bir konu olarak hız kazanmıştır. Son yıllarda altın(I), altın(III), gümüş(I), palladyum(II) ve platin(II) sakkarinat komplekslerinin antikanser özellikleri üzerine ciddi çalışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda literatüre kazandırılan fosfin ligantları içeren gümüş(I)-sac komplekslerinin antibakteriyal ve antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Yılmaz ve ark. 2014a, b). 2011 yılındaki bir çalışmada altın(I) ve altın(III)-sac kompleksleri sentezlenmiş ve bazı kanserli hücre soylarında seçici olduğu rapor edilmiştir. Altın(III)'e göre altın(I)-sac komplekslerinin oldukça yüksek sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (Moire ve ark. 2011). Bu çalışmada sentezlenen  $M[Au(\text{sac})_2]$  ( $M = Na^+$ ,  $K^+$  ve  $NH_4^+$ ),  $[(\text{PTA})Au(\text{sac})]$  (PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane),  $K[Au(\text{sac})_3Cl]$  ve  $Na[Au(\text{sac})_4]$  yapısındaki komplekslerin antikanser aktiviteleri karşılaştırıldığında özellikle  $[(\text{PTA})Au(\text{sac})]$  kompleksinin yumurtalık kanseri hücre soyunda etkili olduğu ortaya koyulmuştur (Şekil 2.9).

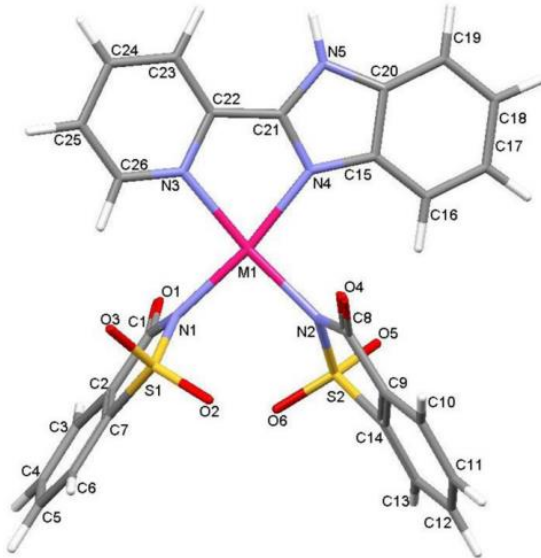




**Şekil 2.9.** [(PTA)Au(sac)] kompleksinin molekül yapısı

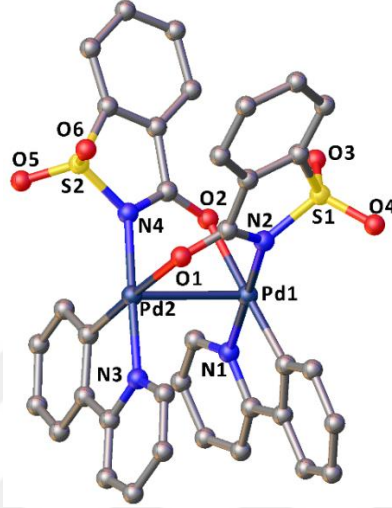
### 2.2.3. Palladyum(II)/Platin(II) Sakkarinat Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri

Karışık ligantlı palladyum(II)/platin(II) sac kompleksleriyle ilgili yapılan çalışmalar 2010 yılından itibaren hız kazanmıştır. Bu çalışmalarda sac diğer geçiş metallere olduğu gibi en çok negatif yüklü azot atomu üzerinden palladyum(II)/platin(II)'ye koordine olmuştur (Güney ve ark. 2010a-d, Güney ve ark. 2011). Tek dişli davranışının yanında çift dişli veya köprü ligant olarak bağlanması ve koordinasyon küresi dışında tamamlayıcı iyon şeklinde bulunmasına yönelik birçok çalışma vardır (Santana ve ark. 2012, Yılmaz ve ark. 2010, Karami ve ark. 2018). Şekil 2.10'da  $[M(sac)_2(pybim)]$  (M = palladyum(II) ve platin(II)) genel formülüne sahip komplekslerin yapısı görülmektedir.



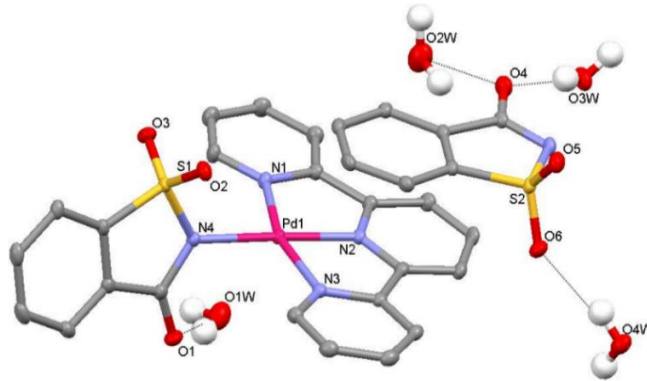
**Şekil 2.10.**  $[M(sac)_2(pybim)]$  (M = palladyum(II) ve platin(II)) genel yapısındaki komplekslerin molekül yapısı (Güney ve ark. 2011b)

Sac'ın köprü görevi görerek azot ve karbonil oksijeni üzerinden palladyum(II)'ye koordine olması Şekil 2.11'de görülmektedir. Burada Pd–Pd arasındaki metal etkileşimi 2,8971 Å'dur. Literatürde Pd–Pd etkileşimi için kabul görmüş (3,00 Å) değerden daha düşüktür. Dolayısıyla metal-metal arasındaki güçlü etkileşimle kristal yapı kararlılık kazanmaktadır (Santana ve ark. 2012).

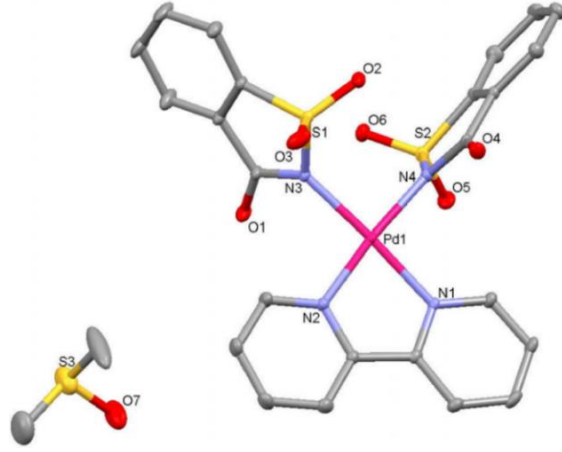


**Şekil 2.11.**  $[Pd(\mu\text{-sac})(\text{Phpy})]_2$  kompleksinin molekül yapısı

Son yıllarda üzerine çokça çalışılan 2,2'-bipiridin, 2,2':6',2''-terpiridin, 2,2'-dipiridilamin ve piridin ligantlarını içeren palladyum(II)-sac komplekslerinin ilk aşamada sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Güney ve ark. 2010b-d). Sonrasında antikanser aktivite çalışmaları yapılmış ve bazı hücre soylarında etkili ajanlar literatüre kazandırılmıştır (Ulukaya ve ark. 2011a, Ulukaya ve ark. 2011b). Bu komplekslere örnek olarak verilen yapılar Şekil 2.12-13'de görülmektedir.



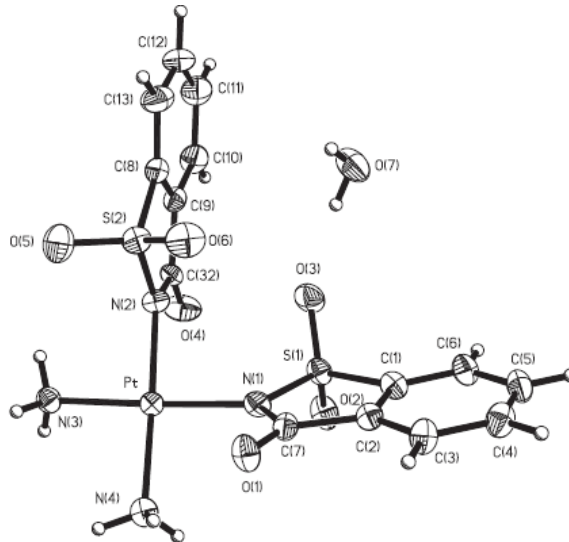
**Şekil 2.12.**  $[Pd(\text{sac})(\text{terpy})](\text{sac})\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin molekül yapısı (Güney ve ark. 2010c)



**Şekil 2.13.** *cis*-[Pd(bpy)(sac)<sub>2</sub>]·DMSO kompleksinin molekül yapısı (Güney ve ark. 2010b)

Bununla birlikte terpiridin ligandını içeren [Pd(sac)(terpy)](sac)·4H<sub>2</sub>O ve [PdCl(terpy)](sac)·2H<sub>2</sub>O kompleksleri sahip oldukları yüksek antikanser aktiviteyle Türk Patent Enstitüsü tarafından patentlenmiştir (Yılmaz ve Ulukaya 2011).

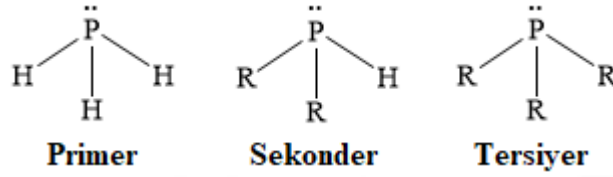
Son yıllarda platin(II)-sac kompleksleri üzerine ciddi çalışmalar rapor edilmiştir. Cavicchioli ve arkadaşları tarafından sentezlenen {K[Pt(sac)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)]}<sub>2</sub> yapısındaki dinükleer kompleks sulu çözeltide antiproliferatif etki göstermiştir (Cavicchioli ve ark. 2007). Ayrıca Şekil 2.14’de görülen *cis*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi kayda değer sitotoksikite değeriyle literatürdeki yerini almıştır (Al-Jibori ve ark. 2014).



**Şekil 2.14.** *cis*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı

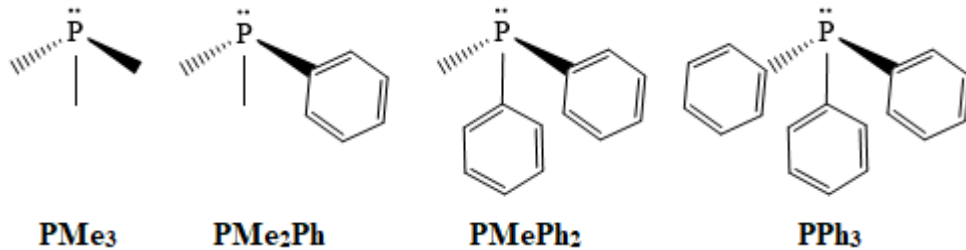
### 2.3. Fosfin Ligantlarının Genel Özellikleri

Fosfin ligantları  $PR_3$  genel formülüne sahiptir. R olarak tanımlanan grubun değişmesiyle primer, sekonder ve tersiyer fosfinler elde edilir (Şekil 2.15). Taşıdığı fosfor atomu sayısına göre bu ligantlar mono-, di- ve trifosfinler şeklinde bulunabilir. Metallere tek, iki ve daha çok dişli şelat oluşturacak şekilde koordine olmakla birlikte bazı durumlarda köprü ligant olarak da bağlanabilir.



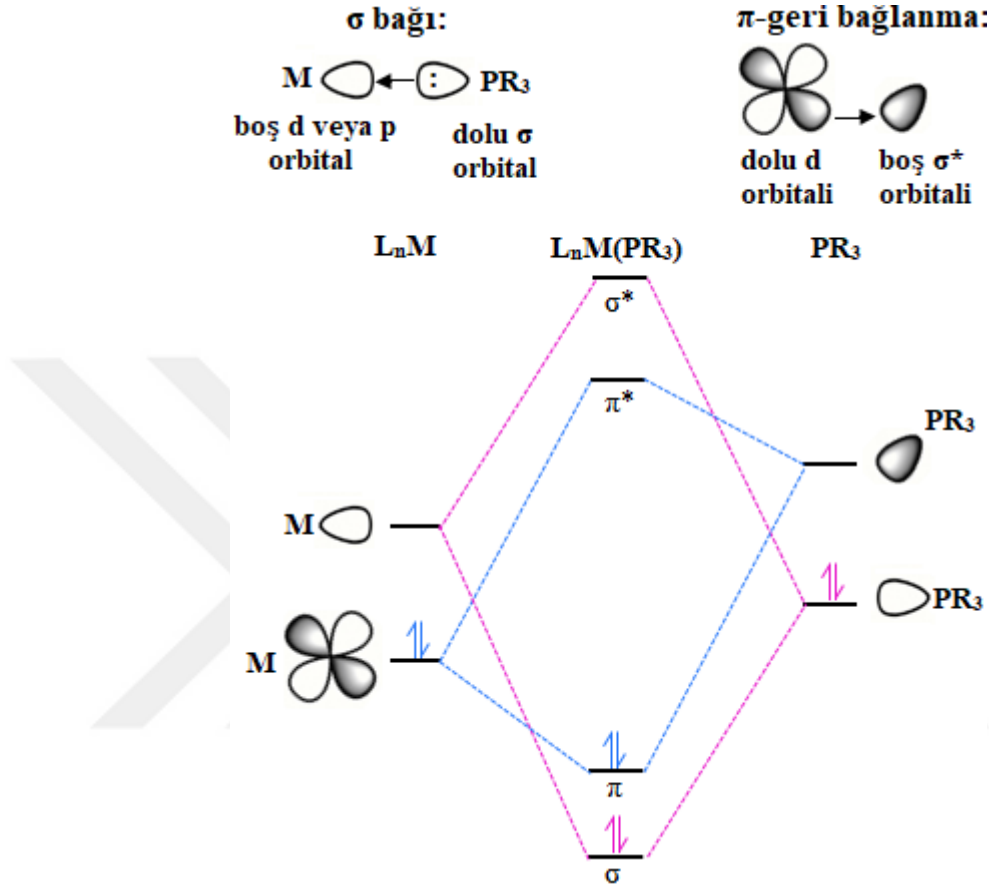
Şekil 2.15. Bazı fosfin ligantlarının sınıflandırılması

Fosfin ligantları  $\sigma$ -verici ve  $\pi$ -alıcıdır. Bu özelliğiyle fosfinlerin geçiş metalleri ve iyonlarıyla  $\sigma$ -bağı yanında  $\pi$ -geri bağlanma yapması ile oluşan kompleksler oldukça kararlıdır. Aril- ve alkil-fosfinlerin benzer  $\sigma$ -verici ve  $\pi$ -alıcılığa sahip olduğu bilinmekle beraber farklı koordinasyon gücüne sahip olmaları sterik etkileriyle orantılıdır (Tolman 1970). Bu durum genişletilmiş geçiş durumu (ETS) yöntemi kullanılarak toplam sterik etkileri ve orbital etkileşimleri  $[Ni(CO)_3(PX_3)]$  ( $X = Me$  ve  $Ph$ ) kompleksi üzerinde çalışılarak ortaya koyulmuş ve sonuç olarak metil grubunun yerini fenil halkasının almasıyla sterik etki ve orbital etkileşimlerinin artma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (Couzijn ve ark. 2017). Yani sterik etkinin artmasıyla  $\sigma$ -vericilik azalırken güçlü orbital etkileşimleriyle  $\pi$ -geri bağlanma artmaktadır. Şekil 2.16'da görüldüğü üzere metil grubunun fenil halkası ile yer değiştirmesi;  $\pi$ -geri bağlanmanın artmasına,  $\sigma$ -vericiliğin ise azalmasına sebebiyet vermektedir (Couzijn ve ark. 2017).



Şekil 2.16. Metil ve fenil grubu içeren bazı monofosfin ligantlarının yapısı

Fosfinin metal iyonuna koordine olması ile birlikte merkez atom çevresinde artan elektron yoğunluğu, metalin dolu d orbitalinin fosfinin uygun simetrik karşıt bağ sigma orbitaline (d orbitaline) elektron sunmasına sebebiyet verir ve böylece  $\pi$ -geri bağlanma meydana gelmektedir (Şekil 2.17).



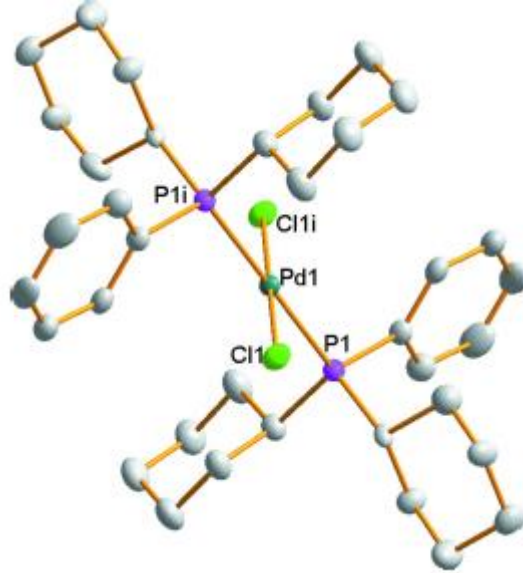
**Şekil 2.17.** Metal-fosfin komplekslerinde bağlanmayı gösteren orbital şeması

Görüldüğü üzere fosfinler metallere kolayca koordine olabilmektedir. Bu koordine olma durumu kullanılan metal veya iyonuna bağlı olmakla birlikte kullanılan fosfin ligandının sterik etkisiyle doğrudan ilişkilidir. Metal-fosfin komplekslerine yönelik çalışmalar uzun yıllar önce başlamış ve günümüzde sahip olduğu geniş kullanım alanıyla halen devam etmektedir (Tolman 1970, Tolman ve ark. 1974, Lovit ve ark. 2012). Rapor edilen bazı metal-fosfin komplekslerinin yüksek katalizör özellik gösterdiği bilinmektedir (Vastag ve ark. 1984, Ueda ve Miyaura 2000). İlgi çekici diğer bir özelliği antikanser aktivite göstermeleridir (Wilkinson 1968, Berners-Price ve ark. 1988, Zartilas ve ark. 2009, Santini ve ark. 2011, Zhang ve ark. 2014). Özellikle gümüş(I)-fosfin komplekslerinin

antikanser aktivite yanında antimikrobiyal etkilerinin de bulunduğu rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark. 2014a, Yılmaz ve ark. 2014b, Yılmaz ve ark. 2017).

### 2.3.1. Monofosfin Ligantlı Palladyum(II)/Platin(II) Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri

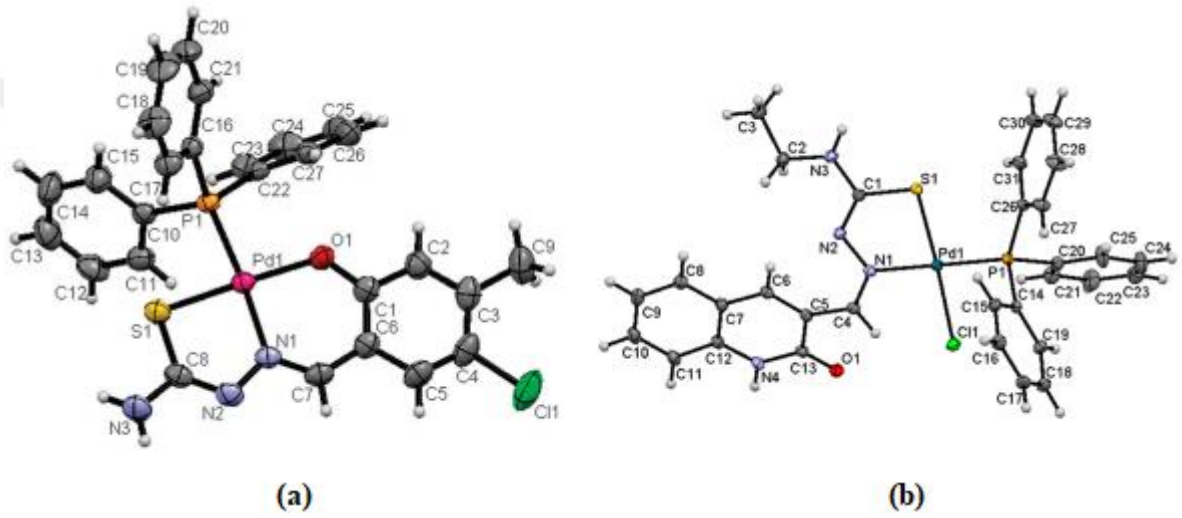
Monofosfinlerin tek dişli olarak metal iyonuna kolayca bağlanabilmesi, monofosfin ligantlı palladyum(II) ve platin(II) kompleksleriyle ilgili birçok çalışma yapılmasına sebebiyet vermiştir. Tez kapsamında olan trifenilfosfin (PPh<sub>3</sub>), difenilsikloheksilfosfin (PPh<sub>2</sub>Cy), fenildisikloheksilfosfin (PPhCy<sub>2</sub>) ve trisikloheksilfosfin (PCy<sub>3</sub>) ligantlarını içeren palladyum(II)/platin(II)-kloro komplekslerinin çoğunun molekül yapıları literatürde yer almaktadır (Grushin ve ark. 1994, Meij ve ark. 2003, Pons ve ark. 2008, Miao ve ark. 2009, Burgoyne ve ark. 2012). Bu çalışmaların genelinde yalnızca kristal yapı çalışılmış olup bunun dışında herhangi bir spektroskopik yöntem kullanılmamıştır. Bu komplekslere örnek olarak verilen *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin yapısı Şekil 2.18'de görülmektedir. Buna ek olarak PPh<sub>2</sub>Cy ve PPhCy<sub>2</sub> ligantlarını içeren platin(II)-kloro kompleksleri henüz sentezlenmemiştir.



**Şekil 2.18.** *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı (Burgoyne ve ark. 2012)

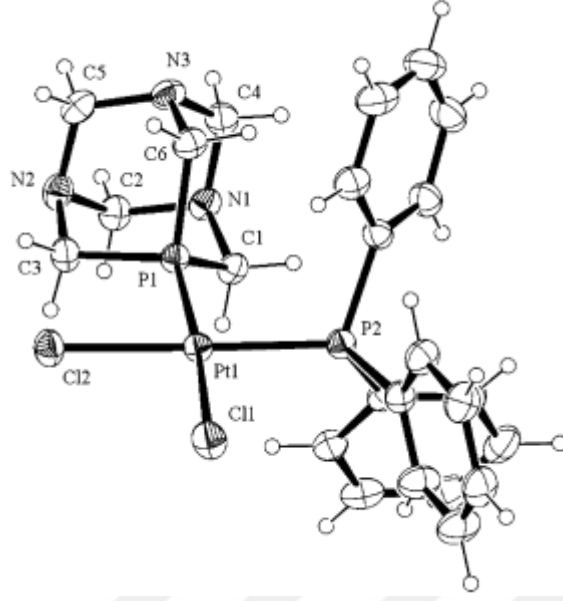
Palladyum(II) ve platin(II)-monofosfin komplekslerinin antikanser özellikleri fazla çalışılmamıştır. Bunun nedeni monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II)

komplekslerinde metal fosfin bağının oldukça kararlı olması ve monofosfinlerin *trans* yönlendirici olarak davranmasıdır. Siplatine göre transplatinin çok düşük sitotoksiteye sahip olması sebebiyle araştırmacılar için *trans* palladyum(II)/platin(II) kompleksleri uzun yıllar ilgi çekici bir konu olarak görülmemiştir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı *trans* palladyum(II)/platin(II) komplekslerinde yüksek sitotoksite değerleri belirlenmiştir (Perez ve ark. 2000, Natile ve Coluccia 2001, İçsel 2013). Son olarak Şekil 2.19'da görülen PPh<sub>3</sub> ligantlı bir seri palladyum(II) kompleksinin kayda değer seviyede antikanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Ramachandran ve ark. 2012, Ramachandran ve ark. 2013).



**Şekil 2.19.** [Pd(L)(PPh<sub>3</sub>)] (a) (Ramachandran ve ark. 2012) ve [PdCl(HQtsctEt)(PPh<sub>3</sub>)] (b) (Ramachandran ve ark. 2013) komplekslerinin molekül yapısı

Ayrıca Şekil 2.20'de verilen anyonik kloro ve nötral PPh<sub>3</sub> ligantlarını içeren *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(PTA)(PPh<sub>3</sub>)] (PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) kompleksi, 2007 yılında yayınlanan bir makale ile literatüre kazandırılmıştır. Bu kompleks bazı kanserli hücre soylarında gösterdiği antiproliferatif etki ile literatürdeki yerini almıştır (Bergamini ve ark. 2007).

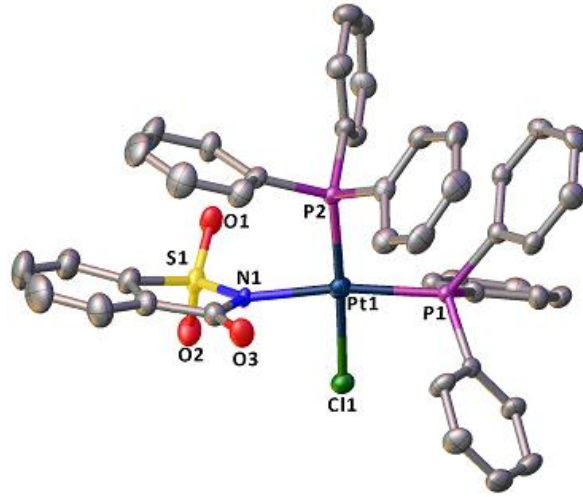


**Şekil 2.20.** *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(PTA)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinin molekül yapısı

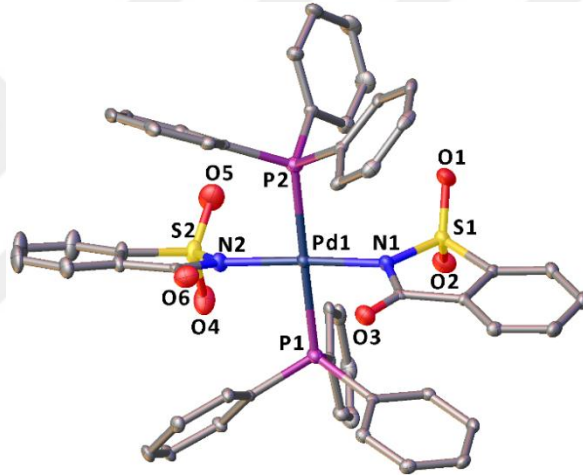
#### 2.4. Monofosfin Ligantlı Palladyum(II)/Platin(II) Sakkarinat Kompleksleri

Literatürde monofosfin ligantları içeren palladyum(II)/platin(II)-sac komplekslerine yönelik sadece iki çalışma yer almaktadır. Her iki çalışmada da monofosfinlerden olan ve farklı metal iyonlarıyla üzerine birçok çalışma yapılan PPh<sub>3</sub> ligandı kullanılmıştır. 1999 yılında rapor edilen ilk çalışma *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] yapısındaki kompleksin sentezi ve karakterizasyonunu içermektedir (Henderson ve ark. 1999). Bu çalışmadan yaklaşık on iki yıl sonra *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin yapısı aydınlatılmıştır (Sanchez ve ark. 2011). Komplekslerin yapısında bulunan PPh<sub>3</sub>, metal iyonuna fosfor atomu üzerinden koordine olurken sac ligandı negatif yüklü azot atomu üzerinden koordine olmuştur (Şekil 2.21-22). Çalışmalara konu olan komplekslerin antikanser aktiviteleri test edilmemiştir.





**Şekil 2.21.** *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı (Henderson ve ark. 1999)

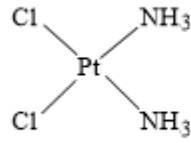


**Şekil 2.22.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin molekül yapısı (Sanchez ve ark. 2011)

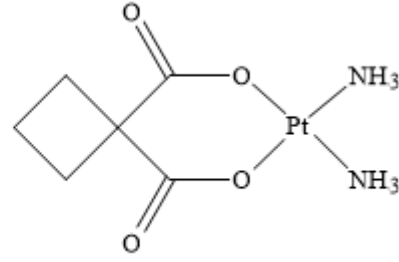
## 2.5. Metal Komplekslerinin DNA ile Etkileşimi

Cisplatinin (*cis*-diamindikloroplatin(II)) göstermiş olduğu antikanser aktivite, koordinasyon bileşiklerinin var olan popülaritesini tıbbi kimya alanına doğru yönlendirmiştir. Cisplatinin antikanser aktivitesinin keşfi, 1961 yılında Barnett Rosenberg tarafından platin elektrot ve NH<sub>4</sub>Cl besin ortamında *E. Coli* bakterilerinin elektrik alandaki davranışlarının incelenmesiyle başlamıştır. Platin elektrot ve NH<sub>4</sub>Cl besin ortamında elektrik alana maruz bırakılan *E. Coli* bakterilerinin boylarının bir miktar kısaldığı ve çoğalmalarının durduğu tespit edilmiştir. Elektrik alanın kesilmesiyle birlikte tekrar çoğalma eğiliminde olan *E. Coli* bakterileri Rosenberg'i farklı bir düşünceye

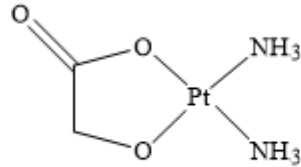
yönlendirmiştir. Rosenberg, platin elektrot ve  $\text{NH}_4\text{Cl}$  besin ortamında oluşan bir kompleksin bu etkiyi gösterdiğini ve ortamda oluşan *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  (cisplatin) kompleksinin bakteri hücrelerinin çoğalmasını durduğunu belirlemiştir (Rosenberg ve ark. 1965). 1969 yılında antikanser aktivite çalışmaları gerçekleştirilen cisplatinin mesane, yumurtalık ve kemik kanseri tedavilerinde etkin olduğu rapor edilmiştir. Cisplatinin temelde pasif olmak üzere pasif veya aktif difüzyonla hücre içerisine alındığı ve hedefinin çekirdek içerisinde bulunan DNA olduğu bilinmektedir. Bu kompleksin DNA'nın replikasyonunu durdurarak hücrenin ölümüne (apoptosis) sebebiyet verdiği ileri sürülmüştür (Rosenberg ve ark. 1969). Hücre içerisinde olası diğer hedefler membran proteinleri, RNA, mitokondri ve glutatyon gibi yapılardır (Ishida ve ark. 2002). Klinik tedavide uygulamasına hızla başlanan cisplatin göstermiş olduğu antikanser aktivite ile kanser hastaları için umut ışığı olmuştur. Fakat kullanımının artmasıyla birlikte insan vücudunda yüksek toksisiteye sahip olduğu, özellikle karaciğer ve böbreklerde ciddi tahribatlar meydana getirdiği rapor edilmiştir. Bu gelişmeler üzerine bilim insanları cisplatin türevi bileşikler sentezlemeyi amaçlamıştır. Karboplatin, nedaplatin ve okzaliplatin gibi birçok kompleks sentezlenmiştir. Herbiri kayda değer antikanser aktiviteleri ile klinik tedavide çeşitli kanser türleri üzerinde kullanılmaya başlanmıştır (Calvert ve ark. 1982, Alan ve Smthy 1986, Akaza ve ark. 1992). Bu kompleksler kanser tedavisinde halen klinikte kullanılan platin bazlı antikanser ilaçlardan bir kaçıdır (Şekil 2.23). Her ne kadar bazı kanser hücre soyları üzerinde etkili olsalar da uzun süreli kullanımdan kaynaklanan ciddi yan etkilere sahiptirler. Bu yüzden çok düşük dozlarda etkili olabilecek ve yan etkisi nispeten daha düşük yeni metal komplekslerinin bulunmasına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır.



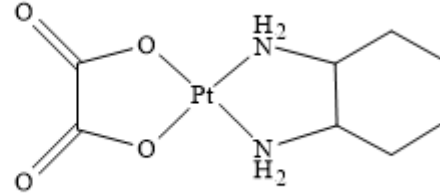
**Sisplatin**



**Karboplatin**



**Nedaplatin**



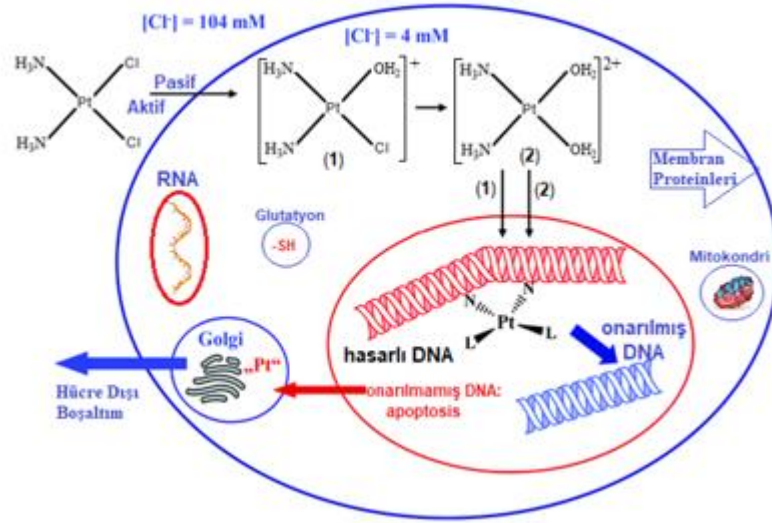
**Okzaliplatin**

**Şekil 2.23.** Kemoterapide kullanılan bazı ajanlar

Karışık ligantlı palladyum(II) komplekslerinin büyük bir kısmı son yıllarda sentezlenmiş olup komplekslerden bir çoğunda oldukça yüksek antikanser aktivite gözlenmiştir (Perez ve ark. 2000, Natile ve Coluccia 2001, Ramachandran ve ark. 2012, İçsel 2013, Ramachandran ve ark. 2013). Bu gibi metal komplekslerin DNA ile etkileşmesi iki temel prensibe göre farklılık gösterir. Biri kovalent diğeri kovalent olmayan (elektrostatik, interkalasyon ve oluklara girme) etkileşimlerdir.

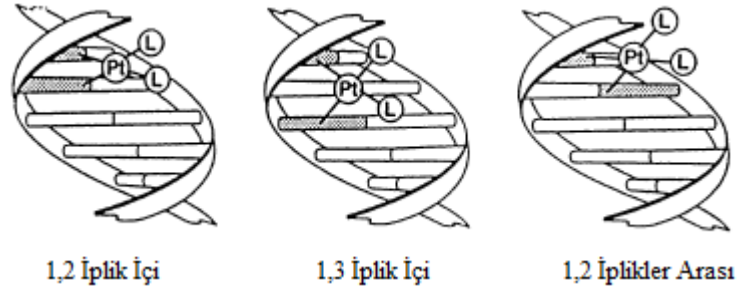
### 2.5.1. Metal Komplekslerinde Kovalent Bağlanma

Cisplatinin vücuda kan yoluyla verilerek hücrelere taşındığı bilinmektedir. Yapısındaki kloro ligandını, stoplazmadaki  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonunun (4-20  $\mu\text{M}$ ) hücre dışından (100  $\mu\text{M}$ ) çok düşük olması sebebiyle kaybeder ve hücre içerisinde hidrolize uğrayarak (1) ve (2) no'lu yapıları meydana getirmektedir (Şekil 2.24). Oluşan katyonik kompleksler yapısındaki aqua ligandını kolayca kaybederek DNA'daki guanin bazına N7 atomu üzerinden kovalent bağ ile bağlanır (Wang ve Lippard 2005). Bu bağlanma ile DNA'nın çift sarmallı yapısı gevşer, yenilenmesi durur ve hücre apoptoza uğrar (Cepeda ve ark. 2007).



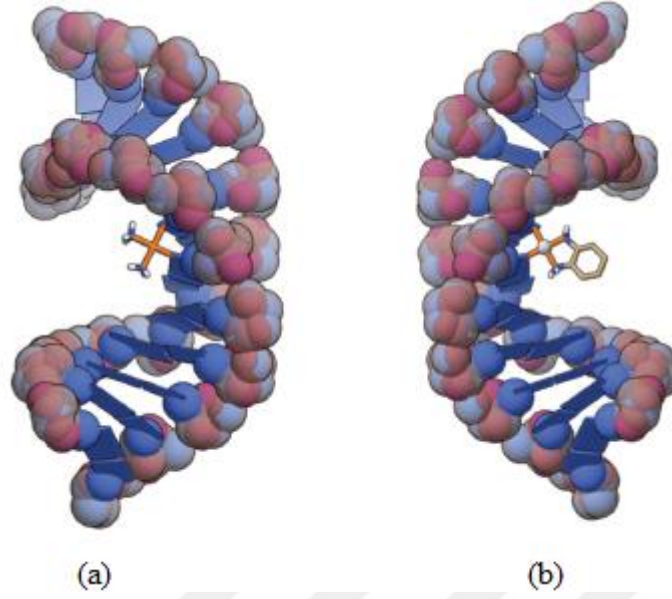
**Şekil 2.24.** Cisplatinin hücre içine alımı, hidrolizi ve etki mekanizması

Cisplatinin hücre içerisinde hidrolizi sonucu oluşan  $cis-[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$  kompleksi DNA'ya koordine olarak 1,2-iplik içi, 1,3-iplik içi ve 1,2-iplikler arası bağlanma modlarını oluşturabilir (Şekil 2.25).



**Şekil 2.25.** Cisplatinin DNA ile oluşturduğu bazı bağlanma modları (Perez ve ark. 2000)

Cisplatin ve okzaliplatinin DNA'ya bağlanma modlarından en yaygın ve yüksek bollukta olanı 1,2-iplik içi çapraz bağlanma ürünü Şekil 2.26'da görülmektedir (Pages ve ark. 2015). Daha düşük bollukta olan 1,3-iplik içi olası diğer bir ürünken baz çiftlerine karşılıklı bağlanarak 1,2-iplikler arası ürünü de oluşabilir (Harper ve ark. 2013). Cisplatin türevi bir başka kompleks olan transplatinde ise 1,2-iplik içi ve 1,3-iplik içi çapraz bağlanma daha çok tercih edilmektedir (Alderden ve ark. 2006).



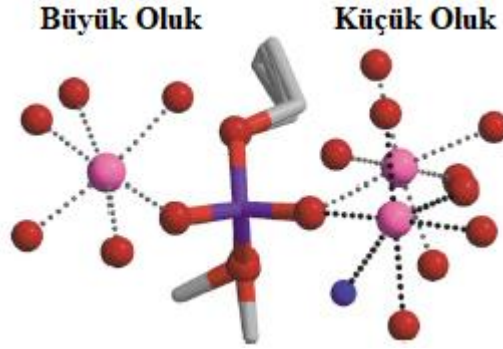
**Şekil 2.26.** Cisplatin (a) ve Okzaliplatinin (b) 1,2-iplik içi çapraz bağlanma ürünü

Cisplatinin başarıları ve kullanımındaki limitler, araştırmacıları kare düzlem geometrili platin bazlı ilaç sentezleme ve DNA'ya kovalent olarak bağlama konusunda ilham verici olmuştur. Nitekim  $cis-[PtX_2(NH_2R)_2]$  ( $X =$  anyonik ligant) genel formülüne sahip kompleksler sentezlenmiş ve ciddi başarılar elde edilmiştir (Reedijk 1987, Wong ve Giandomenico 1999). Bu komplekslerin sahip olduğu yüksek toksisite ve vücutta birikme eğilimi, günümüzde yeni metal komplekslerin sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin araştırılması konusunda itici güç olmuştur.

### 2.5.2. Metal Komplekslerinde Kovalent Olmayan Bağlanma

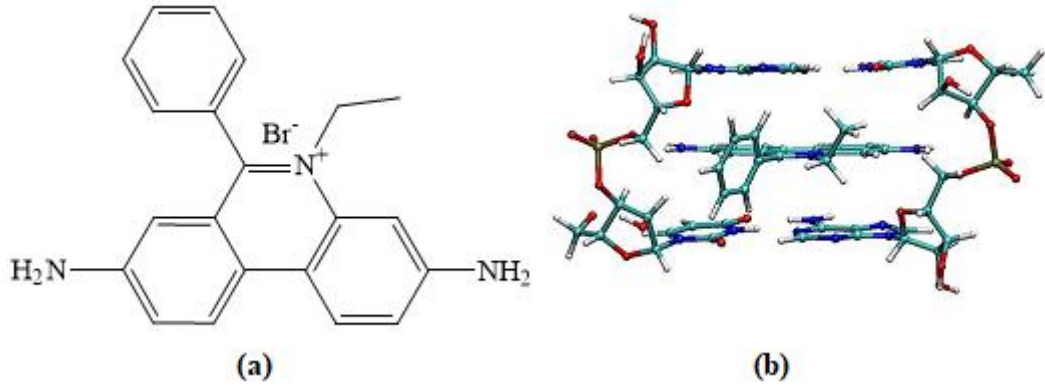
**Elektrostatik Etkileşimler:** Elektrostatik etkileşim, DNA'nın fosfat omurgasında bulunan negatif yük ile katyonik yapıdaki metal komplekslerinin sahip olduğu artı yük arasında meydana gelen etkileşimdir. Su molekülleriyle hidrate magnezyum(II) iyonunu ve DNA arasındaki etkileşime bakıldığında, magnezyum(II) ile DNA'nın fosfat grubunun negatif yüklü oksijen atomu arasında oluşan çekim kuvveti sonucu elektrotatik etkileşim meydana gelmektedir. Şekil 2.27'de görüldüğü üzere üç farklı yapı tek fosfat ile hem küçük hem de büyük oluk kenarında bulunabilir (Subirana ve Soler-Lopez 2003). Yani katyonik yapıli komplekslerin veya iyonların DNA'nın polianyonik fosfat omurgası

tarafından çekilmesi kuvvetle muhtemeldir. Bu etkileşim kovalent bağ kadar güçlü değildir.



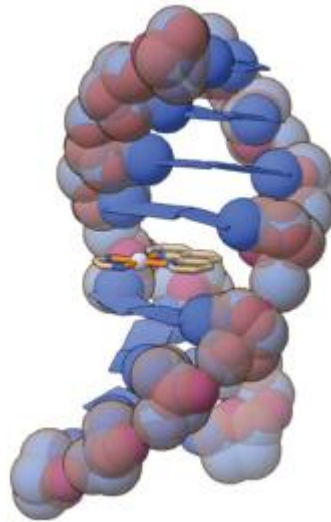
**Şekil 2.27.** Katyonik kompleks ile DNA'nın fosfat grubu arasındaki elektrostatik etkileşim (Subirana ve Soler-Lopez 2003)

**İnterkalasyon:** İnterkalasyon, DNA'nın iki baz çifti arasına düzlemsel polisiklik aromatik bileşiğin girmesiyle gerçekleşir (Lerman 1961). Bu araya girme baz çiftleri ile aromatik yapı arasında meydana gelen  $\pi$ - $\pi$  istiflenme sonucu kararlılık kazanır. Ayrıca DNA sarmalının uzaması, sertleşmesi ve gevşemesi gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (Monaco 2010). Ancak bu etkinin gerçekleşmesi araya girmenin derinliğine bağlıdır (Pindur ve ark. 1993, Werner ve ark. 1996). İnterkalasyon; elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı, van der Waals kuvvetleri, entropi ve hidrofobik etkileşimlerin kombinasyonu ile kararlılık kazanır ve tersinirdir (Mukherjee 2011, Zhang ve ark. 2012). Yaygın olarak kullanılan organik yapıları interkalatörler; fenantrolinler, fenantridinler, akridinler, antrakininler ve antrasenlerdir. En bilinen ve DNA bağlanma çalışmalarında en çok kullanılanı fenantridin yapısındaki etidyum bromürdür (EB). EB, DNA ile güçlü interkalasyon yapan organik yapıları katyonik bir bileşiktir. Sulu çözeltide zayıf floresans özellik gösteren EB, DNA'nın baz çiftleri arasına interkale olarak EB-DNA floresans şiddetini yaklaşık 25 kat arttırmaktadır (Şekil 2.28).



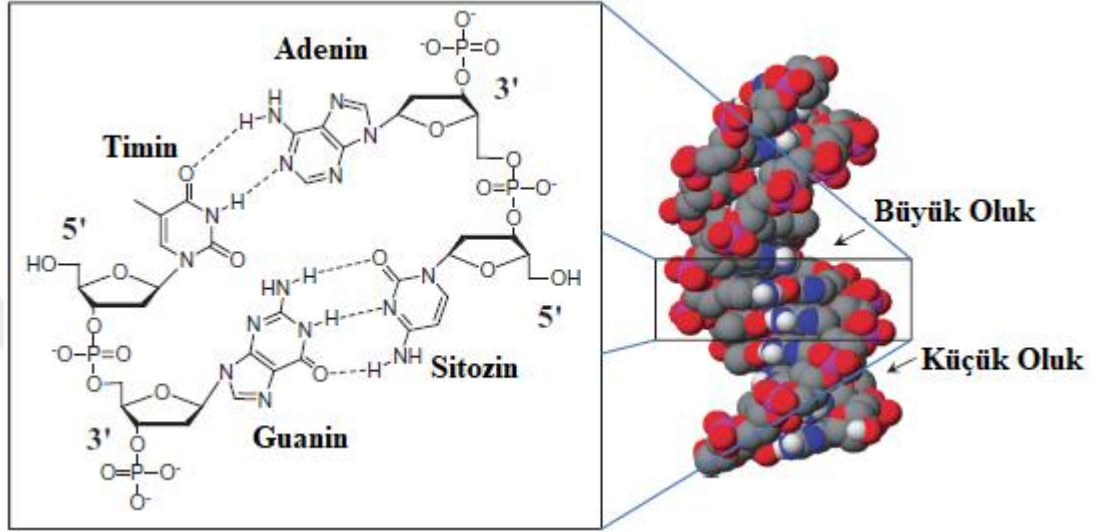
**Şekil 2.28.** EB'nin molekül yapısı (a) ve DNA baz çiftleri arasına interkalasyonu (b)

Düzlemsel aromatik yapılı ligantlar içeren platin(II) kompleksleri DNA'ya interkale olarak kararlı olan yapının uzaması veya gevşemesine sebep olabilmektedir. [Pt(I<sub>L</sub>)(A<sub>L</sub>)] genel formülüne sahip (I<sub>L</sub> = interkalatör ligant ve A<sub>L</sub> = kiral olmayan ligant) kompleksler potansiyel interkalasyon ajanlardır. Örnek olarak [Pt(phen)(en)]<sup>2+</sup> yapısındaki düzlemsel kompleks DNA'nın küçük oluğundaki G-C ve A-T baz çiftleri arasına interkale olmaktadır (Şekil 2.29). Bu etkileşimle DNA'nın sarmal yapısının uzadığı ve sertleştiği öne sürülmektedir (Lippard ve ark. 1976, Berman ve Young 1981, Jaramillo ve ark. 2006, Richards ve Rodger 2007). Ayrıca bu gibi katyonik komplekslerin pozitif yükü çözünürlüğü artırırken, seçici hücresel alımda aktif taşıma ve yüksek DNA affinitesi sağlamaktadır (Harris ve ark. 2005, Lovejoy ve Lippard 2009).



**Şekil 2.29.** [Pt(phen)(en)]<sup>2+</sup> kompleksinin DNA baz çiftleri arasına interkale olması

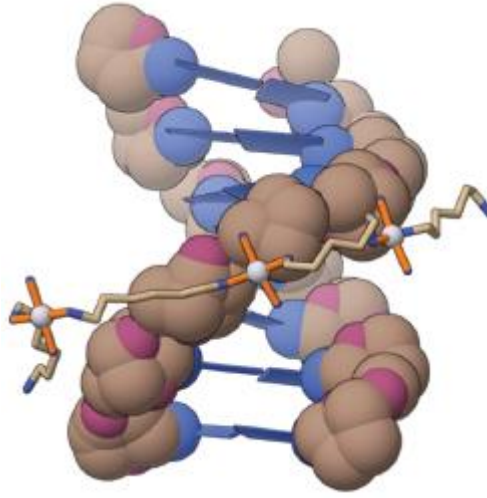
**Oluklara Bağlanma:** DNA'nın çift sarmallı kıvrımlı yapısı, baz çiftleri arasında G-C üçlü ve A-T ikili olmak üzere meydana gelen hidrojen bağlarıyla kararlılık kazanmaktadır. Oluşan çift sarmallı yapıda büyük (12 Å genişliğinde) ve küçük (6 Å genişliğinde) oluk olarak tanımlanan bölgeler Şekil 2.30'da görülmektedir (Zigler ve Brewer 2009).



**Şekil 2.30.** DNA baz çiftleri arasındaki hidrojen bağı ve meydana gelen küçük-büyük oluk

Büyük ve küçük oluklar, uygun yapıda küçük moleküllerin DNA'ya bağlanmasına olanak sağlar. Oluklara bağlanma, metal komplekslerinin yapısına bağlı olarak değişiklik gösteren tersinir moleküller arası ilişkidir (Kim ve Norden 1993). Olukların şekil, büyüklük, hidrasyon, elektrostatik potansiyel ve hidrojen bağı bölgeleri birbirinden farklıdır (Arnott 1986). DNA'nın büyük oluğuna bağlanma entalpiye bağlı bir süreçken küçük oluk etkileşimleri entropik etkiler ile gerçekleşmektedir. Oluklara bağlanma; hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve van der Waals kuvvetleri gibi moleküller arası etkileşimlerle kararlılık kazanmaktadır. Son olarak oluklara bağlanma ile DNA'nın çift sarmallı yapısında daha küçük değişimler meydana gelmektedir (Oguey ve ark. 2010). DNA'nın oluklarıyla etkileşime, TriplatinNC (25) özel ismiyle bilinen koordinasyon bileşiği örnek olarak verilebilir (Komeda ve ark. 2006). Bu kompleks DNA'nın küçük oluğuna bağlanarak yapısındaki -NH<sub>2</sub> grubu ile fosfat oksijen atomları arasında meydana gelen hidrojen bağı sonucu etkileşim kararlılık kazanmaktadır (Şekil 2.31).



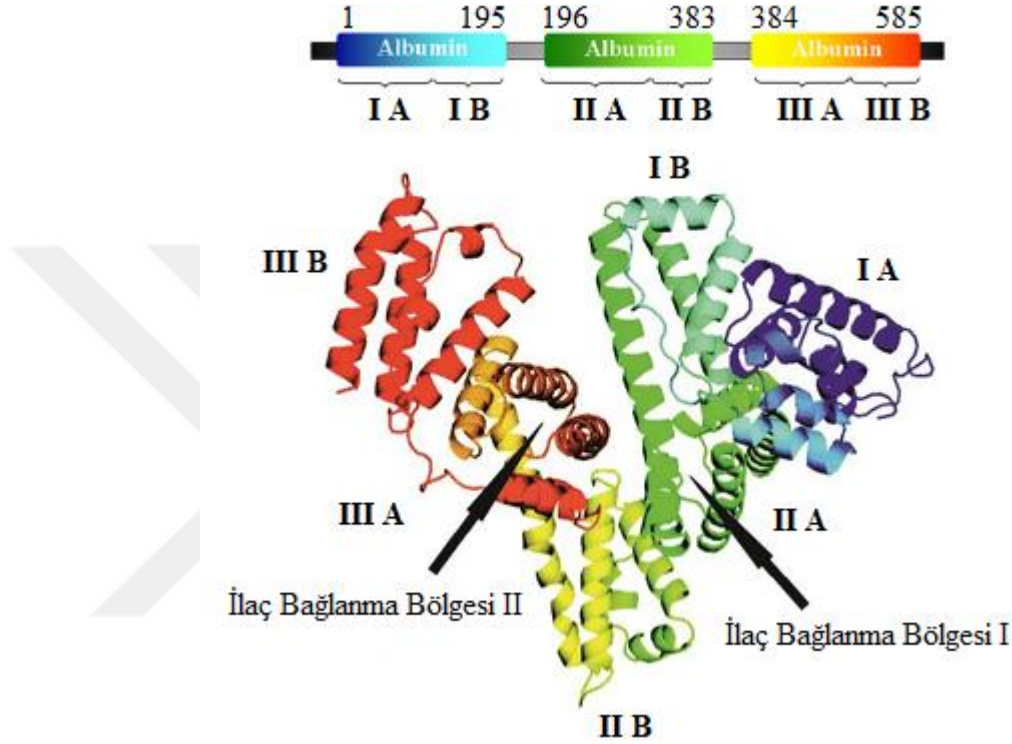


**Şekil 2.31.** TriplatinNC (25) kompleksinin DNA'nın küçük oluğuna bağlanması

## 2.6. Metal Komplekslerinin HSA ile Etkileşimi

Albumin, insan vücudundaki hormonlar, metabolitler, ilaçlar ve gerekli geçiş metali iyonlarının dağılımında temel bir role sahiptir. Bu durum yapısındaki bazı bağlanma bölgeleriyle başarıyla gerçekleşmektedir. Bu bağlanma bölgeleri dışarıdan vücut içerisine alınarak kan dolaşımına giren toksik metal iyonları tarafından da kullanılabilir. Bilinen ve en çok kullanılan albüminler sığır serum albümin (BSA) ve insan serum albümindir (HSA). HSA, tek bir polipeptit zincirinde bir dizi şeklinde 585 aminoasit içerir. Kan plazmasında ana protein olan HSA vücut dokuları arasındaki çatlaklar arasına dağılır. Esterlenmemiş yağ asitleri, bilirubin ve safra asitleri gibi çözünmeyen bileşikler bağlayarak kan dolaşımını boyunca taşınmasını sağlamaktadır (Kragh-Hansen 1990). Bu proteine olan ilginin kaynağı çok çeşitli ilaç türlerini bağlayabilme kapasitesidir. HSA, ilaçlara ait bağlanmayan derişim, dağılım ve eliminasyon gibi farmokinetik verilerin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. HSA'nın düşük çözünürlükteki kristal yapısı, ilk olarak 1989 yılında Carter ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Carter ve ark. 1989). Bu çalışmadan yaklaşık on yıl sonra daha yüksek çözünürlükteki yapı literatürdeki yerini almıştır (Sugio ve ark. 1999). Monomerik yapıdaki HSA'nın üç bölgeden oluştuğu (I, II ve III) ve her bir bölgenin A-B gibi alt birimlere ayrıldığı Şekil 2.32'de görülmektedir (Petitpas ve ark. 2001, Fanali ve ark. 2012). Bu alt birimler sırasıyla dört ve altı sarmallı yapılar barındırmaktadır (He ve Carter 1992). Tanımlanan

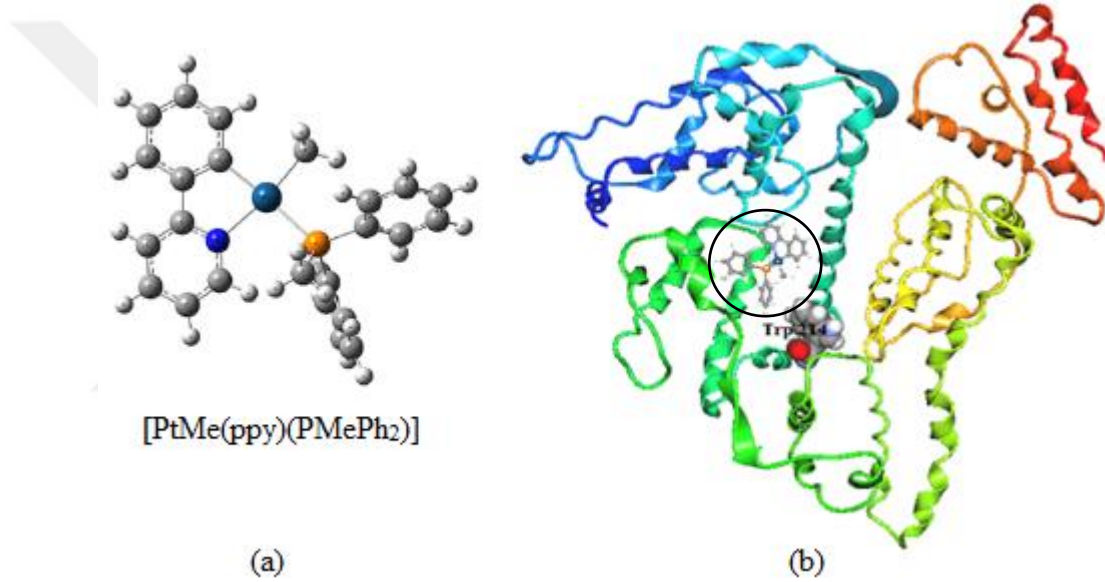
bu üç bölgeden birincisi (I) 1-195, ikincisi (II) 196-383 ve üçüncüsü (III) ise 384-585 aralığında aminoasit içermektedir. 214 numaralı pozisyonunda tek bir Trp (triptofan) içermekle birlikte yapısında en çok Tirozin(Tyr), Cys (sistein), Leu (lösin), Glu (glutasyon) ve Lys (lisin) gibi aminoasitler bulunmaktadır (Fanali ve ark. 2012). Tek zincirli polipeptit yapısındaki HSA'nın molekül ağırlığı 66500 Dalton'dur (Carter ve Ho 1994).



**Şekil 2.32.** HSA'nın içerdiği aminoasit sayısı, yapısı ve başlıca bağlanma bölgeleri

Yağ asitleri ve ilaçlar için HSA'nın bağlanma bölgeleri üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Yağ asidi bağlanma bölgesi protein yapısındaki altı alt alanın tümünü içermektedir (Curry ve ark. 1998, Bhattacharya ve ark. 2000). Buna karşılık Sudlow'un yapmış olduğu çalışmada ilaçlar, proteinin I ve II olarak tanımlanan iki birincil bölgesinden (sırasıyla II A ve III A) birisine bağlanmaktadır (Sudlow ve ark. 1975). Bazı ilaç-protein çalışmasında ilaçların başka bölgelere bağlanabildiği öne sürülmüş olsa da çoğu çalışmada birincil ilaç bağlanma bölgeleri tercih edilmektedir (Sudlow ve ark. 1975, Sjöholm ve ark. 1979). Ayrıca HSA-metal kompleksleri üzerine yapılan bağlanma çalışmalarında, bazı metal komplekslerinin daha çok II A olarak tanımlanan alt bölgedeki Trp aminoasidi çevresinde bulunma eğiliminde olduğu ileri sürülmüştür (Fanali ve ark.

2012). Platin(II) ve palladyum(II) komplekslerinin HSA'ya bağlanma affinitesinin belirlenmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Shahraki ve ark. 2016, Shahravani ve ark. 2016, Hosseini-Kharat ve ark. 2017). Bu duruma 2-fenilpiridin (ppy) ve benzoquinolon (bhq) ligantları içeren platin(II) komplekslerinin sentezi ve HSA bağlanma çalışmaları örnek olarak verilebilir (Yousefi ve ark. 2015). Yapılan çalışmada [PtMe(L)(PMePh<sub>2</sub>)] (L = ppy ve bhq) komplekslerinin HSA'ya bağlanma yönünde yüksek affinite gösterdiği çeşitli spektroskopik yöntemler ve moleküler doking yöntemiyle ortaya koyulmuştur. [PtMe(ppy)(PMePh<sub>2</sub>)] kompleksi ile aminoasitlerin aromatik halkaları arasında meydana gelen  $\pi$ - $\pi$  istiflenme ve hidrojen bağlarıyla etkileşim kararlılık kazanmaktadır (Şekil 2.33).



**Şekil 2.33.** [PtMe(ppy)(PMePh<sub>2</sub>)] kompleksinin yapısı (a) ve moleküler doking ile HSA'ya bağlanma bölgesi (b) (Yousefi ve ark. 2015)

Ayrıca aromatik halkalı ligantlar içeren palladyum(II) komplekslerinin HSA ile etkileşimi üzerine son yıllarda birçok çalışma rapor edilmiştir (Saeidifar ve Mansouri-Torshizi 2015, Eslami ve ark. 2016, Hosseini-Kharat ve ark. 2017). Bu çalışmalara konu olan palladyum(II) komplekslerinin platin(II) komplekslerine benzer olarak HSA'nın I ve II nolu ilaç bağlanma bölgeleriyle etkileşim halindedir.

## 2.6. Tez Çalışmasının Amacı

Cisplatin, karboplatin ve okzaliplatin gibi platin(II) kompleksleri kanser tedavisinde halen klinikte kullanılan platin bazlı antikanser ilaçlardan bir kaçıdır. Bu kompleksler her ne kadar bazı kanser hücre soyları üzerinde etkili olsa da uzun süreli kullanımdan kaynaklanan ciddi yan etkilere sahiptir. Bu yüzden çok düşük dozlarda etkili olabilecek ve yan etkisi nispeten daha düşük yeni metal komplekslerinin bulunmasına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda karışık ligantlı palladyum(II) ve platin(II) sakkarinat kompleksleri sentezlenmiş olup komplekslerden birkaçında oldukça yüksek antikanser aktivite gözlenmiştir (Yılmaz ve ark. 2010, Al-Jibori ve ark. 2014). Hem sakkarinat ve hem de monofosfin ligantlarını bir arada bulunduran palladyum(II) ve platin(II) kompleksleriyle ilgili sadece iki makale yayımlanmıştır. 1999'da rapor edilen çalışmada *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Henderson ve ark. 1999) ve 2011 yılında diğer bir makalede ise *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Sanchez ve ark. 2011) kompleksi çalışılmıştır. Bu çalışmalara konu olan komplekslerin antikanser aktiviteleri test edilmemiştir. Yani monofosfin ligantlı palladyum(II) ve platin(II) sac komplekslerinin antikanser aktivitelerinin araştırılması güncel ve ilgi çekici bir konudur.

Bu kapsamda planlanan deneysel çalışmalar genel olarak iki aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak DNA ve proteinle güçlü bir şekilde etkileşerek yüksek antikanser etki göstermeleri beklenen çeşitli monofosfinler ve sakkarinat ligantlarını bir arada içeren yeni karışık ligantlı palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlandı. Bu doğrultuda toplamda on beş kompleks sentezi ve karakterizasyonu hedeflendi. İkinci aşamada ise karakterizasyonu gerçekleştirilen komplekslerin antikanser aktivite çalışmaları ve yüksek antikanser aktivite gözlenen komplekslerin DNA/HSA bağlanma çalışmalarının yapılması planlandı.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Materyaller

Komplekslerin sentezinde, Merck marka  $K_2[PtCl_4]$  (99%) ve  $PPh_3$ , Acros marka  $Na(sac) \cdot 2H_2O$  ve  $[Pd(OAc)_2]$ , Aldrich marka  $Na_2[PdCl_4]$  (98%) ve  $[Pt(COD)Cl_2]$ , Alfa Aesar marka  $PPh_2Cy$  (98%),  $PPhCy_2$  (98%) ve  $PCy_3$  (96%), çözücü olarak MeOH (metanol), EtOH (etanol),  $CHCl_3$  (kloroform),  $CH_2Cl_2$  (diklorometan), MeCN (asetonitril), DMSO (dimetilsülfoksit) ve DMF (dimetilformamit) kullanıldı. Komplekslerin EB ile yer değiştirme çalışmalarında Merck marka etidyum bromür (EB = 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinyum bromür) ve protein bağlanma çalışmalarında Sigma marka HSA (İnsan serum albümin) kullanıldı. Tampon çözeltilerin hazırlanmasında Sigma ve Merck marka Tris-HCl (Trizma HCl, Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür), NaCl ve NaOH kullanıldı. Jel elektroforez çalışmaları ise Pbr322 plazmit DNA ile gerçekleştirildi. Enzim inhibisyonu çalışmalarında New England Biolabs marka *HindIII*-HF (A↓AGCTT) ve *BamHI* (G↓GATCC) gibi enzimlerden faydalanıldı. Antikanser aktivite çalışmalarında akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7), kolon kanseri (HCT-116), prostat kanseri (DU145) ve normal hücre (BEAS2B) olmak üzere toplamda beş farklı hücre tipi kullanıldı. Hücresel alım çalışmaları Biovision marka The FractionPREP hücre fraksiyon kiti kullanılarak incelendi.

#### 3.2. Yöntemler

1. Komplekslerin elementel (C, H ve N) analizleri Costech marka Elementel Analiz cihazı ile BUTAL'de (TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı) yapıldı.
2. Komplekslerin IR spektrumları  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  dalga sayısı aralığında Perkin Elmer Spektrum Two FTIR spektrofotometresi ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
3.  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR ve  $^{31}P$  NMR spektrumları referans olarak TMS kullanılarak  $DMSO-d_6$  çözeltilerinde Bruker Spektrometre ile Malatya Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.

4. Komplekslerin kristal ve 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) içerisinde hazırlanan çözeltilerin ölçümleri HANNA (HI 5521) marka cihaz kullanılarak gerçekleştirildi.
6. Erime ve bozunma noktaları, kapiler yardımı ile BUCHI 560 erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.
7. Komplekslerin ESI-MS (elektrosprey iyonlaştırma kütle spektrometresi) spektrumları, Bruker Daltonics Microtof II-ESI-TOF cihazı kullanılarak MeOH çözeltileri şeklinde Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi.
8. UV-Vis soğurma spektrumları, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Görünür bölge spektrofotometresi ile 200 ile 400 nm dalga boyu aralığında tarandı.
9. Isıl denatürasyon çalışmaları, Peltier sıcaklık programlayıcısı (PIKE) ile donatılmış Perkin Elmer Lambda 35 UV-görünür bölge spektrofotometresi ile 2,5 °C/dk ısıtma hızında yapıldı.
10. Komplekslerin emisyon spektrumları, silit aralığı 5 nm seçilerek Varian Cary Eclipse Spektrofotometre ile Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünde alındı.
11. Viskozite deneyleri, Ubbelodhe viskozimetresi ile termostatik su banyosu kullanılarak 20°C'de gerçekleştirildi.
12. Komplekslerin pBR322 plazmid DNA'da meydana getirdiği değişiklikler Bio-Rad marka jel elektroforez cihazı kullanılarak izlendi.
13. Moleküler doking çalışmaları Autodock/Vina programı kullanılarak gerçekleştirildi (Trott ve Olson 2010). B-DNA (PDB ID: 1DNA d(CGCGATATCGCG)<sub>2</sub>) ve HSA (PDB ID:1H9Z) kristal yapıları Protein Data bank'tan alındı. Görüntüleme sistemi olarak Discovery Studio 3,5 yazılımı kullanıldı.
14. Komplekslerin lipofilite çalışmaları ( $\log P$ ) n-oktanol/su ortamında geleneksel sallama yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.
15. Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin *in vitro* antikanser aktiviteleri, İstinye Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7), kolon kanseri (HCT-116), prostat kanseri (DU145) ve normal hücre (BEAS2B) olmak

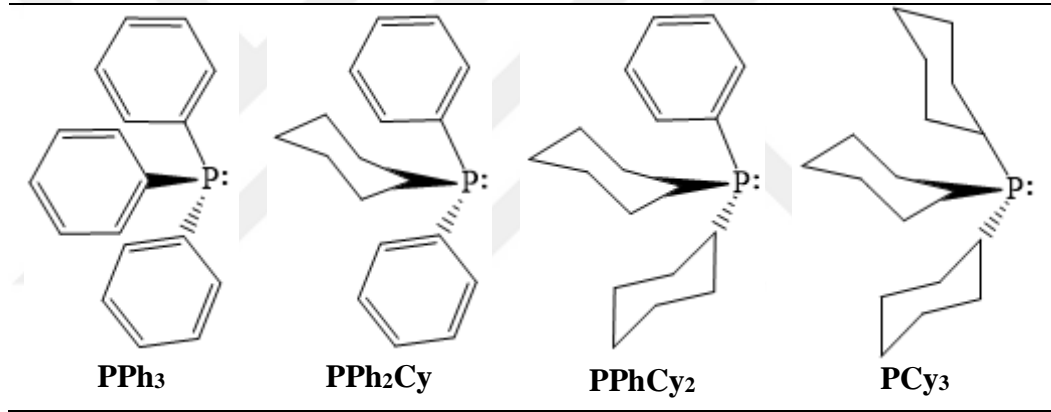
üzere toplamda beş farklı hücre tipine uygulanmasıyla birlikte cisplatin karşılaştırmalı olarak yapıldı.

**16.** Komplekslerin hücre sel alım çalışmaları hücre içindeki Pd ve Pt dağılımları, diferansiyel atımlı soyma voltametri cihazı kullanılarak belirlendi.

### 3.3. Komplekslerin Sentezi

Tez kapsamında sentezlerde kullanılan trifenilfosfin ( $\text{PPh}_3$ ), difenilsikloheksilfosfin ( $\text{PPh}_2\text{Cy}$ ), fenildisikloheksilfosfin ( $\text{PPhCy}_2$ ) ve trisikloheksilfosfin ( $\text{PCy}_3$ ) ligantlarının molekül yapıları Çizelge 3.1’de yer almaktadır.

**Çizelge 3.1.** Sentezlerde kullanılan monofosfin ligantları



**[Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] Çıkış Maddesinin Sentezi:**  $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$  (0,1384 g, 0,37 mmol) kompleksine 10 mL metanoldeki  $\text{Na}(\text{sac}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,4462 g, 1,75 mmol) damla damla eklendi. Oluşan çözelti 65 °C’de bir gün boyunca geri soğutucu üzerinde devam ettirildi. Sonrasında çözücüler uçurularak 0,2336 g  $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{COD})]$  kompleksi oda sıcaklığında kurutulup beyaz toz madde toplandı.

**[PtCl(sac)(COD)] Çıkış Maddesinin Sentezi:** 10 mL diklorometandaki  $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$  (0,0786 g, 0,21 mmol) kompleksine metanolde çözülen  $\text{Na}(\text{sac}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,4462 g, 1,75 mmol) damla damla eklendikten sonra 65 °C’de bir gün reflaks edildi. Sonrasında çözücüler uçurularak  $[\text{PtCl}(\text{sac})(\text{COD})]$  kompleksi oda sıcaklığında bekletildi ve 0,2336 g pamuğumsu beyaz toz madde toplandı.

Bu iki çıkış maddesi henüz literatürde rapor edilmemiştir.

***trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (1):** Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>]'ın (0,1051 g, 0,35 mmol) 10 mL sulu çözeltisine damla damla 10 mL metanoldeki PPh<sub>3</sub> (0,1836 g, 0,7 mmol) ligandı eklendi. Oluşan sarı çözelti yaklaşık bir saat reflaks edildikten sonra çözücüler uçurularak 0,1913 g sarı renkte *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi. İkinci aşamada ise *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (0,1880 g, 0,268 mmol) çıkış maddesinin 60 °C'de 15 mL kloroformdaki çözeltisine 15 mL metanolde çözülen Na(sac)·2H<sub>2</sub>O (0,0969 g, 0,402 mmol) ilave edildi. Bir saat sonra 80 mL su eklenerek reaksiyon tamamlandı ve mavi bant ile süzülerek çözücüler uçuruldu. 0,1783 g *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve (1:1) MeCN:MeOH çözücü karışımdan birkaç güne uygun kristaller geldi.

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] Kompleksinin Sentezi (2):** [Pd(OAc)<sub>2</sub>]'ın (0,0561 g, 0,25 mmol) 10 mL asetonitrildeki çözeltisine katı halde sacH (0,0916 g, 0,5 mmol) eklendi. 15 dk sonra sarı renkli çözeltiliye 10 mL metanoldeki PPh<sub>3</sub> (0,0656 g, 0,25 mmol) ligandı ilave edilerek 40 mL H<sub>2</sub>O eklendi ve sarı partiküler çözelti metanolün aşırısı ile berraklaştırıldı. Bir gün sonunda reaksiyon tamamlanarak çözücüler uçuruldu. Toz halde 0,1449 g *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksi elde edildi ve (1:2) MeCN:H<sub>2</sub>O çözücü karışımından iki güne tek kristaller toplandı.

***trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (3):** [Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] (0,2336 g, 0,35 mmol) çıkış maddesinin 20 mL asetonitrildeki çözeltisine 10 mL metanolde çözülen PPh<sub>3</sub> (0,1836 g, 0,7 mmol) ligandı damla damla eklenerek çözelti 65 °C'de bir gün boyunca reflaks edildikten sonra çözücüler uzaklaştırıldı ve beyaz toz halinde 0,2930 g *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi. Uygun kristaller elde edilemedi.

***trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (4):** Metanolün aşırısında çözülen *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (0,1994 g, 0,28 mmol) çıkış maddesine 65 °C'de katı halde Na(sac)·2H<sub>2</sub>O (0,3367 g, 1,39 mmol) eklendi. Bir saat sonra 80 mL H<sub>2</sub>O ilave edildi ve mavi bant yardımıyla süzüldü. 0,1003 g *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve (1:1) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-Propanol çözücü karışımdan uygun kristaller geldi.

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (5):** [Pd(OAc)<sub>2</sub>]'ın (0,0897 g, 0,40 mmol) 10 mL asetonitrildeki çözeltisine katı halde sacH (0,1465 g, 0,8 mmol) ilave edildi.



15 dk sonra oluşan sarı renkli çözeltiye 10 mL asetonitrildeki PPh<sub>2</sub>Cy (0,2191 g, 0,8 mmol) ligandı eklenerek oluşan sarı bulutlu çözelti metanolün aşırısı ile berraklaştırıldı. Bir gün sonunda reaksiyon tamamlanarak çözücüler uçuruldu. 0,2965 g *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve (1:1:2) H<sub>2</sub>O:MeOH:DMF çözücü karışımından uygun kristaller geldi.

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] Kompleksinin Sentezi (6):** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinin sentezindeki yonteme benzer koşullar PPh<sub>2</sub>Cy (0,0685g, 0,25 mmol) ligandı kullanılarak tekrar edildi. 0,1520 g *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksi elde edildi ve (1:2) MeCN:H<sub>2</sub>O çözücü karışımından uygun kristaller geldi.

***cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (7):** [PtCl(sac)(COD)] (0,1042 g, 0,2 mmol) çıkış maddesinin 20 mL asetonitrildeki çözeltisine 10 mL asetonitrilde çözülen PPh<sub>2</sub>Cy (0,1095 g, 0,4 mmol) ligandı damla damla eklenerek çözelti 65 °C’de bir gün boyunca geri soğutucu üzerinde bekletildi. Çözücüler uçurularak 0,1620 g *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve (1:1:2) EtOH:H<sub>2</sub>O:DMF çözücü karışımından uygun kristaller geldi.

***trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (8):** metanoldeki PPh<sub>2</sub>Cy (0,1369 g, 0,5 mmol) ligandı 65 °C’de asetonilde çözülen [Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] (0,1669 g, 0,25 mmol) çıkış maddesine ilave edilerek reaksiyon bir gün boyunca devam ettirildi. Çözelti mavi bant yardımıyla süzülüp çözücüler uzaklaştırıldı. 0,1530 g *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi oda sıcaklığında kurutuldu ve beyaz renkte toz toplandı.

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (9):** asetonitrildeki [Pd(OAc)<sub>2</sub>]’a (0,0785 g, 0,35 mmol) MeOH:MeCN çözücülerinde sırasıyla PPhCy<sub>2</sub> (0,1964 g, 0,7 mmol) ve sacH (0,1282 g, 0,7 mmol) ligantları ilave edildi. Berrak halde reflaks edilen reaksiyon bir gün sonunda tamamlandı. Mavi bant ile süzülüp çözücüler uçuruldu ve 0,2510 g *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi.

***trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (10):** [PtCl(sac)(COD)] (0,1823 g, 0,35 mmol) çıkış maddesinin 20 mL asetonitrilde 65 °C'deki çözeltisine katı halde PPhCy<sub>2</sub> (0,1959 g, 0,7 mmol) ligandı eklendi. Bir gün sonunda çözücüler uzaklaştırılıp 0,1132 g *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi.

***trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (11):** *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin sentezindeki yöntem PPhCy<sub>2</sub> ligandı kullanılarak tekrar edildi. [Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] (0,0834 g, 0,125 mmol) çıkış maddesinin 20 mL asetonitrildeki çözeltisine 10 mL metanolde çözülen PPhCy<sub>2</sub> (0,0834 g, 0,3 mmol) ligandı damla damla eklenerek reaksiyon 65 °C'de bir gün boyunca devam ettirildi. Sonrasında mavi bant ile süzülüp çözücüler uzaklaştırıldı. 0,1041 g *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve DMSO içeren çözelti ortamından uygun kristaller geldi.

**[PdCl(sac)(DMSO)(PCy<sub>3</sub>)] Kompleksinin Sentezi (12):** DMSO'daki [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (0,0789 g, 0,35 mmol) çözeltisine MeCN:CHCl<sub>3</sub> çözücülerinde 1:2 oranlarında sırasıyla sacH (0,1282 g, 0,7 mmol) ve PCy<sub>3</sub> (0,1963 g, 0,7 mmol) ligantları ilave edildi. Oluşan karışım oda sıcaklığında bir gün reflaks edildi. Çözücüler evaporatör yardımıyla uçurulup 0,1449 g kristalimsi [PdCl(sac)(DMSO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksi elde edildi. Uygun tek kristalleri (3:1) CHCl<sub>3</sub>:DMSO çözücü karışımından toplandı.

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (13):** asetonitrildeki [Pd(OAc)<sub>2</sub>]'a (0,0561 g, 0,25 mmol) eş zamanlı olarak katı halde PCy<sub>3</sub> (0,1460 g, 0,5 mmol) ve sacH (0,0916 g, 0,5 mmol) ligantları ilave edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında bir gün devam ettirildi. Son olarak mavi bant ile süzülüp çözücüler uzaklaştırıldı. 0,2110 g *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi.

***trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (14):** *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] kompleksi literatüre göre sentezlendi (Price ve ark. 1972). İkinci aşamada 65 °C'de sudaki *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (0,25 mmol) çıkış maddesine katı halde Na(sac)·2H<sub>2</sub>O (0,2074 g, 0,86 mmol) ilave edilip dört saat reflaks edildi. Sonrasında mavi bant ile süzülen çözeltiye 1:1 oranında metanoldeki PCy<sub>3</sub> (0,1691 g, 0,58 mmol) ligandı eklendi. Reaksiyon iki saat sonra tamamlandı ve çözücüler uzaklaştırıldı. 0,1710 g *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

kompleksi elde edildi ve bir gün sonra (3:1) Aseton:MeCN çözücü karışımından uygun kristaller toplandı.

***trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Kompleksinin Sentezi (15):** 65 °C’de [Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] (0,1669 g, 0,25 mmol) çıkış maddesinin 10 mL asetonitrildeki çözeltisine katı halde PCy<sub>3</sub> (0,1460 g, 0,5 mmol) ligandı eklendi ve berrak haldeki reaksiyon bir gün sonra tamamlandı. Mavi bant ile süzülüp çözücüler uzaklaştırıldı. 0,1970 g *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi elde edildi ve (1:1:1) Aseton:EtOH:DMF çözelti ortamından uygun kristaller toplandı.

### 3.4. DNA ve HSA Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

DNA ve HSA stok çözeltilerinin hazırlanması Tris–HCl tampon içerisinde hafifçe çalkalanarak gerçekleştirildi. DNA çözeltisi 20 mM Tris–HCl, 20 mM NaCl ve pH = 7,0 tamponu içerisinde yarım saat bekletilerek hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltinin proteince serbest olup olmadığı 260 ve 280 nm’deki absorbans değerlerinin oranı ( $A_{260}/A_{280} = 1,86$ ) alınarak tayin edildi (Marmur 1961). DNA derişimi 260 nm’deki soğurma baz alınarak  $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  kabulüyle belirlendi (Reichman ve ark. 1954). İnsan serum proteini çalışmalarında 5 mM Tris–HCl, 10 mM NaCl ve pH = 7,4 tamponu içerisinde HSA stok çözeltisi hafifçe alt üst edilerek hazırlandı. HSA stok çözeltisinin derişimi, 278 nm’deki absorbans ve molar sönüm katsayısı ( $\epsilon = 36500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) değerleri yardımıyla belirlendi (Veeralakshmi ve ark. 2014).

### 3.5. DNA Bağlanma Çalışmaları

Kompleks-DNA çözeltilerinin UV spektrumları 200 ile 400 nm aralığında tarandı. Belirli derişimlerde MeOH içerisinde kompleks çözeltileri hazırlandı. Kompleks-DNA karışımı çözeltileri Tris–HCl pH = 7,0 tamponuyla seyreltildi. DNA derişimi sabit tutulup artan miktarlarda kompleks eklenen çözeltiler 260 nm’deki soğurma bantlarındaki meydana gelen değişimler izlendi. DNA derişimi 50  $\mu\text{M}$  olarak belirlenirken kompleks derişimleri (0-15)  $\mu\text{M}$  olacak şekilde artan miktarlarda eklendi.

Komplekslerin EB ile yer değiştirme çalışmaları floresans spektroskopisi kullanılarak çalışıldı. 50  $\mu\text{M}$  DNA öncelikle 5  $\mu\text{M}$  olacak şekilde hazırlanan EB zeltisi ile etkileştirildi. Sonrasında artan miktarlarda kompleksler eklenerek yer değiştirme çalışmalarına devam edildi. zeltiiler oda sıcaklığında karanlık bir ortamda yaklaşık yarım saat bekletildi ve emisyon ölçümleri 295 nm’de uyarılarak 500 ile 800 nm aralığında kaydedildi.

Viskozite lümleri, DNA derişimi (25  $\mu\text{M}$ ) sabit tutulup artan miktarda kompleks (0-2  $\mu\text{M}$ ) ilavesiyle hazırlanan zeltiiler Tris–HCl pH = 7,0 tamponuyla seyreltildi. Kompleks-DNA zeltiilerinin akış süreleri dijital kronometre yardımıyla ölçüldü ve bağıl viskoziteleri hesaplandı. Ölçümler Ubbelodhe viskozimetresinde 20  $^{\circ}\text{C}$ ’de alındı. İlk olarak tampon zeltisinin akış süresi ( $t_0$ ), sonrasında DNA zeltisi ve son olarak kompleks-DNA karışımının süreleri ( $t$ ) kaydedildi ( $\eta = t - t_0$ ). Bağıl viskozite değerleri,  $r$  ([Kompleks/DNA]) ile  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  arasında çizilen grafik yardımıyla belirlendi. Burada  $\eta_0$ , tampon içerisindeki DNA zeltisinin viskozitesidir.

Isıl denatürasyon çalışmaları, 100  $\mu\text{M}$  DNA ve 25  $\mu\text{M}$  kompleks olmak üzere Tris–HCl tamponu içerisinde hazırlanan zeltiilerin sıcaklık artışıyla soğurma bantlarındaki değişim incelendi. Peltier sıcaklık programlayıcı yardımıyla 25  $^{\circ}\text{C}$  ile 94  $^{\circ}\text{C}$  arasında eş zamanlı olarak absorbans değerleri kaydedildi. Saf DNA ve kompleks-DNA zeltiilerinin erime sıcaklıkları ( $T_m$ ) değerleri, sıcaklık ile soğurmadaki (260 nm) değişimler sonucu elde edilen değerlerin normalize edilmesiyle çizilen grafik yardımıyla belirlendi ( $A/A_{25}$ ). A herhangi bir sıcaklıktaki soğurma iken  $A_{25}$  25  $^{\circ}\text{C}$ ’de kaydedilen soğurma bandıdır.

### 3.6. HSA Bağlanma alışmaları

10  $\mu\text{M}$  HSA ve (0-10)  $\mu\text{M}$  kompleks olacak şekilde Tris–HCl pH = 7,4 tamponu içerisinde hazırlanan zeltiilerin 280 nm’deki soğurma bantları 200 ile 400 nm aralığında taranarak kaydedildi. Komplekslerin bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) Benesi-Hildebrand denklemiyle hesaplandı. Kompleks-HSA zeltiilerinin emisyon ölçümleri floresans spektrometresi yardımıyla gerçekleştirildi. Floresans titrasyonlarında, 5  $\mu\text{M}$  HSA stok

çözeltisine artan  $r$  ( $[Kompleks]/[DNA]$ ) oranlarında (0-10)  $\mu\text{M}$  kompleks eklenerek hazırlanan çözeltiler Tris-HCl pH = 7,4 tamponu ile seyreltildi ve emisyon ölçümleri ( $\lambda_{\text{ex}} = 280$  ve  $\lambda_{\text{em}} = 340-335$ ) alındı. Kompleks-HSA çözeltilerinin senkronize floresans ve emisyon ölçümleri eş zamanlı olarak kaydedildi. Tirozin (Tyr) ve triptofan (Trp) çevresindeki değişimler sırasıyla  $\Delta\lambda = 15$  nm ve  $\Delta\lambda = 60$  nm olacak şekilde ( $\Delta\lambda = \text{HSA}'ya$  ait emisyon ve ekzitasyonun dalga boyundaki farkı;  $\lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{ex}}$ ) ölçümler tamamlandı. Ayrıca 3D floresans çalışmalarında 5  $\mu\text{M}$  HSA ve  $r = 2'$ de HSA-kompleks çözeltilerinin 5 nm slit aralığında sırasıyla 200-400 nm ve 200-500 nm değerlerinde taramaları gerçekleştirildi.

### 3.7. Jel Elektroforez Ölçümleri

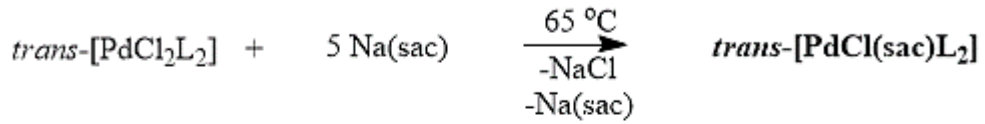
Komplekslerin süper sarmal pBR322 plazmit DNA'nın yapısında meydana getirdiği değişimler agaroz jel elektroforez tekniğiyle incelendi. 100 ng DNA ile (0-250)  $\mu\text{M}$  kompleks MeOH çözeltilerinin 50 mM Tris-HCl/NaCl pH = 7,2 tamponu içerisinde 37 °C'de 4 saat inkübasyonu yapıldı. Plazmit DNA'ya oluklara bağlanması beklenen metil yeşili (MG) ve DAPI (100  $\mu\text{M}$ ) eklenerek 1 saat inkübe edildi ve sonrasında kompleks çözeltileri eklendi. Son hazırlanan çözelti 3 saat daha inkübe edildi. 1%'lik (kütle/hacim) agaroz jel 1X TBE tamponunda (pH = 8,0) hazırlandı. Restriksiyon enzim inhibisyonu çalışmalarında plazmit DNA 50  $\mu\text{M}$  kompleks çözeltileriyle 37 °C'de 1 saat (pH = 7,2 tamponu) karanlık ortamda inkübe edildi. Bu çözeltiler daha sonra *HindIII* ve *BamHI* enzimleriyle etkileştirilerek enzimlerin aktifleşmesi için 37 °C'de 15 dk daha inkübasyona devam edildi. İnkübasyon beklenirken 1,5%'lik (kütle/hacim) agaroz jeli 1X TBE tamponunda hazırlandı. Son olarak hazırlanan jeller 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  EB ile boyanarak UV ışık altında fotoğrafları kaydedildi.

## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

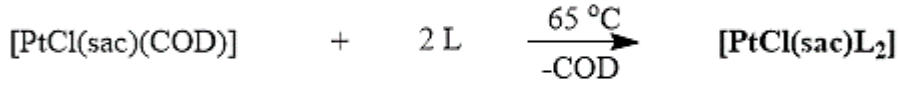
### 4.1. Sentez Çalışmaları

Monofosfin ligantları içeren palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerinin sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Şekil 4.1’de görüldüğü üzere sentezler birbirinden farklı dört yöntem kullanılarak yapıldı.

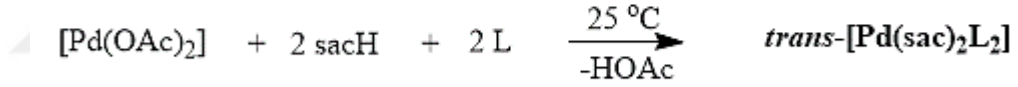
#### Yöntem 1



#### Yöntem 2



#### Yöntem 3



#### Yöntem 4



L = PPh<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>Cy, PPhCy<sub>2</sub> ve PCy<sub>3</sub>

Şekil 4.1. Monofosfin ligantlı palladyum(II) ve platin(II)-sac komplekslerinin sentez şeması

İlk olarak monofosfin ligantları içeren palladyum(II) kloro kompleksleri literatüre göre sentezlendi ve daha sonraki aşamada kloro ligantı sakkarinat (sac) ligandı ile yer değiştirilerek yeni kompleksler elde edildi. İkinci yöntemde literatürde olmadığı belirlenen ve çıkış maddesi olarak sentezlenen [PtCl(sac)(COD)] kompleksine monofosfin ligantları eklenerek platin(II) kloro-sac kompleksleri sentezlendi. Üçüncü yöntem olarak palladyum(II)-sac komplekslerinin sentezi, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] çıkış maddesine doğrudan sacH ve monofosfin ligantlarının ilavesiyle gerçekleştirildi. Son yöntemde

yine literatürde olmadığı belirlenen ve sentezlenen çıkış maddesi olarak kullandığım [Pt(sac)<sub>2</sub>(COD)] kompleksinin monofosfin ligantları ile reaksiyonu sonucu yeni platin(II)-sac kompleksleri elde edildi. Toplamda on beş yeni monofosfin ligandı içeren palladyum(II)/platin(II) kompleksi sentezlendi. Bu komplekslerin on tanesinin uygun tek kristalleri elde edilmiş olup kristalleri elde edilemeyen komplekslerin tozdan karakterizasyonları yapıldı. Uygun tek kristalleri elde edilemeyen toz komplekslerin olası molekül yapıları elementel analiz ve spektroskopik verilerden öngörüldü.

Monofosfin ligantları içeren komplekslerin kütle, elementel analiz, yüzde verimi, erime noktası ve molar iletkenlik değerleri Çizelge 4.1’de listelendi. Genellikle yüksek verimlerle elde edilen kompleksler MeOH, MeCN, CHCl<sub>3</sub>, DMSO ve DMF gibi çözücülerde oldukça iyi çözünürken suda çözünmemektedir. Komplekslerin bazılarında erime gözlenirken bazılarında ise bozunma görüldü. Komplekslerin MeOH’deki molar iletkenlikleri 2–10 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> aralığında olup çözelti içerisinde elektrolit davranışı göstermedikleri ve komplekslerin beklenildiği gibi iyonlaşmadıkları söylenebilir (Geary 1971).

**Çizelge 4.1.** Monofosfin ligantları içeren palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerinin verimi, elementel analiz ve erime noktası

| Kompleks   | M <sub>K</sub><br>(g mol <sup>-1</sup> ) | C<br>(%)       | H<br>(%)     | N<br>(%)     | Verim<br>(%) | Λ <sub>M</sub> | E.N.<br>(°C)         |
|--|--|----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------------|
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>1</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PdS  | 848,62                                   | 60,9<br>(60,7) | 4,0<br>(4,2) | 1,7<br>(1,8) | 76           | 5              | 210–211<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] ( <b>2</b> )<br>C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PdS <sub>2</sub>              | 751,07                                   | 51,2<br>(50,9) | 3,4<br>(3,6) | 3,7<br>(3,9) | 84           | 4              | 205–208<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>3</b> )<br>C <sub>50</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub>   | 1084,00                                  | 55,4<br>(55,2) | 3,5<br>(3,5) | 2,6<br>(2,6) | 77           | 5              | 211–218<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ( <b>4</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PdS                                      | 860,72                                   | 60,0<br>(60,2) | 5,4<br>(5,7) | 1,6<br>(1,8) | 40           | 5              | 228–234<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ( <b>5</b> )<br>C <sub>50</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PdS <sub>2</sub> | 1007,44                                  | 59,6<br>(59,3) | 5,0<br>(5,2) | 2,8<br>(2,6) | 70           | 6              | 195–200<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] ( <b>6</b> )<br>C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PPdS <sub>2</sub>           | 757,12                                   | 50,8<br>(50,6) | 4,1<br>(4,3) | 3,7<br>(3,9) | 80           | 4              | 195–197<br>(bozunma) |
| <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ( <b>7</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS  | 949,37                                   | 54,4<br>(54,6) | 4,9<br>(4,7) | 1,5<br>(1,7) | 85           | 4              | 170–172<br>(erime)   |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] ( <b>8</b> )<br>C <sub>50</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub> | 1096,10                                  | 54,8<br>(55,0) | 4,6<br>(4,8) | 2,6<br>(2,4) | 66           | 9              | 160–162<br>(erime)   |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>9</b> )<br>C <sub>50</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PdS <sub>2</sub> | 1019,53                                  | 58,9<br>(58,7) | 6,1<br>(6,2) | 2,8<br>(2,7) | 70           | 4              | 173–177<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>10</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>58</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS                                     | 961,47                                   | 53,7<br>(53,4) | 6,1<br>(6,4) | 1,5<br>(1,7) | 34           | 3              | 160–164<br>(erime)   |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>11</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS                                      | 927,02                                   | 55,7<br>(55,4) | 6,4<br>(6,6) | 1,5<br>(1,8) | 90           | 5              | 160–163<br>(erime)   |
| [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )] ( <b>12</b> )<br>C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> ClNO <sub>4</sub> PPdS <sub>2</sub>  | 682,61                                   | 47,4<br>(47,7) | 6,5<br>(6,7) | 2,1<br>(2,3) | 60           | 2              | 151–155<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>13</b> )<br>C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PdS <sub>2</sub>  | 1031,65                                  | 58,1<br>(58,0) | 7,4<br>(7,5) | 2,7<br>(2,9) | 82           | 2              | 173–175<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>14</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS                                       | 973,57                                   | 52,9<br>(52,9) | 7,4<br>(7,5) | 1,4<br>(1,5) | 30           | 4              | 210–212<br>(bozunma) |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>15</b> )<br>C <sub>43</sub> H <sub>71</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS  | 939,12                                   | 54,9<br>(54,8) | 7,8<br>(7,7) | 1,5<br>(1,6) | 84           | 10             | 200–201<br>(bozunma) |

<sup>a</sup>Hesaplanan değerler parantez içinde verilmiştir.



## 4.2. Spektroskopik Karakterizasyon

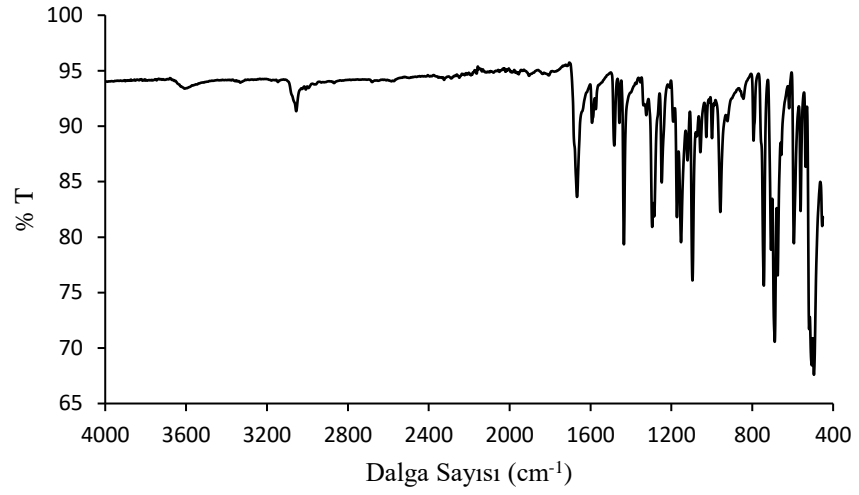
### 4.2.1. FTIR Çalışmaları

Monofosfin ve sac ligantlı palladyum(II)/platin(II) komplekslerine ait soğurma bantları Çizelge 4.2’de verilmiştir. Monofosfinlerin yapılarındaki fenil ve sikloheksil halkalarına ait olan aromatik ve alifatik –CH soğurma bantları 3067–2849  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlemlendi. Komplekslerde simetrik ve asimetrik P–C gerilme titreşimleri sırasıyla 1013–989  $\text{cm}^{-1}$  orta şiddetli, 521–502  $\text{cm}^{-1}$  aralığında çok şiddetli soğurma bantları şeklinde görüldü. Fosfin ligantlarındaki fenil halkasında bulunan C–C bağının düzlem dışı deformasyonuna bağlı olarak  $\gamma(\text{Ph})$  eğilme titreşimleri 695–685  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunmaktadır (Wastermark ve Persson 1998). Sac ligandına ait karakteristik soğurma bandı olan  $\text{SO}_2$ ’nin asimetrik ( $\nu_{\text{as}}$ ) ve simetrik ( $\nu_{\text{s}}$ ) gerilme titreşimleri sırasıyla 1311–1243 ve 1156–1142  $\text{cm}^{-1}$  aralığında şiddetli soğurma yapmaktadır. Sac ligandındaki C=O ve  $\nu_{\text{as}}(\text{CNS})$  gruplarına ait soğurma bantları ise 1683–1640 ve 963–946  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülmektedir (Karadağ ve ark. 2014). Metal iyonuna koordine olan sac ligandına ait fonksiyonel grupların titreşim bantları sacH veya Na(sac) yapısına göre daha düşük dalga sayısına kaymıştır. Metal komplekslerinde özellikle C=O grubunun 60-70  $\text{cm}^{-1}$  civarında daha düşük alanda soğurma yapabildiği bilinmektedir (Jovanovski 2000). Gözlenen soğurma bantları literatürde rapor edilmiş fosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) sac kompleksleriyle karşılaştırıldığında birbirine benzer titreşim bantları bulunmaktadır (Henderson ve ark. 1999, Sanchez ve ark. 2011, Yılmaz ve ark. 2018, İçsel ve ark. 2018). *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] yapısındaki komplekslerde  $\nu(\text{Pt–H})$  titreşim bandı sırasıyla 2238 ve 2217  $\text{cm}^{-1}$  civarında orta şiddette görüldü. Pt–H bağının titreşimi, literatürde daha önce rapor edilmiş fosfin ligantlı Pt(II) kompleksleri ile karşılaştırıldığında benzer soğurma bantları rapor edilmiştir (Basolo ve Pearson 1962, Real ve ark. 1998). Sentezlenen *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] yapısındaki aqua ligantına ait  $\nu(\text{OH})$  soğurma bantları sırasıyla 3181 ve 3229  $\text{cm}^{-1}$ ’de yayvan olarak gözlemlendi. [PdCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)(dmsO)] kompleksinde palladyum(II)’ye koordine olmuş dmsO ligandına ait S=O grubu titreşim bandı 1030  $\text{cm}^{-1}$ ’de orta şiddette gözlemlendi. Komplekslere ait IR spektrumları Şekil 4.1-15 aralığında verilmiştir.

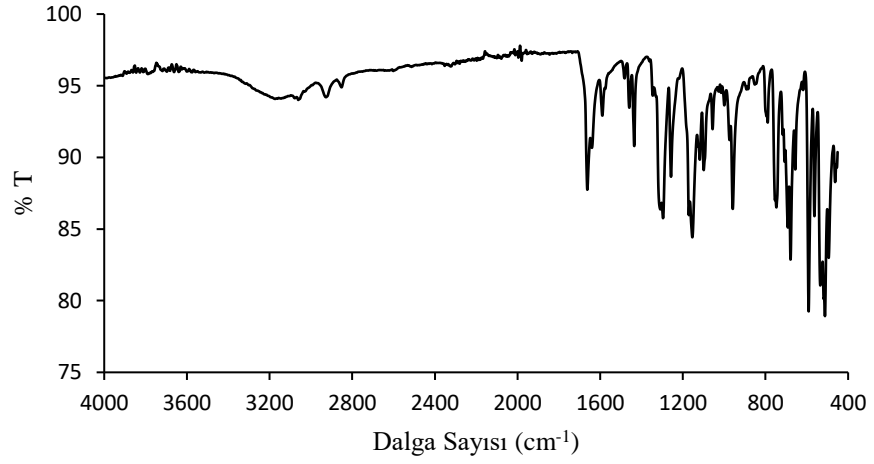
**Çizelge 4.2.** Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerine ait karakteristik soğurma bantları (cm<sup>-1</sup>)<sup>a</sup>

|           | v(CH)                             | v(CO)          | v(CC)          | v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> ) | v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> ) | v <sub>s</sub> (PC) | v <sub>as</sub> (CNS) | γ(Ph)          | v <sub>as</sub> (PC) |
|-----------|-----------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------|----------------------|
| <b>1</b>  | 3056z                             | 1667o          | 1435ş          | 1295ş<br>1285o<br>1248o            | 1153ş                             | 999z                | 958o                  | 689çş<br>674ş  | 506çş                |
| <b>2</b>  | 3056z<br>2929o<br>2852o           | 1681ş          | 1433ş          | 1293ş<br>1283ş<br>1244o            | 1147ş                             | 1001o               | 957ş                  | 693çş<br>678ş  | 512çş                |
| <b>3</b>  | 2930o<br>2854o                    | 1680ş          | 1446o          | 1297çş<br>1285ş<br>1243ş           | 1153çş<br>1147ş                   | 989ş                | 949çş                 | 680ş           | 521ş                 |
| <b>4</b>  | 3063z<br>2922o<br>2851o           | 1673ş          | 1434o          | 1306ş<br>1296o<br>1243o            | 1154ş<br>1145o                    | 1002o               | 946ş                  | 691çş<br>677ş  | 517çş                |
| <b>5</b>  | 3067z<br>3049z<br>2925çş<br>2850ş | 1663o          | 1448o<br>1435ş | 1293ş<br>1247o                     | 1153ş                             | 1003o               | 959o                  | 696çş<br>679o  | 518çş<br>502çş       |
| <b>6</b>  | 2917çş<br>2850ş                   | 1683ş          | 1444o          | 1308ş<br>1296ş<br>1246ş            | 1154ş                             | 1003o               | 950z                  | 678ş           | 512çş                |
| <b>7</b>  | 3061z<br>2929z<br>2852z           | 1662ş<br>1640o | 1435o          | 1311ş<br>1296çş<br>1257o           | 1154çş                            | 1002z               | 958ş                  | 692ş<br>679çş  | 512çş                |
| <b>8</b>  | 3058z<br>2928o<br>2854o           | 1662o          | 1436o          | 1293ş<br>1252o                     | 1153çş                            | 1001o               | 953ş                  | 695ş<br>678ş   | 517çş                |
| <b>9</b>  | 3083z<br>2930z<br>2857z           | 1662ş<br>1640o | 1440o          | 1317ş<br>1296ş<br>1255ş            | 1161çş                            | 1013z               | 973o<br>954ş          | 693ş<br>680ş   | 518çş                |
| <b>10</b> | 3062z<br>2926o<br>2852o           | 1674o          | 1435o          | 1305ş<br>1245o                     | 1155çş                            | 1002o               | 959o                  | 678ş           | 518çş<br>504ş        |
| <b>11</b> | 2927o<br>2851o                    | 1684o          | 1447o          | 1294ş<br>1235o                     | 1154çş                            | 1005z               | 963ş                  | 679ş           | 520ş                 |
| <b>12</b> | 3058z                             | 1678ş          | 1435ş          | 1310ş<br>1285o<br>1247ş            | 1156ş                             | 999z                | 952ş                  | 694çş<br>676çş | 512çş                |
| <b>13</b> | 3054z<br>2927o<br>2852o           | 1664o          | 1435ş          | 1291ş<br>1247o                     | 1152ş                             | 1000z               | 963o                  | 695çş<br>678ş  | 513çş                |
| <b>14</b> | 3058z<br>2928çş<br>2854ş          | 1663ş          | 1447ş<br>1436ş | 1285çş<br>1250ş                    | 1151çş                            | 1004ş               | 960çş                 | 695çş<br>680ş  | 518çş<br>506çş       |
| <b>15</b> | 2922çş<br>2849ş                   | 1662ş          | 1446o          | 1298çş<br>1283o<br>1246o           | 1154çş<br>1142o                   | 1005o               | 955o                  | 679o           | 521ş<br>511çş        |

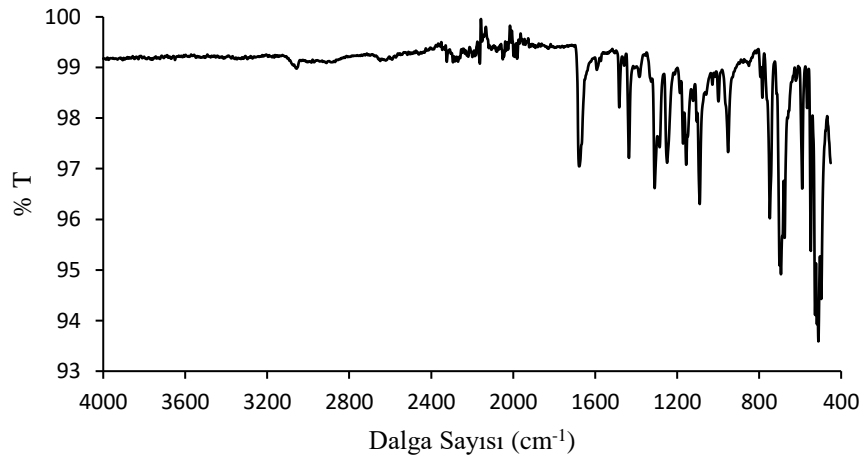
<sup>a</sup> Dalga sayısı (v): cm<sup>-1</sup>; ş: şiddetli, çş: çok şiddetli, z: zayıf, çz: çok zayıf, o: orta şiddetli.



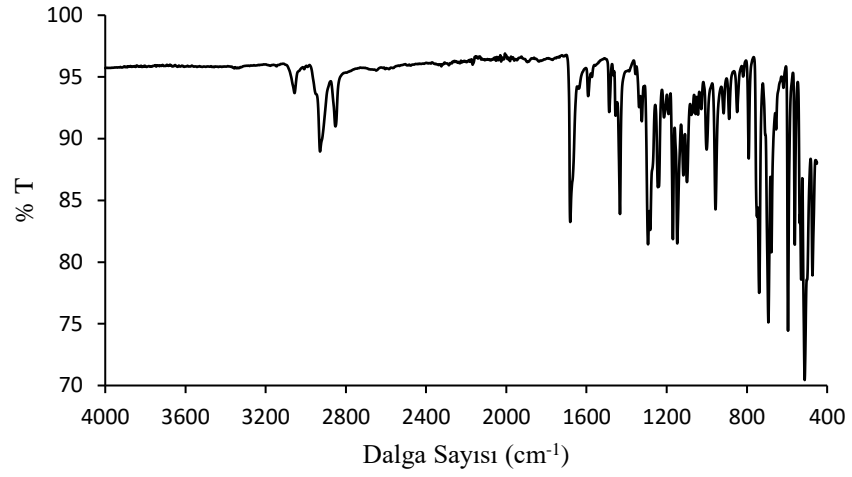
**Şekil 4.2.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1) kompleksinin IR spektrumu



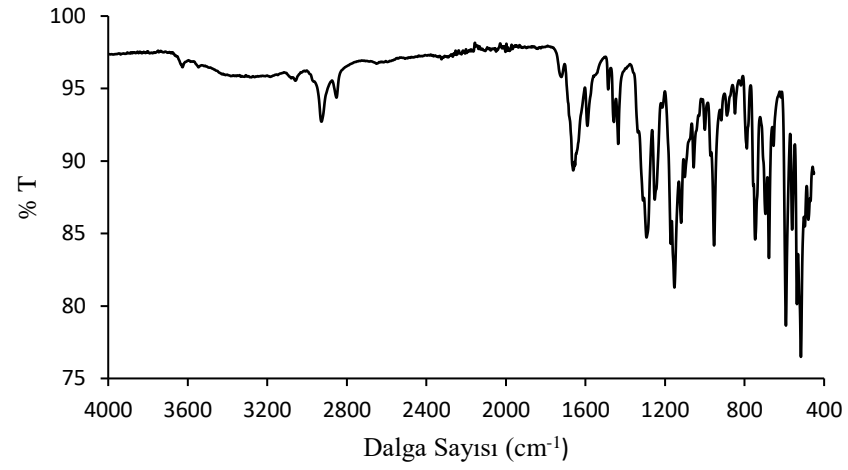
**Şekil 4.3.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] (2) kompleksinin IR spektrumu



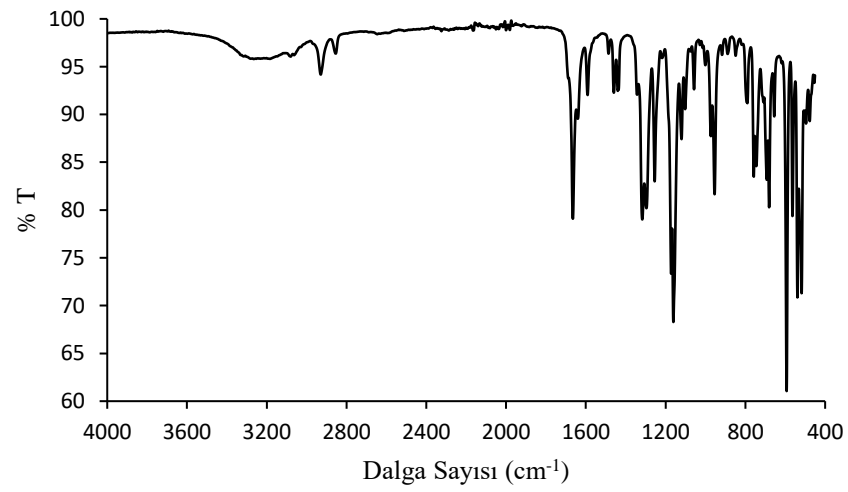
**Şekil 4.4.** *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (3) kompleksinin IR spektrumu



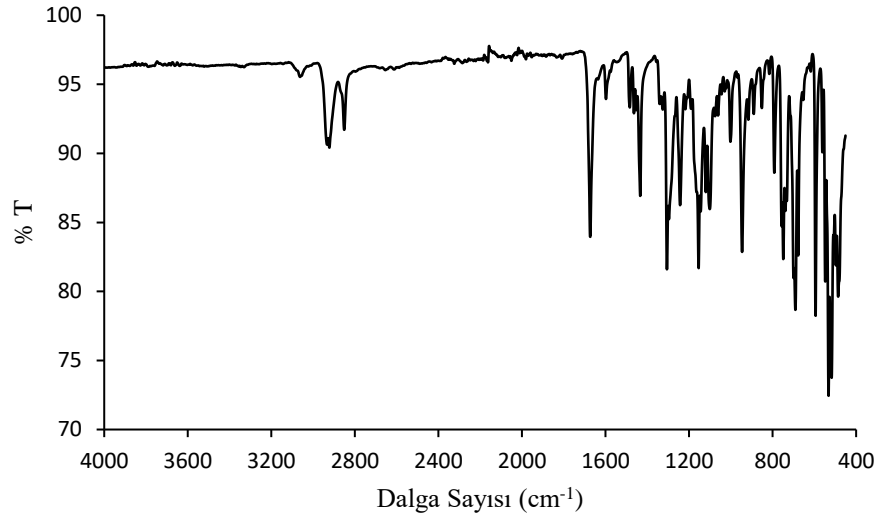
Şekil 4.5. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (4) kompleksinin IR spektrumu



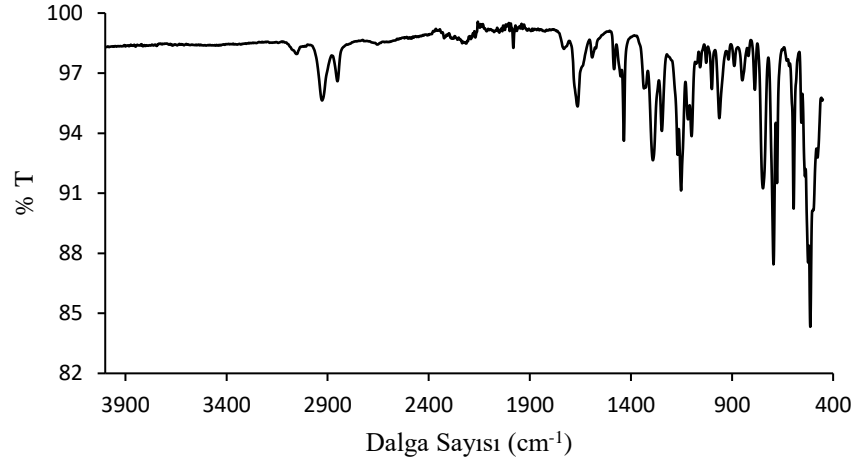
Şekil 4.6. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (5) kompleksinin IR spektrumu



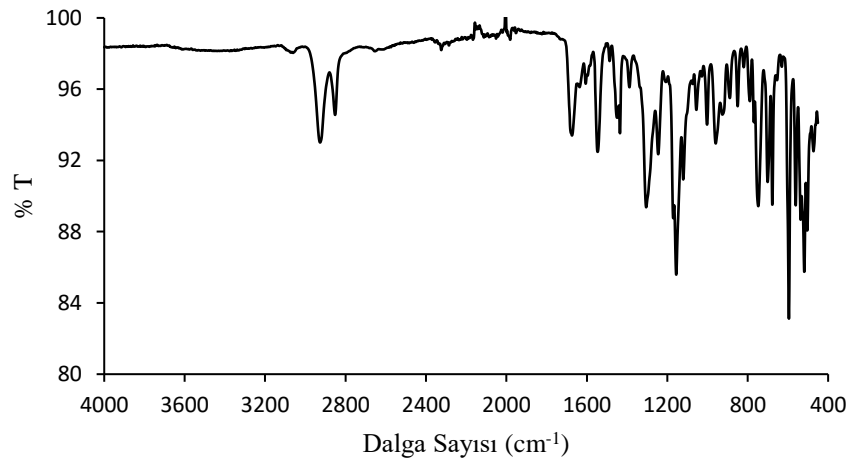
Şekil 4.7. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] (6) kompleksinin IR spektrumu



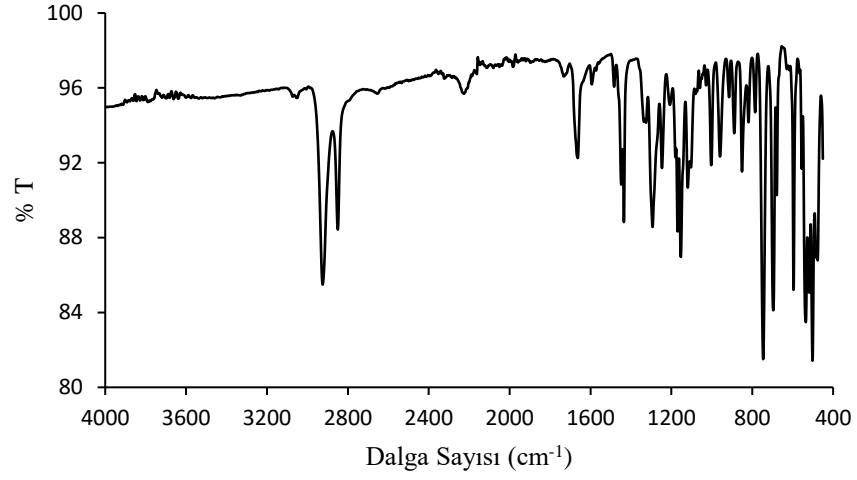
Şekil 4.8. *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (**7**) kompleksinin IR spektrumu



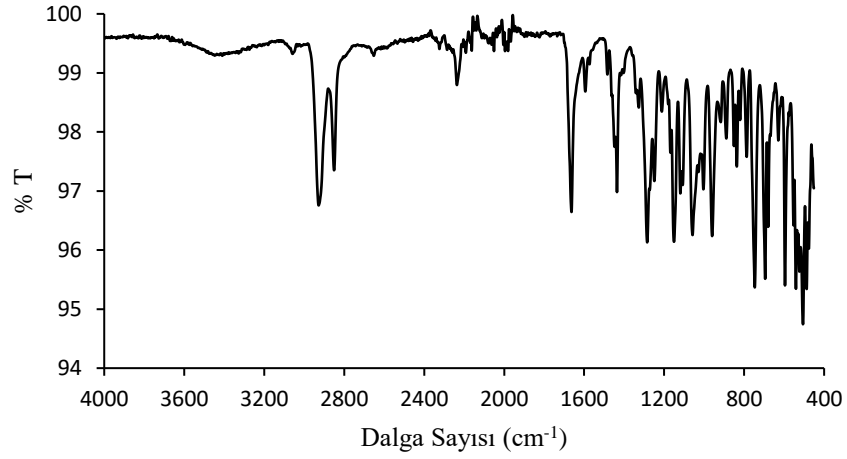
Şekil 4.9. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (**8**) kompleksinin IR spektrumu



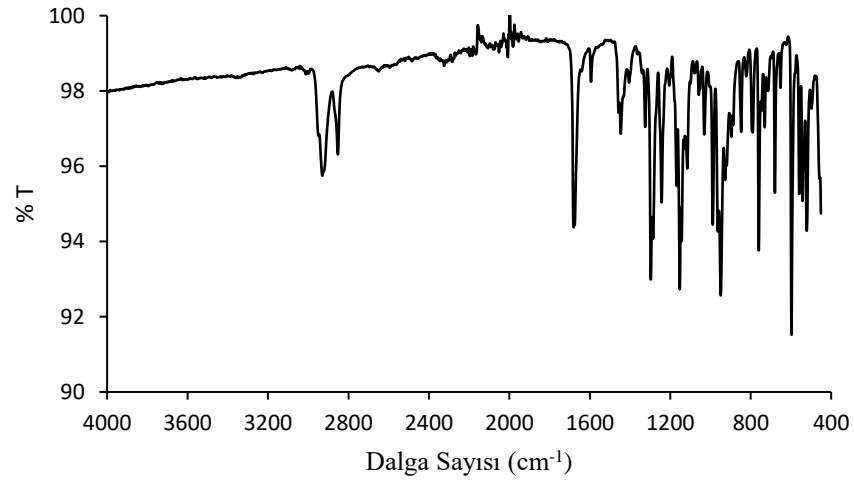
Şekil 4.10. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (**9**) kompleksinin IR spektrumu



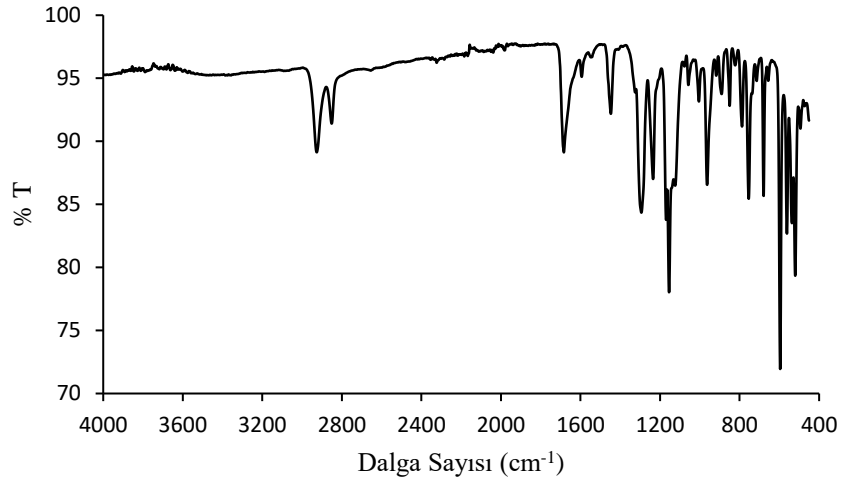
Şekil 4.11. *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (**10**) kompleksinin IR spektrumu



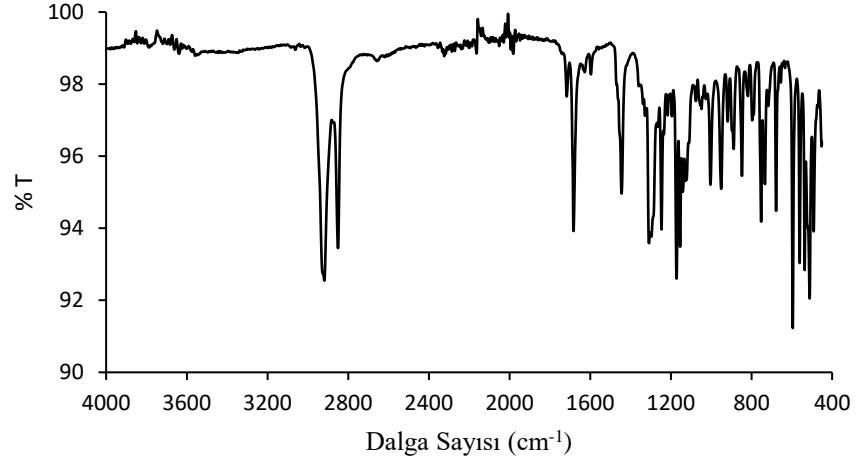
Şekil 4.12. *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (**11**) kompleksinin IR spektrumu



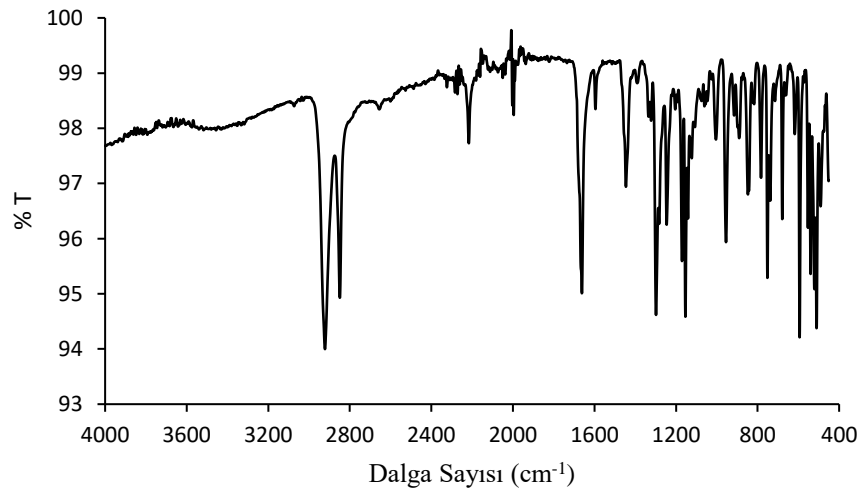
Şekil 4.13. [PdCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)(dmsO)] (**12**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.14. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**13**) kompleksinin IR spektrumu



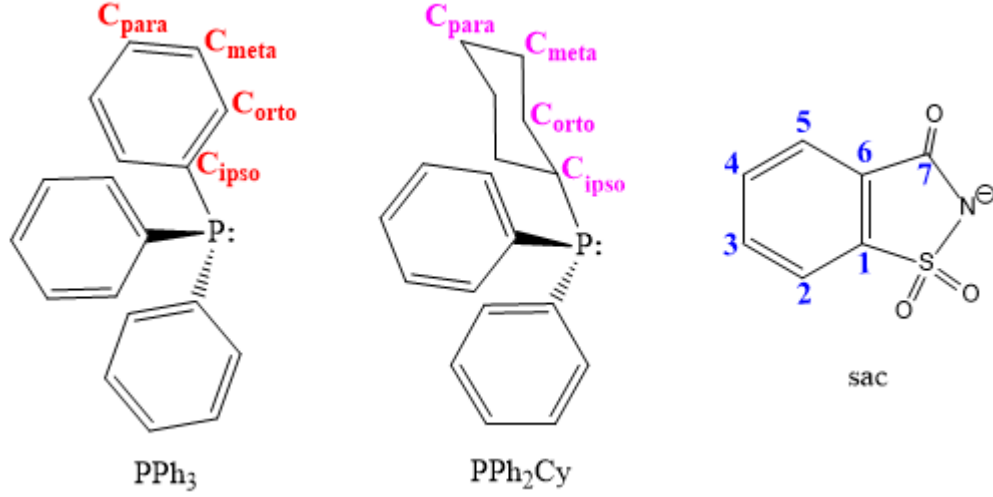
Şekil 4.15. *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**14**) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.16. *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**15**) kompleksinin IR spektrumu

#### 4.2.2. NMR Çalışmaları

Komplekslerde bulunan monofosfin ve sac ligantlarına ait fenil (Ph) ve sikloheksil (Cy) halkaları karbon atomlarının tanımlanması Şekil 4.17'de yer almaktadır.



**Şekil 4.17.** Monofosfin ve sac ligantlarının NMR spektroskopisi için tanımlanması ve numaralandırılması

Monofosfin ligantlı palladyum(II) ve platin(II) sac komplekslerinin 4.18-32 aralığında verilen NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.3'de yer almaktadır. Komplekslerin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda sac ve monofosfin ligantlarına ait aromatik protonlar iç içe geçmiş halde 8,17–6,94 ppm, sikloheksil (Cy) grubuna ait protonlar 2,14–0,79 ppm aralığında multipler sinyaller şeklinde gözlemlendi. PCy<sub>3</sub> ve sac ligantlı palladyum(II) ve platin(II) komplekslerinde ise sac ligandının fenil protonları 8,04–7,68 ppm aralığında sinyaller verdiği belirlendi. Serbest halde PPh<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>Cy ve PPhCy<sub>2</sub> ligantlarının aromatik protonlarına ait sinyaller sırasıyla 7,61-7,40, 7,91-7,38 ve 7,85-7,39 ppm aralığında, PCy<sub>3</sub> ligandındaki Cy protonları 1,99-1,02 ppm'de multipler sinyaller vermektedir. Monofosfin ligantlarına ait protonların kompleksleşmeyle birlikte bir miktar yüksek alana kaydığı tespit edildi. Ayrıca yapılarında hidrido ligandı içeren *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerindeki hidrido ligandına ait <sup>2</sup>J(H-P) değeri 12 Hz olarak sırasıyla -17,81 ile -18,18 ppm'de triplet sinyaller halinde yüksek alana kaydığı tespit edildi. Literatürde platin(II)-hidrür komplekslerine ait kimyasal kayma değerleri incelendiğinde -16,49 ile -17,20 ppm gibi değerlere sahip olabildiği bilinmektedir (Chat ve Shaw 1962, Real ve ark. 1998, Suh ve ark. 2015). *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)]



komplekslerindeki aqua ligandına ait protonlar, çözücü olarak kullanılan DMSO-*d*<sub>6</sub> çözeltilerindeki suyla iç içe geçmiş halde spektrumlarında sinyaller verdiği belirlendi. Bu durum, komplekslerdeki aqua ligandına ait proton sayısının belirlenmesine olanak sağlamadı. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksinde koordine olan DMSO ligantının metil protonları ise 1,81–1,59 ppm aralığında Cy grubu protonları ile beraber multiyet sinyaller şeklinde gözlemlendi.

<sup>13</sup>C NMR spektrumlarında palladyum(II) ve platin(II) iyonuna koordine olmuş sac ligandının C=O grubu (C<sub>7</sub>) 167,3–160,4 ppm civarında görülürken C<sub>1</sub> olarak tanımlanan 145,5–141,5 ppm aralığında, C<sub>5</sub> ve C<sub>2</sub> karbon atomları sırasıyla 123 ile 119 ppm civarlarında gözlemlendi. Bununla beraber monofosfinin Ph halkasında ipso, orto, meta ve para olarak tanımlanan gruplar ile sac ligandının C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub> ve C<sub>4</sub> numaralı karbon atomları spektrumunda benzer aralıklarda 135,9–127,4 ppm’de yer almaktadır. Manyetik alanda Ph grubuna göre daha yüksek alanda perdelenen ipso, orto, meta ve para olarak tanımlanan Cy grubu karbon atomları 36,3–23,7 ppm aralığında singlet ve dublet sinyaller şeklinde gözlemlendi. Son olarak [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksinde ligant olarak davranan dmsO’daki -CH<sub>3</sub> grubu karbon atomu 39,9 ppm’de singlet sinyal şeklinde belirlendi. Bütün komplekslere ait karbon atomu sayısı birebir olacak şekilde uyumluluk gösterdi. Genel olarak sac ligandına ait yedi farklı karbon atomunun yanında monofosfinlerin yapısına bağlı olarak dört Ph ile dört Cy grubu karbon atomlarının varlığı spektrumlarında gözlemlendi.

Metal iyonuna koordine olmuş, fosfor atomu içeren fosfin ligantlarının varlığının kanıtlanmasında <sup>31</sup>P NMR büyük öneme sahiptir. NMR aktif platin(II) içeren komplekslerde <sup>31</sup>P-<sup>195</sup>Pt yarılmaya ait sinyaller spektrumlarında yer alırken palladyum(II) içeren komplekslerde singlet sinyaller görüldü. Monofosfinin *trans* yönlenmesiyle kararlılık kazanan *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinde <sup>1</sup>J(<sup>31</sup>P-<sup>195</sup>Pt) eşleşme sabiti sırasıyla 2138, 2409, 2174, 2430, 2430 ve 2754 Hz olarak gözlemlendi (Clark ve Milne 1979). Bununla birlikte *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde ise *cis* pozisyonda yer alan PPh<sub>2</sub>Cy ligandına bağlı olarak <sup>1</sup>J(<sup>31</sup>P-<sup>195</sup>Pt) eşleşme sabiti 3535 Hz olarak belirlendi (Bemi ve ark. 1982).

Ayrıca monofosfin ligantlarının metal iyonuna koordine olması sonucu, etrafındaki elektron yoğunluğu azalan fosfor atomuna ait sinyal 30-40 ppm kadar düşük alana kaydığı Çizelge 4.2’de görülmektedir (Serbest halde  $\text{PPh}_3 = -5,74$  ppm,  $\text{PPh}_2\text{Cy} = -4,32$  ppm,  $\text{PPhCy}_2 = 2,30$  ppm ve  $\text{PCy}_3 = 9,59$  ppm). Bu durum, metal iyonuna koordine olan monofosfinin yapısındaki fosfor atomu çevresinde elektron yoğunluğunun azalmasıyla birlikte fosfor çekirdeğinin daha düşük alanda perdelendiğini anlaşıldı. Monofosfin ligandında fenil halkası yerini sikloheksil grubunun almasıyla fosfor atomuna ait sinyal bir miktar düşük alana kaymaktadır. Hem serbest haldeki hemde metal iyonuna koordine olmuş monofosfin ligantları için de aynı durum geçerlidir. Sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında metal-fosfin spektral verileri uyum içerisindedir (Henderson ve ark. 2015, Bergamini ve ark. 2007, Rigamonti ve ark. 2011, Wong ve ark. 2011, Bauer ve ark. 2011, Berg ve ark. 2017, İçsel ve ark. 2018, Clark ve ark. 2018, Yılmaz ve ark. 2018). Tozdan karakterizasyonu gerçekleştirilen *trans*- $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{PPh}_3)_2]$ , *trans*- $[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{PPh}_2\text{Cy})_2]$ , *trans*- $[\text{Pd}(\text{sac})_2(\text{PPhCy}_2)_2]$ , *trans*- $[\text{PtCl}(\text{sac})(\text{PPhCy}_2)_2]$  ve *trans*- $[\text{Pd}(\text{sac})_2(\text{PCy}_3)_2]$  komplekslerinin önerilen yapılarının doğruluğu NMR spektrumları yardımıyla desteklendi.

**Çizelge 4.3.** Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sakkarinat komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR spektral verileri

|  |
|--|
| <b><i>trans</i>-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>   |
| $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 7,85–7,19 (m, 30H-Ph ve 4H-sac)   |
| $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 165,0 (C <sub>7</sub> -sac), 142,7 (C <sub>1</sub> -sac), 134,9 (m, C <sub>ipso</sub> -Ph), 132,5 (C <sub>3</sub> -sac), 132,0 (d, C <sub>orto</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 9$ Hz), 131,8 (C <sub>6</sub> -sac), 131,3 (C <sub>4</sub> -sac), 129,3 (d, C <sub>para</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 11$ Hz), 128,6 (dd, C <sub>meta</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 11$ ve 11 Hz), 123,5 (C <sub>5</sub> -sac), 120,0 (C <sub>2</sub> -sac)   |
| $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 162 MHz): $\delta$ 25,55 (s)  |
| <b><i>trans</i>-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>   |
| $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 7,88–7,22 (m, 15H-Ph ve 8H-sac)   |
| $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 165,5 (C <sub>7</sub> -sac), 142,5 (C <sub>1</sub> -sac), 135,9 (m, C <sub>ipso</sub> -Ph), 133,3 (d, C <sub>orto</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 6$ Hz), 131,8 (C <sub>3</sub> -sac), 130,8 (C <sub>6</sub> -sac), 129,2 (d, C <sub>para</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 11$ Hz), 128,1 (t, C <sub>meta</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 11$ ve 11 Hz), 127,4 (C <sub>4</sub> -sac), 123,4 (C <sub>5</sub> -sac), 120,1 (C <sub>2</sub> -sac)  |
| $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 162 MHz): $\delta$ 26,41 (s)  |
| <b><i>trans</i>-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>   |
| $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 7,96–6,94 (m, 30H-Ph ve 8H-sac)   |
| $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 165,3 (C <sub>7</sub> -sac), 142,4 (C <sub>1</sub> -sac), 134,4 (t, C <sub>ipso</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 7$ ve 7 Hz), 132,5 (C <sub>3</sub> -sac), 131,7 (C <sub>6</sub> -sac), 131,3 (C <sub>orto</sub> -Ph), 129,2 (C <sub>4</sub> -sac), 128,8 (t, C <sub>para</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 5$ ve 5 Hz), 128,4 (d, C <sub>meta</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 11$ Hz), 122,9 (C <sub>5</sub> -sac), 119,7 (C <sub>2</sub> -sac)  |
| $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 162 MHz): $\delta$ 15,17 (d, $^1J_{\text{PtP}} = 2138$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 22,7$ Hz)   |
| <b><i>trans</i>-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>]</b>   |
| $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 7,99–7,03 (m, 20H-Ph ve 4H-sac), 2,11–0,59 (m, 22H-Cy)  |
| $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 162,8 (C <sub>7</sub> -sac), 145,5 (C <sub>1</sub> -sac), 134,2 (m, C <sub>ipso</sub> -Ph), 133,7 (C <sub>3</sub> -sac), 131,8 (C <sub>6</sub> -sac), 131,6 (C <sub>4</sub> -sac), 131,1 (d, C <sub>orto</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 9$ Hz), 129,1 (t, C <sub>para</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 12$ ve 12 Hz), 128,4 (m, C <sub>meta</sub> -Ph), 123,1 (C <sub>5</sub> -sac), 120,2 (C <sub>2</sub> -sac), 36,3 (C <sub>ipso</sub> -Cy), 33,7 (C <sub>orto</sub> -Cy), 29,1 (d, C <sub>meta</sub> -Cy, $J_{\text{P-C}} = 6$ Hz), 26,0 (d, C <sub>para</sub> -Cy, $J_{\text{P-C}} = 6$ Hz)                  |
| $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 162 MHz): $\delta$ 27,34 (s)  |
| <b><i>trans</i>-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>]</b>   |
| $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 8,01–7,10 (m, 20H-Ph ve 8H-sac), 2,22–0,69 (m, 22H-Cy)  |
| $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , $\delta$ , ppm): 164,6 (C <sub>7</sub> -sac), 141,7 (C <sub>1</sub> -sac), 132,8 (C <sub>3</sub> -sac), 132,7 (d, C <sub>ipso</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 9$ Hz), 131,8 (C <sub>6</sub> -sac), 130,7 (d, C <sub>orto</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 3$ Hz), 130,0 (d, C <sub>para</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 8$ Hz), 129,8 (C <sub>4</sub> -sac), 128,0 (d, C <sub>meta</sub> -Ph, $J_{\text{P-C}} = 10$ Hz), 122,4 (C <sub>5</sub> -sac), 119,2 (C <sub>2</sub> -sac), 34,8 (C <sub>ipso</sub> -Cy), 34,1 (C <sub>orto</sub> -Cy), 24,8 (d, C <sub>meta</sub> -Cy, $J_{\text{P-C}} = 12$ Hz), 23,7 (C <sub>para</sub> -Cy) |
| $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 162 MHz): $\delta$ 32,54 (s)  |

---

Çizelge 4.3'ün devamı

---

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)]**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,91–7,26 (m, 10H-Ph ve 8H-sac), 2,21–0,56 (m, 11H-Cy),

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 164,6 (C<sub>7</sub>-sac), 141,6 (C<sub>1</sub>-sac), 132,5 (t, C<sub>ipso</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 9 Hz), 130,4 (C<sub>3</sub>-sac), 130,0 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 3 Hz), 129,8 (C<sub>6</sub>-sac), 127,3 (d, C<sub>meta</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 10 Hz), 124,8 (C<sub>para</sub>-Ph), 124,2 (C<sub>4</sub>-sac), 122,4 (C<sub>5</sub>-sac), 119,3 (C<sub>2</sub>-sac), 34,6 (C<sub>ipso</sub>-Cy), 34,3 (C<sub>orto</sub>-Cy), 25,6 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 12 Hz), 24,8 (C<sub>para</sub>-Cy)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 32,45 (s)

---

***cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>]**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,99–6,96 (m, 20H-Ph ve 4H-sac), 2,25–0,48 (m, 22H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 162,9 (C<sub>7</sub>-sac), 143,0 (C<sub>1</sub>-sac), 134,1 (m, C<sub>ipso</sub>-Ph), 133,6 (C<sub>3</sub>-sac), 132,0 (C<sub>6</sub>-sac), 131,6 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 7 Hz), 131,4 (C<sub>4</sub>-sac), 129,2 (d, C<sub>para</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 8 Hz), 128,7 (d, C<sub>meta</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 9 Hz), 123,6 (C<sub>5</sub>-sac), 120,4 (C<sub>2</sub>-sac), 30,3 (C<sub>ipso</sub>-Cy), 29,5 (C<sub>orto</sub>-Cy), 26,9 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 7 Hz), 26,1 (C<sub>para</sub>-Cy)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 12,68 (s, <sup>1</sup>*J*<sub>PtP</sub> = 3535 Hz; <sup>2</sup>*J*<sub>PP</sub> = 14,6 ve 14,6 Hz)

---

***trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>]**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 8,06–6,97 (m, 20H-Ph ve 8H-sac), 1,88–0,61 (m, 22H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 165,5 (C<sub>7</sub>-sac), 142,9 (C<sub>1</sub>-sac), 134,0 (t, C<sub>ipso</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 6 Hz), 133,4 (C<sub>3</sub>-sac), 132,7 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 13 Hz), 132,3 (d, C<sub>para</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 9 Hz), 131,9 (C<sub>6</sub>-sac), 130,5 (C<sub>4</sub>-sac), 128,4 (t, C<sub>meta</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 5 ve 5 Hz), 122,9 (C<sub>5</sub>-sac), 119,7 (C<sub>2</sub>-sac), 36,3 (d, C<sub>ipso</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 15 Hz), 36,1 (C<sub>orto</sub>-Cy), 29,3 (C<sub>para</sub>-Cy), 26,4 (t, C<sub>meta</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 16 ve 16 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 34,07 (s, <sup>1</sup>*J*<sub>PtP</sub> = 2409 Hz)

---

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 8,08–6,94 (m, 10H-Ph ve 8H-sac), 1,99–0,58 (m, 44H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 162,8 (C<sub>7</sub>-sac), 142,8 (C<sub>1</sub>-sac), 133,5 (C<sub>3</sub>-sac), 133,1 (m, C<sub>ipso</sub>-Ph), 131,8 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 7 Hz), 130,9 (C<sub>6</sub>-sac), 130,5 (m, C<sub>para</sub>-Ph), 128,7 (d, C<sub>meta</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 10 Hz), 128,1 (C<sub>4</sub>-sac), 123,5 (C<sub>5</sub>-sac), 120,3 (C<sub>2</sub>-sac), 29,1 (m, C<sub>ipso</sub>-Cy), 27,0 (m, C<sub>orto</sub>-Cy), 26,2 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 12 Hz), 24,8 (C<sub>para</sub>-Cy)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 43,86 (s)

---

***trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 8,17–7,04 (m, 10H-Ph ve 4H-sac), 1,85–0,64 (m, 44H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 166,5 (C<sub>7</sub>-sac), 143,4 (C<sub>1</sub>-sac), 135,2 (t, C<sub>ipso</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 6 ve 6 Hz), 134,7 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, *J*<sub>P-C</sub> = 3 Hz), 133,5 (C<sub>3</sub>-sac), 133,3 (C<sub>6</sub>-sac), 132,9 (C<sub>para</sub>-Ph), 130,8 (C<sub>4</sub>-sac), 128,1 (C<sub>meta</sub>-Ph), 123,1 (C<sub>5</sub>-sac), 121,7 (C<sub>2</sub>-sac), 31,8 (t, C<sub>ipso</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 15 ve 15 Hz), 28,6 (C<sub>orto</sub>-Cy), 28,1 (C<sub>para</sub>-Cy), 26,5 (t, C<sub>meta</sub>-Cy, *J*<sub>P-C</sub> = 16 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 44,15 (s, <sup>1</sup>*J*<sub>PtP</sub> = 2174,0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>PP</sub> = 97,2 Hz)

---

---

Çizelge 4.3'ün devamı

---

***trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]**

---

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): -17,81 (dt, H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 12 ve 12 Hz), 8,02–7,37 (m, 10H-Ph ve 4H-sac), 2,16–0,44 (m, 44H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 162,8 (C<sub>7</sub>-sac), 141,8 (C<sub>1</sub>-sac), 135,1 (C<sub>3</sub>-sac), 134,6 (C<sub>ipso</sub>-Ph), 131,8 (d, C<sub>orto</sub>-Ph, J<sub>P-C</sub> = 7 Hz), 131,6 (C<sub>6</sub>-sac), 130,8 (m, C<sub>para</sub>-Ph), 128,7 (d, C<sub>meta</sub>-Ph, J<sub>P-C</sub> = 10 Hz), 128,2 (C<sub>4</sub>-sac), 124,8 (C<sub>5</sub>-sac), 121,2 (C<sub>2</sub>-sac), 26,5 (m, C<sub>ipso</sub>-Cy), 26,2 (d, C<sub>orto</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 11 Hz), 25,8 (C<sub>meta</sub>-Cy), 24,8 (C<sub>para</sub>-Cy)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 44,18 (s, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2430 Hz, <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 92,3 Hz)

---

**[PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**

---

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 8,04–7,68 (m, 4H-sac), 1,81–1,59 (m, 16H-Cy ve 6H-dmsO), 1,29–1,11 (m, 17H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 166,2 (C<sub>7</sub>-sac), 142,0 (C<sub>1</sub>-sac), 133,1 (C<sub>3</sub>-sac), 132,7 (C<sub>6</sub>-sac), 129,8 (C<sub>4</sub>-sac), 122,6 (C<sub>5</sub>-sac), 119,4 (C<sub>2</sub>-sac), 39,9 (dmsO), 34,2 (s, C<sub>ipso</sub>-Cy), 33,6 (s, C<sub>orto</sub>-Cy), 25,7 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 12 Hz), 25,2 (C<sub>para</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 9 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 48,53 (s)

---

***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**

---

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,98–7,78 (m, 8H-sac), 2,14–0,79 (m, 66H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 167,3 (C<sub>7</sub>-sac), 143,0 (C<sub>1</sub>-sac), 133,8 (C<sub>3</sub>-sac), 133,7 (C<sub>6</sub>-sac), 130,9 (C<sub>4</sub>-sac), 123,6 (C<sub>5</sub>-sac), 120,5 (C<sub>2</sub>-sac), 35,3 (C<sub>ipso</sub>-Cy), 34,7 (C<sub>orto</sub>-Cy), 26,8 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 11 Hz), 26,3 (C<sub>para</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 9 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 48,54 (s)

---

***trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**

---

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,94–7,74 (m, 4H-sac), 1,85–1,57 (m, 40H-Cy), 1,31–1,15 (m, 26H-Cy)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 160,4 (C<sub>7</sub>-sac), 141,5 (C<sub>1</sub>-sac), 133,8 (C<sub>3</sub>-sac), 131,3 (C<sub>6</sub>-sac), 129,1 (C<sub>4</sub>-sac), 123,8 (C<sub>5</sub>-sac), 120,7 (C<sub>2</sub>-sac), 35,3 (C<sub>ipso</sub>-Cy), 34,7 (C<sub>orto</sub>-Cy), 26,8 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 12 Hz), 26,3 (C<sub>para</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 9 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 48,54 (s, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2430 Hz)

---

***trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**

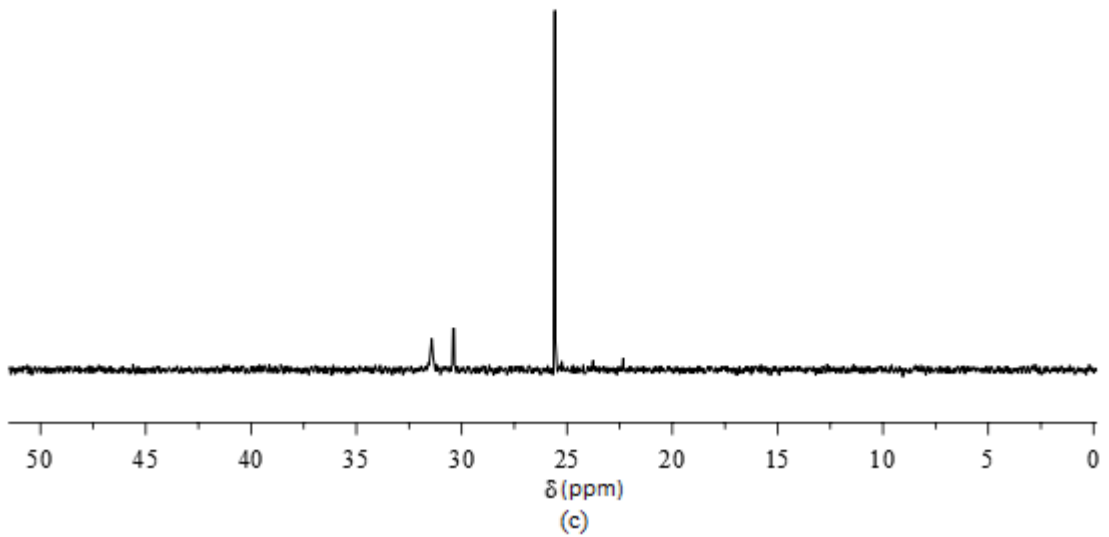
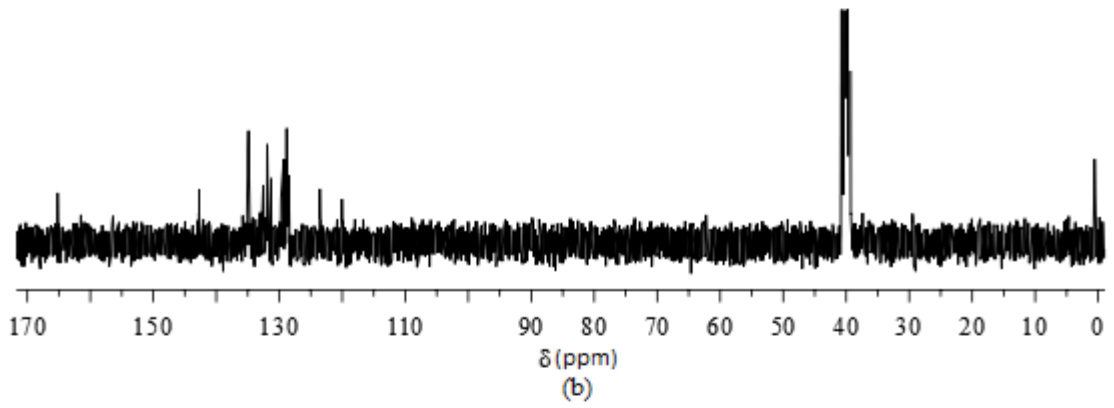
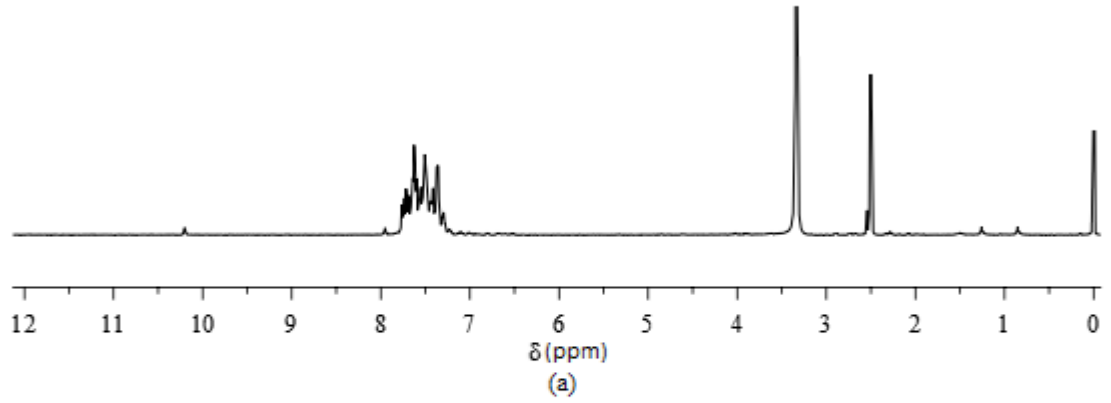
---

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): -18,18 (t, H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 12 ve 12 Hz), 7,80–7,73 (m, 4H-sac), 2,40–0,78 (m, 66H-Cy)

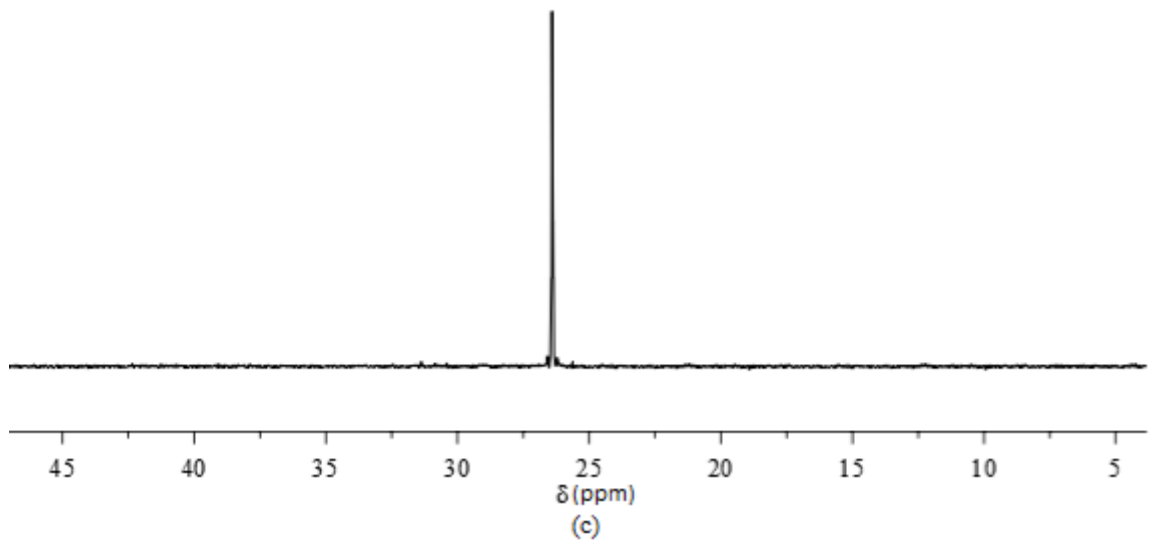
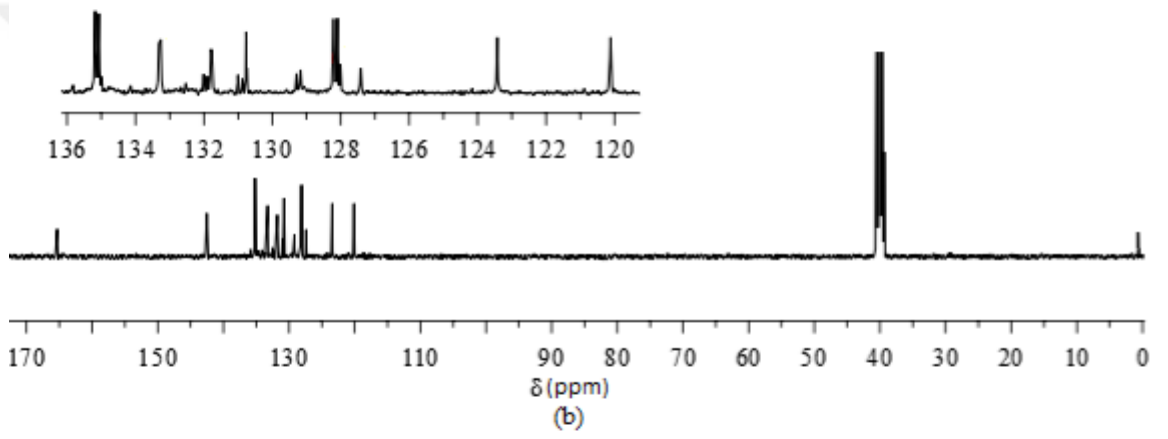
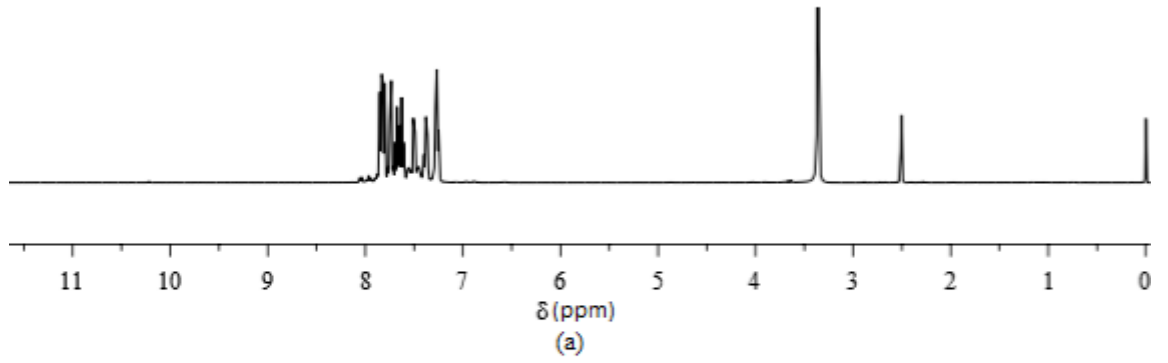
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm): 166,2 (C<sub>7</sub>-sac), 143,5 (C<sub>1</sub>-sac), 133,6 (C<sub>3</sub>-sac), 132,8 (C<sub>6</sub>-sac), 132,6 (C<sub>4</sub>-sac), 123,5 (C<sub>5</sub>-sac), 120,1 (C<sub>2</sub>-sac), 35,3 (C<sub>ipso</sub>-Cy), 34,7 (C<sub>orto</sub>-Cy), 26,8 (d, C<sub>meta</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 11 Hz), 26,4 (d, C<sub>para</sub>-Cy, J<sub>P-C</sub> = 9 Hz)

<sup>31</sup>P{H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz): δ 48,54 (s, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2754 Hz)

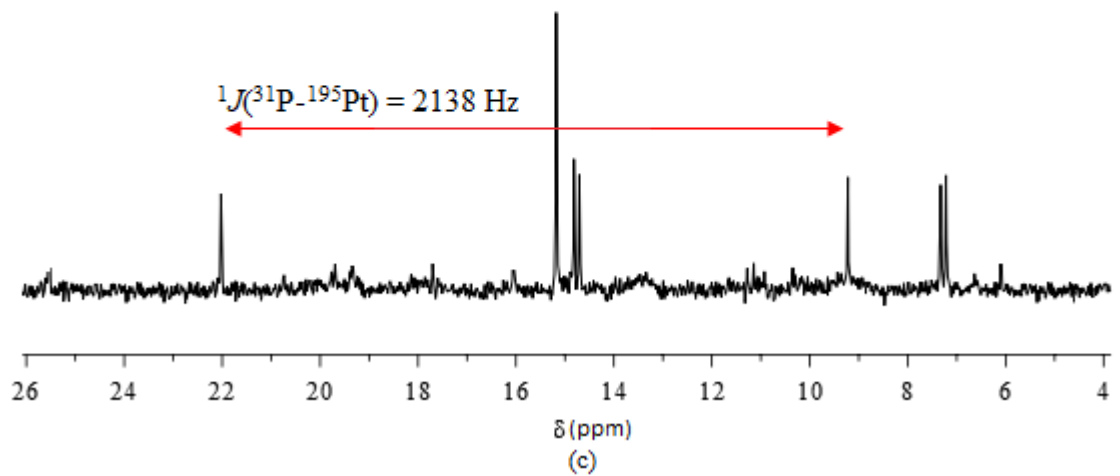
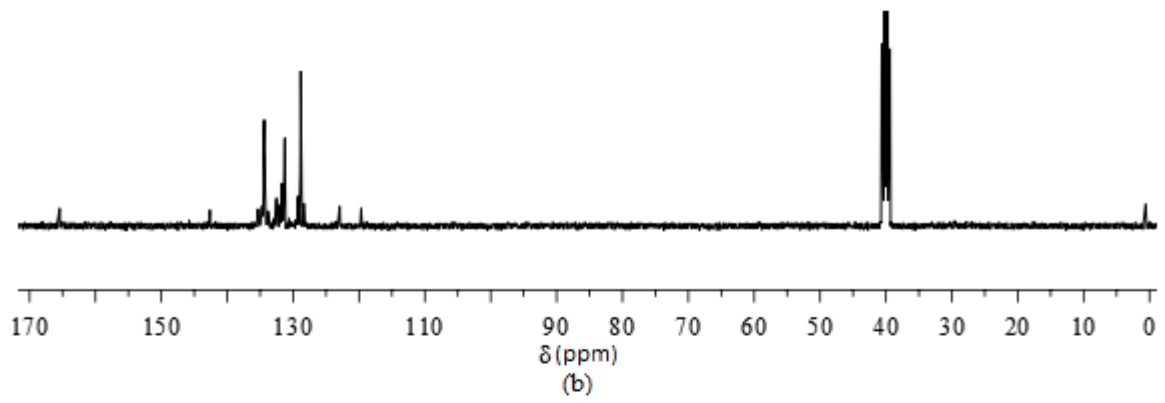
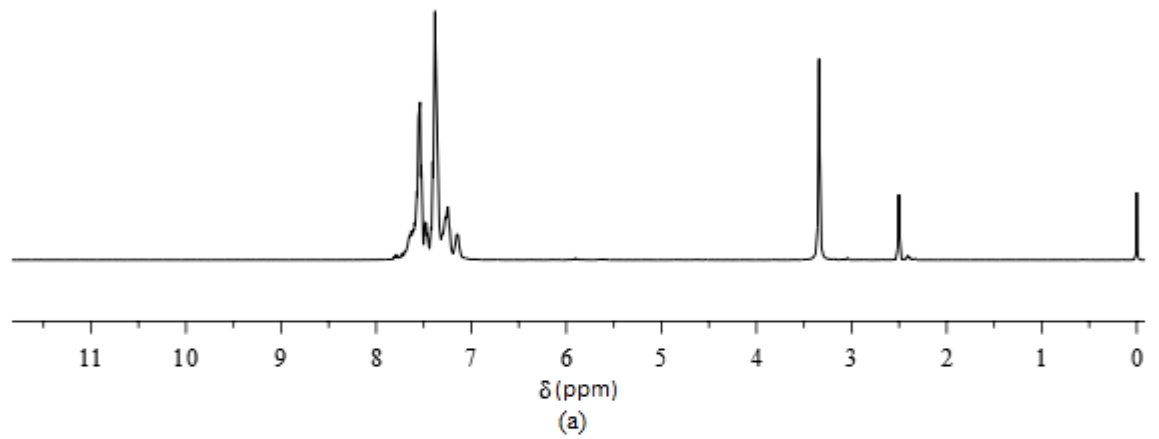
---



**Şekil 4.18.**  $\text{trans-}[\text{PdCl}(\text{sac})(\text{PPh}_3)_2]$  kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (a),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (b) ve  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (c) spektrumları

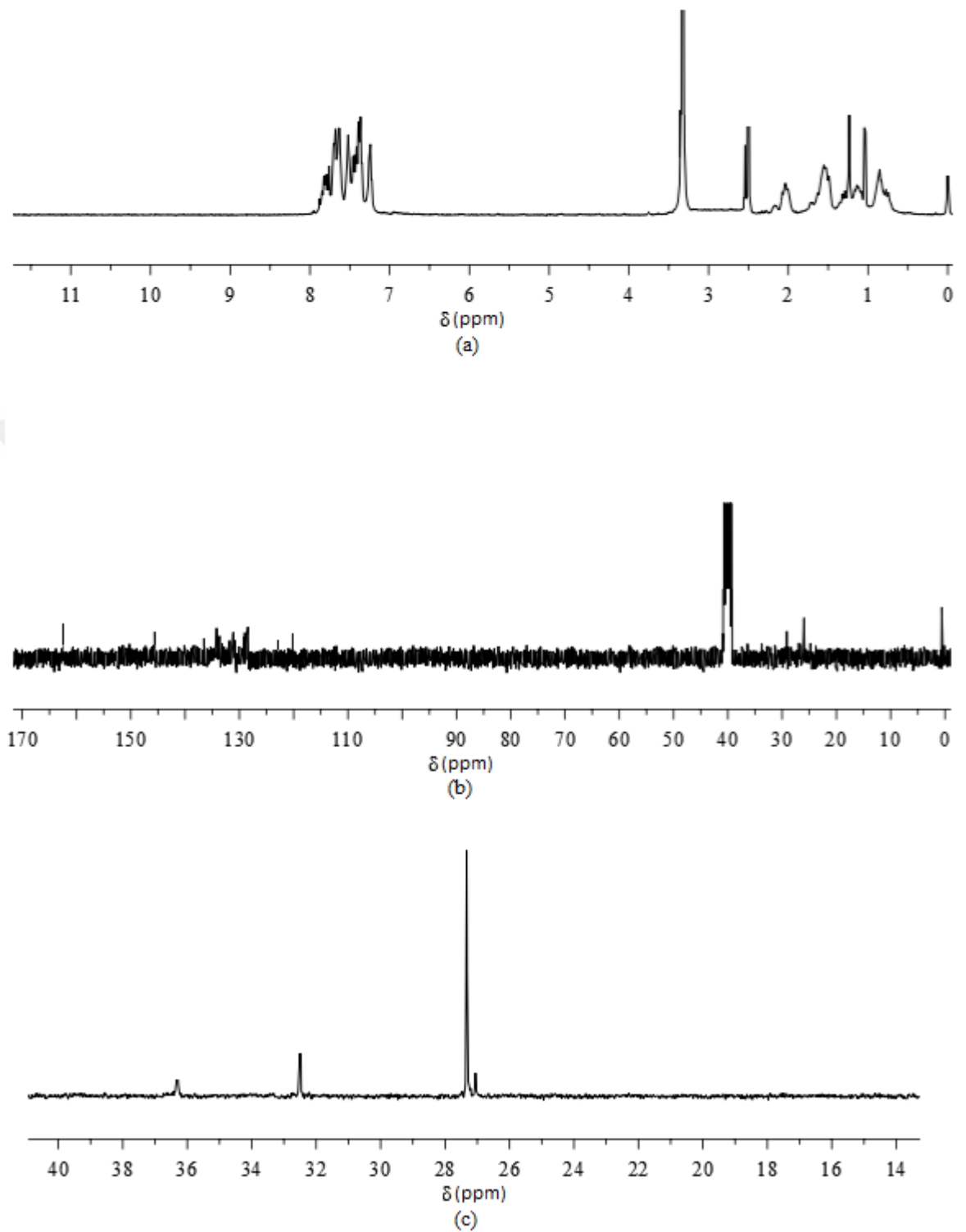


**Şekil 4.19.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

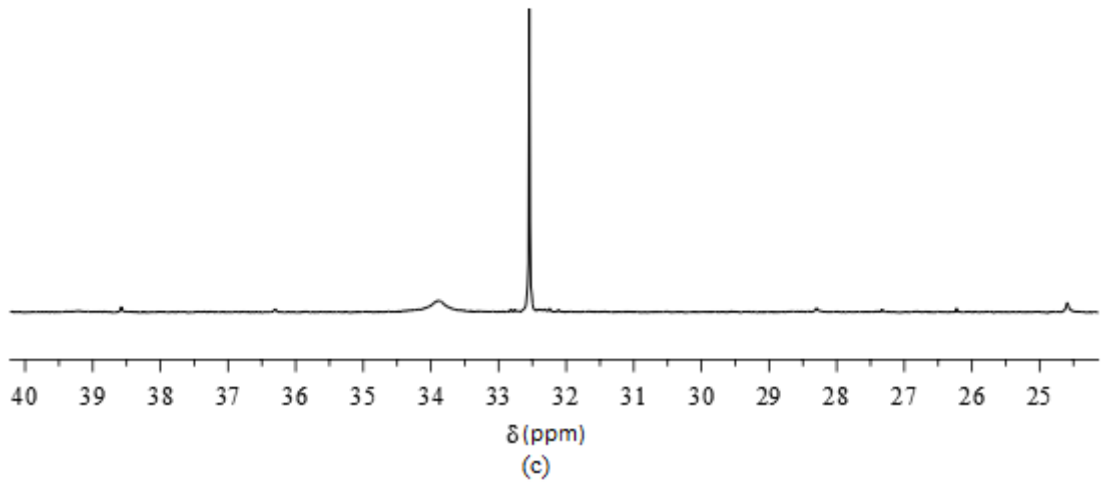
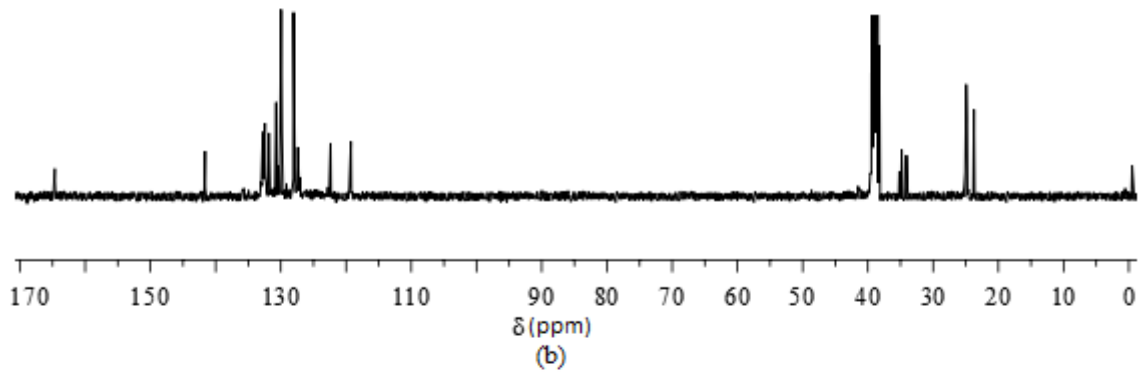
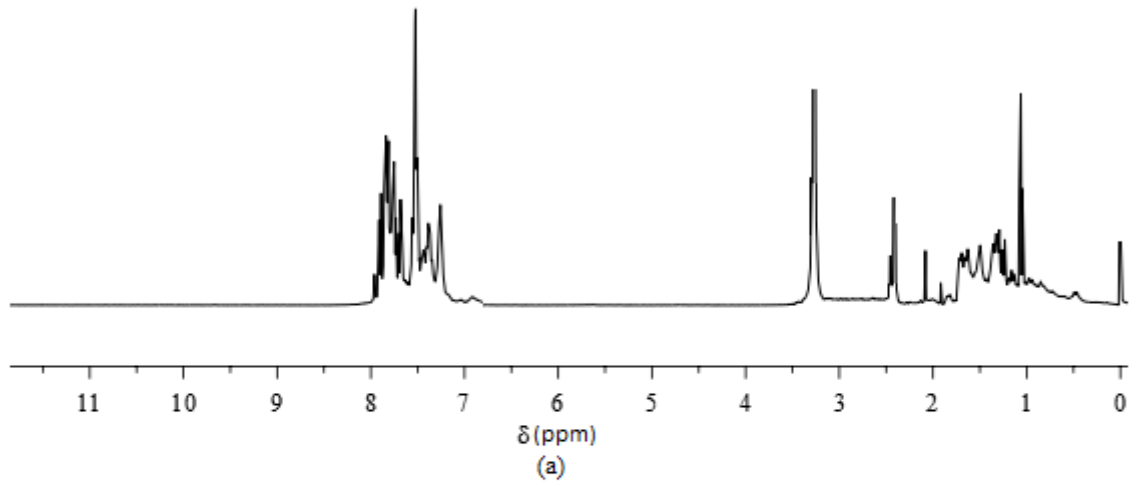


**Şekil 4.20.** *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

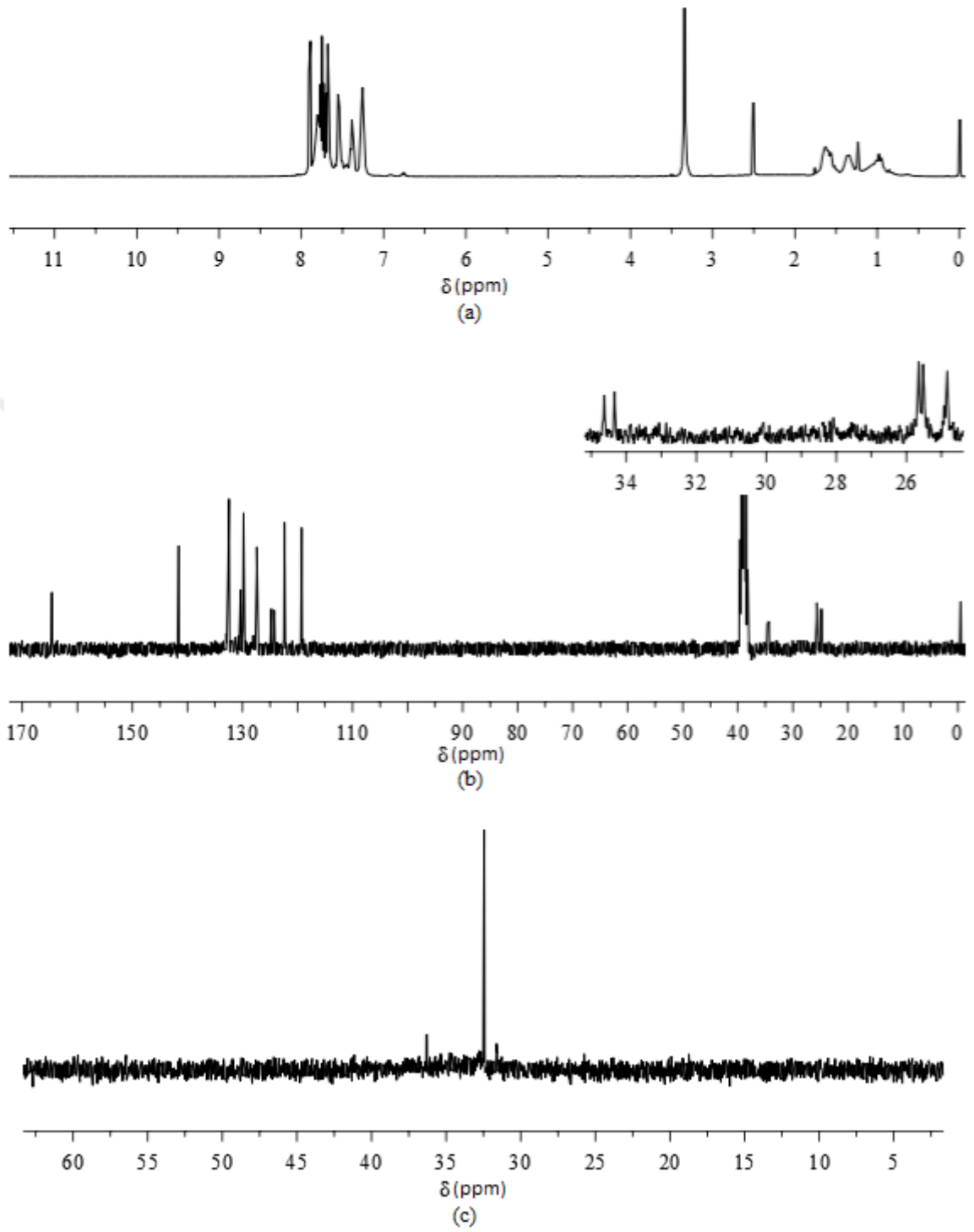




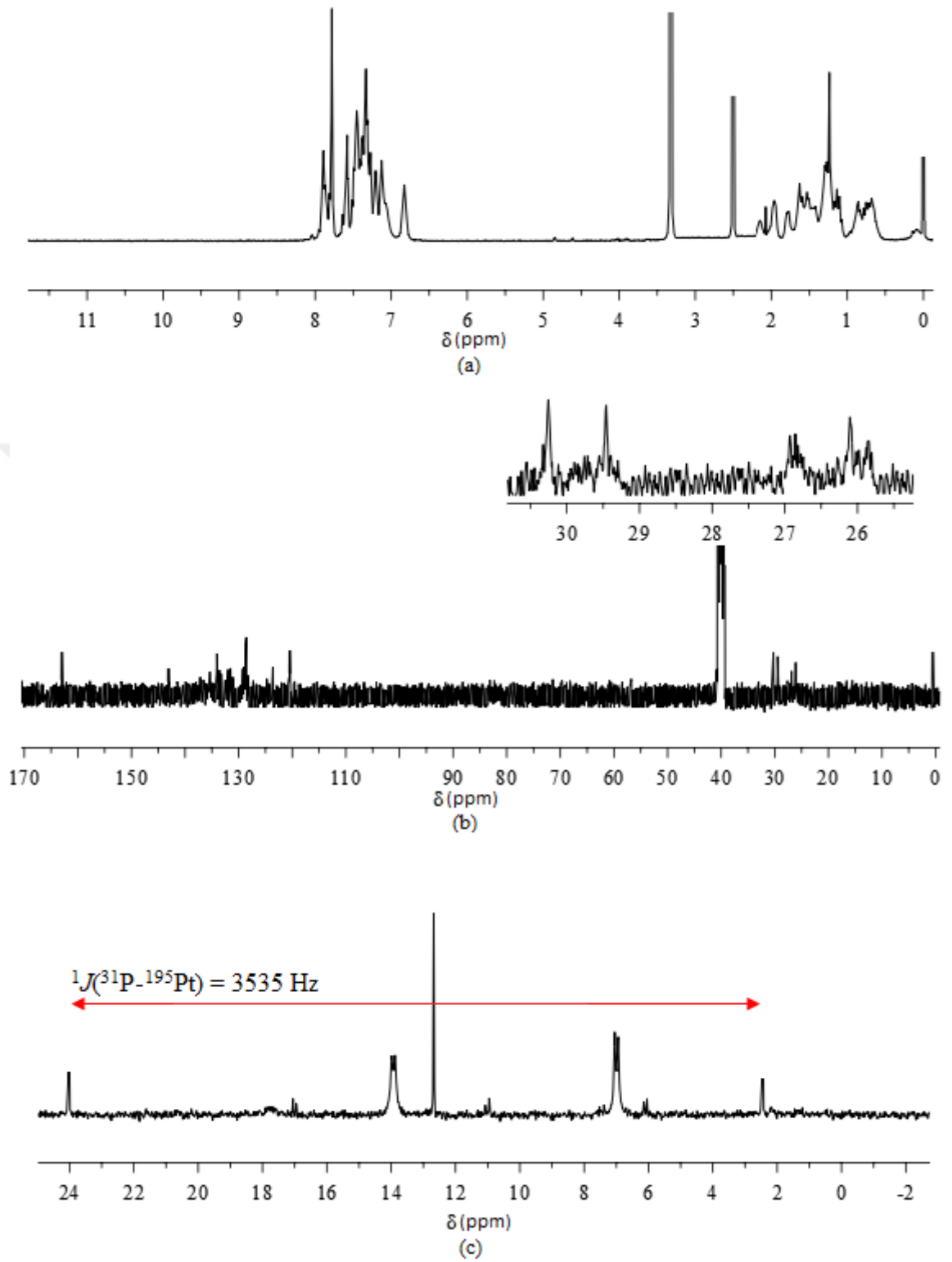
**Şekil 4.21.**  $trans$ -[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



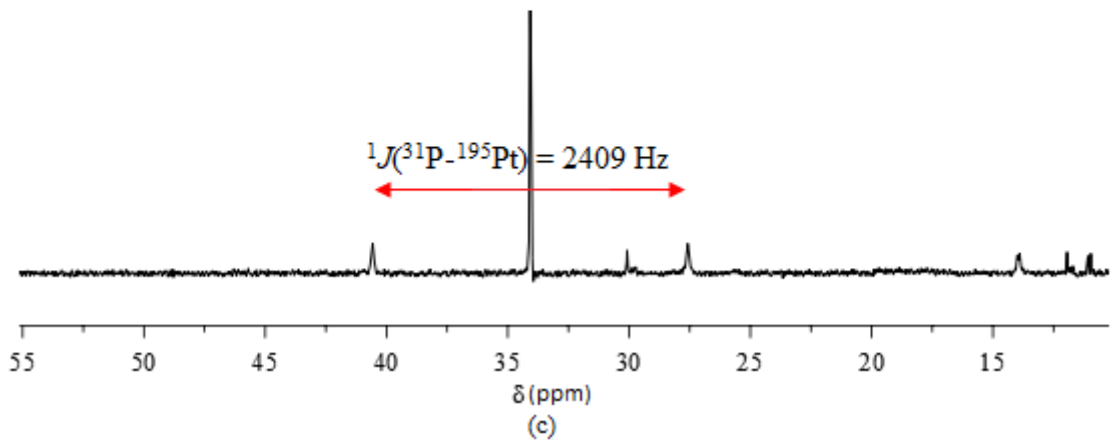
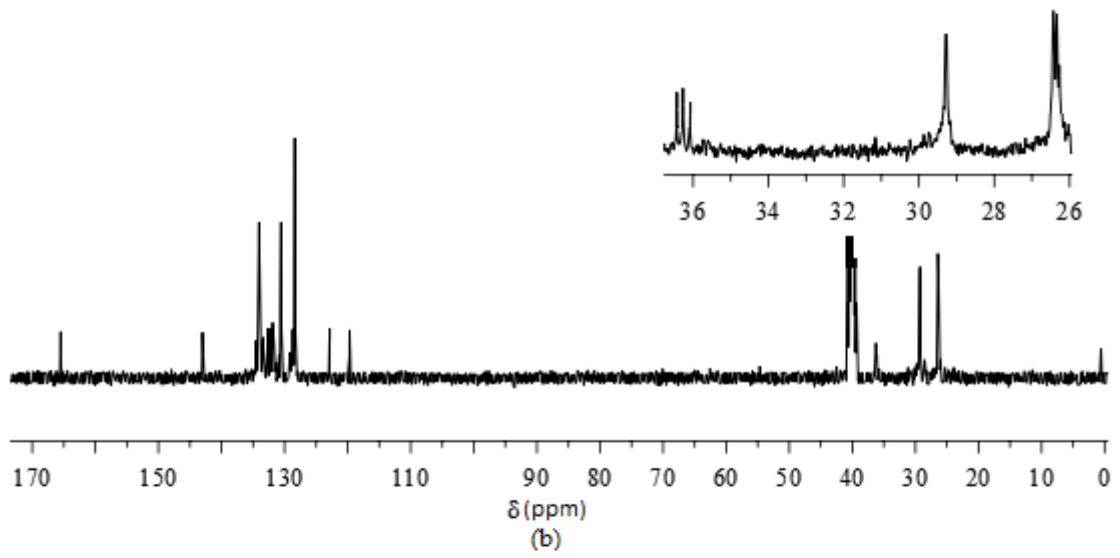
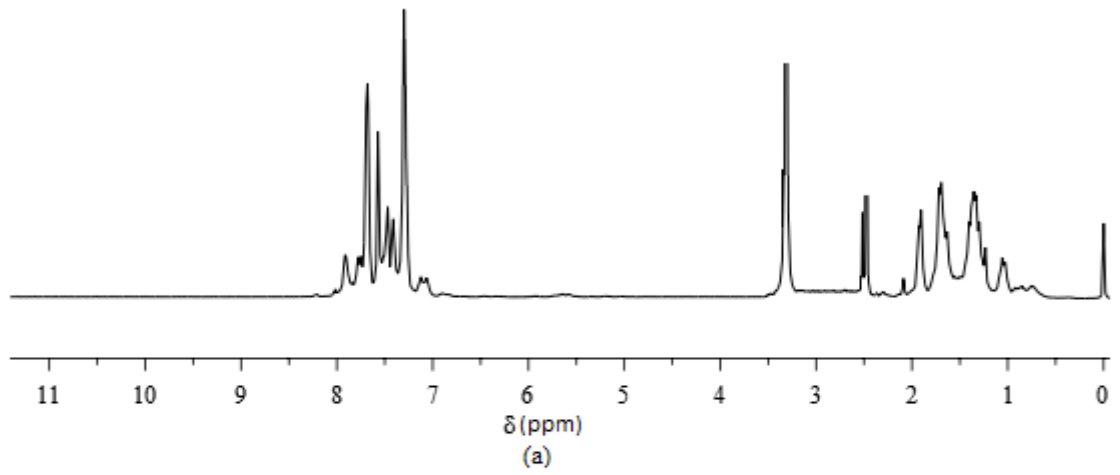
**Şekil 4.22.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



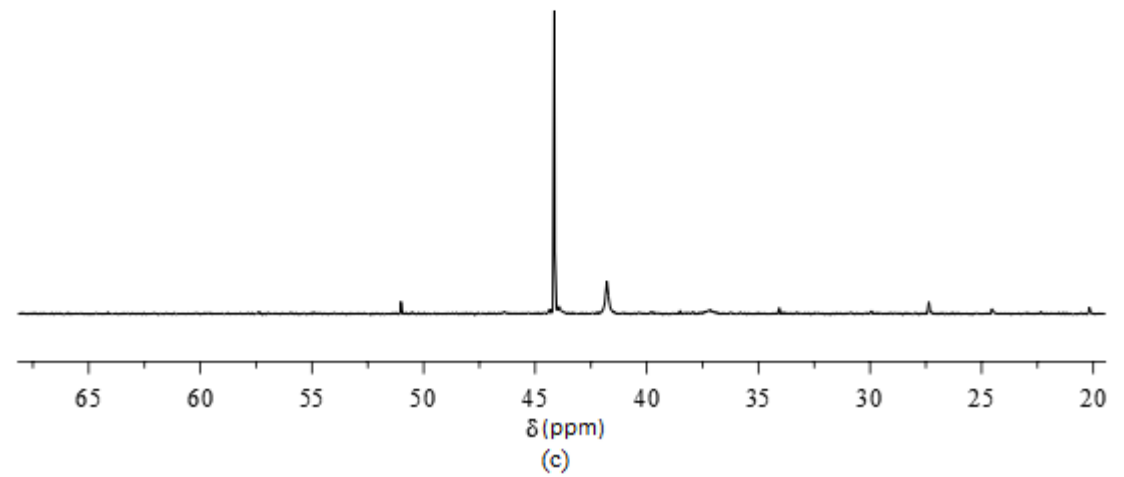
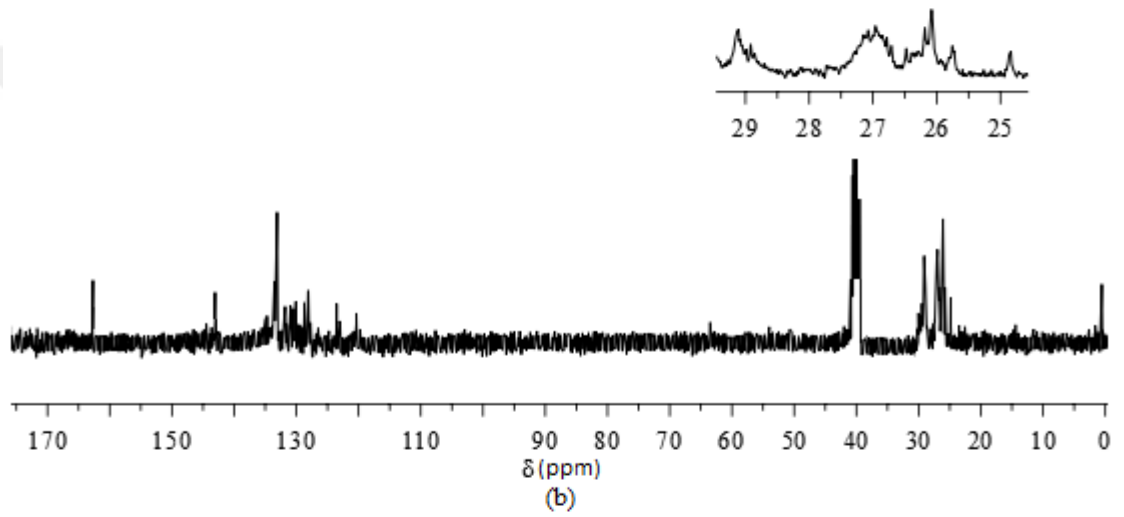
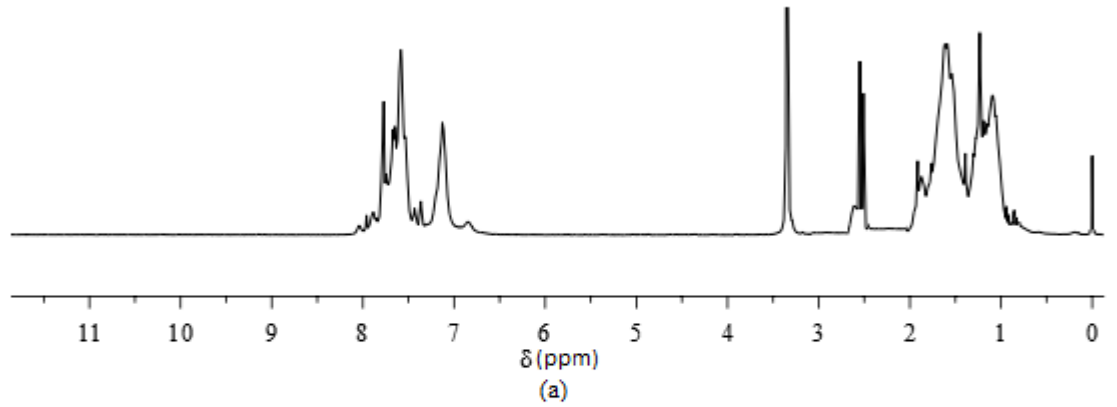
**Şekil 4.23.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



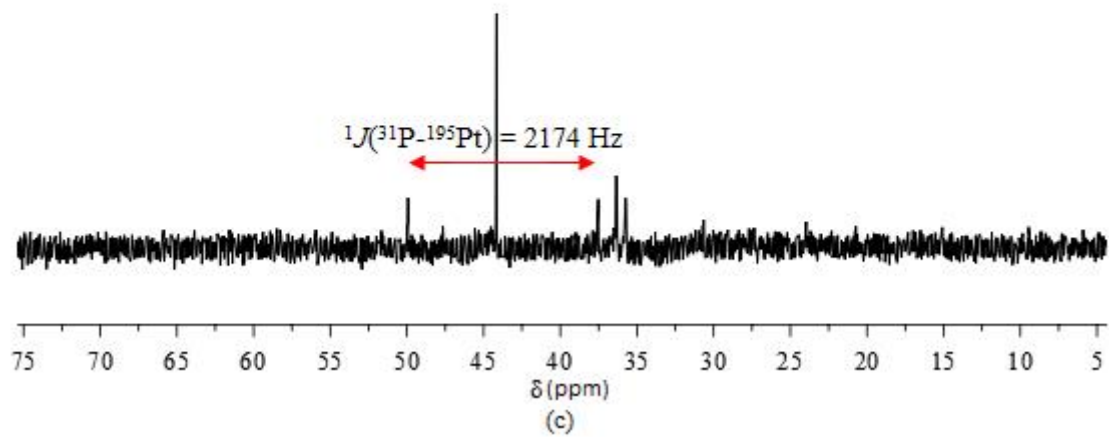
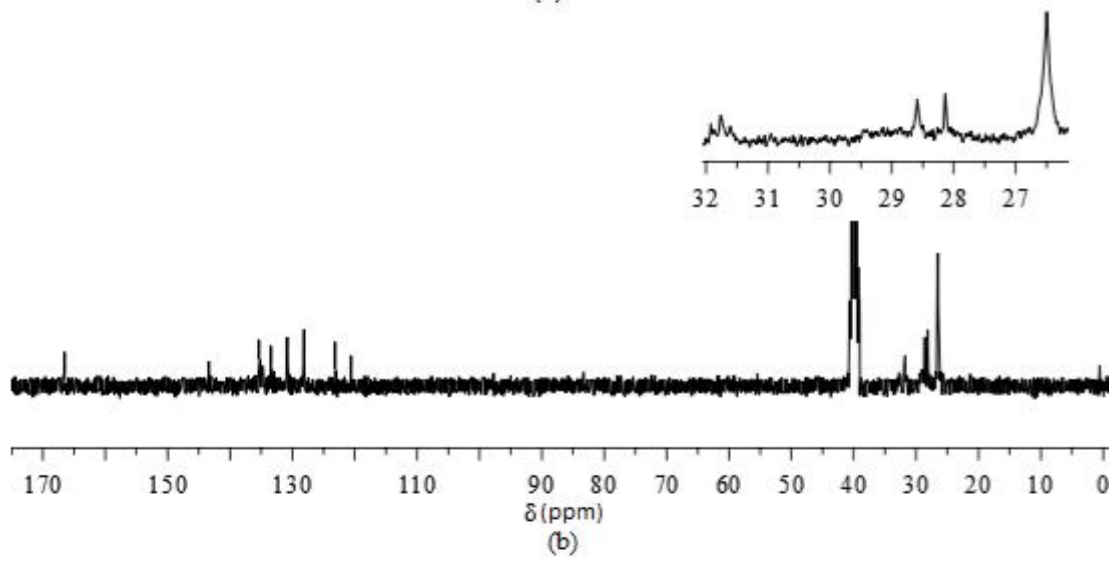
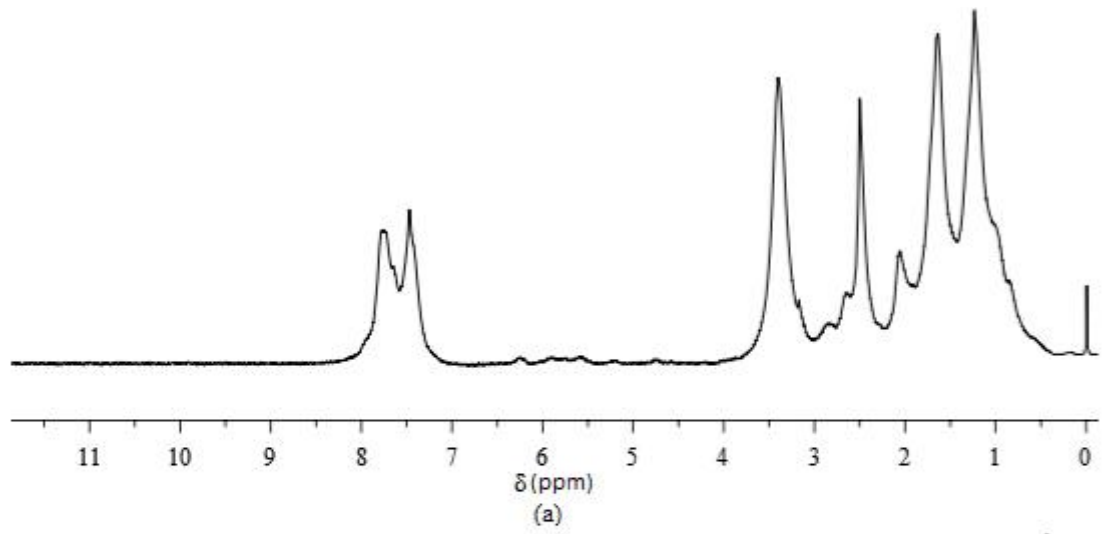
**Şekil 4.24.** *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



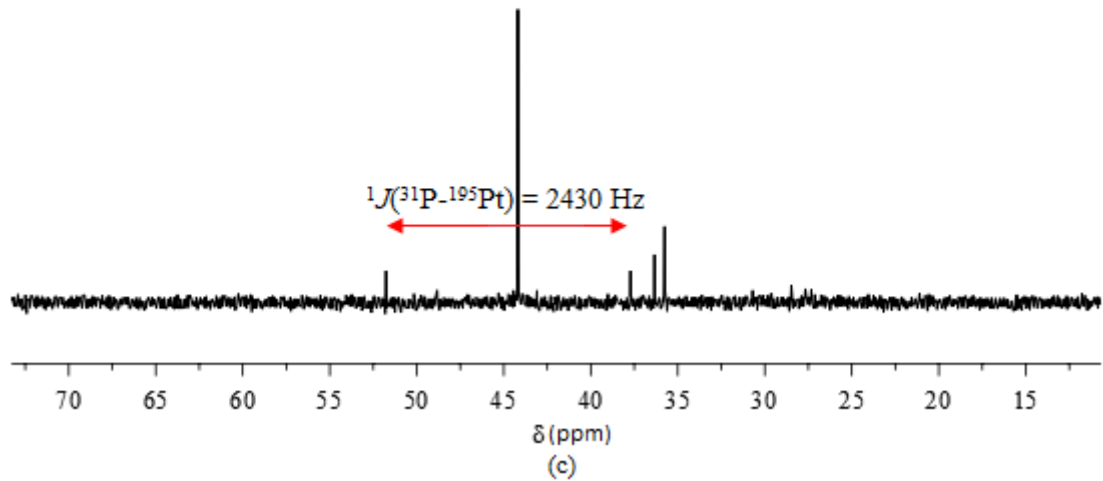
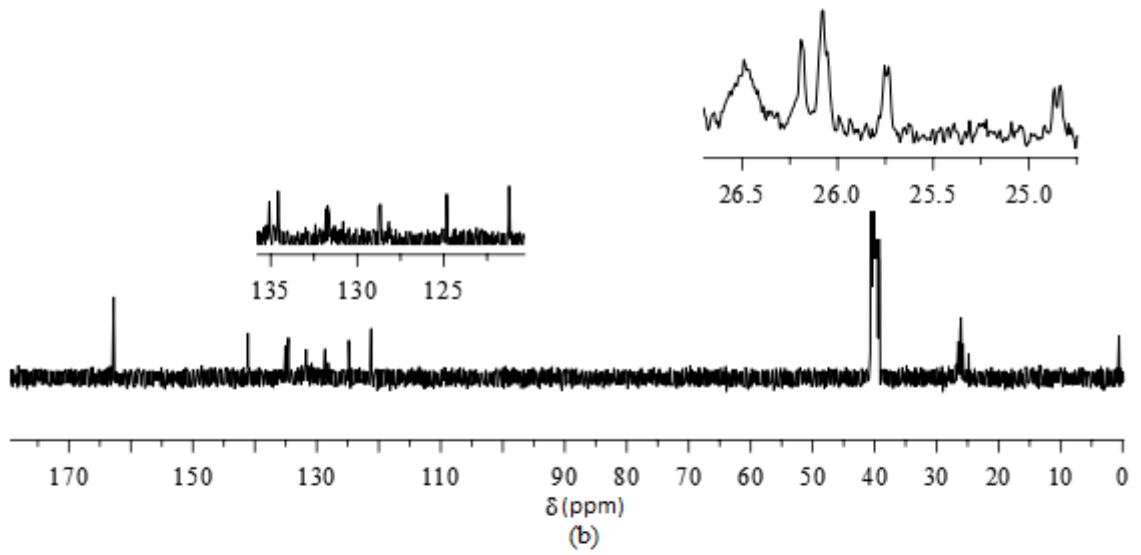
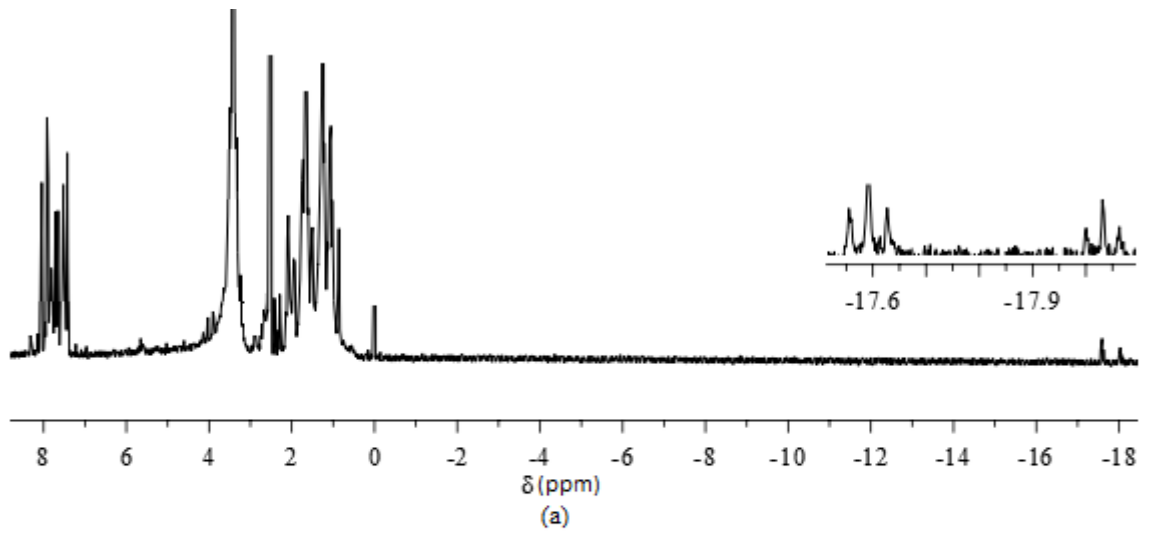
**Şekil 4.25.** *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



**Şekil 4.26.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

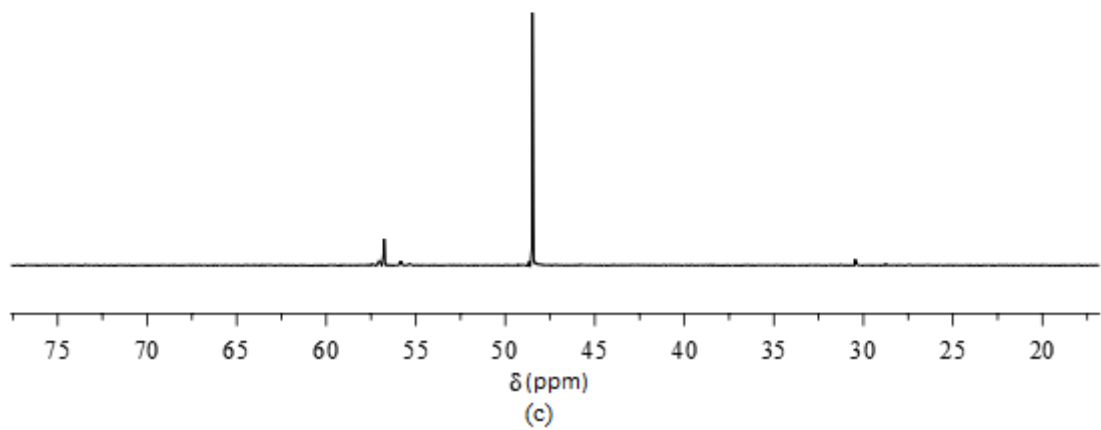
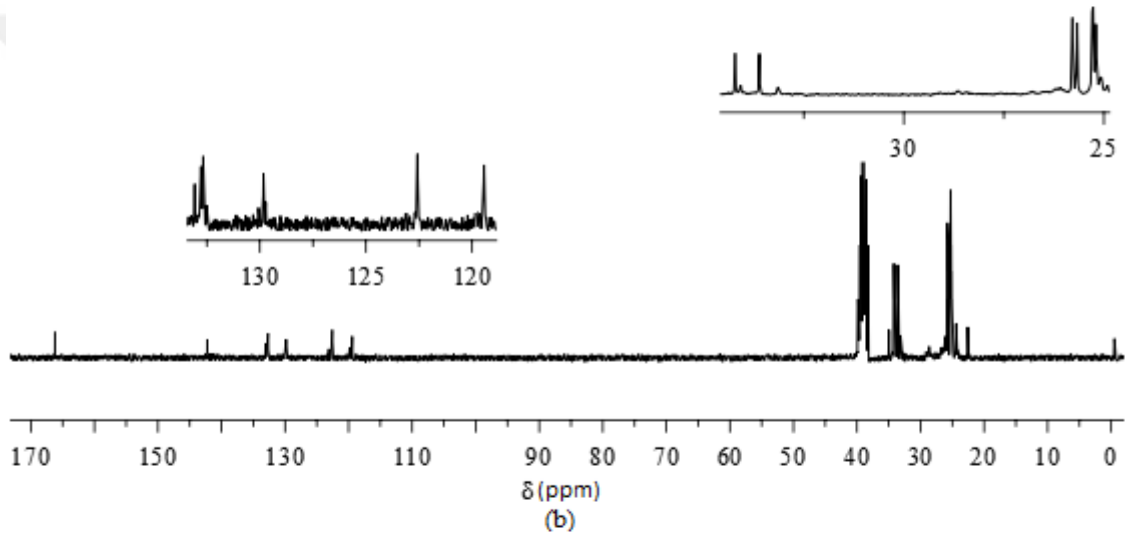
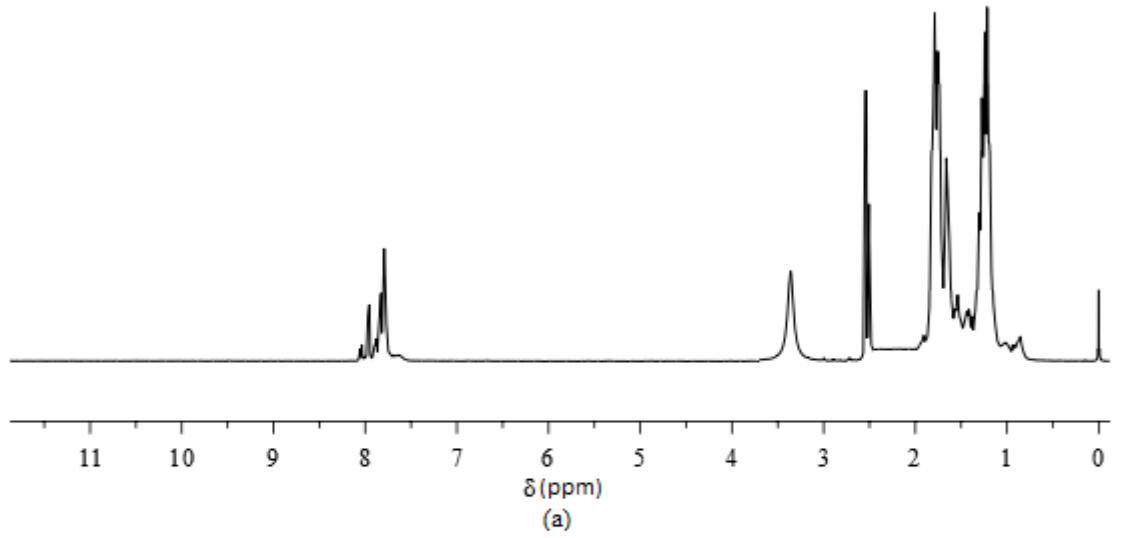


**Şekil 4.27.** *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

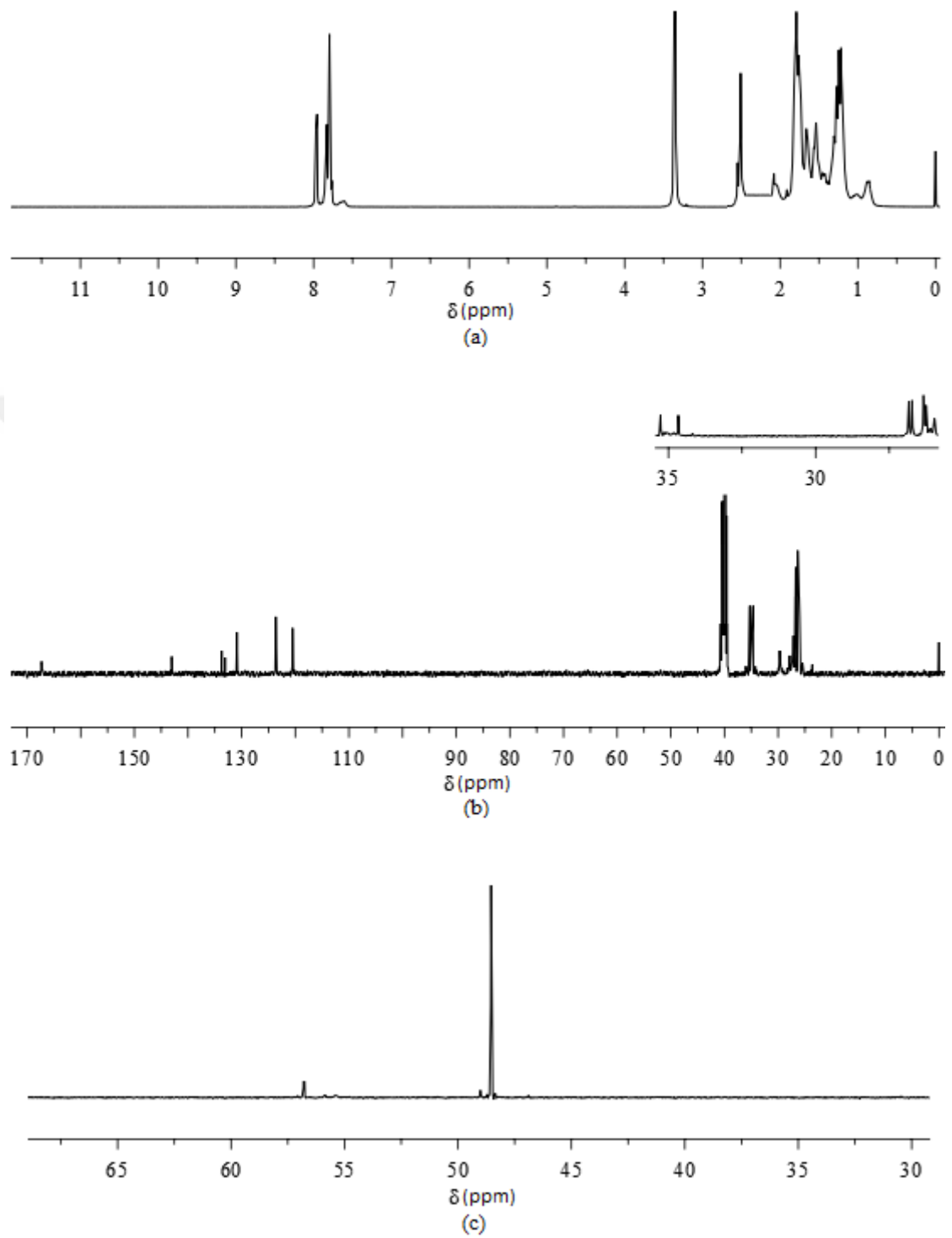


**Şekil 4.28.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

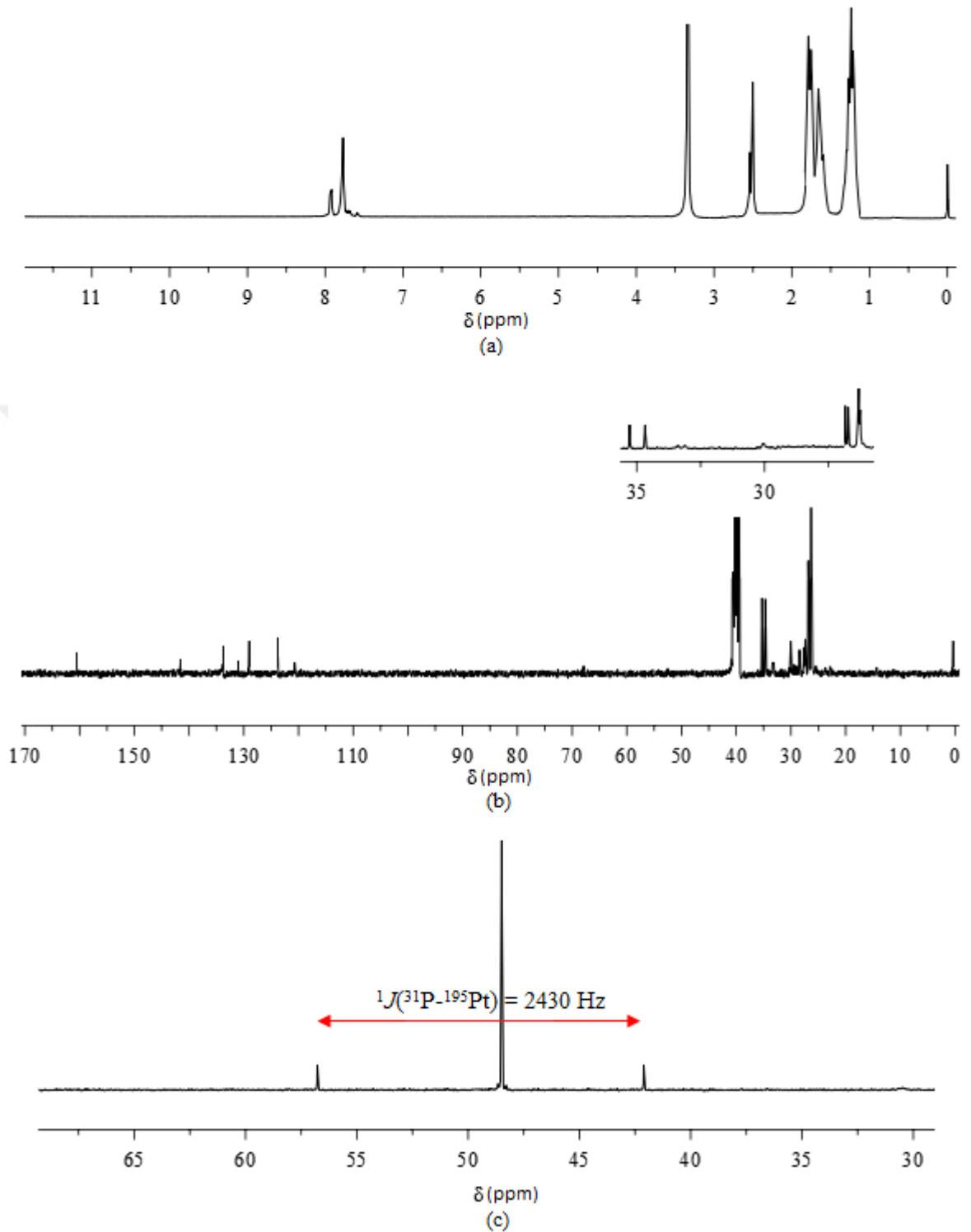




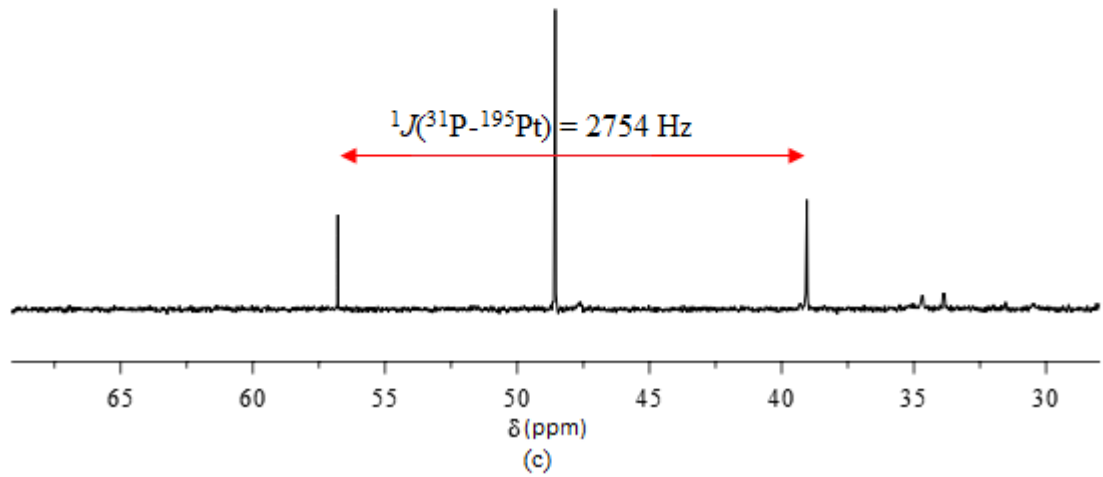
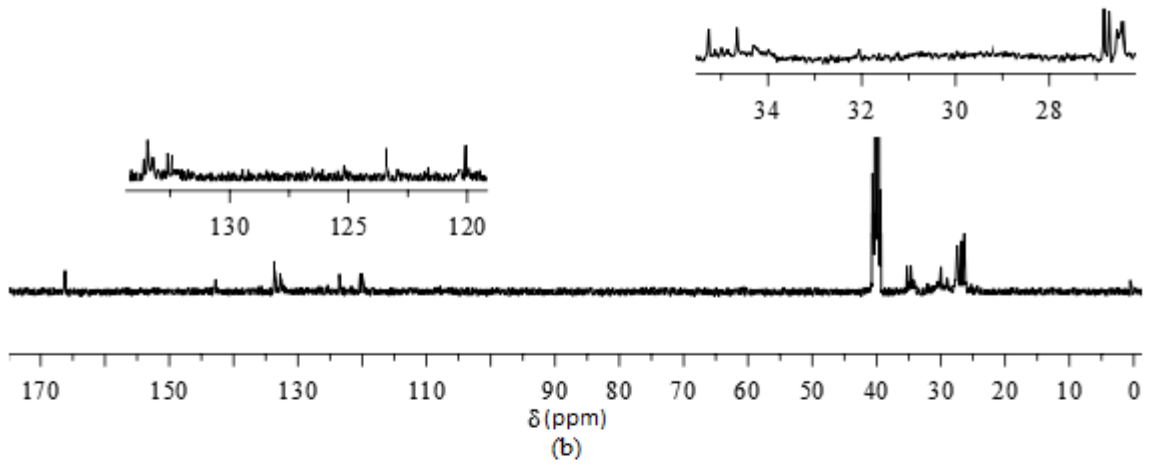
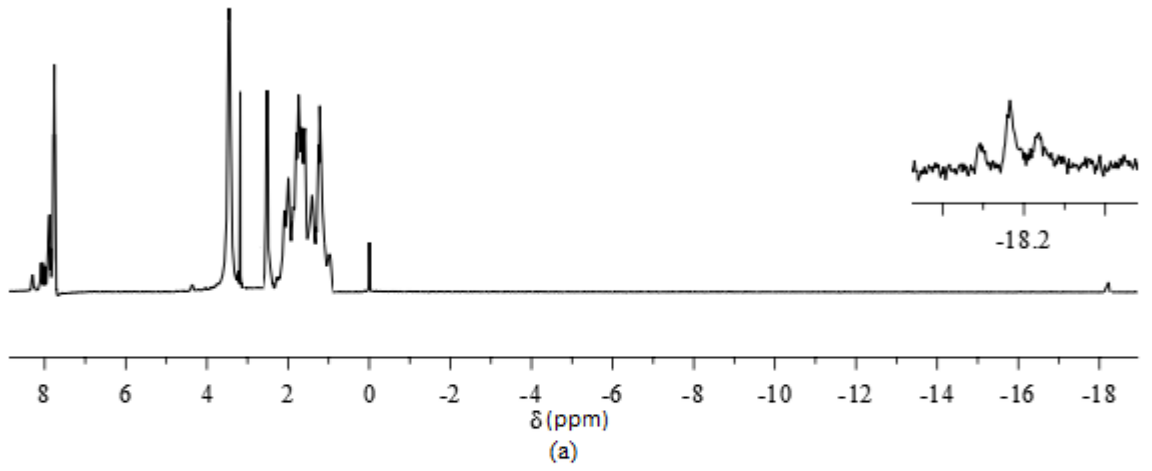
**Şekil 4.29.**  $[\text{PdCl}(\text{sac})(\text{dmsO})(\text{PCy}_3)]$  kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (a),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (b) ve  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (c) spektrumları



**Şekil 4.30.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



**Şekil 4.31.** *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları



**Şekil 4.32.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (a), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (b) ve <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (c) spektrumları

### 4.2.3. ESI-MS Çalışmaları

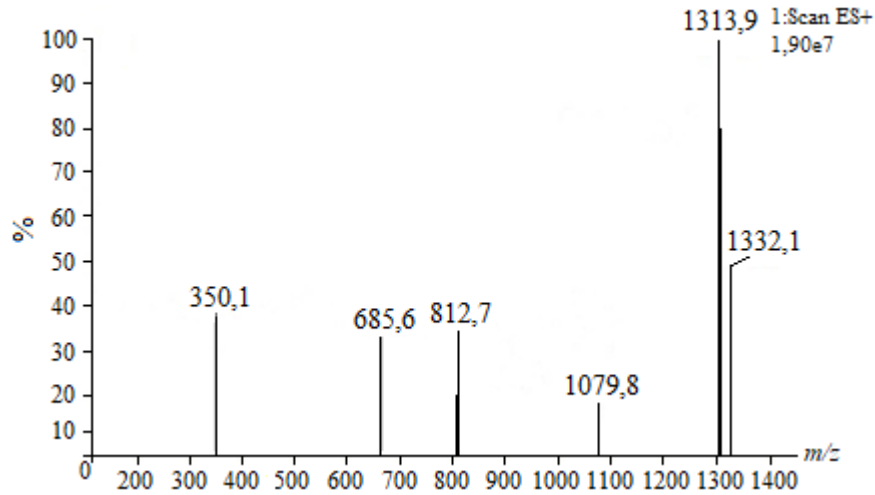
Komplekslerin çözücü içerisinde hangi iyonik türleri oluşturduğunu belirlemek amacıyla ESI-MS kütle spektrometresi analizleri gerçekleştirildi. Yapıları aydınlatılan komplekslerin oluşturduğu iyonik türlere ait kütle/yük ( $m/z$ ), yüzde bolluk ve hesaplamaları içeren değerler Çizelge 4.4'de görülmektedir. Spektrumlarda yüzde bolluğu en fazla olan tür temel iyon piki olarak isimlendirilmiş olup yüzde yüz bollukta olduğu belirtilmektedir. Molekül (M) olarak tanımlanan komplekslerin yapısından ayrılan türler  $[M - sac]^+$  ve  $[M - Cl]^+$  şeklinde gösterilirken  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $H^+$  gibi iyonların yapıya katılması  $[M + X]^+$  ( $X = Na, K$  ve  $H$ ) şeklinde verildi. MeOH içerisinde çözülen komplekslerin oldukça farklı iyonik türler meydana getirdiği gözlemlendi. Komplekslere ait ESI-MS spektrumları Şekil 4.32-4.46 aralığında görülmektedir. Sonuçlar incelendiğinde,  $PPh_3$  ve  $PCy_3$  ligantlarını içeren çoğu kompleksde oluşan temel iyon pikleri beklenenin aksine karmaşık türler iken  $PPh_2Cy$  ve  $PPhCy_2$  ligantlarını içeren komplekslerde  $[M - sac]^+$  şeklinde ki yapı düşük bollukta olsada spektrumlarda gözlemlendi. *trans*- $[Pt(sac)_2(PPh_3)_2]$  ve *trans*- $[PtCl(sac)(PPhCy_2)_2]$  komplekslerinde  $[PtL_2 - H]^+$  ( $L = PR_3$ ) yapılu iyonik tür temel iyon piki olarak gözlenirken *cis*- $[PtCl(sac)(PPh_2Cy)_2]$ , *trans*- $[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$  ve *trans*- $[PtCl(sac)(PCy_3)_2]$  komplekslerine ait spektrumlarda ise daha düşük bolluktur. Son olarak ESI-MS ölçümlerinde kullanılan kolonlarda bulunan MeCN ve çözücü olarak kullanılan MeOH önerilen yapılarda mevcuttur. Bu durum özellikle palladyum(II)-sac kompleksleri olan *trans*- $[PdCl(sac)(PPh_3)_2]$ , *trans*- $[Pd(sac)_2(H_2O)(PPh_3)]$ , *trans*- $[Pd(sac)_2(H_2O)(PPh_2Cy)]$ , *trans*- $[Pd(sac)_2(PPhCy_2)_2]$ ,  $[PdCl(sac)(dmsO)(PCy_3)]$  ve *trans*- $[Pd(sac)_2(PCy_3)_2]$  bileşiklerinin spektrumlarında yüksek bolluklarda gözlemlendi. Bazı platin(II)-sac komplekslerinde de benzer durum belirlendi. Belirlenen iyonik türler literatür ile kıyaslandığında yapıların uyumlu olduğu özellikle  $[M - sac]^+$  ve  $[M + Na]^+$  şeklinde gözlenen yapıların çokça rapor edildiği belirlenmiştir (Santana ve ark. 2012, Icel ve ark. 2018, Yılmaz ve ark. 2018). Komplekslerin ve özellikle karakterizasyonu toz örnekten gerçekleştirilen *trans*- $[Pt(sac)_2(PPh_3)_2]$ , *trans*- $[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$ , *trans*- $[Pd(sac)_2(PPhCy_2)_2]$ , *trans*- $[PtCl(sac)(PPhCy_2)_2]$  ve *trans*- $[Pd(sac)_2(PCy_3)_2]$  komplekslerinin ESI-MS spektrumlarındaki belirlenen iyonik türler, önerilen yapıların doğruluğunu desteklemiştir.

**Çizelge 4.4.** Monofosfin ligantlı palladyum(II)/platin(II) kloro ve sac komplekslerine ait ESI-MS kütle spektrum verileri ( $m/z$ ) ve buna karşılık gelen tahmini yapıları

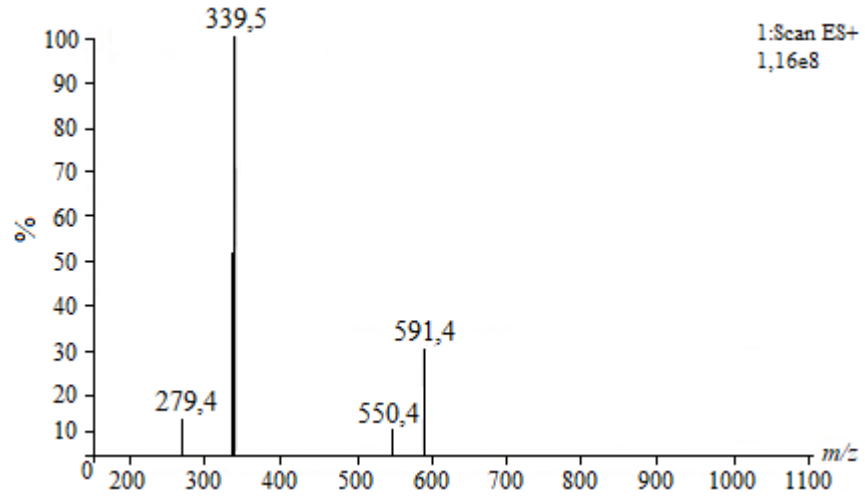
| Kompleks   | Temel iyon piki ( $m/z$ ) <sup>a</sup>  | Diğer iyonlar ( $m/z$ ) <sup>a</sup>   |
|--|---|--|
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                   | [Pd <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (MeCN) <sub>3/2</sub> ] <sup>+</sup><br>1313,9 (100%, hesap. 1314,3) | [M <sub>2</sub> – 2sac – H] <sup>+</sup><br>1332,1 (47%, hesap. 1331,9)<br>[M – Cl] <sup>+</sup><br>812,7 (33%, hesap. 813,2)<br>[M – sac] <sup>+</sup><br>665,6 (31%, hesap. 666,4)<br>[Pd(sac)(MeCN) <sub>3/2</sub> ] <sup>+</sup><br>351,0 (38%, hesap. 350,2)  |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )]   | [Pd(sac)(H <sub>2</sub> O)(MeOH)] <sup>+</sup><br>339,5 (100%, hesap. 338,7)  | [Pd(sac)(PPh <sub>3</sub> )(CH <sub>3</sub> CN)] <sup>+</sup><br>591,4 (30%, hesap. 591,9)<br>[Pd(sac)(PPh <sub>3</sub> )] <sup>+</sup><br>550,4 (10%, hesap. 550,9)   |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]       | [Pt(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> – H] <sup>+</sup><br>718,9 (100%, hesap. 718,6)   | [M + Na] <sup>+</sup><br>1107,6 (17%, hesap. 1107,0)<br>[Pt(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (MeOH) <sub>7/2</sub> – H] <sup>+</sup><br>830,0 (44%, hesap. 830,9)   |
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]                 | [M – sac] <sup>+</sup><br>677,7 (100%, hesap. 678,5)  | [M + Na] <sup>+</sup><br>882,7 (12%, hesap. 883,7)   |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]     | [Pd(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy)(MeOH)] <sup>+</sup><br>590,6 (100%, hesap. 589,0)   | [Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> (MeOH) <sub>2</sub> + H] <sup>+</sup><br>1073,0 (58%, hesap. 1072,5)<br>[M·(MeOH) <sub>3/2</sub> – sac] <sup>+</sup><br>874,5 (38%, hesap. 873,4)<br>[Pd(sac)(MeOH) <sub>1/2</sub> ] <sup>+</sup><br>304,5 (97%, hesap. 304,6)                          |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] | [Pd(sac)] <sup>+</sup><br>287,8 (100%, hesap. 288,6)  | [Pd(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy)(MeCN)] <sup>+</sup><br>597,6 (43%, hesap. 597,9)<br>[Pd(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy)] <sup>+</sup><br>556,6 (98%, hesap. 556,9)<br>[Pd(sac)(MeCN) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup><br>453,6 (34%, hesap. 452,8)<br>[Pd(sac)(MeCN) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup><br>411,6 (29%, hesap. 411,7) |
| <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]                   | [M – sac] <sup>+</sup><br>767,4 (100%, hesap. 767,2)  | [M + Na] <sup>+</sup><br>972,0 (21%, hesap. 972,4)<br>[M – Cl] <sup>+</sup><br>913,4 (40%, hesap. 913,9)<br>[Pt(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> – H] <sup>+</sup><br>731,3 (70%, hesap. 730,8)   |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]     | [M·(MeCN) – PPh <sub>2</sub> Cy + H] <sup>+</sup><br>870,7 (100%, hesap. 869,8)   | [Pt(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> – H] <sup>+</sup><br>731,5 (76%, hesap. 730,8)   |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]     | [M – sac] <sup>+</sup><br>836,8 (100%, hesap. 837,4)  | [M + Na] <sup>+</sup><br>1041,5 (13%, hesap. 1042,5)<br>[Pd(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (MeCN)] <sup>+</sup><br>877,9 (53%, hesap. 878,4)<br>[Pd(sac)(PPhCy <sub>2</sub> )(MeOH) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup><br>658,3 (19%, hesap. 659,1)   |

| Çizelge 4.4'ün devamı  |  |   |
|--|--|---|
| <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]           | [Pt(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> – H] <sup>+</sup><br>743,0 (100%, hesap. 742,8)                    | –   |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]          | [M – sac] <sup>+</sup><br>744,9 (100%, hesap. 744,8)   | [PPhCy <sub>2</sub> + K] <sup>+</sup><br>313,6 (23%, hesap. 313,5)                                |
| [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                     | [Pd(sac)(PCy <sub>3</sub> )(MeOH) <sub>3/2</sub> ] <sup>+</sup><br>617,0 (100%, hesap. 617,1)            | [Pd(PCy <sub>3</sub> )(dmsO) – H] <sup>+</sup><br>464,6 (20%, hesap. 464,0)                       |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] | [Pd(sac)(PCy <sub>3</sub> )(MeOH) <sub>3/2</sub> ] <sup>+</sup><br>616,8 (100%, hesap. 617,1)            | [PCy <sub>3</sub> + K] <sup>+</sup><br>319,6 (36%, hesap. 319,5)                                  |
| <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]             | [PtCl(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (MeOH) <sub>1/2</sub> ] <sup>+</sup><br>809,0 (100%, hesap. 809,4) | [Pd(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (MeOH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup><br>912,8 (16%, 913,5) |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]            | [Pt(sac) <sub>2</sub> (MeOH) + Na] <sup>+</sup><br>614,8 (100%, hesap. 614,5)                            | [Pd(sac) <sub>2</sub> (MeCN) <sub>3</sub> + H] <sup>+</sup><br>593,9 (48%, hesap. 594,9)          |
|  |  | [Pd(sac)(MeOH)] <sup>+</sup><br>320,2 (54%, hesap. 320,6)   |
|  |  | [M + H] <sup>+</sup><br>974,8 (15%, 974,6)  |
|  |  | [Pt(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> – H] <sup>+</sup><br>754,9 (94%, hesap. 755,7)                |
|  |  | [Pt(PCy <sub>3</sub> )(MeCN) – H] <sup>+</sup><br>515,5 (72%, hesap. 515,5)                       |
|  |  | [M – sac] <sup>+</sup><br>757,0 (47%, hesap. 756,9)   |
|  |  | [Pt(sac) <sub>2</sub> + Na] <sup>+</sup><br>582,8 (44%, hesap. 582,4)                             |

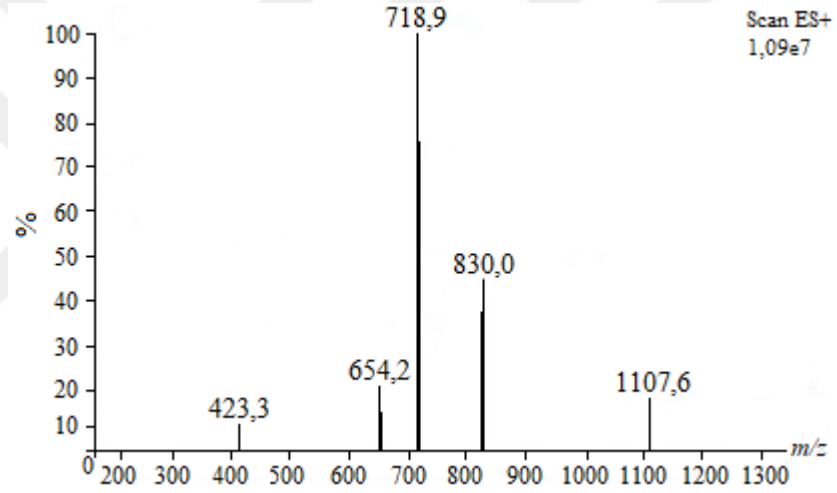
<sup>a</sup> Spektrumlarda gözlenen *m/z* değerleri iyonların yanında, yüzde bolluk ve hesaplanan değerler ise parantez içinde verilmiştir.



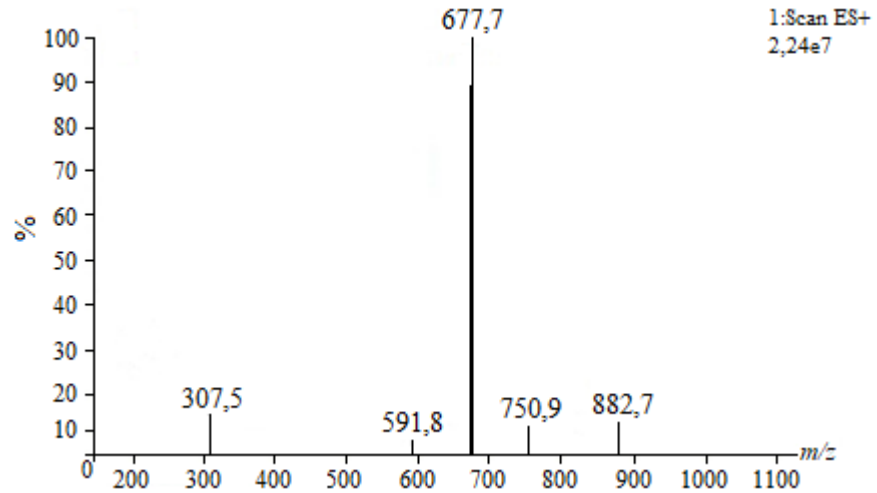
Şekil 4.33. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.34. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinin ESI-MS spektrumu

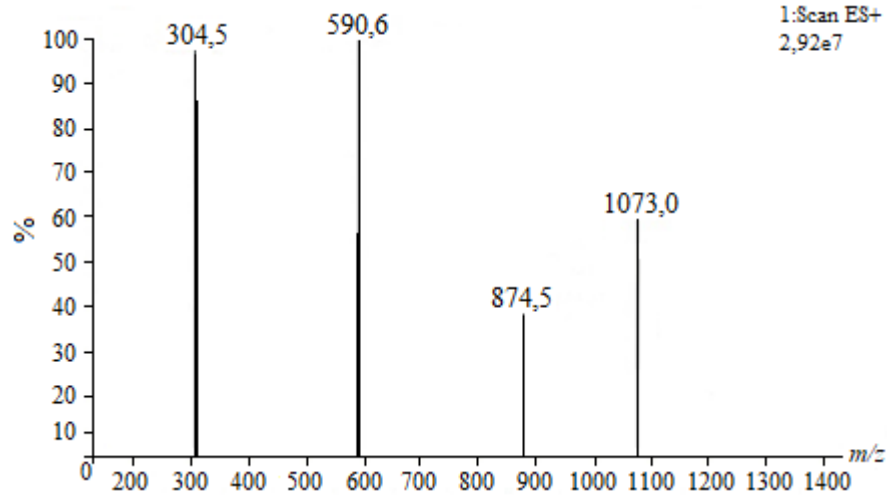


Şekil 4.35. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu

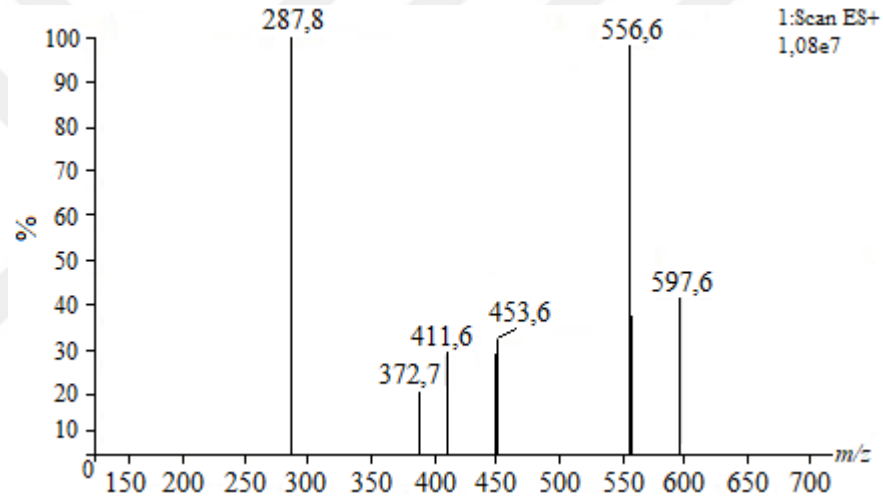


Şekil 4.36. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu

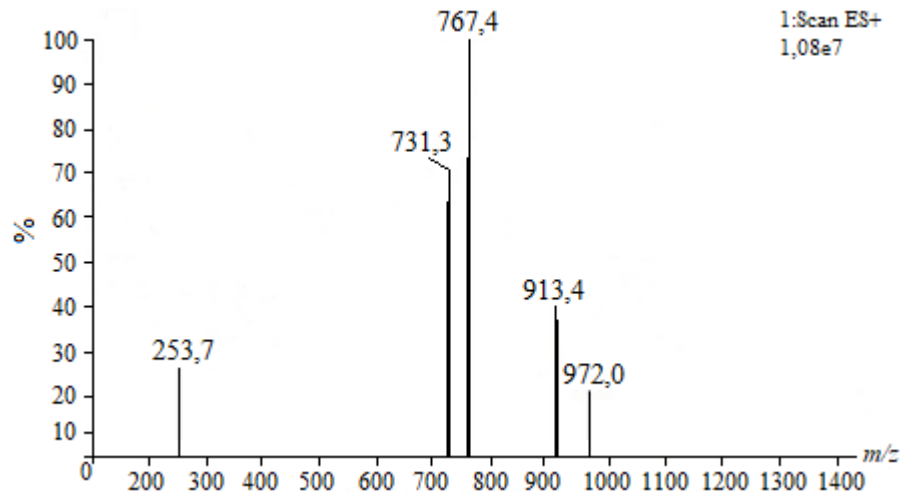




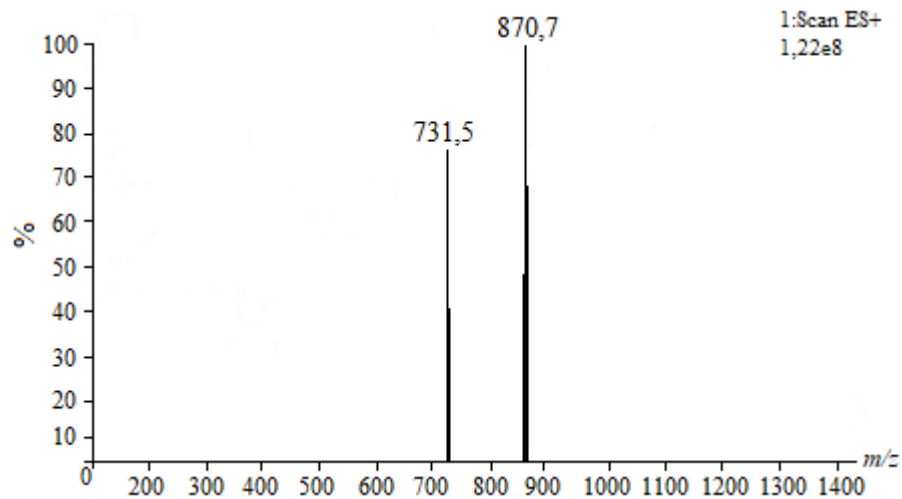
Şekil 4.37. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu



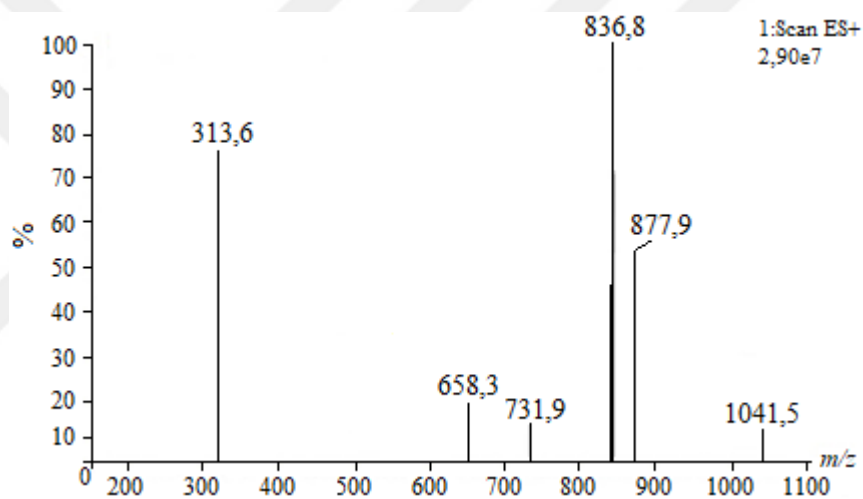
Şekil 4.38. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksinin ESI-MS spektrumu



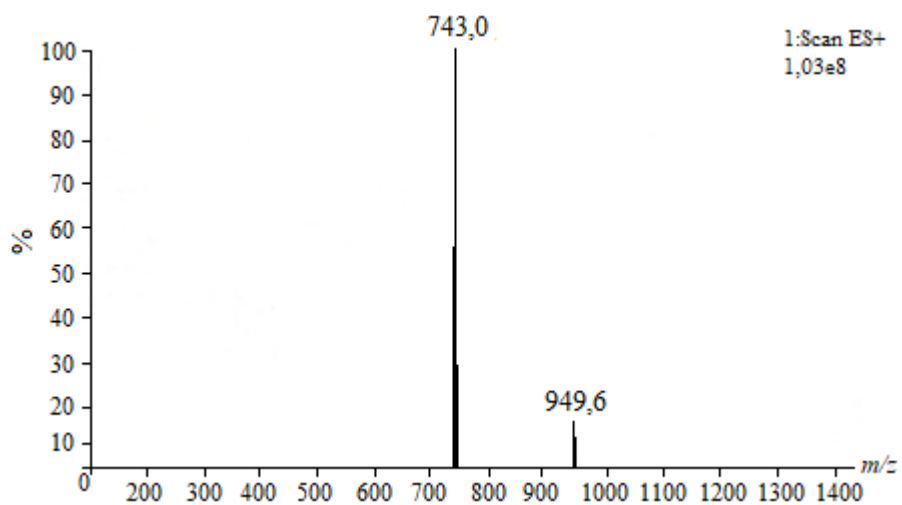
Şekil 4.39. *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu



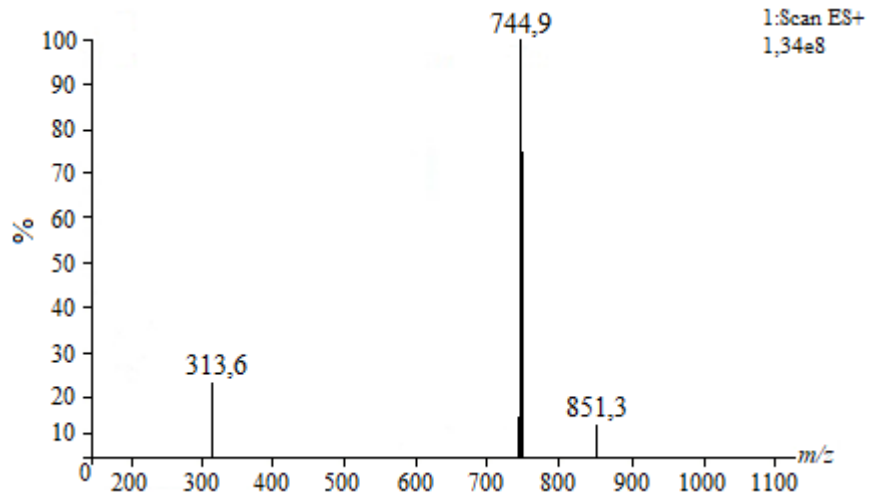
Şekil 4.40.  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$  kompleksinin ESI-MS spektrumu



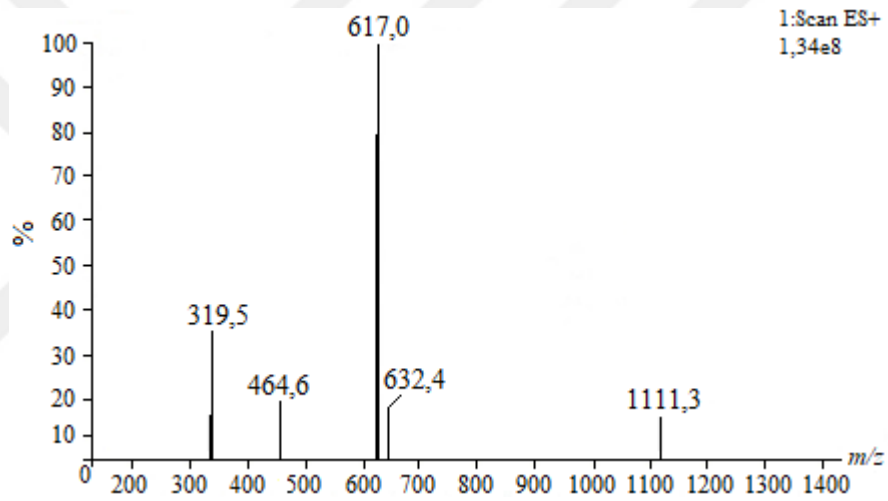
Şekil 4.41.  $trans-[Pd(sac)_2(PPhCy_2)_2]$  kompleksinin ESI-MS spektrumu



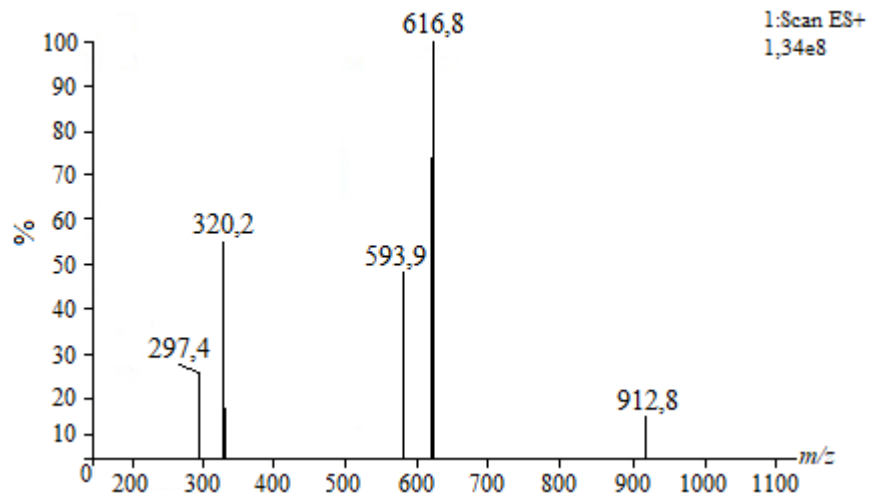
Şekil 4.42.  $trans-[PtCl(sac)(PPhCy_2)_2]$  kompleksinin ESI-MS spektrumu



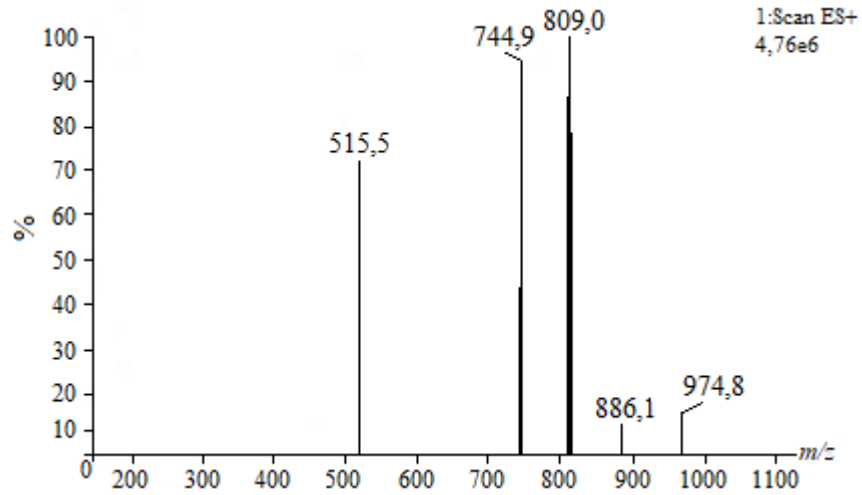
Şekil 4.43. *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu



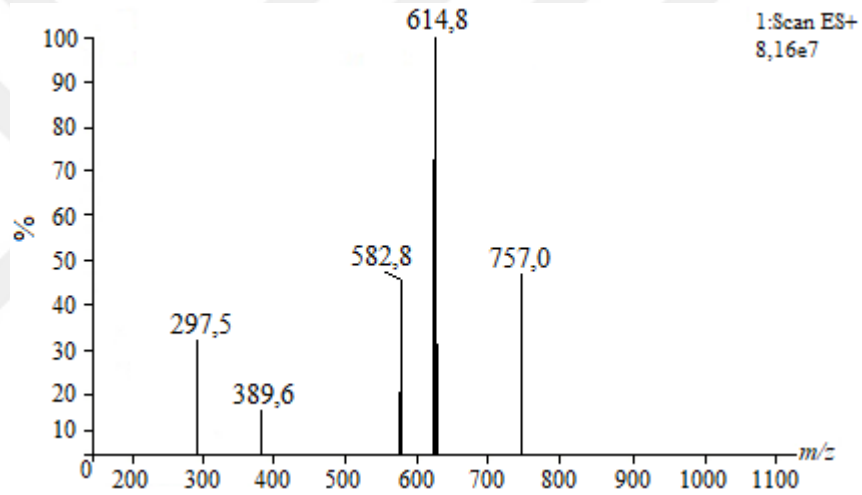
Şekil 4.44. [PdCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)(dmsO)] kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.45. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu



Şekil 4.46. *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu

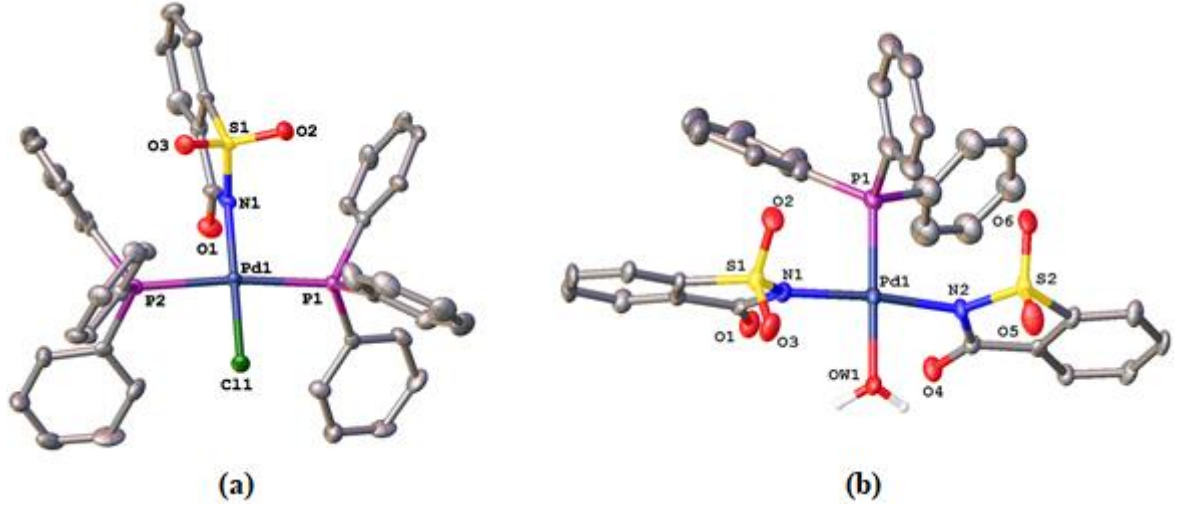


Şekil 4.47. *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin ESI-MS spektrumu

#### 4.2.4. X-ışını Kırınımı Çalışmaları

##### *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] Komplekslerinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Çalışmaları

Komplekslere ait molekül yapıları X-ışınları kullanılarak belirlendi. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] komplekslerinin yapıları 4.48'de görülmektedir. Komplekslere ait kristalografik veriler Çizelge 4.5'de verildi.



**Şekil 4.48.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (a) ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] (b) komplekslerinin molekül yapıları

**Çizelge 4.5.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] komplekslerinin kristalografik verileri

|   | <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]           | <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )]     |
|---|--|--|
| Kimyasal formül   | C <sub>43</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PdS | C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PdS <sub>2</sub> |
| Formül kütlesi  | 848,56   | 751,03   |
| Kristal sistemi   | Triklinik  | Triklinik  |
| Uzay grubu  | $P\bar{1}$   | $P\bar{1}$   |
| <i>a</i> (Å)  | 11,1850(13)  | 13,6574(7)   |
| <i>b</i> (Å)  | 12,0507(13)  | 15,2319(8)   |
| <i>c</i> (Å)  | 16,309(2)  | 16,7145(11)  |
| $\alpha$ (°)  | 68,604(11)   | 100,821(5)   |
| $\beta$ (°)   | 80,838(10)   | 100,950(5)   |
| $\gamma$ (°)  | 77,824(10)   | 90,462(4)  |
| Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                                    | 1992,5(4)  | 3349,6(3)  |
| Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )                                     | 2  | 4  |
| Hesaplanan yoğunluk $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )                                | 1,414  | 1,489  |
| Elektron sayısı <i>F</i> (000)  | 864  | 1520   |
| Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                            | 0,705  | 0,774  |
| Kristal boyutları (mm)  | 0,104 x 0,201 x 0,262  | 0,055 x 0,169 x 0,204  |
| Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)  | 195,80(10)   | 298(2)   |
| <i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>max.</sub>                             | 0,872; 0,948   | 0,882; 0,971   |
| <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)                                      | -13/12, -15/12, -20/18   | -16/17, -19/19, -20/20   |
| $\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)                 | 3,12; 26,37  | 3,042; 26,372  |
| Parametre sayısı  | 469  | 813  |
| Toplanan yansıma sayısı   | 8129   | 13656  |
| Bağımsız yansımalar ( <i>R</i> <sub>int</sub> )                                 | 0,1966   | 0,1362   |
| <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> > 2σ]  | 0,2216   | 0,0751   |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )                                | 0,1496   | 0,1753   |
| <i>S</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )  | 0,859  | 0,937  |
| $\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>max.</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) | -0,765; 0,652  | -0,561; 0,606  |

Komplekslerin yapısında bulunan PPh<sub>3</sub> ve sac ligantları palladyum(II) çevresine sırasıyla fosfor ve negatif yüklü azot atomu üzerinden koordine olmaktadır. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinde kloro, *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinde ise aqua ligandı metal iyonu çevresinde dördüncü koordinasyonu tamamlamıştır (Şekil 4.47a-b). Bozulmuş kare düzlem geometriye sahip *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] yapılarında *trans* yönlenme sırasıyla PPh<sub>3</sub> ve sac ligantları varlığında gerçekleşti. Triklinik kristal sisteminde kristallenen komplekslerin birim hücrelerinde sırasıyla 2 ve 4 molekül bulunur. Çizelge 4.6’da komplekslere ait seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları listelenmiştir.

**Çizelge 4.6.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                 |            | <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] |            |         |
|--|------------|--|------------|---------|
| Pd1–N1   | 2,028(8)   | Pd1–N1   | 2,023(5)   |         |
| Pd1–Cl1  | 2,298(3)   | Pd1–N2   | 2,021(6)   |         |
| Pd1–P1   | 2,337(3)   | Pd1–P1   | 2,240(3)   |         |
| Pd1–P2   | 2,347(3)   | Pd1–O1   | 2,113(5)   |         |
| N1–Pd1–P1  | 92,1(2)    | N1–Pd1–P1  | 92,50(18)  |         |
| N1–Pd1–P2  | 92,8(2)    | N1–Pd1–N2  | 173,4(2)   |         |
| P1–Pd1–P2  | 173,75(10) | N2–Pd1–P1  | 91,95(19)  |         |
| N1–Pd1–Cl1   | 174,0(2)   | N1–Pd1–O1  | 88,2(2)    |         |
| P1–Pd1–Cl1   | 89,52(10)  | N2–Pd1–O1  | 87,6(2)    |         |
| P2–Pd1–Cl1   | 85,97(9)   | P1–Pd1–O1  | 177,22(13) |         |
| Hidrojen Bağları   |            |  |            |         |
| D–H···A  | D–H (Å)    | H···A (Å)  | D···A (Å)  | D–H···A |
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                 |            |  |            |         |
| C16–H16A···O3 <sup>i</sup>   | 0,930      | 2,463  | 3,294      | 148,71  |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>3</sub> )] |            |  |            |         |
| O1–H1A···O5 <sup>ii</sup>  | 0,871      | 2,037  | 2,837      | 152,19  |
| O1–H1B···O2 <sup>iii</sup>   | 0,870      | 1,859  | 2,685      | 157,89  |

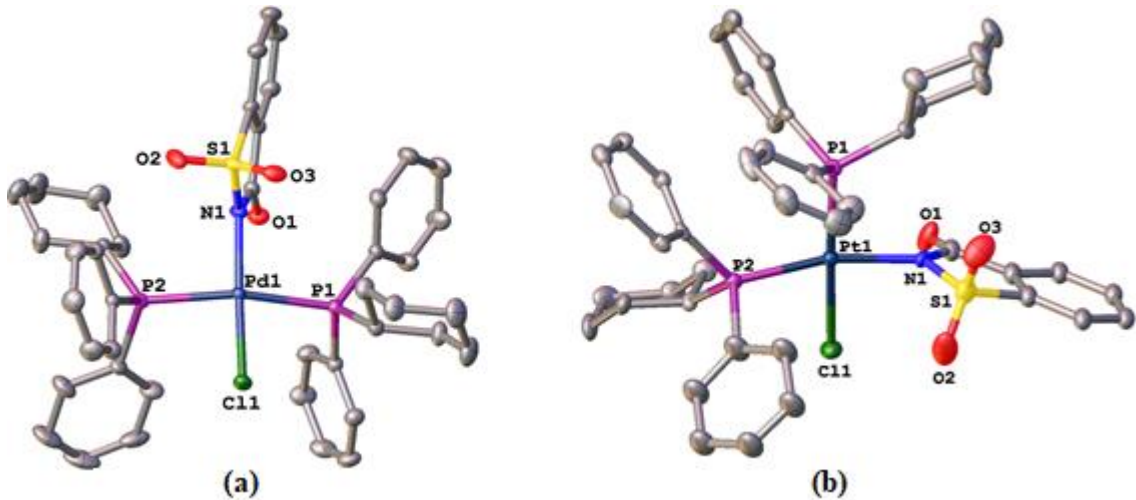
Simetri kodları: (i) = -x, y, -z+1/2, (ii) = x, y, z ve (iii) = -x, -y, -z

Komplekslerin Pd–N bağ uzunlukları rapor edilen palladyum(II)-sac komplekslerine çok benzerdir (Güney ve ark. 2010a-d, Güney ve ark. 2011a, b). *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksindeki Pd–Cl (2,298(3) Å) ve Pd–P (2,337(3)-2,347(3) Å) bağ uzunluğu, literatürdeki fosfin ligantlı palladyum(II) kloro kompleksleriyle karşılaştırıldığında Pd–Cl bağı bir miktar daha kısa iken Pd–P bağı daha uzundur (Motswainyana ve ark. 2013, Al-Jibori ve ark. 2018). *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinde sac’ın sülfonil oksijeni

ile PPh<sub>3</sub> ligandının Ph-hidrojeni arasında meydana gelen hidrojen bağlarıyla moleküller kristal yapıda bir arada bulunmaktadır. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] kompleksinde Pd–P (2,240(3) Å) bağ uzunluğu literatürdeki *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine göre daha kısa olmakla birlikte N–Pd–N ve N–Pd–P bağ açıları birbirine çok yakındır (Sanchez ve ark. 2011). Bu komplekste hidrojen bağlarının yanında PPh<sub>3</sub> ligandının Ph halkaları arasında meydana gelen moleküller arası CH–π etkileşimiyle üç boyutlu yapı kararlılık kazanmaktadır.

### ***trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] Komplekslerinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Çalışmaları**

*trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] komplekslerinin uygun tek kristalleri sırasıyla (1:1) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-Propanol ve (1:1:2) EtOH:H<sub>2</sub>O:DMF çözücü karışımlarından elde edildi. PPh<sub>2</sub>Cy ligandı palladyum(II) çevresine *trans* yönlendirilirken platin(II) çevresinde ise *cis* pozisyonda bulunmaktadır (Şekil 4.49). Komplekslere ait kristalografik veriler çizelge 4.7’de listelenmiştir. Her iki komplekste de PPh<sub>2</sub>Cy ligandı fosfor, sac ise azot atomu üzerinden metal iyonuna koordine olmuştur. Bozulmuş kare düzlem geometrideki komplekslerde dördüncü koordinasyonu kloro ligandı tamamlamaktadır. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksleri sırasıyla monoklinik ve ortorombik kristal sisteminde kristallenmiştir.



**Şekil 4.49.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (a) ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (b) komplekslerinin molekül yapıları

**Çizelge 4.7.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristalografik verileri

|   | <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]         | <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]           |
|---|--|--|
| Kimyasal formül   | C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PdS | C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS |
| Formül kütlesi  | 860,72   | 949,35   |
| Kristal sistemi   | Monoklinik   | Ortorombik   |
| Uzay grubu  | <i>P2<sub>1</sub>/c</i>  | <i>Pbca</i>  |
| <i>a</i> (Å)  | 16,1388(7)   | 18,6775(11)  |
| <i>b</i> (Å)  | 21,2942(7)   | 18,5916(16)  |
| <i>c</i> (Å)  | 24,9975(11)  | 23,2086(18)  |
| $\alpha$ (°)  | 90   | 90   |
| $\beta$ (°)   | 106,362(5)   | 90   |
| $\gamma$ (°)  | 90   | 90   |
| Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                                    | 8242,8(6)  | 8059,1(11)   |
| Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )                                     | 4  | 8  |
| Hesaplanan yoğunluk $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )                                | 1,389  | 1,565  |
| Elektron sayısı <i>F</i> (000)  | 3564   | 3808   |
| Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                            | 0,682  | 3,720  |
| Kristal boyutları (mm)  | 0,135 x 0,274 x 0,346  | 0,062 x 0,089 x 0,292  |
| Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)  | 293(2)   | 294(2)   |
| <i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>max.</sub>                             | 0,842; 0,933   | 0,529; 0,815   |
| <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)                                      | -17/20, -26/26, -31/28   | -17/17, -14/27, -15/27   |
| $\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)                 | 2,993; 26,371  | 3,092; 25,027  |
| Parametre sayısı  | 937  | 403  |
| Toplanan yansıma sayısı   | 16813  | 12575  |
| Bağımsız yansımalar ( <i>R</i> <sub>int</sub> )                                 | 1,023  | 0,963  |
| <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ]                                  | 0,0963   | 0,0610   |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )                                | 0,0965   | 0,1238   |
| <i>S</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )  | 1,023  | 0,997  |
| $\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>max.</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) | -0,390; 0,423  | -0,574; 0,958  |

Komplekslerin seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları Çizelge 4.8’de verilmiştir. *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksindeki Pd–N (2,035(3) Å) ve Pd–P (2,3408-2,3336(11) Å) bağ uzunlukları rapor edilen *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinde sırasıyla 2,030-2038(3) Å ve 2,3578-2,3612(11) Å olduğu bilinmektedir (Sanchez ve ark. 2011). Bu durumda *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin Pd–N bağ uzunluğu literatür ile benzer iken Pd–P bağı bir miktar daha kısadır. Ayrıca *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinin (Meij ve ark. 2003) Pd–Cl (2,3007(10) Å) bağ uzunluğu, *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2,3015(11) Å) kompleksiyle benzerlik gösterirken sac ligandının yapıya katılmasıyla P–Pd–Cl (91,38(4)°) arasındaki açı bir miktar küçülmüştür. *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde ise Pt–N (2,103(7) Å) ve Pt–P (2,2256(2)-2,277(3) Å) bağ uzunluğu, *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksiyle



karşılaştırıldığında Pt–N (2064(6) Å) bağı bir miktar uzun olmakla beraber Pt–P (2,2264-2,266(2) Å) bağı ise birbirine yakın uzunluktadır. Ayrıca Pt–Cl (2,348(2)-2,340(2) Å) bağ uzunluğu hem bu örnekte hem de literatürdeki birçok yapıda çok benzerdir (Henderson ve ark. 1999, Henderson ve ark. 2015). Son olarak PPh<sub>3</sub> ligandının yerini PPh<sub>2</sub>Cy ligandının almasıyla birlikte P–Pt–Cl, N–Pt–Cl ve N–Pt–P bağ açılarındaki ufak değişimler gözlenirken P–Pt–P ve P–Pt–Cl bağ açıları birbirine yakındır (Henderson ve ark. 1999). *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde sülfonil ve karbonil oksijen atomları, *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde ise Cl atomu ile hidrojen atomları arasında meydana gelen hidrojen bağlarının yanında her iki komplekste de moleküller arası CH-π etkileşimleri (sırasıyla sac(Ph)-PPh<sub>2</sub>Cy(Ph) ve PPh<sub>2</sub>Cy(Cy)-PPh<sub>2</sub>Cy(Ph)) sonucu üç boyutlu supramoleküler yapı meydana gelmektedir.

**Çizelge 4.8.** *trans*-[PdCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

|  | <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] |           | <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] |         |
|--|--|-----------|--|---------|
| M1–N1  | 2,035(3)   |           | 2,103(7)   |         |
| M1–Cl1   | 2,3015(10)   |           | 2,348(2)   |         |
| M1–P1  | 2,3408(11)   |           | 2,256(2)   |         |
| M1–P2  | 2,3336(11)   |           | 2,277(3)   |         |
| N1–M1–P1   | 94,37(9)   |           | 92,9(2)  |         |
| N1–M1–P2   | 94,26(9)   |           | 166,3(2)   |         |
| P1–M1–P2   | 165,74(4)  |           | 98,20(9)   |         |
| N1–M1–Cl1  | 172,59(9)  |           | 84,7(2)  |         |
| P1–M1–Cl1  | 85,34(4)   |           | 175,98(10)   |         |
| P2–M1–Cl1  | 87,55(4)   |           | 84,71(9)   |         |
| <b>Hidrojen Bağları</b>                                      |  |           |  |         |
| D–H···A  | D–H (Å)  | H···A (Å) | D···A (Å)  | D–H···A |
| <i>trans</i> -[PdCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] |  |           |  |         |
| C18–H18···O4 <sup>i</sup>                                    | 0,929  | 2,554     | 3,481  | 176,45  |
| C59–H59···O6 <sup>ii</sup>                                   | 0,930  | 2,622     | 3,218  | 122,48  |
| <i>cis</i> -[PtCl(sac)(PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]   |  |           |  |         |
| C40–H40···Cl1 <sup>iii</sup>                                 | 0,930  | 2,914     | 3,608  | 132,44  |

Simetri kodları: (i) = *x*, *y*, *z*, (ii) = *-x*, *y*+1/2, *-z*+1/2 ve (iii) = *-x*+1/2, *-y*, *z*+1/2

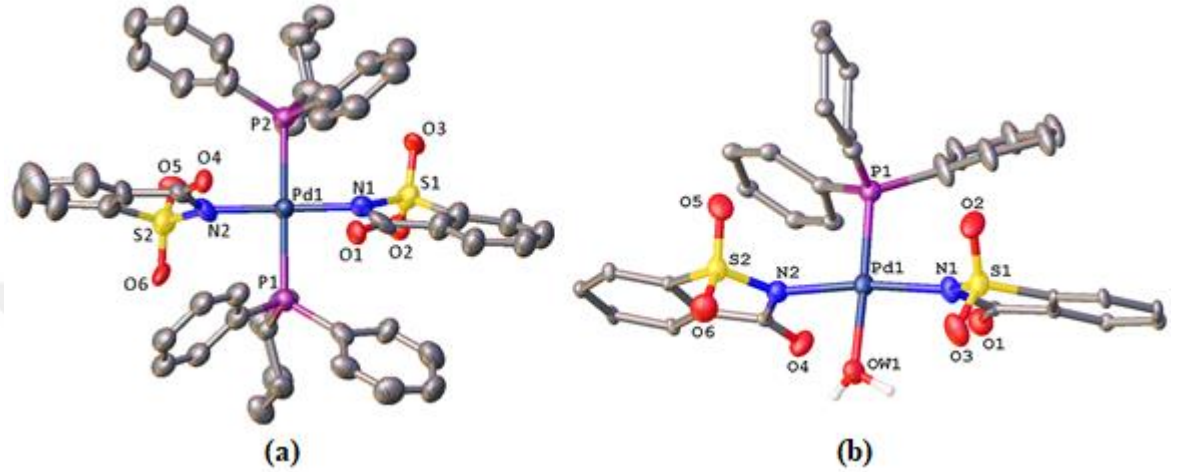
***trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] Komplekslerinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Çalışmaları**

Tek kristalleri elde edilerek yapılarının *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] şeklinde olduğu belirlenen kompleksler için sırasıyla MeOH:H<sub>2</sub>O:DMF ve MeCN:H<sub>2</sub>O çözücü ortamlarından faydalanıldı. Çizelge 4.9’da komplekslere ait kristalografik veriler listelendi. Triklirik ve monoklinik kristal sisteminde kristallenen *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] komplekslerinin birim hücrelerinde sırasıyla 2 ve 8 molekül bulunmaktadır.

**Çizelge 4.9.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] komplekslerinin kristalografik verileri

|   | [Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]                                    | [Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)]                  |
|---|---|---|
| Kimyasal formül   | C <sub>50</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> PdS <sub>2</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PPdS <sub>2</sub> |
| Formül kütlesi  | 1007,39   | 757,08  |
| Kristal sistemi   | Triklirik   | Monoklinik  |
| Uzay grubu  | <i>P</i> $\bar{1}$  | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>  |
| <i>a</i> (Å)  | 13,3267(13)   | 30,374(4)   |
| <i>b</i> (Å)  | 13,968(2)   | 13,8621(13)   |
| <i>c</i> (Å)  | 15,236(2)   | 15,661(2)   |
| $\alpha$ (°)  | 76,549(13)  | 90  |
| $\beta$ (°)   | 86,844(11)  | 103,538(12)   |
| $\gamma$ (°)  | 67,256(13)  | 90  |
| Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                                    | 2542,1(7)   | 6410,6(14)  |
| Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )                                     | 2   | 8   |
| Hesaplanan yoğunluk $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )                                | 1,381   | 1,569   |
| Elektron sayısı <i>F</i> (000)  | 1096  | 3088  |
| Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                            | 0,564   | 0,810   |
| Kristal boyutları (mm)  | 0,077 x 0,132 x 0,225   | 0,23 x 0,184 x 0,123  |
| Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)  | 293(2)  | 297(2)  |
| <i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>max.</sub>                             | 0,928; 0,964  | 0,862; 0,926  |
| <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)                                      | -16/16, -16/17, -18/18  | -17/36, -16/14, -19/14  |
| $\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)                 | 2,856; 25,724   | 3,087; 25,679   |
| Parametre sayısı  | 601   | 317   |
| Toplanan yansıma sayısı   | 11059   | 6030  |
| Bağımsız yansımalar ( <i>R</i> <sub>int</sub> )                                 | 1,023   | 0,968   |
| <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ]                                  | 0,0884  | 0,0958  |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )                                | 0,2277  | 0,2183  |
| <i>S</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )  | 1,023   | 0,973   |
| $\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>max.</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) | -0,745; 1,184   | -0,916; 0,900   |

Komplekslerin molekül yapıları Şekil 4.50’de verildi. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde palladyum(II) çevresine sac ve PPh<sub>2</sub>Cy monofosfin ligantları *trans* pozisyonda yer alırken *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksinde *trans* geometri sac ligandının metal iyonu çevresine yönelmesiyle gerçekleşti.



**Şekil 4.50.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (a) ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] (b) komplekslerinin molekül yapıları

Komplekslere ait bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları Çizelge 4.0’da listelendi. Monofosfin ligantlarının *trans* yönelmesiyle kararlılık kazanan *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] komplekslerinde Pd–N (Güney ve ark. 2010a-d, Güney ve ark. 2011a, b) ve Pd–P (Pal ve ark. 2010, Ramachandran ve ark. 2013) bağ uzunlukları literatür ile karşılaştırıldığında her iki bağ uzunluğu benzerlik gösterirken yalnızca *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksinde Pd–P bağı (2,256 Å) bir miktar kısadır (Çizelge 4.10). Bu komplekslerdeki N–Pd–P ve N–Pd–N bağ açıları ile yapısı bilinen *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksindeki N–Pd–P ve N–Pd–N bağ açıları (sırasıyla 90,07(3) ve 180(7)<sup>o</sup>) birbirinden farklıdır (Sanchez ve ark. 2011). Bu duruma palladyum(II) iyonu çevresinde PPh<sub>3</sub> ligandının yerine koni açısı daha büyük olan PPh<sub>2</sub>Cy ligandının koordine olması sebep olarak gösterilebilir (Müller ve migros 1995). *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksinde moleküller kristal yapıda hidrojen bağı (sülfonil grubu oksijeniyle Cy grubundaki hidrojen atomu arasında (C–H···O)) yardımıyla tek boyutta çoğalarak kristal örgüde bulunmaktadır. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] kompleksinde ise sac ligandının sülfonil ve karbonil oksijenleri ile Ph halkalarındaki

hidrojen atomları arasında meydana gelen hidrojen bağları (C–H···O) üç boyutlu yapıyı meydana getirmektedir.

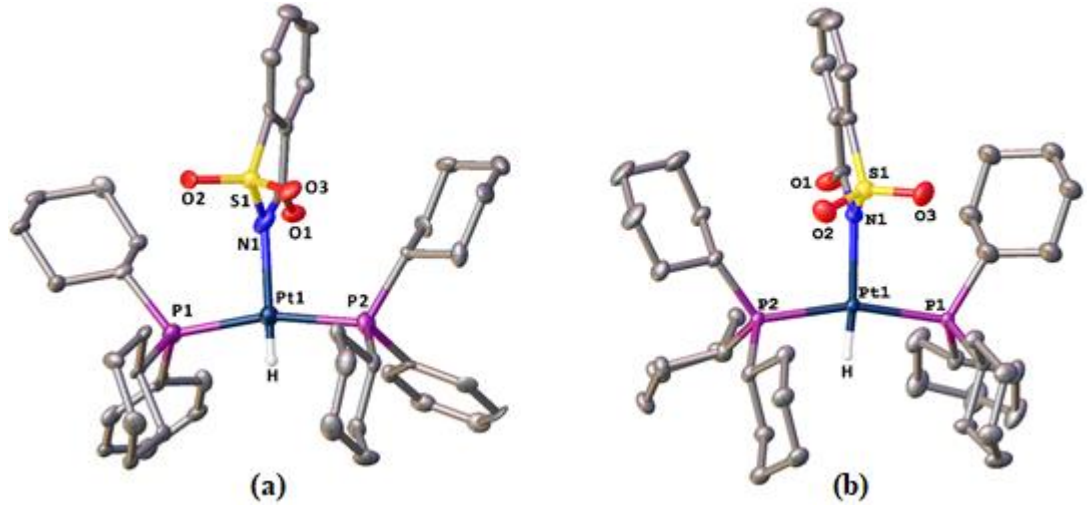
**Çizelge 4.10.** *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]     |            | <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] |           |         |
|--|------------|--|-----------|---------|
| Pd1–N1   | 2,030(9)   | Pd1–N1   | 1,996(11) |         |
| Pd1–N2   | 2,033(9)   | Pd1–N2   | 2,033(10) |         |
| Pd1–P1   | 2,376(3)   | Pd1–P1   | 2,256(4)  |         |
| Pd1–P2   | 2,355(3)   | Pd1–O1   | 2,114(8)  |         |
| N1–Pd1–P1  | 91,0(3)    | N1–Pd1–P1  | 94,3(3)   |         |
| N1–Pd1–P2  | 88,3(3)    | N1–Pd1–N2  | 171,9(4)  |         |
| P1–Pd1–P2  | 177,34(12) | N2–Pd1–P1  | 91,4(3)   |         |
| N1–Pd1–N2  | 173,5(4)   | N1–Pd1–O1  | 87,7(4)   |         |
| N2–Pd1–P1  | 89,0(3)    | N2–Pd1–O1  | 86,8(4)   |         |
| P2–Pd1–P2  | 91,3(3)    | P1–Pd1–O1  | 177,6(3)  |         |
| <b>Hidrojen Bağları</b>  |            |  |           |         |
| D–H···A  | D–H (Å)    | H···A (Å)  | D···A (Å) | D–H···A |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ]     |            |  |           |         |
| C19–H19A···O3 <sup>i</sup>   | 0,970      | 2,642  | 3,445     | 140,38  |
| <i>trans</i> -[Pd(sac) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)(PPh <sub>2</sub> Cy)] |            |  |           |         |
| O1–H1A···O4 <sup>ii</sup>  | 0,892      | 1,776  | 2,655     | 167,93  |
| O1–H1B···O1 <sup>iii</sup>   | 0,888      | 2,011  | 2,805     | 148,22  |
| C16–H16A···O6 <sup>iv</sup>  | 0,930      | 2,442  | 3,326     | 131,99  |
| C21–H21A···O5 <sup>v</sup>   | 0,930      | 2,616  | 3,588     | 137,99  |
| C30–H30A···O2 <sup>vi</sup>  | 0,930      | 2,712  | 3,368     | 128,23  |

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

#### ***trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Komplekslerinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Çalışmaları**

*trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi DMSO içeren çözelti ortamında renksiz kristaller şeklinde toplanırken *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin tek kristalleri aseton:H<sub>2</sub>O:DMF karışımından elde edildi. X-ışını sonucu monoklinik kristal sisteminde kristallendiği anlaşılan komplekslerin molekül yapıları ve kristalografik verileri sırasıyla Şekil 4.51 ve Çizelge 4.11’de verildi.



**Şekil 4.51.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (a) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (b) komplekslerinin molekül yapıları

**Çizelge 4.11.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristalografik verileri

|   | <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]      | <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]        |
|---|--|--|
| Kimyasal formül   | C <sub>43</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS | C <sub>43</sub> H <sub>71</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS |
| Formül kütlesi  | 927,00   | 939,09   |
| Kristal sistemi   | Monoklinik   | Monoklinik   |
| Uzay grubu  | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>                                 | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>                                 |
| <i>a</i> (Å)  | 16,6273(12)  | 13,1175(5)   |
| <i>b</i> (Å)  | 17,0323(9)   | 24,6617(9)   |
| <i>c</i> (Å)  | 16,7138(10)  | 13,5143(5)   |
| $\alpha$ (°)  | 90   | 90   |
| $\beta$ (°)   | 98,132(6)  | 94,410(3)  |
| $\gamma$ (°)  | 90   | 90   |
| Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                                    | 4685,8(5)  | 4358,9(3)  |
| Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )                                     | 4  | 4  |
| Hesaplanan yoğunluk $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )                                | 1,314  | 1,431  |
| Elektron sayısı <i>F</i> (000)  | 1888   | 1936   |
| Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                            | 3,141  | 3,378  |
| Kristal boyutları (mm)  | 0,08 x 0,115 x 0,144   | 0,134 x 0,274 x 0,545  |
| Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)  | 101(2)   | 297(2)   |
| <i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>max.</sub>                             | 0,849; 0,914   | 0,381; 0,724   |
| <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)                                      | -20/14, -20/17, -14/20   | -14/16, -27/30, -15/16   |
| $\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)                 | 3,144; 25,682  | 3,134; 26,370  |
| Parametre sayısı  | 368  | 434  |
| Toplanan yansıma sayısı   | 17402  | 13893  |
| Bağımsız yansımalar ( <i>R</i> <sub>int</sub> )                                 | 1,016  | 1,051  |
| <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ]                                  | 0,0622   | 0,0481   |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )                                | 0,1011   | 0,1013   |
| <i>S</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )  | 0,955  | 1,054  |
| $\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>max.</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) | -1,400; 1,571  | -0,813; 1,318  |

Her iki komplekste de monofosfin liganları *trans* pozisyonunda yönlendirilerek yapı kararlılık kazandı. Monofosfinlerin yanında sac ve hidrido ligantlarının bağlanmasıyla platin(II) çevresindeki koordinasyon sayısı dört ve komplekslerin sahip olduğu geometri bozulmuş kare düzlemdir. Kompleksler için seçilmiş bağ uzunluğu, bağ açıları ve hidrojen bağlarını içeren veriler Çizelge 4.12’de listelendi.

**Çizelge 4.12.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

|   | <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] | <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] |           |         |
|---|---|---|-----------|---------|
| Pt1–N1  | 2,149(8)  | 2,157(5)  |           |         |
| Pt1–P1  | 2,280(3)  | 2,2926(15)  |           |         |
| Pt1–P2  | 2,296(3)  | 2,2987(16)  |           |         |
| Pt1–H   | 1,01(17)  | 1,20(4)   |           |         |
| N1–Pt1–P1   | 97,3(2)   | 99,33(14)   |           |         |
| N1–Pt1–P2   | 97,4(2)   | 97,00(14)   |           |         |
| P1–Pt1–P2   | 164,49(9)   | 163,57(5)   |           |         |
| N1–Pt1–H  | 174(8)  | 174,4(19)   |           |         |
| P1–Pt1–H  | 83(8)   | 85,5(18)  |           |         |
| P2–Pt1–H  | 83(8)   | 78,3(18)  |           |         |
| Hidrojen Bağları  |   |   |           |         |
| D–H···A   | D–H (Å)   | H···A (Å)   | D···A (Å) | D–H···A |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] |   |   |           |         |
| C4–H4···O2 <sup>i</sup>                                       | 0,930   | 2,593   | 3,463     | 155,92  |
| C12–H12···O1 <sup>ii</sup>                                    | 0,930   | 2,637   | 3,545     | 165,46  |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   |   |   |           |         |
| C18–H18A···O2 <sup>iii</sup>                                  | 0,970   | 2,639   | 3,407     | 136,29  |

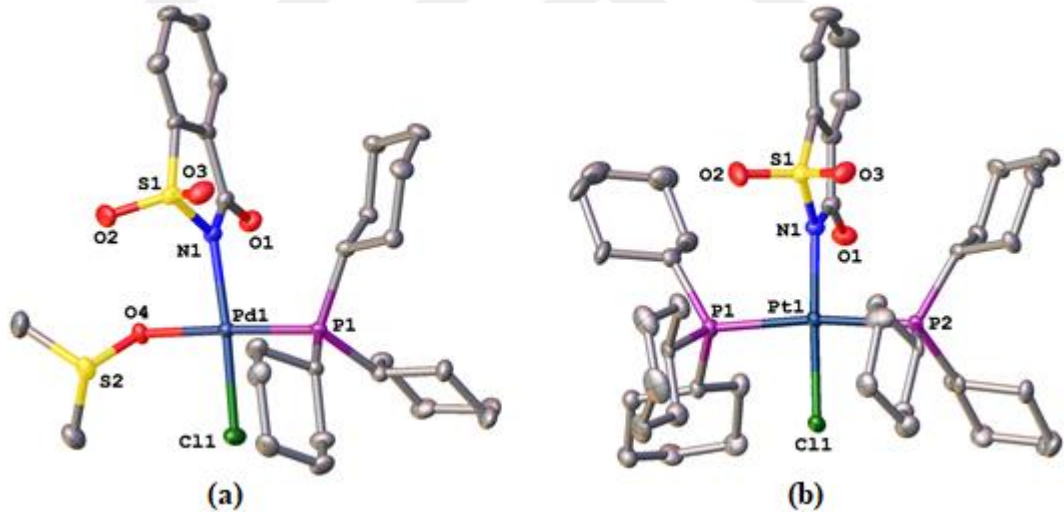
Simetri kodları: (i) =  $x, y, z$ , (ii) =  $-x, y+1/2, -z+1/2$  ve (iii) =  $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$

Kompleksler, literatürdeki platin(II)-sac kompleksleriyle kıyaslandığında Pt–N bağı bir miktar uzun, Pt–P bağı ise benzer uzunluktadır (Henderson ve ark. 1999, Henderson ve ark. 2015, Cavicchioli ve ark. 2007, Guney ve ark. 2010b, Guney ve ark. 2011a, b). *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerindeki Pt–H bağı uzunluğu sırasıyla 1,01(17) ve 1,20(4) Å’dur. Bu değer literatürdeki monofosfin liganlı platin(II) kompleksleriyle karşılaştırıldığında her iki kompleks içinde Pt–H bağı (sırasıyla 1,35 (5), 1,44 (3) ve 1,5 (2) Å) kısadır (Chan ve ark. 2004, Wang ve ark. 2015, Suh ve ark. 2015). Ayrıca komplekslerde *trans* pozisyonunda yer alan PPhCy<sub>2</sub> ve PCy<sub>3</sub> ligantlarına bağlı olarak P–Pt–P bağ açıları sırasıyla 164,49(9) ve 163,57(5) °’dir. Bu bağ açısı PCy<sub>3</sub> liganlı platin(II) kompleksiyle (160,24 (8) °) kıyaslandığında yakın değerler rapor

edilmiştir (Clark ve ark. 1988). Her iki komplekste de moleküller arası CH- $\pi$  (sırasıyla PPhCy<sub>2</sub>(Cy)-sac(Ph) ve sac(Ph)-PCy<sub>3</sub>(Cy)) etkileşiminin yanında hidrojen bağlarıyla (C-H...O) moleküller bir arada bulunarak kristal örgüsünü oluşturmaktadır.

### **[PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Komplekslerinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Çalışmaları**

[PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksleri sırasıyla Aseton:DMSO ve Aseton:MeCN çözücü ortamlarında kristalendirildi. Monoklinik kristal sisteminde kristalenen kompleksler *P*2<sub>1</sub> ve *P*2<sub>1</sub>/*n* uzay grubuna sahiptir. Kloro, PCy<sub>3</sub> ve sac ligandı diğer yapılara benzer şekilde metal iyonu çevresine koordine olurken [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksinde dördüncü koordinasyonu oksijen atomu üzerinden dmsO sağlamaktadır. Platin(II) Cl-sac kompleksinde ise PCy<sub>3</sub> ligandı *trans* yönlendiğinde yapı kararlılık kazanmıştır. Komplekslere ait molekül yapıları Şekil 4.52’de verilmiş olup kristalografik veriler Çizelge 4.13’de sıralanmıştır.



**Şekil 4.52.** [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] (a) ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (b) komplekslerinin molekül yapıları

**Çizelge 4.13.** [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin kristalografik verileri

|   | [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )]                                | <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]           |
|---|---|--|
| Kimyasal formül   | C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> ClNO <sub>4</sub> PPdS <sub>2</sub> | C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> ClNO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> PtS |
| Formül kütlesi  | 682,56  | 973,54   |
| Kristal sistemi   | Monoklinik  | Monoklinik   |
| Uzay grubu  | <i>P2</i> <sub>1</sub>  | <i>P2</i> <sub>1</sub> / <i>n</i>                                    |
| <i>a</i> (Å)  | 11,0341(9)  | 10,4416(5)   |
| <i>b</i> (Å)  | 8,5921(7)   | 20,2504(9)   |
| <i>c</i> (Å)  | 16,7272(16)   | 22,9545(11)  |
| $\alpha$ (°)  | 90  | 90   |
| $\beta$ (°)   | 105,358(9)  | 103,099(5)   |
| $\gamma$ (°)  | 90  | 90   |
| Birim hücre hacmi <i>V</i> (Å <sup>3</sup> )                                    | 1529,2(2)   | 4727,3(4)  |
| Birim hücredeki molekül sayısı ( <i>Z</i> )                                     | 2   | 4  |
| Hesaplanan yoğunluk $\rho$ (g cm <sup>-3</sup> )                                | 1,482   | 1,368  |
| Elektron sayısı <i>F</i> (000)  | 708   | 2000   |
| Çizgisel soğurma katsayısı $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                            | 0,915   | 3,172  |
| Kristal boyutları (mm)  | 0,133x 0,186 x 0,223  | 0,222 x 0,136 x 0,085  |
| Veri toplama sıcaklığı, <i>T</i> (K)  | 292(2)  | 297(2)   |
| <i>T</i> <sub>min.</sub> ; <i>T</i> <sub>max.</sub>                             | 0,983; 1,000  | 0,615; 0,800   |
| <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> aralığı (°)                                      | -13/13, -10/10, -20/20  | -12/6, -24/22, -25/27  |
| $\theta$ <sub>min.</sub> ; $\theta$ <sub>mak.</sub> aralığı (°)                 | 3,047; 25,676   | 2,839; 25,027  |
| Parametre sayısı  | 336   | 469  |
| Toplanan yansıma sayısı   | 10088   | 15065  |
| Bağımsız yansımalar ( <i>R</i> <sub>int</sub> )                                 | 1,039   | 0,918  |
| <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ]                                  | 0,1042  | 0,0545   |
| <i>wR</i> <sub>2</sub> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )                                | 0,1157  | 0,0803   |
| <i>S</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )  | 1,054   | 0,918  |
| $\Delta\rho$ <sub>min.</sub> ; $\Delta\rho$ <sub>max.</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) | -0,488; 0,588   | -0,868; 1,077  |

Komplekslerin seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve hidrojen bağları Çizelge 4.14’de listelenmiştir. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksinde Pd–N (2,048(7) Å) bağ uzunluğu literatürdeki monofosfin ligantlı palladyum(II)-sac kompleksiyle (2,0456(15) Å) benzerdir (Sanchez ve ark. 2011). Ayrıca yapısı rapor edilen *trans*-[PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)] kompleksindeki Pd–P (2,3628(9) Å) ve Pd–Cl (2,3012(9) Å) bağ uzunluğu tarafımdan sentezlenen [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksiyle karşılaştırıldığında, palladyum(II) Cl-sac kompleksinin hem Pd–P (2,251(3) Å) hem de Pd–Cl (2,276(3) Å) bağı bir miktar kısadır (Grushin ve ark. 1994). Ayrıca bu iki kompleks için P–Pd–Cl bağ açıları (88,69(3)-88,64(10) °) aynı kabul edilecek kadar yakındır. [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] kompleksinde meydana gelen hidrojen bağları (C–H···O) ve moleküller arası CH- $\pi$  (PCy<sub>3</sub>(Cy)-sac(Ph))



etkileşimi ile üç boyutlu supramoleküler yapı meydana gelmektedir. *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin Pt–P (2,352(2)-2,346(2) Å) ve Pt–Cl (2,2981(18) Å) bağ uzunlukları, fosfin ligantlı platin(II)-kloro komplekslerindeki benzer bağ uzunlukları ile kıyaslandığında Pt–P bağı uzun Pt–Cl bağı bir miktar kısadır (Miao ve ark. 2009, Bauer ve ark. 2011, Al-Jibori ve ark. 2103, Henderson ve ark. 2015). Pt–N (2,048(5) Å) bağ uzunluğu ise rapor edilen yapılarla birbirine yakındır (Al-Jibori ve ark. 2104, Guney ve ark. 2010b, Guney ve ark. 2011a, b). *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksindeki Pt–N (2,157(5) Å) ve Pt–P (2,2987(16) Å) bağ uzunlukları ile N–Pt–P (99,33(14)°) ve P–Pt–P (163,57(5)°) bağ açıları, *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksiyle kıyaslandığında Pt–N (2,048(5) Å) daha kısa ve Pt–P (2,352(2)-2,346(2) Å) daha uzunken bağ açıları birbirinden farklıdır. Bu duruma platin(II) iyonu çevresine hidrido ligandı yerine kloro ligandının koordine olması sebep olarak gösterilebilir. Son olarak kompleks hidrojen bağıyla (C–H⋯Cl) tek boyutta çoğalarak kristal örgüde bir arada bulunmaktadır.

**Çizelge 4.14.** [PdCl(sac)(dmsO)(PCy<sub>3</sub>)] ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerine ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve hidrojen bağları

| [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )]                       |           | <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] |            |        |
|--|-----------|--|------------|--------|
| Pd1–N1   | 2,048(7)  | Pt1–N1   | 2,048(5)   |        |
| Pd1–Cl1  | 2,276(3)  | Pt1–Cl1  | 2,2981(18) |        |
| Pd1–P1   | 2,251(3)  | Pt1–P1   | 2,352(2)   |        |
| Pd1–O4   | 2,125(7)  | Pt1–P2   | 2,346(2)   |        |
| N1–Pd1–P1  | 97,1(2)   | N1–Pt1–P1  | 93,39(17)  |        |
| N1–Pd1–Cl1   | 173,5(2)  | N1–Pt1–P2  | 94,30(17)  |        |
| O4–Pd1–Cl1   | 89,2(2)   | P1–Pt1–P2  | 170,79(7)  |        |
| O4–Pd1–P1  | 177,4(2)  | N1–Pt1–Cl1   | 172,86(18) |        |
| O4–Pd1–N1  | 85,0(3)   | P1–Pt1–Cl1   | 86,88(7)   |        |
| P1–Pd1–Cl1   | 88,64(10) | P2–Pt1–Cl1   | 86,13(7)   |        |
| Hidrojen Bağları   |           |  |            |        |
| D–H⋯A  | D–H (Å)   | H⋯A (Å)  | D⋯A (Å)    | D–H⋯A  |
| [PdCl(sac)(dmsO)(PCy <sub>3</sub> )]                       |           |  |            |        |
| C2–H2B⋯O4 <sup>i</sup>                                     | 0,960     | 2,442  | 3,455      | 142,11 |
| C24–H24B⋯O3 <sup>ii</sup>                                  | 0,971     | 2,607  | 3,547      | 163,39 |
| C26–H26A⋯O2 <sup>iii</sup>                                 | 0,971     | 2,614  | 3,569      | 168,05 |
| <i>trans</i> -[PtCl(sac)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] |           |  |            |        |
| C6–H6⋯Cl1 <sup>iv</sup>                                    | 0,931     | 2,771  | 3,653      | 158,51 |

Simetri kodları: (i) = *x*, *y*, *z*, (ii) = *-x*, *y*+1/2, *-z*, (iii) = *-x*+1/2, *y*+1/2, *-z*+1/2 ve (iv) = *-x*+1/2, *y*+1/2, *-z*+1/2

### 4.3. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen on beş kompleksin, cisplatin karşılaştırılmalı SRB (Sulforhodamine B) testi; akciğer (A549), meme (MCF-7), kolon (HCT116), prostat (DU145) kanser hücreleri ve sağlıklı bronş epitel hücresi (BEAS-2B) olmak üzere toplamda beş insan hücre tipine uygulanarak gerçekleştirildi. Her bir kompleksin 20 µM derişimde meydana getirdiği toksisite izlenerek test edildi. SRB testi, yalnızca *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin hücre büyümesini inhibe etmede çok etkili olup yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Bu üç etkili ajan için ATP sitotoksikite testi uygulandı. SRB testinde tek bir doz uygulanması mümkünken ATP testinde belli bir derişim aralığında (0 ile 40 µM) farklı dozlarda IC<sub>50</sub> (canlılığın 50%'sinin ölümüne sebep olan derişim) değerleri hesaplanabilmektedir. Her iki test için de kompleks-hücre etkileşimleri 48 saat inkübasyon ile tayin edildi. Komplekslere ait IC<sub>50</sub> değerleri Çizelge 4.15'de listelendi.

**Çizelge 4.15.** Sitotoksik komplekslere ait IC<sub>50</sub> değerleri

| Kompleksler  | IC <sub>50</sub> (µM) |            |            |            |            |
|--|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
|  | MCF-7                 | A549       | DU145      | HCT116     | BEAS-2B    |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 8,4 ± 0,1             | 10,1 ± 1,7 | 14,5 ± 0,5 | 13,0 ± 0,7 | 8,1 ± 0,3  |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | 3,8 ± 0,4             | 4,0 ± 0,1  | 4,6 ± 0,1  | 4,8 ± 0,1  | 2,4 ± 0,1  |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | 17,0 ± 3,7            | 30,1 ± 1,0 | 37,7 ± 0,1 | 36,7 ± 0,2 | 27,7 ± 1,2 |
| cisplatin  | 24,0 ± 4,0            | 2,5 ± 0,9  | 9,8 ± 4,5  | 15,5 ± 2,3 | 4,6 ± 0,2  |

Genel olarak, üç potansiyel platin(II)-sac kompleksinin büyümei inhibe etmede kayda değer seviyede antikanser aktivitesi vardır. Komplekslerin; MCF-7, A549, DU145 ve HCT116 kanserli hücrelerinde inhibisyon etkileri göz önünde bulundurulduğunda tüm hücreler için sitotoksikite sıralaması *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] şeklindedir. Tüm hücre soyları göz önünde bulundurulduğunda *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi, cisplatin ve diğer platin(II) komplekslerinden daha yüksek antikanser aktiviteye sahiptir. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi MCF-7 ve HCT116 kanser hücrelerinde cisplatinden daha aktif davranırken, *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi test edilen hücre dizilerinde MCF-7 hücrelerine karşı orta seviyede sitotoksik aktivite gösterdi. Bununla beraber, tüm kompleksler,

kanserli hücreler ile sağlıklı BEAS-2B hücresine karşı çok düşük seviyede seçicilik sergiledi. Diğer on iki komplekse kıyasla *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin sergilediği antikanser aktivite değerleri, yalnızca sitotoksik ajanların lipofilisite, hücre alım ve DNA/HSA bağlanma çalışmalarının yapılmasında yol gösterici oldu.

#### 4.4. Lipofilisite ve Hücre Alım Çalışmaları

Lipofilisite, tıbbi kimyada kritik öneme sahip fizikokimyasal özelliktir. İlaçların yağda veya suda çözünmesi, ilacın etki mekanizmasının desteklenmesinde önemli rol oynamaktadır (Leo ve ark. 1971). Moleküler düzeyde, ilaç ile lipit yapıları arasında gerçekleşen molekül içi ve dışı kuvvetlerin ilişkilendirilmesinde elde edilen bilgileri lipofilisite sağlamaktadır. Sonuç olarak lipofiliklik, ilaç maddesinin organizma düzeyinde farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini tanımlayan önemli bir faktördür (Rutkowska ve ark. 2013). Yani ilaç maddesinin organ ve dokularda dağılımının belirlenmesinde kullanılan önemli bir tekniktir. Platin(II)-sac komplekslerinin lipofilisitesini belirlemek için su/oktanol dağılım katsayıları (*P*) geleneksel sallama yöntemi kullanılarak ölçüldü. Elde edilen log *P* değerleri Çizelge 4.16'da verildi. Daha pozitif log *P* değerleri daha yüksek lipofilikliğe karşılık gelmektedir. Cisplatin için ölçülen log *P*, literatür değerleri ile tutarlıdır (Oldfield ve ark. 2007). Komplekslerin lipofilisite sıralaması *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] > cisplatin dizisini takip etti. Sac ligandı hem polar hem de hidrofobik gruplar içermektedir. Fosfinlerin yapısında bulunan sikloheksan, benzenden daha fazla lipofiliktir (Abraham ve ark. 2003). Böylece, monofosfinlerde fenil halkası yerine sikloheksil gruplarının bulunması, mevcut komplekslerin lipofilitesinin artmasına sebebiyet verdi. Benzer durum rapor edilen Ag(I)-monofosfin komplekslerinde de görülmektedir (Yılmaz ve ark. 2017). Diğer yapılardan farklı olarak *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinde hidrido ligandının varlığı lipofilisiteyi önemli ölçüde düşürdü.

Bütün hücre soylarında komplekslerin cisplatin karşılaştırmalı IC<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde, hücre alımı çalışması için *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin en aktif davrandığı

MCF-7 hücresi tercih edildi. MCF-7 hücrelerinde platin(II) komplekslerinin ve cisplatinin hücrel birikimi çalışması; komplekslerin hücre alımı, lipofilitesi ve sitotoksitesi arasındaki olası ilişkilerin anlaşılması açısından önemli bir araştırmadır. MCF-7 hücreleri, kompleksler (25 µM) ile 4 saat muameleden sonra sitozol, membran, çekirdek ve hücre iskeleti gibi fraksiyonlara ayrıldı. Sonrasında, her bir fraksiyonun platin içeriği, diferansiyel atımlı soyma voltametri ile belirlendi. Platin(II) kompleksleri, hücreler tarafından cisplatinden daha etkili bir şekilde alındı (Çizelge 4.16). Platinin çoğunun sitoplazmada (sitozol + hücre iskeleti) biriktiği belirlendi. Hücrel alım, platin(II)-sac komplekslerinin lipofilitesinin bir fonksiyonu olarak hücre zarından hidrofobik komplekslerin daha yüksek difüzyon yeteneğine sahip olduğunu ortaya koydu. Ayrıca hücrel alımda yüksek birikme eğilimi gösteren kompleksler, daha yüksek seviyede sitotoksite gösterdi.

**Çizelge 4.16.** Sitotoksik komplekslerin lipofilite ve MCF-7 hücrelerinde cisplatin karşılaştırmalı hücrel alım değerleri (ng Pt/10<sup>6</sup> hücre)

|              | [Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] | [Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | [Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] | cisplatin    |
|--------------|--|--|---|--------------|
| Membran      | 34,6 ± 0,6   | 44,9 ± 2,6   | 3,0 ± 0,5                                       | 4,0 ± 0,3    |
| Sitozol      | 53,4 ± 1,3   | 191,2 ± 4,8  | 5,4 ± 0,3                                       | 3,9 ± 0,1    |
| Çekirdek     | 20,9 ± 0,9   | 23,9 ± 0,8   | 1,0 ± 0,1                                       | 3,2 ± 0,1    |
| H. İskeleti  | 98,2 ± 1,6   | 60,9 ± 1,7   | 54,2 ± 2,5                                      | 2,6 ± 0,2    |
| Toplam       | 207,1 ± 2,3  | 320,9 ± 5,8  | 63,6 ± 2,6                                      | 13,7 ± 0,4   |
| Log <i>P</i> | 1,01 ± 0,04  | 1,28 ± 0,03  | 0,92 ± 0,06                                     | -2,28 ± 0,07 |

## 4.5. DNA Bağlanma Çalışmaları

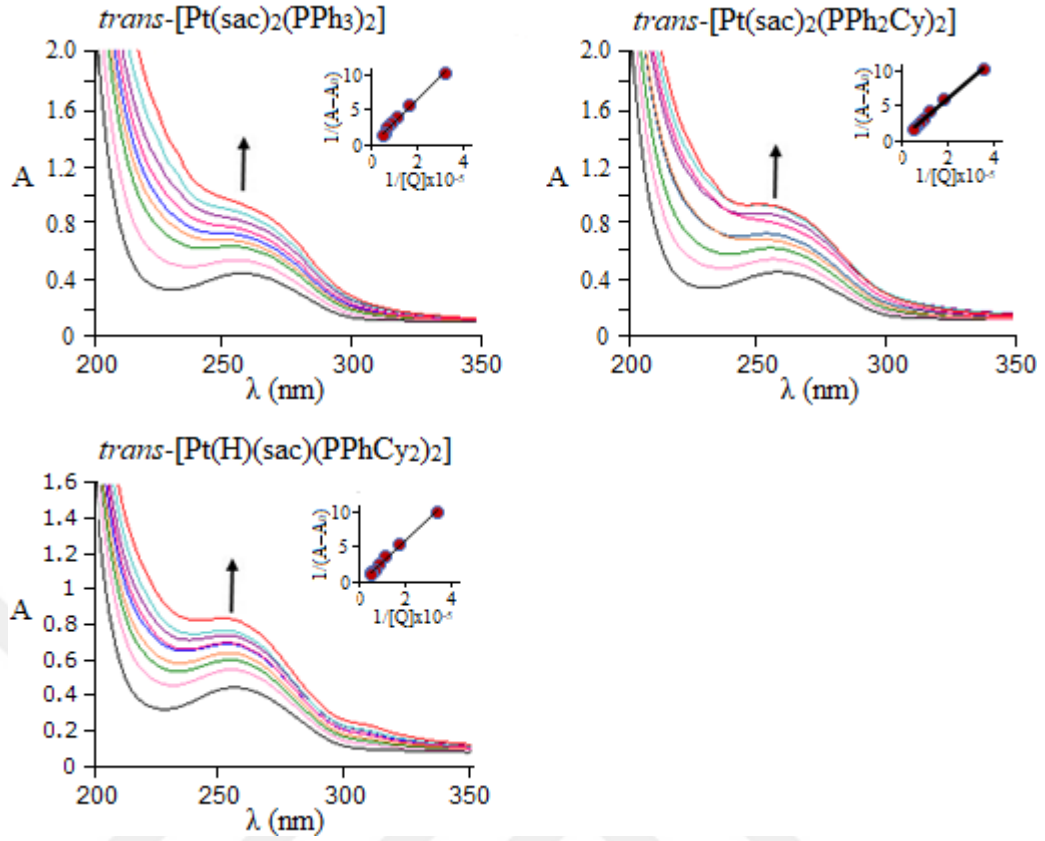
### 4.5.1. UV-Vis Absorpsiyon Çalışmaları

Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşiminin belirlenmesi amacıyla kullanılan ilk teknik UV-Vis spektroskopisidir. Platin(II)-sac komplekslerinin balık spermi (BS) DNA'sına bağlanma sabitlerinin belirlenmesi amacıyla DNA derişimi sabit tutulup artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle hazırlanan çözeltilerin soğurmaları 200-400 nm aralığında kaydedildi. BS-DNA'sına ait 260 nm'deki soğurmadaki değişimler takip edildi. Kompleks ana stokları MeOH içerisinde hazırlandı. Komplekslerin Tris-HCl tamponu içerisinde çökme durumları ve Lambert-Beer kanunu göz önünde bulundurularak platin(II)-sac kompleksleri 0-15 µM aralığında artan *r*

([Kompleks]/[DNA]) oranlarında, 50 µM sabit derişimde BS-DNA çözeltilisine eklenmesiyle oluşan karışım Tris-HCl tamponu (pH = 7,0) içerisinde hazırlanarak ölçümler alındı. Komplekslerin bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) 4.1’de görülen Benesi-Hildebrand eşitliğine göre hesaplandı (Benesi ve Hildebrand 1949).

$$1/(A-A_0) = 1/\{K_b(A_{max}-A_0)[Q]\} + 1/[A_{max}-A_0] \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1’de  $A_0$ ; DNA’nın soğurma şiddeti,  $A$ ; DNA ile etkileştirilen metal kompleksi çözeltilisinin soğurması,  $A_{max}$ ; DNA-kompleks karışımının doygunluk seviyesindeki soğurma ve son olarak  $[Q]$  ise metal kompleksinin derişimidir. Bağlanma sabiti ( $K_b$ ),  $1/[A-A_0]$  ile  $1/[Q]$  arasında çizilen grafikte ki doğrunun eğiminden faydalanılarak belirlendi. Sabit derişimde DNA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları 4.53’de verilmektedir. Kompleks-DNA karışımının soğurma bantlarındaki azalma veya artma eğilimi, DNA’nın çift sarmallı yapısında meydana gelen değişimlerden kaynaklanmaktadır (Jamali ve ark. 2012). DNA’da gözlenen bu spektral değişimler hiperkromik ve hipokromik etki olarak bilinmektedir. Hipokromizm DNA’daki konformasyonel (büzülme veya kısalma) değişikliklerden kaynaklanırken, hiperkromizm çift sarmallı yapıda meydana gelen hasardan (bükülme) dolayı oluşmaktadır (Dolatabadi 2011, Dehghan ve ark. 2011). Sabit derişimde DNA ve artan miktarlarda kompleks karışımını içeren kompleks-DNA çözeltililerindeki soğurma artışı hiperkromik, azalışı ise hipokromik etkinin varlığını göstermektedir. Şekil 4.52-53’deki spektrumlarda görüldüğü üzere DNA ile etkileştirilen platin(II)-sac kompleksleri DNA’ya ait soğurma bandını arttırmaktadır. Bu spektral değişimler, platin(II)-sac komplekslerinin bir miktar maviye kayarak hiperkromik etkiyle DNA yapısında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.53.** Sabit derişimde DNA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları

Spektrumlarında maksimum noktada (258 nm) gerçekleşen değişimin büyüklüğü, DNA-ilaç etkileşiminde kompleksin bağlanma gücünün bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır (Bhadra ve Kumar 2011, Sirajuddin ve ark. 2013, Sun ve ark. 2011, Jaumot ve Gargallo 2012). Çizelge 4.17’de komplekslere ait bağlanma sabitleri listelendi. Platin(II)-sac komplekslerinin UV spektrumlarındaki değişimler göz ününde bulundurulurken hesaplanan bağlanma sabitleri ( $K_b$ )  $trans-[Pt(H)(sac)(PPhCy_2)_2]$  ( $7,6 \pm 0,3 \times 10^4 M^{-1}$ ) >  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$  ( $2,1 \pm 0,2 \times 10^4 M^{-1}$ ) >  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_3)_2]$  ( $0,8 \pm 0,1 \times 10^4 M^{-1}$ ) şeklindedir. Komplekslerin bağlanma sabitleri ve yüzde hipekromiklik değerleri karşılaştırıldığında platin(II)-sac kompleksleri DNA’ya bağlanma yönünde orta seviyede bağlanma affinitesi gösterdiği söylenebilmektedir. Platin(II)-sac kompleksleri,  $[Pd_2((C,N)L)_2(\mu-sac)_2]$  ( $K_b = 1.05 \times 10^5 M^{-1}$ ) (Karami ve ark. 2018) ve  $[Pd(sac)(terpy)](sac) \cdot 4H_2O$  ( $K_b = 1.0 (\pm 0.05) \times 10^5 M^{-1}$ ) (Içsel ve Yılmaz 2013) yapılarına göre çok düşük bağlanma sabitlerine sahiptirler. Bununla birlikte bir seri fosfin ligantlı (dppm, dppe, dppp ve dppb) palladyum(II)/platin(II)-sac komplekslerinin DNA

bağlanma yönünde  $10^4$  mertebesinde  $K_b$  değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Icel ve ark. 2018, Yılmaz ve ark. 2018). Bu bağlanma sabitleri, sentezlenen monofosfin ligantlı platin(II)-sac kompleksleriyle birbirine çok yakındır.

**Çizelge 4.17.** Komplekslerin DNA'ya bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) ve spektrumlarda meydana gelen yüzde hiperkromiklik ( $r = 0,5$ )

| Kompleks   | $K_b$ ( $M^{-1}$ )        | $\Delta\epsilon$ (%) |
|--|---------------------------|----------------------|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | $0,8 \pm 0,1 \times 10^4$ | 66,8                 |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | $2,1 \pm 0,2 \times 10^4$ | 68,1                 |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | $7,6 \pm 0,3 \times 10^4$ | 57,1                 |

#### 4.5.2. Etidyum Bromür ile Yer Değiştirme Çalışmaları

Floresans aktif EB molekülü, DNA baz çiftleri arasında interkale olarak emisyon şiddetini önemli derecede artırmaktadır. İnterkale olan EB ile DNA'nın baz çiftleri arasında gerçekleşen  $\pi$ - $\pi$  istiflenme sonucu etkileşim kararlılık kazanmaktadır (Monaco 2010). Polisiklik aromatik ligantlar içeren palladyum(II)/platin(II) kompleksleri EB ile yer değiştirerek EB bağlı DNA karışımının emisyon şiddetini ciddi oranda düşürmektedir (Howe-Grant ve ark. 1976, Lippard 1978). Sentezlenen monofosfin ligantlı platin(II)-sac kompleksleri bu türden bir yarışa girerek EB bağlı DNA karışımında EB ile yer değiştirip emisyon şiddetini bir miktar düşürdü. Böyle bir durumda EB ile yer değiştiren kompleksin söndürmesine göre DNA ile interkalasyon yapıyor denilebilir. Ayrıca söndürmedeki büyüklük bağlanma kuvvetini göstermektedir. Şekil 4.54'de EB-DNA karışımıyla etkileştirilen komplekslerin emisyon spektrumları görülmektedir.

Komplekslerin etidyum bromür (EB) ile yer değiştirme çalışmaları önemli tekniklerden biri olan floresans spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. İlk olarak sabit derişimde  $50 \mu M$  DNA ile  $5 \mu M$  EB etkileştirildi. Sonrasında hazırlanan DNA-EB karışımına artan miktarlarda kompleksler ( $0-50 \mu M$ ) eklenerek Tris-HCl ( $pH = 7,0$ ) tamponu içerisinde örnekler hazırlandı. Çözeltilerin emisyon şiddetleri  $\lambda_{ex} = 295 \text{ nm}$ 'de uyarılarak  $500-750 \text{ nm}$  dalga boyunda kaydedilirken aynı örnek üzerinde artan sıcaklıklarda ( $293, 297$  ve  $300 \text{ K}$ ) ölçümler alındı. Stern-Volmer eşitliği yardımıyla her bir kompleks için söndürme sabiti ( $K_{sv}$ ) hesaplandı (Stern ve Volmer 1919).

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q] \quad (4.2)$$

Eşitlik 4.2’de  $F_0$  ve  $F$ , hazırlanan örneklerde komplekslerin sırasıyla yokluğunda ve varlığında gözlenen emisyon şiddetidir.  $[Q]$  ise söndürücünün (quencher, metal kompleksi) toplam derişimidir. Görünür bağlanma sabiti ( $K_{app}$ ) ise eşitlik 4.3’e göre hesaplandı (Lee ve ark. 1993).

$$K_{EB}[EB] = K_{app}[Q] \quad (4.3)$$

Burada  $[Q]$ , EB-DNA karışımının emisyon şiddetinde %50’lik azalmaya neden olan kompleks (söndürücü) derişimidir.  $K_{EB} = 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  ve  $[EB] = 5 \text{ } \mu\text{M}$  olacak şekilde hesaplamalar yapıldı.

Bağlanma sabiti ( $K_F$ ), Scatchard denkleminde faydalanılarak belirlendi (Min ve ark. 2004).

$$\log(F_0-F)/F = \log K_F + n \log [Q] \quad (4.4)$$

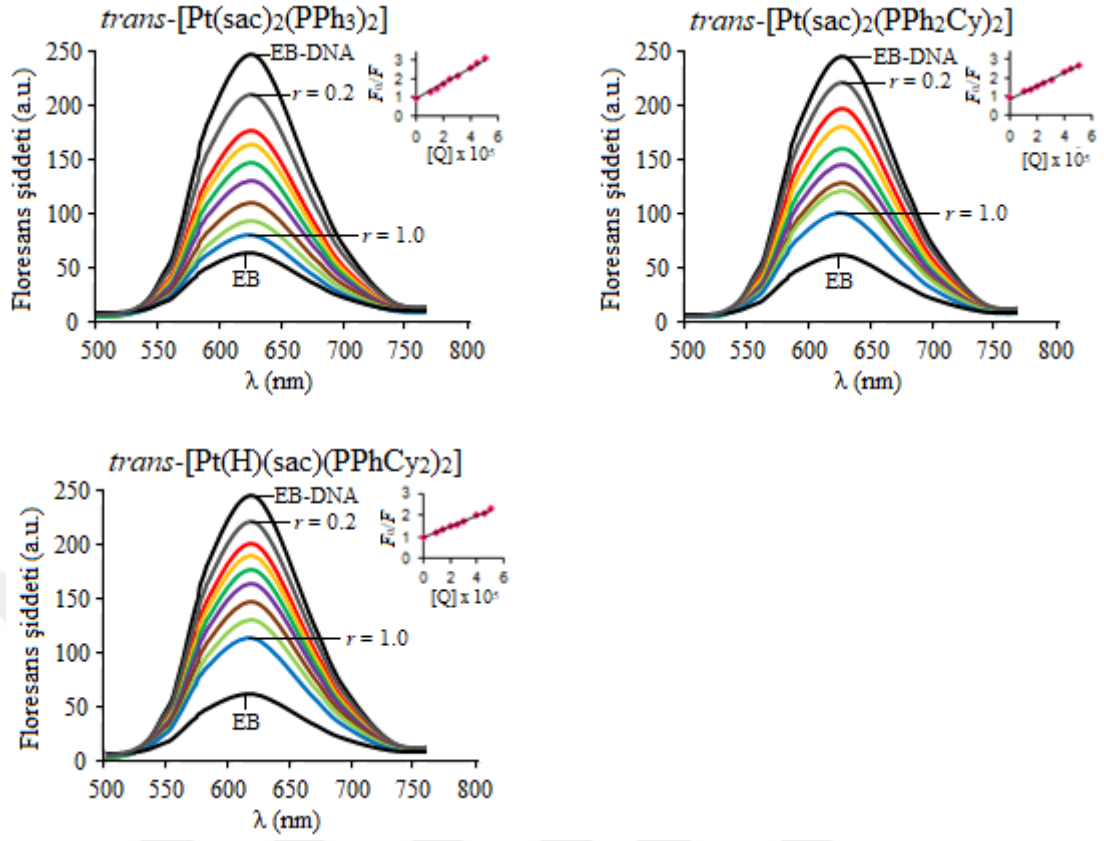
Eşitlik 4.4 yardımıyla  $\log [Q]$  ile  $\log(F_0-F)/F$  arasında çizilen grafiğin eğiminden nükleotid başına bağlanma bölgesi sayısı ( $n$ ) incelendi. Ayrıca  $\Delta H$  (entalpi değışimi) ve  $\Delta S$  (entropi değışimi) gibi termodinamik veriler van’t Hoff denklemi yardımıyla belirlendi.

$$\ln K = -\Delta H/RT + \Delta S/R \quad (4.5)$$

Eşitlik 4.5’de  $K$  floresans bağlanma sabiti,  $R$  ideal gaz sabiti ( $8,3145 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) ve  $T$  sıcaklık değeridir.  $\Delta H$  ve  $\Delta S$ ’nin belirlenmesi için  $1/T$  ile  $\ln K$  arasında grafik çizildi ve doğrunun eğiminden  $-\Delta H/R$ , eksenini kestiği noktadan ise  $\Delta S/R$  tayin edildi. Gibbs serbest enerjisi ( $\Delta G$ ) eşitlik 4.6’dan faydalanılarak belirlendi.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = RT \ln K \quad (4.6)$$





**Şekil 4.54.** Sabit derişimde EB (5  $\mu\text{M}$ ), EB-DNA (50  $\mu\text{M}$  DNA) ve artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle hazırlanan karışımların Tris-HCl içerisindeki floresans spektrumları

Komplekslere ait farklı sıcaklıklarda ki söndürme ( $K_{SV}$ ), bağlanma ( $K_F$ ) ve görünür bağlanma ( $K_{app}$ ) sabitleri Çizelge 4.18’de listelendi. EB, DNA’ya küçük oluğa yakın bölgede interkale olmaktadır. EB-DNA karışımına artan miktarda eklenen komplekslerin EB ile yer değiştirmesi, platin(II)-sac komplekslerinin interkalasyon veya oluk bağlayıcı olarak davrandığını düşündürmektedir. Hesaplanan  $K_{SV}$ ,  $K_F$  ve  $K_{app}$  bağlanma sabitleri komplekslerin interkalasyon veya oluklara bağlandığını desteklemekle birlikte bağlanma affinetelerinin  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{PPh}_3)_2] > trans\text{-}[\text{Pt}(\text{sac})_2(\text{PPh}_2\text{Cy})_2] > trans\text{-}[\text{Pt}(\text{H})(\text{sac})(\text{PPhCy}_2)_2]$  şeklinde olduğunu gösterdi. Nükleotit başına bağlanma sayısının bire yakın olması, DNA ile etkileştirilen komplekslerin yaklaşık bir bağlanma ürünü oluşturduğunu gösterdi.

**Çizelge 4.18.** DNA ile etkileştirilen komplekslerin bağlanma sabitleri

| Kompleksler  | $K_{SV}(M^{-1}) \times 10^{-4}$ | $K_F(M^{-1}) \times 10^{-5}$ | $K_{app}(M^{-1}) \times 10^{-6}$ | $n$ |
|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 6,5 ± 0,2                       | 13,3 ± 0,1                   | 1,7                              | 1,2 |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | 5,4 ± 0,1                       | 10,8 ± 0,1                   | 1,3                              | 1,2 |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | 3,4 ± 0,1                       | 1,6 ± 0,1                    | 1,1                              | 1,1 |

Komplekslere ait  $\Delta H$  (entalpi değişimi) ve  $\Delta S$  (entropi değişimi) gibi termodinamik veriler van't Hoff denklemi yardımıyla belirlendi.

$$\ln K = -\Delta H/RT + \Delta S/R \quad (4.5)$$

Eşitlik 4.5'de  $K$  floresans bağlanma sabiti,  $R$  ideal gaz sabiti ( $8,3145 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) ve  $T$  sıcaklık değeridir.  $\Delta H$  ve  $\Delta S$ 'nin belirlenmesi için  $1/T$  ile  $\ln K$  arasında grafik çizildi ve doğrunun eğiminden  $-\Delta H/R$ , eksenini kestiği noktadan ise  $\Delta S/R$  tayin edildi. Gibbs serbest enerjisi ( $\Delta G$ ) eşitlik 4.6'dan faydalanılarak belirlendi.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = RT \ln K \quad (4.6)$$

Sıcaklığa bağlı olarak belirlenen  $K_{SV}$ ,  $K_F$  bağlanma sabitlerinin yanında  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  ve  $\Delta S^\circ$  gibi termodinamik veriler Çizelge 4.19'da listelendi. Sıcaklığın artmasıyla azalan söndürme sabiti değerleri statik söndürme mekanizmasının önerilmesine yardımcı oldu. Bununla birlikte  $\Delta H^\circ$  ve  $\Delta S^\circ$  termodinamik verilerin negatif değerlere sahip olması, kompleksler ile DNA arasında meydana gelen van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile ilişkilendirildi (Ross ve Subramanian 1981).

**Çizelge 4.19.** DNA ile etkileştirilen komplekslerin sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri

| Kompleksler  | T(K) | $K_{SV}(M^{-1}) \times 10^{-4}$ | $K_F(M^{-1}) \times 10^{-5}$ | $\Delta G^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta H^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta S^\circ$ (J/Kxmol) |
|--|------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 293  | 6,5                             | 13,3                         | -33,4                     | -146,0                    | -384,2                     |
|  | 297  | 4,0                             | 5,1                          | -31,8                     |                           |                            |
|  | 300  | 3,2                             | 4,0                          | -30,7                     |                           |                            |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | 293  | 5,4                             | 10,8                         | -32,7                     | -119,8                    | -297,2                     |
|  | 297  | 3,9                             | 5,5                          | -31,5                     |                           |                            |
|  | 300  | 3,7                             | 2,4                          | -30,6                     |                           |                            |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | 293  | 3,4                             | 1,6                          | -27,9                     | -76,3                     | -165,0                     |
|  | 297  | 2,7                             | 1,0                          | -27,3                     |                           |                            |
|  | 300  | 2,1                             | 0,8                          | -26,8                     |                           |                            |

### 4.5.3. Viskozite Çalışmaları

Metal komplekslerinin DNA ile etkileşiminin incelenmesinde bir diğer önemli teknik bağlı viskozitedir. Kompleks-DNA etkileşimleri, interkalasyon ve oluklara bağlanma şeklinde iki kategoriye ayrılabilir (Palchadhuri ve Hergenrother 2007). Bağlı viskozite çalışmaları, bu iki ana bağlanma modunu belirlemede kullanılmaktadır (Cohen ve Eisenberg 1969). İnterkalasyon, aromatik düzlemsel molekülün DNA baz çiftleri arasına girmesini gerektirirken DNA'nın sarmallı yapısında bükülme ve uzama gibi sonuçlar ortaya çıkarmaktadır (Lerman 1961). Oluklara bağlanma ise DNA yapısında büyük konformasyonel değişimlere sebep olacak kadar uyarıcı değildir ve ligant-makromolekül bağlama için standart kilit-anahtar modellerine benzer şekilde düşünülebilir (Chaires 1997).

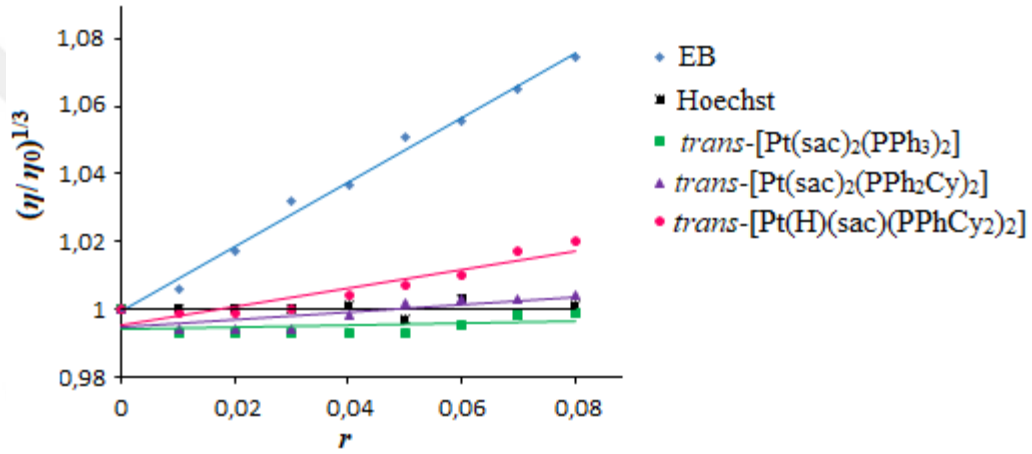
Viskozite çalışmalarında interkalator olarak etidyum bromür (EB), oluk bağlayıcı olarak Hoechst 33258 kullanıldı. EB bağlı viskozitede artışa, hoechst 33258 ise büyük bir değişime sebep olmamaktadır (Suh ve Chaires 1995). Yukarıda bahsettiğim gibi viskozite ölçümlerindeki gözlenen artma ve sabit kalma eğilimi, metal komplekslerinin DNA'ya sırasıyla inerkalasyon ve oluklara bağlanma şeklinde bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Sabit derişimde BS-DNA'sına (25 µM) komplekslerin artan miktarlarda (0,25-2,00 µM) eklenmesiyle Tris-HCl (pH = 7,0) tamponu içerisinde hazırlanan çözeltilerin Ubbelohde viskozimetre yardımıyla 20 °C'de bağlı viskozite ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümlerde dijital kronometre kullanıldı. Bağlı viskozite değerleri Eşitlik 4.7 yardımıyla elde edildi.

$$\eta = t - t_0 \quad (4.7)$$

Burada  $t_0$  tampon çözeltinin akış süresi,  $t$  hazırlanan DNA-kompleks karışımın akış süresidir. Hesaplanan viskozite değerleri,  $r$  oranları ile  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  arasında çizilen grafik yardımıyla belirlendi (Cohen ve Eisenberg 1969).

Komplekslerin EB ve Hoechst karşılaştırılmalı bağlı viskoziteleri Şekil 4.55'de görülmektedir. Komplekslerin DNA'ya bağlanma modunun belirlenmesinde hidrodinamik yöntemler kullanılmaktadır. Kompleks-DNA çözeltilerinin viskozite

ölçümleri, ilaçların bağlanma modunun belirlenmesinde en hassas yöntem olarak kabul edilmektedir. Klasik bir interkalatör bağıl viskozitede artışa yol açarken oluk bağlayıcısı belirgin bir değişikliğe sebep olmamaktadır (Suh ve Chaires 1995). Komplekslerin artan miktarlarda eklenmesiyle DNA çözeltilerinin viskozitelerinde çok büyük değişimler meydana gelmedi. Bu da komplekslerin DNA'ya Hoechst gibi davranarak oluklara bağlandığı veya interkalatif olmayan bağlanma moduyla DNA'ya bağlandığını teyit etti. Oluklara bağlandığı anlaşılan *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] komplekslerinin bağıl viskozitelerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi için oluklara bağlanmanın yanında kısmi interkalasyon yapıyor denilebilir.

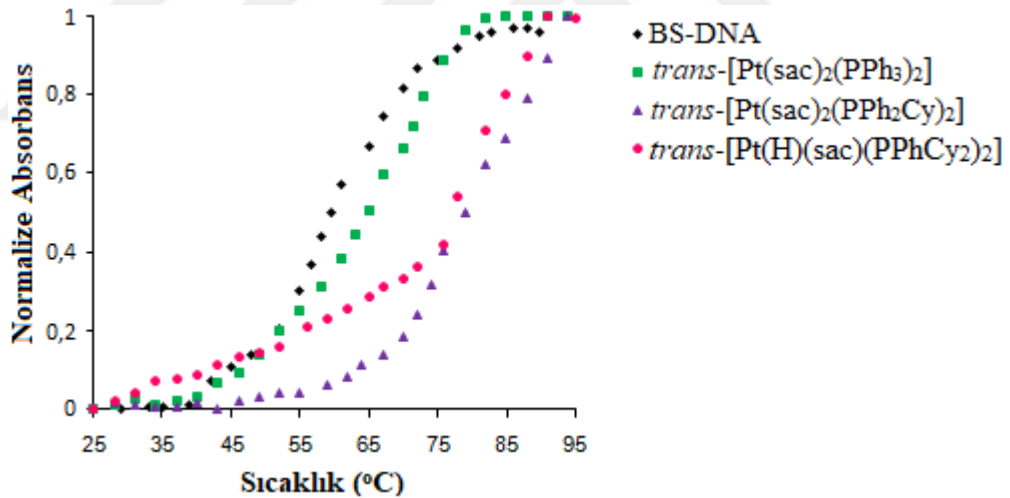


**Şekil 4.55.** Sabit derişimde DNA (25 µM DNA) ve artan miktarlarda kompleks eklenmesiyle hazırlanan karışımların Tris-HCl içerisindeki bağıl viskozitesi

#### 4.5.4. Isıl Denatürasyon Çalışmaları

DNA'nın fizyolojik koşullar altında Watson-Crick çift sarmallı yapısı termodinamik olarak kararlı olan formudur. Bu çift sarmallı yapıda adenin-timin (AT) ve guanin-sitozin (GC) baz çiftleri, sırasıyla ikili ve üçlü hidrojen bağı yaparak kilit-anahtar prensibine göre eşleşmektedir (Hanke ve ark. 2008). DNA'nın ısıtılması sonucu çift sarmallı yapıdaki hidrojen bağları ayrılarak DNA tek sarmallı forma dönüşür ve çift sarmallı yapının %50'lik kısmının tek sarmallı yapıya dönüştüğü sıcaklığa DNA'nın erime sıcaklığı ( $T_m$ ) veya ısıl denatürasyonu denir (Delcourt ve Blake 1991, Thomas 1993). Metal kompleksinin DNA'ya bağlanma gücü ve çift sarmal yapının kararlılığına göre ısıl denatürasyon farklılık göstermektedir. DNA bazları  $\pi$  elektronlarının düşük geçiş olasılığı

nedeniyle çift sarmallı DNA'nın UV absorpsansı, tek sarmallı DNA'dan daha azdır. Sitotoksik kompleksler (25  $\mu\text{M}$ ) ve DNA'nın (100  $\mu\text{M}$ ) sabit derişimde hazırlanan DNA-kompleks çözeltisinin absorpsans değerleri, 25 ile 95  $^{\circ}\text{C}$  arasında peltier sıcaklık programlayıcı ile donatılmış UV-Vis spektrofotometresiyle ölçüldü. Erime sıcaklıkları ( $T_m$ ), sıcaklığa karşı bağlı absorpsans değerleri ( $A/A_{25}$  (260 nm)) arasında çizilen grafikten belirlendi. Burada  $A_{25}$ , 25  $^{\circ}\text{C}$ 'deki absorpsans değeriyken  $A$  ise herhangi bir sıcaklıkta okunan absorpsans değeridir. Şekil 4.56'da kompleks-DNA karışımlarına ait ısıl denatürasyon eğrileri görülmektedir. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksleri için belirlenen  $\Delta T_m$  değerleri sırasıyla 3,5, 14,5 ve 12,5  $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DNA çözeltilerinin erime sıcaklıkları karşılaştırıldığında *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (14,5  $^{\circ}\text{C}$ ) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (12,5  $^{\circ}\text{C}$ ) yapıları dışında diğer kompleksler için benzer değerler kaydedildi. Bu iki kompleks ile DNA arasında gerçekteşen güçlü etkileşimlerle elde edilen yüksek  $\Delta T_m$  değerlerinden dolayı, platin(II) kompleksleri varlığında çift sarmallı DNA'nın stabilitesinin artma eğiliminde olduğu belirlendi.



Şekil 4.56. Sabit derişimde BS-DNA'sının (100  $\mu\text{M}$  DNA) komplekslerin varlığında ve yokluğunda Tris-HCl içerisindeki ısıl denatürasyon eğrileri

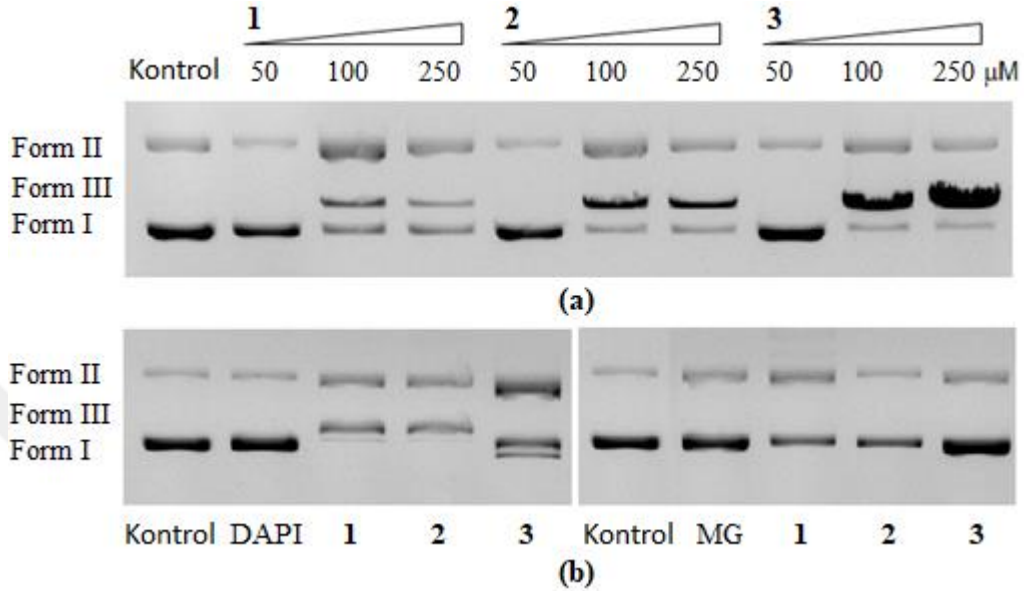
#### 4.5.5. Jel Elektroferez Çalışmaları

Jel elektroferez tekniği, araştırmacılar için kompleks-DNA etkileşimlerinin daha spesifik boyutta anlaşılması ve açıklanmasında yol göstericidir. Bu bağlamda planlanan deneysel

çalışma iki aşamalıdır. İlki elektroforetik mobilite ikincisi restriksiyon enzim inhibisyonu çalışmalarıdır.

**Elektroforetik Mobilite:** Bu teknik yardımıyla sentezlenen metal kompleksleri, süper sarmal pBR322 plazmit DNA (form I) ile etkileştirilerek DNA'nın yapısında meydana gelen değişiklikler jel üzerinde incelendi. Plazmit DNA ile etkileştirilen metal kompleksleri süper sarmal (form I) yapısındaki DNA'yı, açılmış dairesel (form II) veya doğrusal forma (form III) dönüştürebilmektedir (Hertzberg ve Dervan 1982). Eğer tek bir iplikte ayrılma meydana gelirse süper sarmal (form I), jel üzerinde daha yavaş hareket eden açılmış dairesel formu (form II) oluşturmak üzere gevşemektedir (Barton ve Raphael 1984). Her iki ipliğin ayrılması durumunda ise form I ve II arasında geçiş yapan doğrusal (form III) bir yapı meydana gelmektedir (Zhang ve ark. 2001). *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1), *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3) komplekslerinin artan derişimleriyle etkileştirilen pBR322 plazmit DNA, 37 °C'de dört saat inkübe edildi ve DNA formlarında meydana gelen farklılıklar jel üzerinde izlendi. Derişime bağlı olarak platin(II)-sac komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinin DNA'da konformasyonel değişikliklere sebep olduğunu ortaya koydu. Kompleksler 50 µM derişimde plazmit DNA'da herhangi bir derişime neden olmazken, 100 ve 250 µM olacak şekilde eklendiğinde form I yapısındaki DNA'yı form II (açılmış dairesel) ve form III (doğrusal) yapısına dönüştürdüğü görüntüledi (Şekil 4.57a). *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1) kompleksiyle inkübe edilen süper sarmal DNA'nın %50'lik kısmı form II yapısını oluşturacak şekilde kesilirken, 250 µM *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3) kompleksleri (sırasıyla %61 ve %87) doğrusal formu (form III) meydana getirdi. Sonuçlar, *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1), *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3) komplekslerinin, ilave oksitleyici veya indirgeyici madde olmadan pBR322 plazmid DNA'yı etkili bir şekilde kestiğini ve bu verimli DNA bölünmesinin, aday anti-kanser ajanları için çok umut verici olduğunu açıkça göstermektedir. Oluklara bağlandığı düşünülen komplekslerin doğru bağlanma şeklinin belirlenmesi amacıyla küçük oluk bağlayıcı 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) ve büyük oluk bağlayıcı metil yeşil (MG) kullanıldı (Şekil 4.57b). Oluk bağlayıcılar, *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1), *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2) ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3) kompleksleriyle inkübe edilmiş DNA ile etkileştirildiğinde farklı davranış gösterdiler.

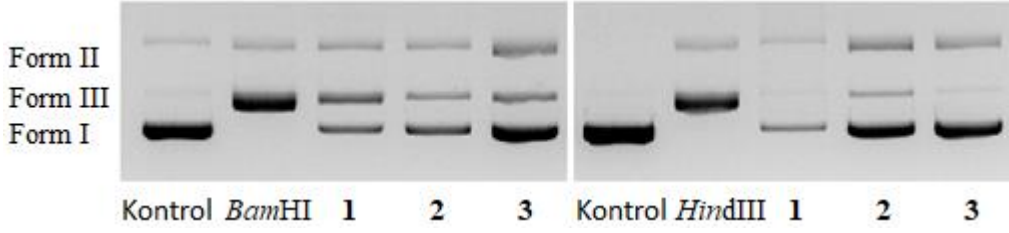
DAPI ilavesinin komplekslerin DNA parçalama aktivitesi inhibisyonu üzerine hiçbir etkisi yok iken, oysa MG ilavesiyle komplekslerin nükleaz aktivitesi tamamen engellendi. DNA bağlanma çalışmalarında elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak platin(II)-sac komplekslerinin büyük olukları tercih ettiği desteklendi.



**Şekil 4.57.** Sitotoksik komplekslerin Pbr322 plazmit DNA'da meydana getirdiği kırılmalar (a) ve komplekslerin (100 µM) varlığında plazmit DNA'nın kesilmesinde DAPI ve MG oluk bağlayıcılarının (100 µM) etkilerinin jel görüntüsü (b)

**Restriksiyon Enzim İnhibisyonu:** Restriksiyon enzimi (endonükleaz), DNA'yı restriksiyon (kesme) bölgeleri olarak bilinen spesifik tanıma bölgelerinden parçalara bölen bir enzimdir. Bu çalışmada temel hedef, ilaçların DNA'da bağlanma yerlerini tespit etmektir (Ushay ve ark. 1981, Vardimon ve Rich 1984, Brabec ve Balcorova 1993). Kompleks-DNA etkileşiminde komplekslerin bağlanma bölgelerinin bulunması amacıyla *Bam*HI (G↓GATCC) ve *Hind*III (A↓AGCTT) enzimleri kullanıldı. Komplekslerin, DNA tanıma yerleri bilinen *Bam*HI ve *Hind*III enzimlerini inhibe etmesine göre sırasıyla G-C ve A-T zengin bölgeleri tercih ettiği söylenebilmektedir. Şekil 4.58'de görüldüğü üzere süper sarmal DNA'nın yaklaşık %90'lık kısmı her iki enzim tarafından doğrusal forma dönüştürüldü. *Hind*III enziminin endonükleaz aktivitesi *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1) ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] (2) kompleksleri tarafından yüksek seviyede inhibe edilirken, *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3) kompleksi kısmen engelledi. Sitotoksik kompleksler, *Bam*HI enziminin aktivitesini inhibe etmede etkili olmadı. Bu sonuçlar, komplekslerin

büyük oluklarda adenin-timince zengin bölgelere bağlanma affinitesi gösterdiğini ortaya koydu.



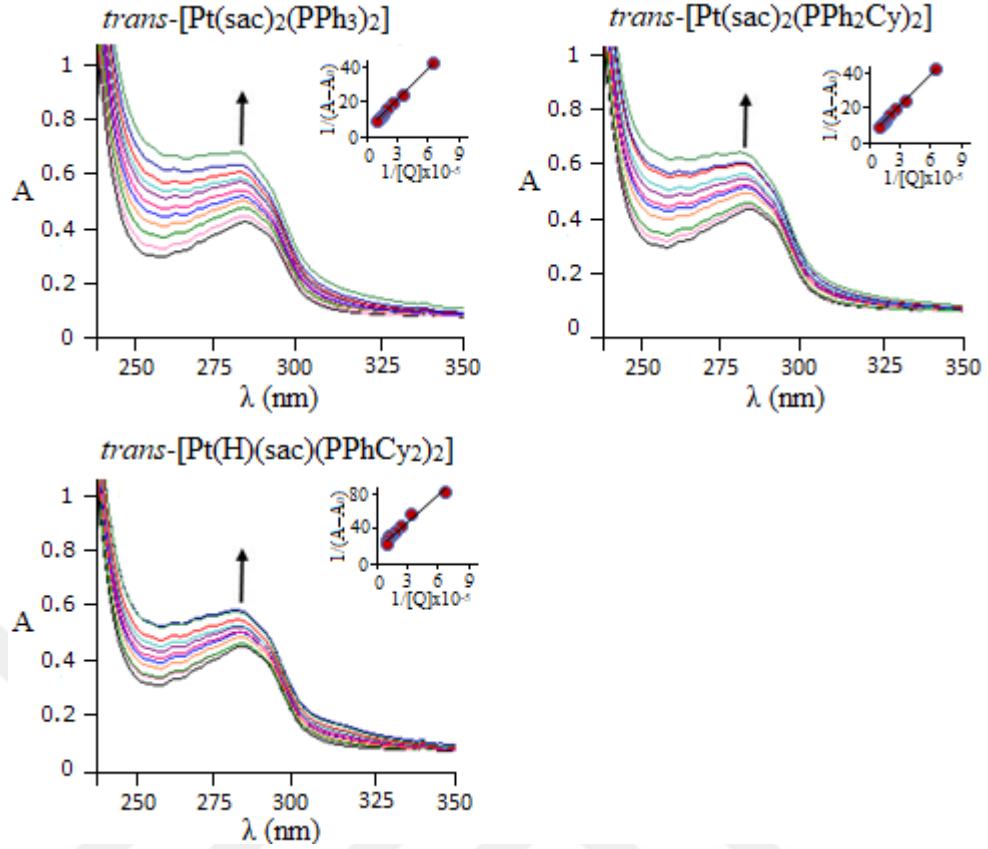
**Şekil 4.58.** *Bam*HI ve *Hind*III enzimleri ile parçalanmış DNA'nın kesilmesinde komplekslerin etkilerinin jel görüntüsü

## 4.6. HSA (Protein) Bağlanma Çalışmaları

### 4.6.1. UV-Vis Absorpsiyon Çalışmaları

Albumin, sahip olduğu bağlanma bölgeleriyle insan vücudundaki hormonlar, metabolitler, ilaçlar ve gerekli geçiş metali iyonlarının dağılımında temel bir role sahiptir. Protein olarak HSA'nın seçilmesinin ana sebebi çok çeşitli ilaç türlerini bağlayabilme ve taşıyabilme kapasitesidir. Esterlenmemiş yağ asitleri, bilirubin, safra asitleri ve ilaçları bağlayarak kan dolaşımı boyunca taşınmasını sağlamaktadır (Kragh-Hansen 1990). Bu amaçla ilaç olma potansiyeline sahip komplekslerin HSA ile bağlanma çalışmalarında kullanılan tekniklerden biri de UV-Vis absorpsiyon spektroskopisidir. DNA çalışmalarına benzer olarak komplekslerin HSA'ya bağlanma sabitlerinin ( $K_b$ ) belirlenmesinde Eşitlik 4.1 kullanıldı. HSA, yapısında bulunan aromatik amino asitlerden (Trp, Tyr ve Phe) kaynaklı  $\pi - \pi^*$  geçişlerine bağlı olarak 278 nm'de orta şiddette soğurma bandı vermektedir. Bu durum göz önünde bulundurularak sabit derişimde HSA (10  $\mu$ M) ile artan miktarlarda platin(II) -sac komplekslerinin (0,1-10  $\mu$ M) eklenmesiyle hazırlanan örneklerin soğurma bantları kaydedildi. Şekil 4.59'da HSA-kompleks karışımlarının soğurma spektrumları verildi. Komplekslerin artan miktarlarda HSA çözeltisine eklenmesiyle soğurma spektrumlarının artma eğiliminde olduğu ve bu da komplekslerin statik söndürme mekanizmasıyla HSA ile etkileştiğini göstermektedir.





**Şekil 4.59.** Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki UV spektrumları

Komplekslerin bağlanma sabitleri ( $K_b$ ),  $1/[Kompleks]$  ile  $1/(A-A_0)$  arasında çizilen grafiğin eğiminden hesaplandı. Komplekslerin çözünürlükleri ve Lambert-Beer yasası göz önünde bulundurularak hazırlanan HSA-kompleks karışımlarında platin(II) kompleksleri için  $r = 0,1-1$  aralığında çalışıldı. Komplekslerin bağlanma sabitleri Çizelge 4.20'de verildi. Kompleksler, HSA'ya seçiciliğe sahip yüksek affinite ile bağlanma eğiliminde olan warfarin ve fenilbutazon (sırasıyla  $K_b = 3,4 \times 10^5$  ve  $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ) gibi ilaçlar ile karşılaştırıldığında orta seviyede bağlanma değerlerine sahip olduğu belirlendi (Basken ve ark. 2009). Öte yandan, HSA'ya karşı yüksek bağlanma affinitesi gösteren ilaçların taşınmasının sınırlandığı ve in vitro aktiviteye kıyasla in vivo antikanser aktivitelerin azalma eğiliminde olduğu bilinmektedir (Mirabelli ve ark. 1985). Bu durumda orta seviyedeki bağlanma sabitleri avantaj olarak düşünülebilir. Böylece, HSA belki de monofosfin liganlı platin(II)-sac komplekslerinin taşınmasında kilit rol oynayabilir.

**Çizelge 4.20.** Komplekslerin HSA'ya bağlanma sabitleri ( $K_b$ )

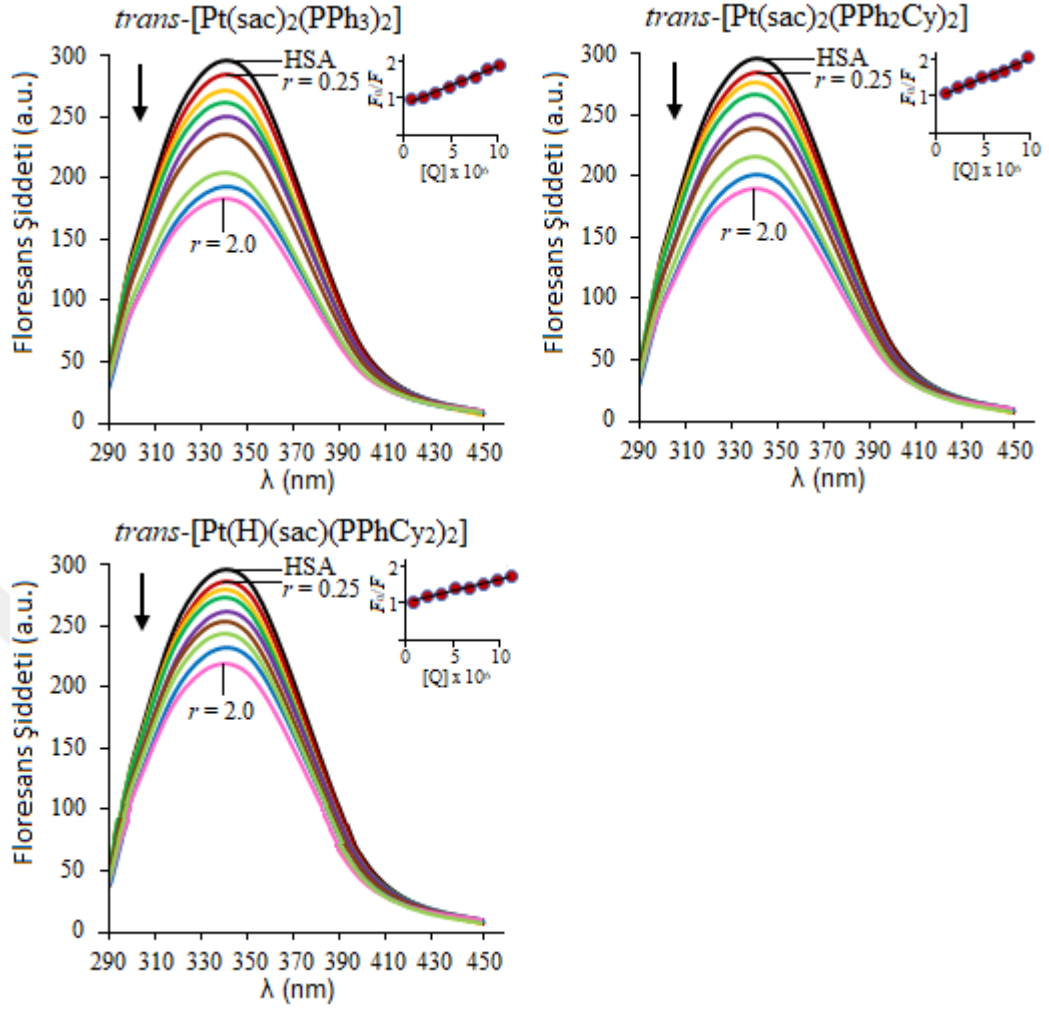
| Kompleks   | $K_b$ ( $M^{-1}$ )        |
|--|---------------------------|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | $2,7 \pm 0,2 \times 10^4$ |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | $2,2 \pm 0,2 \times 10^4$ |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | $2,1 \pm 0,1 \times 10^4$ |

#### 4.6.2. Floresans Söndürme Çalışmaları

HSA, kompleks-protein etkileşimlerinin anlaşılması için yapısındaki floresans aktif triptofan (Trp), tirozin (Tyr) ve fenilalanin (Phe) gibi aminoasitlerden dolayı floresans söndürme çalışmalarında kullanılmaktadır. Artan miktarlarda kompleks (1,25-10  $\mu$ M) ile sabit derişimde HSA (5  $\mu$ M) karışımını içeren örneklerin 280 nm'de uyarılması sonucu 290-450 nm dalga boyu aralığında 293, 297 ve 300 K sıcaklıklarındaki emisyon ölçümleri floresans spektrofotometresi yardımıyla tarandı. Şekil 4.60'da HSA-kompleks karışımlarına ait floresans spektrumları görülmektedir. HSA'nın floresans emisyon spektrumları, artan kompleks derişimiyle düzenli olarak söndürüldü. Özellikle *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksleri floresans şiddetinde kayda değer azalmalara sebep oldu. Monofosfinlerin yapısında bulunan fenil grubunun sikloheksil grubuyla yer değiştirmesi, kompleks-HSA etkileşiminin azalma yönünde etkilediği belirlendi. Çizelge 4.21'de görüldüğü üzere platin(II) sac komplekslerinde ligant olarak kullanılan monofosfinlerin yapılarında bulunan fenil halkası yerini sikloheksil grubunun almasıyla söndürme sabiti ( $K_{SV}$ ) ve floresans bağlanma sabiti ( $K_F$ ) azalma eğilimindedir. Komplekslerde hesaplanan bağlanma sabitleri *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] şeklindedir. Ayrıca komplekslere ait nükleotid başına bağlanma sayısı ( $n$ ) bire yakın olması, HSA ile kompleksler arasında 1:1 oranında bağlanma ürünü oluştuğunun kanıtıdır.

**Çizelge 4.21.** HSA ile etkileştirilen komplekslerin bağlanma sabitleri

| Kompleksler  | $K_{SV}(M^{-1}) \times 10^{-4}$ | $K_F(M^{-1}) \times 10^{-5}$ | $n$ |
|--|---------------------------------|------------------------------|-----|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | $6,5 \pm 0,2$                   | $8,4 \pm 0,1$                | 1,2 |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | $5,8 \pm 0,2$                   | $5,6 \pm 0,1$                | 1,1 |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | $2,1 \pm 0,2$                   | $2,8 \pm 0,1$                | 1,2 |



**Şekil 4.60.** Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların Tris-HCl içerisindeki floresans spektrumları

Floresans söndürme, dinamik ve statik söndürme şeklinde meydana gelmektedir. Dinamik söndürme, kompleks ile florofor gruplar arasında gerçekleşen moleküller arası etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşimler sayesinde artan sıcaklık ile söndürme sabiti artmaktadır. Statik söndürme ise kompleks ile florofor grupların yeni bir kompleks oluşturmak üzere bağlanması sonucu molekül içi etkileşimlerden ötürü oluşmaktadır. Yüksek sıcaklıklar, zayıf bağlı kompleks-florofor bileşiminin ayrılmasına sebebiyet vereceğinden sıcaklık artışı ile söndürme sabiti azalmaktadır. Böylece sıcaklık artışıyla dinamik veya statik söndürme arasındaki fark ayırt edilebilmektedir (Guowen ve ark. 2018, Alsamamra ve ark. 2018). Sıcaklığa bağlı emisyon ölçümlerinden elde edilen negatif  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  değerleri, kompleksler ile HSA arasındaki hem hidrojen bağı hem de van der Waals etkileşimlerine karşılık gelmektedir (Çizelge 4.22). Artan sıcaklıkla

komplekslere ait söndürme sabitleri azalma eğilimindedir. Bu da kompleksler ile HSA arasında ki etkileşimin statik söndürme mekanizmasıyla gerçekleştiğini gösterdi. Literatürde rapor edilen monofosfin ligantları içeren [PtMe(ppy)(PMePh<sub>2</sub>)] (ppy =2-fenilpiridin) ve [PtMe(bhq)(PMePh<sub>2</sub>)] (bhq = benzoquinolon) komplekslerinin söndürme sabitleri (sırasıyla  $K_{SV} = 16,4 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$  ve  $11,7 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ ), sentezlenen monofosfin ligantlı platin(II) komplekslerinden on kat daha büyüktür (Yousefi ve ark. 2015). Komplekslerin HSA'ya orta seviyede bağlanma sabitleri, belki de ilaç taşınımı ve salınımı mekanizmalarında ciddi avantajlar oluşturabilir.

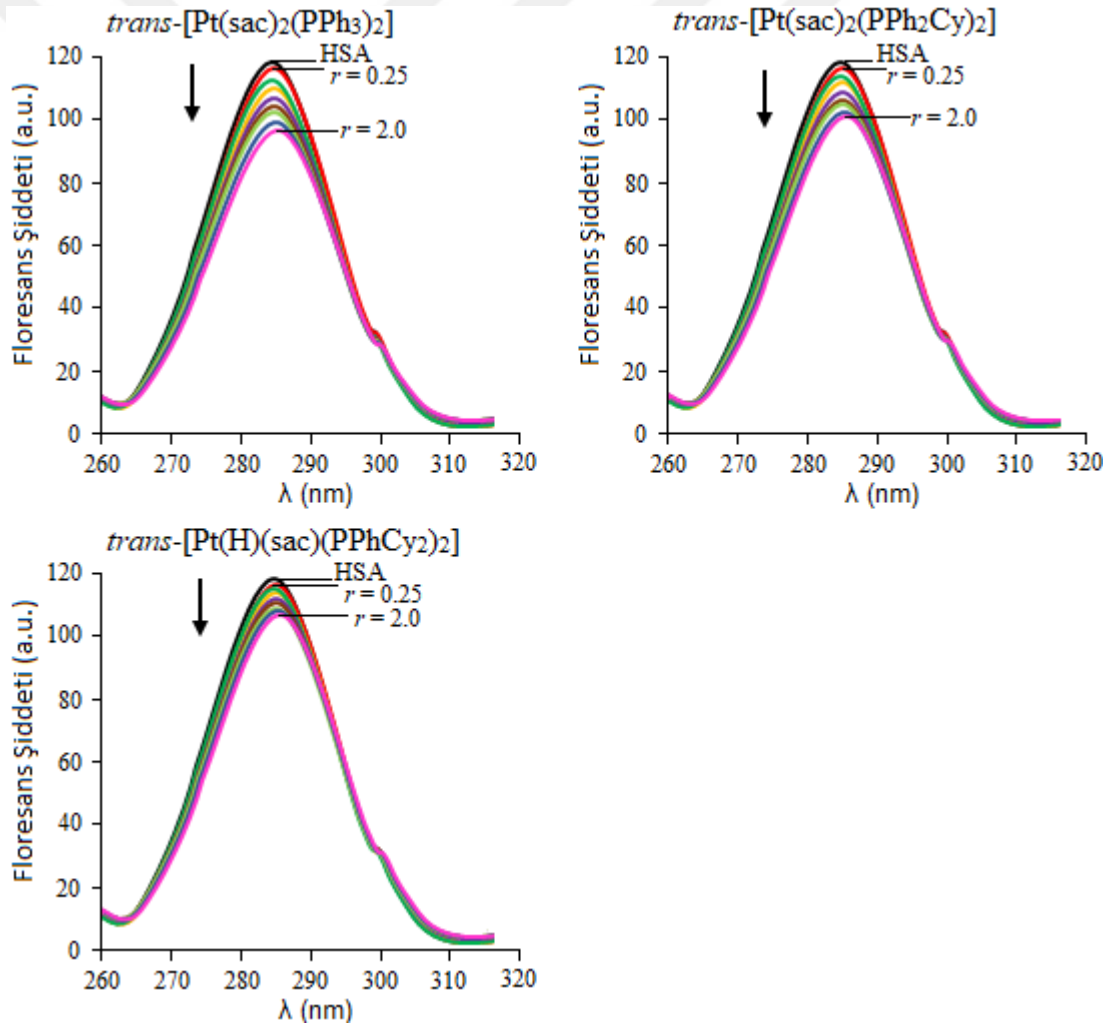
**Çizelge 4.22.** DNA ile etkileştirilen komplekslerin sıcaklığa bağlı floresans emisyon titrasyon verileri

| Kompleksler  | T(K) | $K_{SV}(\text{M}^{-1})$<br>$\times 10^{-4}$ | $K_F(\text{M}^{-1})$<br>$\times 10^{-5}$ | $\Delta G^\circ$<br>(kJ/mol) | $\Delta H^\circ$<br>(kJ/mol) | $\Delta S^\circ$<br>(J/Kxmol) |
|--|------|---|--|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 293  | 6,5   | 8,4                                      | -33,9                        | -108,9                       | -255,9                        |
|  | 297  | 6,2   | 6,9                                      | -32,9                        |                              |                               |
|  | 300  | 5,6   | 3,4                                      | -32,1                        |                              |                               |
| <i>trans</i> -[Pt(sac) <sub>2</sub> (PPh <sub>2</sub> Cy) <sub>2</sub> ] | 293  | 5,8   | 5,6                                      | -32,2                        | -85,2                        | -180,8                        |
|  | 297  | 5,1   | 3,6                                      | -31,5                        |                              |                               |
|  | 300  | 4,8   | 2,8                                      | -30,9                        |                              |                               |
| <i>trans</i> -[Pt(H)(sac)(PPhCy <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]            | 293  | 2,1   | 2,8                                      | -30,6                        | -109,1                       | -267,8                        |
|  | 297  | 1,2   | 1,9                                      | -29,5                        |                              |                               |
|  | 300  | 0,8   | 0,6                                      | -28,7                        |                              |                               |

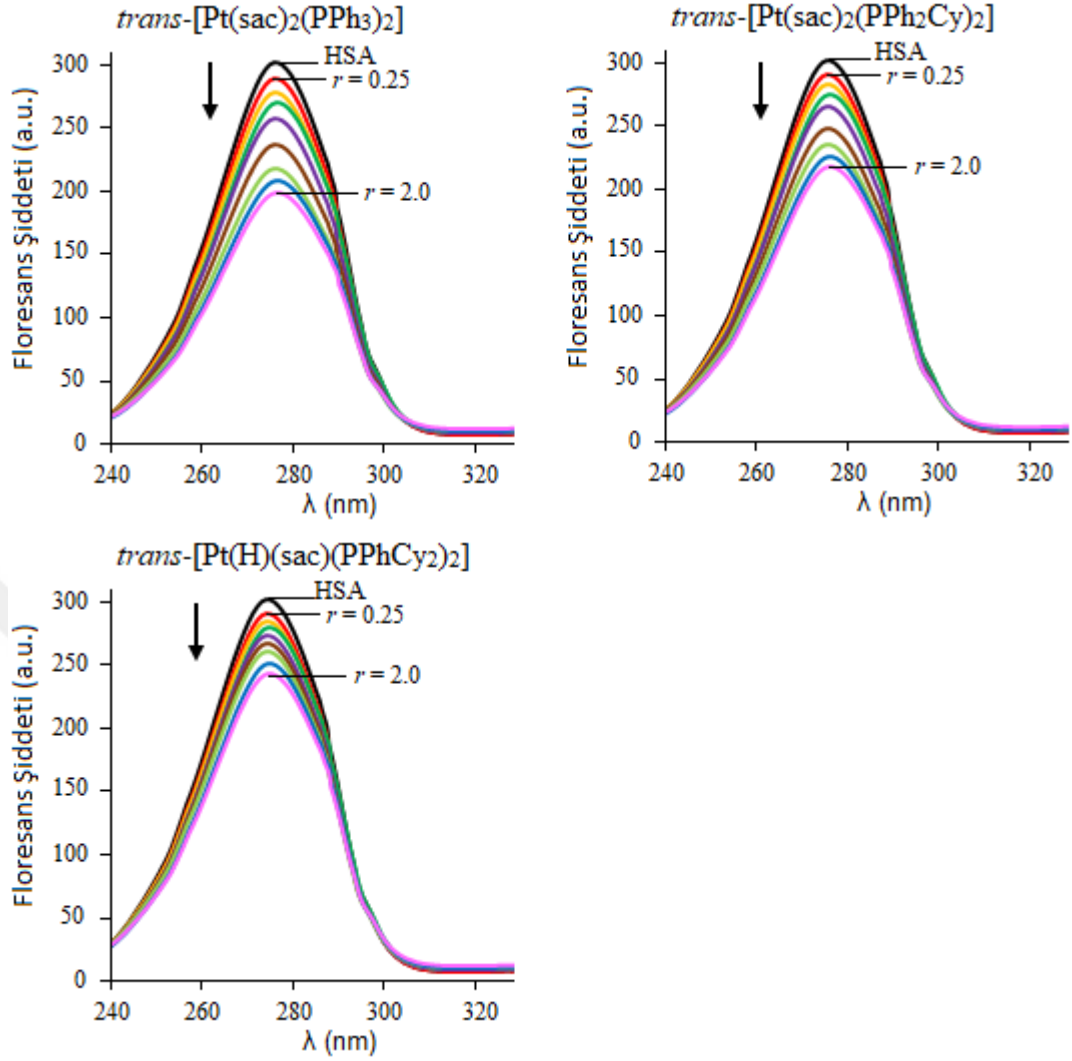
#### 4.6.3. Senkronize Floresans Çalışmaları

Senkronize floresans çalışması HSA'nın yapısında bulunan florofor grupların (Tyr ve Trp) mikro çevreleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Metal komplekslerinin dalga boyundaki ( $\Delta\lambda = \lambda_{ex} - \lambda_{em}$ ) farka göre Tyr ve Trp (sırasıyla  $\Delta\lambda = 15$  ve  $60$  nm) çevresinde bulunabildiği öngörülebilmektedir. Maksimum emisyon dalga boyu ( $\lambda_{max}$ ), Tyr ve Trp amino asitleri etrafındaki hidrofobikliği tahmin etmede faydalı olmaktadır. Floresans emisyonunun maksimum noktasındaki değişim, florofor gruplarının etrafındaki polarite değişikliklerine karşılıklı gelmektedir.  $\lambda_{max}$ 'ın maviye kayması, amino asitlerin hidrofobik ortama yerleştiği anlamına gelirken,  $\lambda_{max}$ 'ın kırmızıya kayması sonucu amino asitlerin polar ortamda bulunduğu söylenebilmektedir (Miller 1979, Hu ve ark. 2004, Fan ve ark. 2006, Zhang ve ark. 2007). Floresans söndürme çalışmasında hazırlanan HSA-kompleks çözeltileri, eş zamanlı olarak senkronize floresans çalışmasında cihaz yardımıyla spektrumlar kaydedildi. Komplekslere ait  $\Delta\lambda = 15$  ve  $60$  nm olacak şekilde

elde edilen senkronize floresans spektrumları Şekil 4.61-62’de görülmektedir. Komplekslerin  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ ’de Tyr çevresinde bulunma eğilimi,  $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ ’deki Trp çevresine yerleşme eğiliminden daha düşüktür. Şekil 4.61 ve 4.62 ayrı ayrı incelendiğinde, *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin daha çok Trp çevresinde bulunma eğilimi gösterdi. *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] komplekslerinin floresans çalışmalarına benzer şekilde daha aktif davrandıkları tespit edildi. Monofosfin ligantlı platin(II)-sac komplekslerinin Trp çevresinde bulunarak HSA çözeltilerinin emisyon şiddetlerini söndürme büyüklükleri *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] > *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] şeklindedir ve bu sonuç, floresans çalışması ile korelasyon içerisindedir.



**Şekil 4.61.** Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ ’de senkronize floresans spektrumları

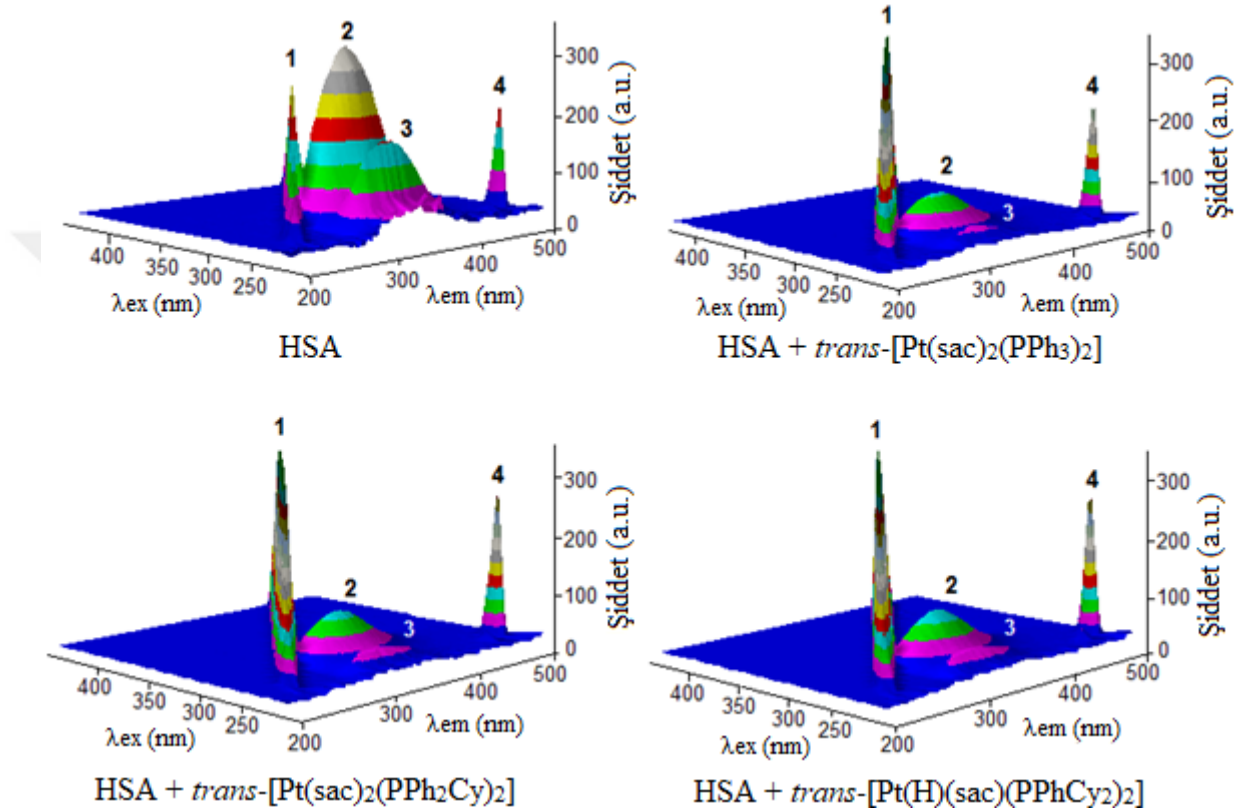


**Şekil 4.62.** Sabit derişimde HSA ve artan miktarlarda kompleks içeren karışımların  $\Delta\lambda = 60$  nm’de senkronize floresans spektrumları

#### 4.6.4. Üç Boyutlu Floresans Çalışmaları

Platin(II)-sac komplekslerinin HSA üzerinde meydana getirdiği konformasyonel değişikliklerin anlaşılması amacıyla üç boyutlu floresans spektrumları alındı. HSA’nın dört ana bölgeden oluşan bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. 1 ve 4 numaralı bölgelerdeki pikler sırasıyla birinci ( $\lambda_{ex} = \lambda_{em}$ ) ve ikinci ( $\lambda_{ex} = 2\lambda_{em}$ ) dizi Rayleigh Saçılmaları nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Khan ve ark. 2012). Spektrumda 2 olarak tanımlanan pik Tyr ve Trp amino asitlerinin mikro çevrelerine, 3 numaralı pik ise proteinin polipeptit iskeletindeki  $\pi - \pi^*$  geçişlerine aittir. HSA ile etkileştirilen kompleks, Tyr ve Trp çevresinde konumlanırsa pik 2, polipeptit iskeletinde konformasyonel

değişikliğe sebep olursa pik 3'ün şiddetinde azalma olması beklenmektedir (Das ve Kumar 2014). Bu durumun belirlenmesi amacıyla sabit derişimde HSA (5  $\mu\text{M}$ ) ve kompleks (10  $\mu\text{M}$ ) karışımları hazırlandı. Üç boyutlu spektrumlar, 5 nm slit aralıklı,  $\lambda_{\text{ex}} = 200\text{-}400$  nm ve  $\lambda_{\text{em}} = 200\text{-}500$  nm olacak şekilde floresans spektroskopisinde komutlanarak kaydedildi. Şekil 4.63'de sabit derişimde  $r = 2$ 'de hazırlanan HSA-kompleks karışımlarının üç boyutlu spektrumları görülmektedir.



**Şekil 4.63.** Sabit derişimde HSA (5  $\mu\text{M}$ ) ve kompleks (10  $\mu\text{M}$ ) içeren karışımların üç boyutlu floresans spektrumları

Komplekslerin varlığında HSA'nın üç boyutlu floresans spektrumları, komplekslerin eklenmesiyle HSA'nın iki karakteristik floresans emisyonuna karşılık gelen pik 2 ve 3'ün etkileyici bir şekilde söndürüldüğünü açıkça gösterdi. Komplekslerin söndürmesindeki büyüklük, polipeptid zincirinde bir miktar açılmayla birlikte HSA'nın konformasyonunda önemli bir değişikliğe neden olduğunu ortaya koydu. Platin(II)-sac komplekslerinin HSA'nın hem Tyr veya Trp çevresine hem de polipeptit zincirine bağlanma affinitesi spektroskopik yöntemlerle elde edilen sonuçları destekledi.

## 4.7. Moleküler Doking Çalışmaları

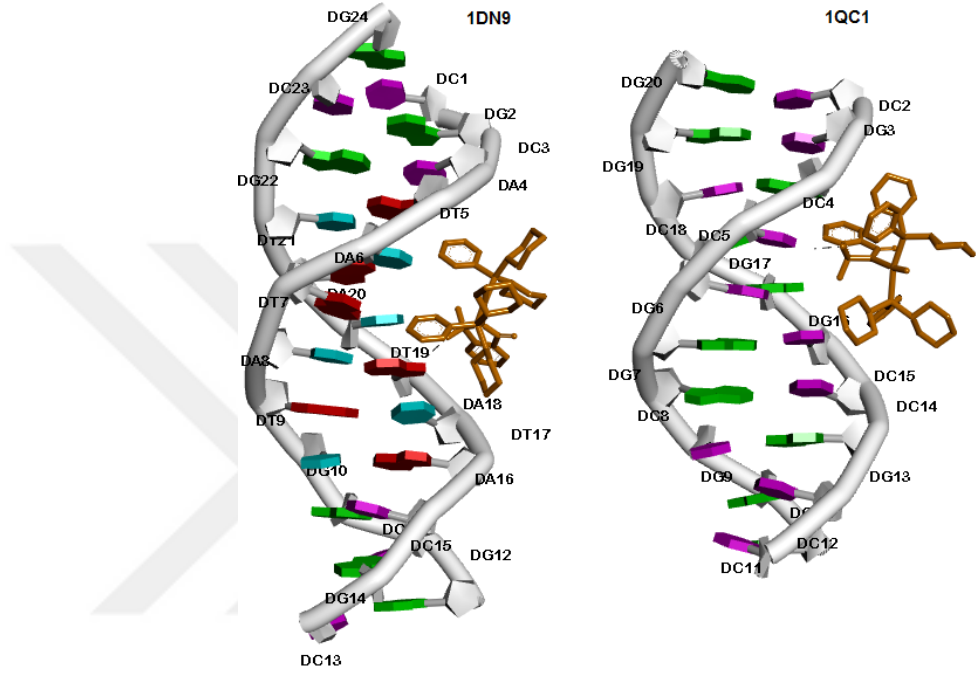
Moleküler doking çalışmaları, komplekslerin DNA veya protein ile etkileşimlerinin anlaşılmasında kullanılabilen bir dizi komut içeren bilgisayar destekli bir tekniktir. İlaçların keşfedilmesi ve dizayn edilmesinde yol gösterici olup, DNA ve HSA gibi yapılarda bağlanma bölgesi ve bağlanma affinitesinin tahmin edebilmesinde kullanılmaktadır (Haq ve Ladbury 2000). DNA ve HSA'ya bağlanma affiniteleri spektroskopik yöntemlerle belirlenen komplekslerin tahmine dayalı moleküler doking çalışmaları Autodock/Vina programı yardımıyla desteklendi (Trott ve Olson 2010). Moleküllerin dokinglenmesinde Discovery Studio 3.5 yazılımı kullanılarak görüntüler pozlandı. Komplekslere ait her bir doking hesaplaması için 2 kcal/mol enerji aralığında on farklı poz alındı.

### 4.7.1. DNA Doking Çalışması

DNA doking çalışmasında, B-DNA yapısında 1QC1 (CCGCCGGCGG) ve 1DN9 (CGCATATATGCG) kodlu yapılar Protein Data Bank'tan alındı. 1QC1 (CCGCCGGCGG) ve 1DN9 (CGCATATATGCG) DNA'ları, kompleks-DNA etkileşiminde oluklara bağlanmanın doğal ve biyolojik mekanizmalarıyla ilişkilendirilerek incelenmesinde kullanılmaktadır (Timsit ve Moras 1994, Yoon ve ark. 1988). Uygun tek kristalleri elde edilen *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine ait bağlanma modunun desteklenmesi amacıyla bir dizi komut içeren bilgisayar programlı DNA doking çalışmaları gerçekleştirildi (Şekil 4.69). En sitotoksik komplekslerden yalnızca *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin kristal verileri elde edilebildi. Bu nedenle, sadece bu kompleksin DNA'ya potansiyel bağlanma bölgesi ve enerjisi belirlendi. Kompleks ile iki farklı B-DNA yapısı (GC bakımından zengin 1QC1 (CCGCCGGCGG) ve AT bakımından zengin 1DN9 (CGCATATATGGG)) arasındaki bağlanma bölgesi ile moleküller arası etkileşimlerin önerilmesi amacıyla moleküler doking çalışmaları gerçekleştirildi. Her iki yapıda da kompleksin, spektroskopik yöntemlerle belirlendiği gibi DNA'nın büyük oluğuna bağlandığı görülmektedir (Şekil 4.64). Bu bağlanma, DNA bazları ile hidrojen bağları ve nispeten uzun mesafede hidrofobik etkileşimleri içermektedir. Kompleks, sac'ın sülfonil oksijenlerinden biri ile



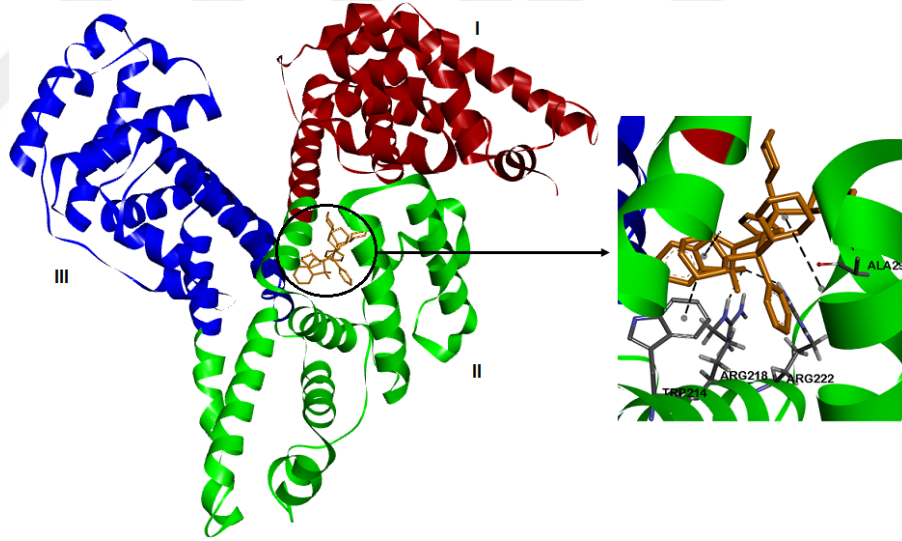
1QC1’de sitozin ve 1DN9’da adenin bazlarının NH<sub>2</sub> grupları arasında sırasıyla 2,13 ve 2,36 Å'luk bağ uzunlukları ile güçlü hidrojen bağları oluşturdu. Doking yapılarının bağlı bağlanma enerjileri, floresans çalışmalarından deneysel olarak elde edilen bağlanma enerjisi (-27.91 kJ mol<sup>-1</sup>) ile iyi bir korelasyon göstererek -26,36 ve -26,78 kJ mol<sup>-1</sup> olarak hesaplandı. Ayrıca DNA doking modelleri, platin(II)-sac kompleksinin GC ve AT baz çiftlerine seçici olmadığını ortaya koydu.



**Şekil 4.64.** *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin DNA doking modelleri

#### 4.7.2. HSA Doking Çalışması

İnsan serum proteini (HSA), insan vücudundaki serum proteinin %50-60'ını oluşturan çözünürlüğü en yüksek plazma proteinidir (He ve Carter 1992). HSA'nın yapısında ilaç bağlanma bölgesi olarak tanımlanan iki alt (II A ve IIIA) bölgesi bulunmaktadır (Sudlow ve ark. 1975). Komplekslerin hangi bölgeyi tercih ettiğini tahmin etmek, kompleks-HSA etkileşiminin daha net açıklanması ve desteklenmesi amacıyla moleküler doking yönteminden faydalanıldı. *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksi HSA'nın kristal yapısıyla dokinglenerek bağlanma spesifikliğı ve moleküller arası etkileşimler analiz edildi (Şekil 4.65). Dokingleme sonucu, kompleksin HSA'nın II A ilaç bağlanma bölgesinde konumlandığı görülmektedir. Glu153, Lys195, Trp214, Arg218, Arg222, His242, Arg257 ve Ala291 amino asitleriyle 4 Å'luk bir mesafe aralığında etkileşime girdiği belirlendi. Kompleks, Arg218 ve Arg222 amino asitleriyle iki hidrojen bağı oluşturdu (sırasıyla 2,24 ve 2,54 Å). Bununla birlikte, kompleks ile Lys195, Trp214, His242 ve Ala291 kalıntıları arasında hidrofobik etkileşimler de söz konusudur.



Şekil 4.65. *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin HSA doking modeli

## 5. SONUÇ

1. Tez kapsamında, monofosfin ligantlı on beş yeni palladyum(II)/platin(II) sac ve kloro kompleksleri sentezlendi. Komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, ESI-MS, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$ ) ve X-ışını kırınımı yöntemlerinden faydalanılarak aydınlatıldı.
2. Palladyum(II)/platin(II) iyonu çevresinde koordine olan monofosfin, sac ve kloro ligantlarının varlığında bozulmuş kare düzlem geometrili kompleksler elde edildi. *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>3</sub>)] ve *trans*-[Pd(sac)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(PPh<sub>2</sub>Cy)] komplekslerinde H<sub>2</sub>O, [PdCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)(dmsO)] yapısında DMSO, *trans*-[Pt(H)(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinde ise hidrür koordinasyon küresine dahil olarak dördüncü koordinasyonu tamamladı.
3. Komplekslerin yapılarında bulunan monofosfin ve sac ligantları, sırasıyla fosfor ve negatif yüklü azot atomu uçlarını tercih ederek metal iyonu çevresine koordine oldu. Ligantlar metal iyonu çevresinde (*cis*-[PtCl(sac)(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] kompleksi hariç) *trans* pozisyona yönlendiğinde kompleksler kararlılık kazandı.
4. *trans*-[PtCl(sac)(PPhCy<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ve *trans*-[PtCl(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] yapıları hariç yüksek verimlerde elde edilen kompleksler; MeOH, MeCN, CHCl<sub>3</sub>, DMSO ve DMF gibi çözücülerde oldukça iyi çözünürken suda çözünürlük göstermedi. Ayrıca komplekslerin iletkenlik ölçümü sonuçları, çözücü içerisinde elektrolit davranışı göstermeyerek beklenildiği gibi iyonlaşmadıklarını ortaya koydu.
5. Sitotoksosite çalışmalarında, ilk olarak bütün komplekslerin çeşitli kanserli ve sağlıklı insan hücre soyları üzerinde antikanser aktiviteleri SRB tekniği kullanılarak test edildi. Sonrasında, antikanser aktivitelerinin yüksek oldukları anlaşılan *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(H)(sac)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] komplekslerinin IC<sub>50</sub> değerleri belirli derişim aralığında (0-40  $\mu\text{M}$ ) ATP tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün hücre soyları göz önünde tutulduğunda

antikanser aktivite sıralaması  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2] > trans-[Pt(sac)_2(PPh_3)_2] > trans-[Pt(H)(sac)(PPhCy_2)_2]$  şeklindedir.

6. MCF-7 hücrelerinde; cisplatin karşılaştırmalı platin(II)-sac komplekslerinin hücrel birikim çalışması ile komplekslerin lipofilisite ve sitotoksitesi arasında ilişki olduğu anlaşıldı. Genel olarak stoplazmada konumlanan komplekslerin sitotoksite ve lipofilisite sıralaması  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2] > trans-[Pt(sac)_2(PPh_3)_2] > trans-[Pt(H)(sac)(PPhCy_2)_2]$  şeklindedir.
7. Sitotoksik  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_3)_2]$ ,  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$  ve  $trans-[Pt(H)(sac)(PCy_3)_2]$  yapılarının DNA/HSA bağlanma çalışmaları gerçekleştirildi. Komplekslerde monofosfinin yapısındaki fenil halkası yerini sikloheksil grubunun almasıyla bağlanma sabitlerinin azalma eğiliminde olduğu anlaşıldı. Komplekslerin, DNA/HSA bağlanma çalışmaları ile antikanser aktiviteleri arasında bir korelasyon olduğu ve özellikle  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_3)_2]$  ve  $trans-[Pt(sac)_2(PPh_2Cy)_2]$  yapılarının yüksek bağlanma sabitleri ve antikanser aktiviteye sahip oldukları belirlendi.
8. HSA bağlanma çalışmaları gerçekleştirilen komplekslerin statik söndürme mekanizmasıyla HSA ile etkileştiği belirlendi. Ayrıca senkronize ve üç boyutlu floresans bağlanma çalışmaları, komplekslerin daha çok Trp amino asidi etrafında konumlandığını gösterdi.
9. İleri çalışmaları gerçekleştirilen üç platin(II)-sac kompleksinin UV, floresans, viskozite ve jel elektroforez çalışmaları yanında moleküler doking yöntemiyle DNA'nın büyük oluşuna bağlandığı desteklendi.
10. Jel elektroforez çalışmasında, platin(II)-sac komplekslerinin ortamda herhangi bir reaktif olmadığı durumda bile plazmit DNA'da kırılmalara neden olduğu anlaşıldı.
11. Tezde sunulan çalışmalar, SCI onaylı uluslararası bir dergide yayımlanırken poster bildirisi şeklinde ulusal kongrede sunuldu.

- **Yılmaz, V.T., Icel, C., Turgut, O.R., Aygun, M., Erkisa, M., Turkdemir, M.H., Ulukaya E. 2018.** Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA, *Eur. J. Med. Chem.*, 155: 609-622.
- **Turgut, Ö.T., Icel, C., Yılmaz, V.T.** Monofosfinler İçeren Yeni Palladyum(II) Kloro ve Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi ve Yapıları, *VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 18-21 Mayıs 2017, Burdur, s. 121. (poster bildiri)

**12.** Bu konu üzerine gelecekte yapılacak çalışmalar için şunlar önerilebilir:

- Sentezlenen palladyum(II)/platin(II)-sac komplekslerinde, monofosfin ligantları çeşitlendirilerek yeni kompleksler elde edilebilir.
- Sitotoksik *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>Cy)<sub>2</sub>] ve *trans*-[Pt(sac)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] kompleksleri için farklı kanser hücreleri üzerinde *in vitro* ve hayvanlar üzerinde *in vivo* çalışmalar yapılabilir. Yapılacak *in vivo* çalışmalar, ilaç olma potansiyeline sahip kompleksler için ilgi çekici sonuçlar ortaya koyabilir.
- Son olarak, günümüzde monofosfin ligantları içeren palladyum(II)-kloro komplekslerinin katalizör olarak kullanılması yaygındır. Bu durum da monofosfin ligantlı palladyum(II)-sac komplekslerinin olası katalizör etkisi göz ardı edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

- Abraham, M.H., Zissimos, A.M., Acree, W.E. 2003.** Partition of solutes into wet and dry ethers; an LFER analysis. *New J. Chem.*, 27: 1041-1044.
- Ahmed, K.J., Habib, A., Haider, S.Z., Abdul, Malik K.M. 1981.** The preparation and X-ray crystal structure of a saccharin complex of copper(II). *Inorg. Chim. Act.*, 56: L37.
- Alderden, R.A., Hall, M.D., Hambley, T.W. 2006.** The discovery and development of cisplatin. *J. Chem. Educ.*, 83: p-728.
- Alsamamra, H., Khalid, I., Alfaqeh, R., Farroun, M., Abuteir, M., Darwish, S. 2018.** Spectroscopic Investigation of Procaine Interaction with Human Serum Albumin. *J. Biomed. Sci.*, 7: 1-10.
- Arnott, S. 1986.** Major groove or minor groove?. *Nat.*, 320: 313.
- Ari, F., Aztopal, N., Icel, C., Yilmaz, V.T., Guney, E., Buyukgungor, 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. *Bioorg. Med. Chem.*, 21: 6427–6434.
- Baran, J.E. 2005.** The saccharinate anion: a versatile and fascinating ligand in coordination chemistry. *Quim. Nova.*, 28: 326-328.
- Baran, E.J, Yilmaz, V.T. 2006.** Metal complexes of saccharine. *Coor. Chem. Rev.*, 250: 1981-1999.
- Baran, J.E., Wagner, C.C. 2000.** Crystal Structure and IR Spectrum of Diaqua(o phenanthroline) bis(saccharinato)lead(II). *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 626: 701-705.
- Baran, J.E., Wagner, C.C. 2001.** Characterization of thallium(I) saccharinate: an unprecedented coordination of the saccharinate ligand. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 627: 85-89.
- Barton, J.K., Raphael, A.L. 1984.** Photoactivated Stereospecific Cleavage of Double-Helical DNA by Cobalt(III) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 2466-2468.
- Basken, N.E., Mathias, C.J., Green, M.A. 2009.** Elucidation of the human serum albumin (HSA) binding site for the Cu-PTSM and Cu-ATSM radiopharmaceuticals. *J. Pharmacol. Sci.*, 98: 2170-2179.
- Basolo, F., Pearson, R.G. 1962.** The trans effect in metal complexes: Progress In Inorganic Chemistry, Editör: Cotton, F.A., Londra, New York, İngiltere, USA, pp. 407-408.

**Bai, L., Gao, C., Liu, Q., Yu, C., Zhang, Z., Cai, L., Yang, B., Qian, Y., Yang, J., Liao, X. 2017.** Research progress in modern structure of platinum complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, 140: 349-382.

**Bauer, J., Braunschweig, H., Kraft, K., Radacki, K. 2011.** Oxidative Addition von  $\text{BF}_3$  an ein bergangsmetall. *Angew. Chem.*, 123: 10641–10644.

**Bemi, L., Clark, H.C., Davies, J.A., Fyfe, C.A., Wasylshen, R.E. 1982.** Studies of phosphorus(III) ligands and their complexes of Ni(II), Pd(II), and Pt(II) immobilized on insoluble supports by high-resolution solid-state  $^{31}\text{P}$  NMR using magicangle spinning techniques. *J. Am. Chem. Soc.*, 104: 438-445.

**Benesi, H.A., Hildebrand, J.H. 1949.** A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, 71: 2703–2707.

**Berg, C., Braun, T., Ahrens, M., Wittwer, P., Herrmann, R. 2017.** Activation of  $\text{SF}_6$  at Platinum Complexes: Formation of  $\text{SF}_3$  Derivatives and Their Application in Deoxyfluorination Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56: 4300–4304.

**Bergamini, P., Bertolasi, V., Marvelli, L., Canella, A., Gavioli, R., Mantovani, N., Manas, S., Romerosa, A. 2007.** Phosphinic platinum complexes with 8-thiotheophylline derivatives: Synthesis, characterization, and antiproliferative activity. *Inor. Chem.*, 46: 4267-4276.

**Berman, H.M., Young, P.R. 1981.** The interaction of intercalating drugs with nucleic acids. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 10: 87-114.

**Berners-Price, S.J., Johnson, R.K., Giovenella, A.J., Faucette, L.F., Mirabelli, C.K., Sadler, P.J. 1988.** Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver(I) complexes: Comparison with copper and gold. *J. Inor. Biochem.*, 33: 285-295.

**Bhadra, K., Kumar, G.S. 2011.** Interaction of berberine, palmatine, coralyne, and sanguinarine to quadruplex DNA: a comparative spectroscopic and calorimetric study. *Biochim. Biophys. Act.*, 2011: 485–496.

**Bhattacharya, A.A., Grüne, T., Curry, S. 2000.** Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin. *J. Mol. Biol.*, 303: 721-32.

**Brabec, V., Balcarova, Z. 1993.** Restriction-enzyme cleavage of DNA modified by platinum(II) complexes. *Eur. J. Biochem.*, 216: 183-187.

**Burgoyne, A.R., Meijboom, R., Ogutu, H. 2012.** trans-Dichloridobis[dicyclohexyl(phenyl)phosphane]palladium(II). *Act. Crystallog. Sec. E*, E64: m404.

**Caires, A.C.F. 2007.** Recent advances involving palladium(II) complexes for the cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.*, 7: 484-491.

**Carter, D.C., He, X.M., Munson, S.H., Twigg, P.D., Gernert, K.M., Broom, M.B., Miller, T.Y. 1989.** Three-dimensional structure of human serum albumin. *Sci.*, 244: 1195-1198.

**Carter, D.C., Ho, J.X. 1994.** Structure of serum albumin. *Adv. Protein Chem.*, 45: 153-203.

**Cavicchioli, M., Massabni, A.C., Castellano, E.E., Sabeh, L.P.B., Costa-Neto, C.M. 2007.** Synthesis and X-ray structure of the dinuclear platinum(II) complex with saccharin {K[Pt(sac)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>}: Studies on its antiproliferative activity in aqueous solution. *Inor. Chim. Act.*, 360: 3055-3060.

**Cepeda, V., Fuertes, M.A., Castilla, J., Alonso, C., Quevedo, C., Perez, J.M. 2007.** Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 1: 3-18.

**Cetin, Y., Adiguzel, Z., Polat, H.U., Akkoc, T., Tas, A., Cevatemre, B., Celik, G., Carikci, B., Yilmaz, V.T., Ulukaya, E., Acilan, C. 2017.** A palladium(II)-saccharinate complex of terpyridine exerts higher anticancer potency and less toxicity than cisplatin in a mouse allograft model. *Anticancer Drugs*, 28: 898–910.

**Chaires, J.B. 1997.** Energetics of drug–DNA interactions. *Biopolymers*, 44: 201-215.

**Chan, D., Duckett, S.B., Heath, S.L., Khazal, I.G., Perutz, R.N., Sabo-Etienne, S., Timmins, P.L. 2004.** Platinum Bis(tricyclohexylphosphine) Silyl Hydride Complexes. *Organometallics*, 23: 5744-5756.

**Chatt, J., Shaw, B.L. 1962.** Hydrido-complexes of platinum(II). *J. Chem. Soc.*, 5075-5084.

**Clark, H.C., Ergusonm, G., Hampden-Smith, M.J., Uegger, H., Ruhl, B.L. 1988.** The chemistry of platinum hydrides. Part XXX.' The chemical and structural effects of steric overcrowding in the compounds cis- and trans-H[R<sub>3</sub>Sn]Pt(PCy<sub>3</sub>) = Ph, C1. *Can. J. Chem.*, 66: 3120-3127.

**Clark, H.C., Milne, C.R. 1979.** Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectra of methylplatinum(II) and methylpalladium(II) cations containing 4-substituted pyridine ligands. *Can. J. Chem.*, 57: 958-960.

**Clark, H.C.S., Fawcett, J., Holloway, J.H., Hope, E.G., Peck, L.A., Russell, D.R. 1998.** Solution decomposition of platinum(II) fluoride cations; single-crystal structure of [Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>PPh<sub>2</sub>)] [SbF<sub>6</sub>].CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. *Dalton Trans.*, 1249–1252.

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

**Cohen, S.M. 1995.** Cell proliferation in the bladder and implications for cancer risk assessment. *Toxicology*, 102: 149-159.



**Coskun, M. D., Ari, F., Oral, A.Y., Sarimahmut, M., Kutlu, H.M., Yilmaz, V.T., Ulukaya, E. 2013.** Promising anti-growth effects of palladium(II) saccharinate complex of terpyridine by inducing apoptosis on transformed fibroblasts in vitro. *Bioorg. Med. Chem.*, 21: 4698–4705.

**Cotton, F.A., Falvello, L.R., Llusar, R., Libby E., Murillo, C.A., Schwotzer, W. 1986.** Synthesis and characterization of four vanadium(II) compounds, including vanadium(II) sulfate hexahydrate and vanadium(II) saccharinates. *Inorganic Chemistry*, 25: 3423-3428.

**Cotton, F.A., Libby, E., Murillo, C.A., Walle, G. 1990.** Relatively air-stable M(II) saccharinates M = V, or Cr. *Inor. Synt.*, 27: 306-310.

**Couzijn, E.P.A., Lai, Y., Limacher, A., Chen, P. 2017.** Intuitive quantifiers of charge flows in coordinate bonding. *Am. Chem. Soc.*, 36: 3205-3214.

**Curry, S., Mandelkow, H., Brick, P, Franks, N. 1998.** Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. *Nat. Struct. Biol.*, 5: 827-35.

**Das, A., Kumar, G.S. 2014.** Binding studies of aristololactam- $\beta$ -D-glucoside and daunomycin to human serum albumin. *R.S.C. Adv.*, 4: 33082–33090.

**Dehghan, G., Dolatabadi, J.E., Jouyban, A., Zeynali, K.A., Ahmadi, S.M., Kashanian, S. 2011.** Spectroscopic studies on the interaction of quercetin-terbium(III) complex with calf thymus DNA. *DNA and Cell Biology*, 30: 195-201.

**Delcourt, S.G., Blake, R.D. 1991.** Stacking Energies in DNA. *J. Biol. Chem.*, 266: 15160-15169.

**Dolatabadi, J.E.N. 2011.** Molecular aspects on the interaction of quercetin and its metal complexes with DNA. *International Journal of Biological Macromolecules*, 48: 227–233.

**Eslami, M.M., Divsalar, A., Abolhosseini, S.A., Saboury, A.A. 2016.** Synthesis, cytotoxicity assessment, and interaction and docking of novel palladium(II) complexes of imidazole derivatives with human serum albumin. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 34: 1751-1762.

**Fanelli, M., Formica, M., Fusi, V., Giorgi, L., Micheloni, M., Paoli, P. 2016.** New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. *Coord. Chem. Rev.*, 310: 41-79.

**Fanali, G., di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., Ascenzi, P. 2012.** Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33: 209-290.

**Fan, J.-C., Chen, X., Wang, Y., Fan, C.-P., Shang, Z.-C. 2006.** Binding interactions of pefloxacin mesylate with bovine lactoferrin and human serum albumin. *J. Zhejiang Univ. Sci.*, 7, 452–458.

**Garoufis, A., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2009.** Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. *Coor. Chem. Rev.*, 253: 1384–1397.

**Garoufis, A., Hadfikakou, S.K., Hadjiliadis, N. 2005.** <sup>46</sup>Pd The use of palladium complexes in medicine: Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: The use of metal in medicine, Editör: Gielen, M. Tiekink, E.R.T., s. 399-419.

**Grushin, V.V., Bensimon, C., Alper, H. 1994.** Dichlorobis(tricyclohexylphosphine)palladium(II): Synthesis and crystal structure. An exceptionally simple and efficient preparation of bis(tricyclohexylphosphine)palladium(0). *Inorg. Chem.*, 33: 4804-4806.

**Guney, E., Yilmaz, V.T., Buyukgungor, O. 2010a.** A three-dimensional silver(I) coordination polymer involving a new bridging mode of saccharinate. *Inorg. Chem. Com.*, 13: 563-567.

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

**Guney, E., Yilmaz, V.T., Sengul, A., Büyükgüngör, O. 2010c.** Platinum(II) and palladium(II) saccharinato complexes with 2,2':6',2''-terpyridine: Synthesis, characterization, crystal structures, photoluminescence and thermal studies. *Inorga. Chim. Act.*, 363: 438-448.

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

**Guney, E., Yilmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2011a.** Palladium(II) and platinum(II) saccharinate complexes containing pyridine and 3-acetylpyridine: Synthesis, crystal structures, fluorescence and thermal properties. *Poly.*, 30: 1968-1974.

**Guney, E., Kaya, Y., Yilmaz, V.T., Büyükgüngör, O. 2011b.** Synthesis, experimental and theoretical characterization of palladium(II) and platinum(II) saccharinate complexes with 2-(2-pyridyl)benzimidazole. *Spectrochim. Act. Part A*, 79: 1171-1178.

**Guowen, Z., Qingmin, Q., Junhui, P., Jinbao, G. 2018.** Study of the interaction between icariin and human serum albumin by fluorescence spectroscopy. *J. of Mole. Struc.*, 881: 132-138.

**Haider, S.Z., Malik, A.K.M., Ahmed, K.J., Hess, H., Riffel, H., Hursthouse, M.B. 1983.** X-ray crystal structures of metal-saccharin complexes of general formula  $[M(C_7H_4NO_3S)_2(H_2O)_4] \cdot 4H_2O$ , where M = Fe(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II). *Inorga. Chim. Act.*, 72: 21-27.

**Hanke, A., Ochoa, M.G., Metzler, R. 2008.** Denaturation Transition of Stretched DNA. *Phys. Rev. Lett.*, 100: 018106.

**Harper, B.W., Li, F., Beard, R., Garbutcheon-Singh, K. B., Ng, N. S., Aldrich-Wright, J. R. 2013.** Biomolecular Interactions of Platinum Complexes: Supramolecular Systems in Biomedical Fields, Editör: Schneider, H.J., *R. S. Chem.*, Cambridge, İngiltere, pp. 260-299.

**Harris, A.L., Ryan, J.J., Farrell, N. 2005.** Biological Consequences of Trinuclear Platinum Complexes: Comparison of [ $\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}^{2+}$ -( $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{-NH}_2)_2$ )]<sup>4+</sup> (BBR 3464) with Its Noncovalent Congeners. *Mol. Pharmacol.*, 69: 666-672.

**Haider, S.Z., Malik, A.K.M., Ahmed, K.J. 1985.** Metal complexes of saccharin. *Inorg. Synt.*, 23: 47-51.

**Haq, I., Ladbury, J. 2000.** Drug–DNA recognition: energetics and implications for design. *J. Mol. Recognit.*, 13: 188–197.

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

**Henderson, W., Nicholson, B.K., Fortney-Zirker, R.G., Patel S., Lane, J.R., Wyllie, M.J., Tiekink, E.R.T. 2015.** Further studies on the chemistry of tetramethylthiourea–platinum complexes: Evolution of  $\text{cis} [\text{PtCl}\{\text{S}=\text{C}(\text{NMe}_2)_2\}(\text{PPh}_3)_2]^+$  to the dinuclear monothiocarbamato–sulfido complex  $[\text{Pt}_2(\mu\text{-S})\{\mu\text{-SC}(\text{O})\text{NMe}_2\}(\text{PPh}_3)_4]^+$ . *Inorg. Chim. Act.*, 425: 154–163.

**Henderson, W., Nicholson, B.K., McCaffrey, L.J. 1999.** Platinum(II) and palladium(II) saccharinate complexes. *Inorg. Chim. Act.*, 285: 145-148.

**Hertzberg, R.P., Dervan, P.B. 1982.** Cleavage of Double Helical DNA by (Methidiumpropyl-EDTA)iron(II). *J. Am. Chem. Soc.*, 104: 313-315.

**Hosseini-Kharat, M., Karami, K., Saeidifar, M., Rizzoli, C., Zahedi-Nasab, R., Sohrabijam, Z., Sharifi, T. 2017.** A novel Pd(II) CNO pincer complex of MR (methyl red): synthesis, crystal structure, interaction with human serum albumin (HSA) in vitro and molecular docking. *New J. Chem.*, 41: 9897-9907.

**Howe-Grant, M., Wu, K.C., Bauer, W.R., Lippard, S.J. 1974.** Binding of platinum and palladium metallointercalation reagents and antitumor drugs to closed and open DNAs. *Biochem.*, 19: 4339-4346.

**Hu, Y.J., Liu, Y., Wang, J.B., Xiao, X.H., Qu, S.S. 2004.** Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 36: 915–919.

**Icel, C., Yilmaz, V.T. 2013.** DNA Binding and cleavage studies of two palladium(II) saccharinate complexes with terpyridine. *DNA and Cell Biology*, 32: 165-172.

**Ishida, S., Lee, J., Thiele, D.J., Herskowitz, I. 2002.** Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 22: 14298-14302.

**Jamali, A.A., Tavakoli, A., Dolatabadi, J.E.N. 2012.** Analytical overview of DNA interaction with Morin and its metal complexes. *Eur. Food. Res. Technol.*, 235: 367–373.

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

**Jaumot, J., Gargallo, R. 2012.** Experimental methods for studying the interactions between G-quadruplex structures and ligands. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 18: 1900–1916.

**Jensen, O.M., Kamby. 1982.** Intra-uterine exposure to saccharin and risk of bladder cancer in man. *C. Int. J. Cancer*, 29: 507.

**Johnstone, T.C., Suntharalingam, K., Lippard, S.J. 2016.** The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. *Chem. Rev.*, 116: 3436-3486.

**Kacar, O., Adiguzel, Z., Yilmaz, V.T., Cetin, Y., Cevatemre, B., Arda, N., Baykal, A.T., Ulukaya, E., Acilan, C. 2014.** Evaluation of the molecular mechanisms of a palladium(II) saccharinate complex with terpyridine as an anticancer agent. *Anticancer Drugs*, 25: 17–29.

**Karadag, A., Gözüaçık, A.K., Yılmaz, V.T., Yerli, Y., Şahin, E. 2014.** Coordination versatility of 2,2'-(ethylenedioxy)bis(ethylamine) in new mono- and polynuclear metal(II) complexes of saccharinate: Synthesis, characterization and crystal structures. *Poly.*, 78: 24-30.

**Karami, K., Alinaghi, M., Amirghofran, Z., Lipkowskic, J., Momtazi-borojeni, A.A.A. 2018.** Saccharinate-bridged palladacyclic dimer with a Pd-Pd bond: experimental and molecular docking studies of the interaction with DNA and BSA and in vitro cytotoxicity against human cancer cell lines. *New J. Chem.*, 42: 574-586.

**Khan, A.Y., Hossain, M., Kumar, G.S. 2012.** Investigations on the interaction of the phototoxic alkaloid coralyne with serum albumins. *Chemosphere*, 87: 775–781.

**Kragh-Hansen, U. 1990.** Structure and ligand binding properties of human serum albumin. *Dan. Med. Bull.*, 37: 57-84.

**Kumar, P., Dasari, S., Patra, A.K. 2017.** Ruthenium(II) complexes of saccharin with dipyridoquinoxaline and dipyridophenazine: Structures, biological interactions and photoinduced DNA damage activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 136: 52-62.

**Kim, S.K., Norden, B. 1993.** Methyl green A DNA major-groove binding drug. *Fed. of Eur. Biochem. Soc.*, 311: 61-64.

**Komeda, S., Moulaei, T., Woods, K.K., Chikuma, M., Farrell, N.P., Williams, L.D. 2006.** A Third Mode of DNA Binding: Phosphate Clamps by a Polynuclear Platinum Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 128: 16092-16103.

**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. *Biochemist*, 32: 4237-4245.

**Leo, A., Hansch, C., Elkins, D. 1971.** Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.*, 71: 525-616.

**Lerman, L.S. 1961.** Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. *J. Mol. Biol.*, 3: 18-30.

**Lovejoy, K.S., Lippard, S.J. 2009.** Non-traditional platinum compounds for improved accumulation, oral bioavailability, and tumor targeting. *Dalton Trans.*, 48: 10651-10659.

**Lovitt, C.F., Frenking, G., Girolami G.S. 2012.** Donor-acceptor properties of bidentate phosphines. DFT study of nickel carbonyls and molecular dihydrogen complexes. *Organometallics*, 31: 4122-4132.

**Liu, H.-K., Sadler, P.J. 2011.** Metal complexes as DNA intercalators. *Acc. Chem. Res.*, 44: 349-359.

**Lippard, S.J. 1978.** Platinum Complexes: Probes of Polynucleotide Structure and Antitumor Drugs. *Am. Chem. Soc.*, 11: 211-217.

**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. *Sci.*, 194: 726-728.

**Maiore, L., Cinellu, M.A., Michelucci, E., Moneti, G., Nobili, S., Landini, I., Mini, E., Guerri, A., Gabbiani, C., Messori, L. 2011.** Structural and solution chemistry, protein binding and antiproliferative profiles of gold(I)/(III) complexes bearing the saccharinato ligand. *J. of Inor. Biochem.*, 105: 348-355.

**Marmur, J. 1961.** A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. *J. Molec. Bio.*, 3: 208-218.

**Medici, S., Peana, M., Nurchi, V.M., Lachowicz, J.I., Crisponi, G., Zoroddu, M.A. 2015.** Noble metals in medicine: latest advances. *Coord. Chem. Rev.*, 284: 329-350.

**Meij, A.M.M., Muller, A., Roodt, A. 2003.** trans-Dichlorobis(cyclohexyldiphenylphosphine)palladium(II). *Act. Crystallog. S. E*, 59: 44-45.

**Miao, J., Hu, C., Feng, X., Chen, H., Nie, Y. 2009.** cis-Dichloridobis(triphenylphosphine-κP)platinum(II). *Act. Cryst. S. E*, 62: 1252-1254.

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

**Min, J., Meng-Xia, X.M., Dong, Z., Yuan, L., Xiao-Yu, L., Xing, C. 2004.** Spectroscopic studies on the interaction of cinnamic acid and its hydroxyl derivatives with human serum albumin. *J. Mol. Struct.*, 692: 71-80.

**Mirabelli, C.K., Johnson, R.K., Sung, C.M., Faucette, L., Muirhead, K., Crooke, S.T. 1985.** Evaluation of the in vivo antitumor-activity and in vitro cytotoxic properties of auranofin, a coordinated gold compound, in murine tumor-models. *Canc. Res.*, 45: 32-39.

**Mokhtaruddin, N.S.M., Yusof, E.N., Ravoo, T.B.S.A., Tiekink, E.R.T., Veerakumarasivam, A., Tahir, M.I.M. 2017.** Unusual saccharin-N,O (carbonyl) coordination in mixed-ligand copper(II) complexes: Synthesis, X-ray crystallography and biological activity. *J. Molec. Struc.*, 1139: 1-9.

**Monaco, R.R. 2010.** Capture of a Transition State Using Molecular Dynamics: Creation of an Intercalation Site in dsDNA with Ethidium Cation. *J. Nucleic Acids*, 4: 1-4.

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

**Natile, G., M. Coluccia, M. 2001.** Current status of *trans*-platinum compounds in cancer therapy. *Coor. Chem. Rev.*, 216-217: 383-410.

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

**Oldfield, S.P., Hall, M.D., Platts, J.A. 2007.** Calculation of lipophilicity of a large, diverse dataset of anticancer platinum complexes and the relation to cellular uptake. *J. Med. Chem.*, 50: 5227-5237.

**Oun, R., Moussa, Y.E., Wheate, N.J. 2018.** The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.*, 47: 6645-6653.

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

**Palchaudhuri, R., Hergenrother, P.J. 2007.** DNA as a target for anticancer compounds: methods to determine the mode of binding and the mechanism of action. *Current Opin. in Biotech.*, 18: 497–503.

**Pearson, R.G. 1969.** Hard and soft acids and bases. *Survey of Prog. in Chem.*, 3:1-52.

**Perez, J.M., Fuertes, M.A., Alonso, C., Navarro-Ranninger, C. 2000.** Current status of the development of *trans*-platinum antitumor drugs. *Crit. Rev. in Oncology/Hematology*, 35: 109-120.

**Petit, L.D., Bezer, M. 1985.** Complex formation between palladium(II) and amino acids, peptides and related ligands. *Coor. Chem. Rev.*, 61: 97.

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

**Price, J.H., Williamson, A.N., Schramm, R.F., Wayland, B.B. 1974.** Palladium(II) and platinum(II) alkyl sulfoxide complexes. Examples of sulfur-bonded, mixed sulfur- and oxygen-bonded, and totally oxygen-bonded complexes. *Inor. Chem.*, 11: 1280-1284.

**Price, M.J., Biava, G.C., Oser, L.B., Vogin, E.E., Steinfeld, J., Ley, L.H. 1970.** Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. *Sci.*, 167: 1131.

**Pons, J., Garcia-Anton, J., Solans, X., Font-Bardia, M., Ros, J. 2008.** trans-Dichloridobis(triphenylphosphine)palladium(II). *Act. Crystallog. Section E*, E64: m621.

**Pindur, U., Haber, M., Sattler, K. 1993.** Antitumor Active Drugs as Intercalators of Deoxyribonucleic Acid. *J. Chem. Educ.*, 70: 263-269.

**Ramachandran, E., Kalaivani, P., Prabhakaran, R., Rath, N.P., Brinda, S., Poornima, P., Padma, V.V., Natarajan, K. 2012.** Synthesis, X-ray crystal structure, DNA binding, antioxidant and cytotoxicity studies of Ni(II) and Pd(II) thiosemicarbazone complexes. *Metallomics*, 4: 218-227.

**Real, J., Alfonso, P., Josep, D. 1998.** Differential reactivity of S-H bonds towards platinum(0). Direct synthesis of a low symmetry platinum(II) complex with hydrido, phosphine and *N,S*-cysteinato ethyl ester ligands. *Inor. Chem. Com.*, 1: 457-459.

**Reedijk, J. 1987.** The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. *Pure & Appl. Chem.*, 59: 181-192.

**Reichmann, M.E., Rice, S.A., Thomas, C.A., Doty, P. 1954.** A Further Examination of the Molecular Weight and Size of Desoxypentose Nucleic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 3047-3053.

**Remsen, I., Fahlberg, C. 1879.** Ueber die oxydation des orthotoluolsulfamid. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 12: 469.

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

**Rigamonti, L., Rusconi, M., Forni, A., Pasini, A. 2011.** The role of the atomic charges on the ligands and platinum(II) in affecting the *cis* and *trans* influences in  $[\text{PtXL}(\text{PPh}_3)_2]^+$  complexes (X = NO<sub>3</sub>, Cl, Br, I; L = 4-substituted pyridines, amines, PPh<sub>3</sub>). A <sup>31</sup>P NMR and DFT investigation. *Dalton Trans.*, 40: 10162-10173.

**Rosman, P.D. 2005.** Transition-Metal Complexes as Enzyme-Like Reagents for Protein Cleavage. *Ph.D. thesis*, Combined Faculties for the Natural Sciences and for Mathematics, Ruperto-Carola University of Heidelberg, Heidelberg, Germany pp. 1-2.

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

**Rutkowska, E., Pajak, K., Jozwiak, K. 2013.** Lipophilicity-methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Act. Pol. Pharm. Drug. Res.*, 70: 3-18.

**Saeidifar, M., Mansouri-Torshizi, H. 2015.** Investigation of the interaction between human serum albumin and antitumor palladium(II) complex containing 1,10-phenanthroline and dithiocarbamate ligands. *Nucleosides Nucleo. Nucleic Acids*, 34: 16-32.

**Sanchez, G., Garcia, J., Martinez, M., Kapdi, A.R., Perez, J., Garcia, L., Serrano, J.L. 2011.** Bis(imidate)palladium(II) complexes with labile ligands, Mimics of classical precursors?. *Dal. Trans.*, 40: 12676-12689.

**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.

**Santini, C., Pelli, M., Papini, G., Morresi, B., Galassi, R., Ricci, S., Tisato, F., Porchia, M., Rigobello, M.P., Gandin, V., Marzano, C. 2011.** In vitro antitumour activity of water soluble Cu(I), Ag(I) and Au(I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands. *J. Inor. Biochem.*, 105: 232-240.

**Schulze, B., Illgen, K. 1997.** Isothiazol-1,1-dioxide – vom substoff zum chiralen auxiliar in der stereoselektiven synthese. *J. Prakt. Chem.* 339: 1-14.

**Shahraki, S., Shiria, F., Mansouri-Torshizi, H. 2016.** Biophysical and Molecular Docking Studies of Human Serum Albumin Interactions with a Potential Anticancer Pt(II) Complex. *Biomacromol. J.*, 2: 65-77.

**Shahsavani, M.B., Ahmadi, S., Aseman, M.D., Nabavizadeh, S.M., Alavianmehr, M.M., Yousef, R. 2016.** Comparative study on the interaction of two binuclear Pt(II) complexes with human serum albumin: Spectroscopic and docking simulation assessments. *J. Photoche. & Photobio., B: Bio.*, 164: 323–334.

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

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

**Sudlow, G., Birkett, D.J., Wade, D.N. 1975.** The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol. Pharmacol.*, 11: 824-32.



- Sugio, S., Kashima, A., Mochizuki, S., Noda, M., Kobayashi, K. 1999.** Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.*, 12: 439-446.
- Suh, D., Chaires, J.B. 1995.** Criteria for the mode of binding of DNA binding agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 3: 723-728.
- Suh, H.-W., Balcells, D., Edwards, A.J., Guard, L.M., Hazari, N., Mader, E.A., Mercado, B.Q., Repisky, M. 2015.** Understanding the solution and solid-state structures of Pd and Pt PSiP pincer-supported hydrides. *Inorg. Chem.*, 54: 11411-11422.
- Sun, H., Xiang, J., Liu, Y., Li, L., Li, Q., Xu, G., Tang, Y. 2011.** A stabilizing and denaturing dual-effect for natural polyamines interacting with G-quadruplexes depending on concentration. *Biochimie.*, 93: 1351–1356.
- Sjöholm, I., Ekman, B., Kober, A., Ljungstedt-Pahlman, I., Seiving, B., Sjödin, T. 1979.** Binding of drugs to human serum albumin: XI. The specificity of three binding sites as studied with albumin immobilized in microparticles. *Mol. Pharmacol.*, 16: 767-77.
- Takayama, S., Sieber, S.M., Adamson, R.H., Thorgeirsson, U.P., Dalgard, D.W., Arnold, L.L., Cano, M., Eklund, S., Cohen, S.M. 1998.** Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90: 19.
- Thomas, R. 1993.** The denaturation of DNA. *Gene.*, 135: 77-79.
- Timsit, Y., Moras, D. 1994.** DNA self-fitting: the double helix directs the geometry of its supramolecular assembly. *EMBO J.*, 13: 2737-2746.
- Tolman, C.A. 1970.** Phosphorus ligand exchange equilibria on zerovalent Nickel. A dominant role for steric effects. *J. Am. Chem. Soc.*, 92: 2956-2965.
- Tolman, C.A., Seidel, W.C., Gossel, L.W. 1974.** Formation of three-coordinate nickel(0) complexes by phosphorus ligand dissociation from NiL<sub>4</sub>. *J. Am. Chem. Soc.*, 96: 53-60.
- Ueada, M., Miyaura, N. 2000.** A large accelerating effect of tri(tert-butyl)phosphine in the rhodium-catalyzed addition of arylboronic acids to aldehydes. *J. Org. Chem.*, 65: 4450-4452.
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Sarimahmut, M., Guney, E., Sakellaridis, N., Yilmaz, V.T. 2011a.** Cell death-inducing effect of novel palladium(II) and platinum(II) complexes on non-small Cell lung cancer cells *in vitro*. *J. Can. Res. and Clinic. Onco.*, 137:1425-1434.
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E.I., Guney, E., Yilmaz, V.T. 2011b.** Anti-cancer activity of a novel palladium(II) complex on human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 4957-4963.

**Ushay, H.M., Tullius, T.D., Lippard, S.J. 1981.** Inhibition of the BamHI cleavage and unwinding of pBR322 deoxyribonucleic acid by the antitumor drug *cis*-dichlorodiammineplatinum(II). *Biochem.*, 20: 3744-3748.

**Vardimon, L., Rich, A. 1984.** In Z-DNA the sequence G-C-G-C is neither methylated by Hha I methyltransferase nor cleaved by Hha I restriction endonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 3268-3272.

**Vastag, S., Bakos, J., Torös, S., Takach, N.E., King, R.B., Heil, B., Marko, L. 1984.** Rhodium phosphine complexes as homogeneous catalysts: 14. Asymmetric hydrogenation of a Schiff base of acetophenone — effect of phosphine and catalyst structure on enantioselectivity. *J. Molec. Cat.*, 22: 283-287.

**Veeralakshmi, S., Nehru, S., Arunachalam, S., Kumar, P., Govindaraju, M. 2014.** Study of single and double chain surfactant–cobalt(III) complexes and their hydrophobicity, micelle formation, interaction with serum albumins and antibacterial activities. *Inor. Chem.*, 1: 393-404.

**Yilmaz, V.T., Ertem, A., Guney, E., Buyukgungor, O. 2010.** Palladium(II) and platinum(II) saccharinate complexes with 2-aminomethylpyridine and 2-aminoethylpyridine: synthesis, characterization, crystal structures, and thermal properties. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 636: 610-615.

**Yilmaz, V.T., Gocmen, E., Icel, C., Cengiz, M., Susluer, S.Y., Buyukgungor, O. 2014a.** Synthesis, crystal structures, in vitro DNA binding, antibacterial and cytotoxic activities of new di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes with tertiary monophosphanes. *J. Photochem. and Photobio. B: Bio.*, 131: 31-42.

**Yilmaz, V.T., Gocmen, E., Icel, C., Cengiz, M., Susluer, S.Y., Buyukgungor, O. 2014b.** Di- and polynuclear silver(I) saccharinate complexes of tertiary diphosphate ligands: synthesis, structures, in vitro DNA binding, and antibacterial and anticancer properties. *J. Bio. Inor. Chem.*, 19: 29-44.

**Yilmaz, V.T., Icel, C., Batur, J., Aydinlik, S., Cengiz, M., Buyukgungor, O. 2017.** Synthesis, structures and biomolecular interactions of new silver(I) 5, 5-diethylbarbiturate complexes of monophosphines targeting Gram-positive bacteria and breast cancer cells. *Dalton Trans.*, 46: 8110-8124.

**Yilmaz, V.T., Ulukaya, E. 2011.** Düşük dozlarda antikanser aktivite gösteren yeni palladyum bileşikleri. Türk Patent Enstitüsü, Patent No: TR201100198B.

**Yoon, C., Prive, G.G., Goodsell, D.S., Dickerson, R.E. 1988.** Structure of an alternating-B DNA helix and its relationship to A-tract DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 6332-6336.

**Yousefi, R., Mohammadi, R., Taheri-Kafrani, A., Shahsavani, M.B., Aseman, M.D., Nabavizadeh, S.M., Rashidi, M., Poursasan, N., Moosavi-Movahedi, A. 2015.** Study of the interaction between two newly synthesized cyclometallated platinum (II)

complexes and human serum albumin: Spectroscopic characterization and docking simulation. *J. Lumines.*, 159: 139–146.

**Wang, D., Lippard, S.J. 2005.** Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Disco.*, 4: 307-320.

**Wang, S., Yu, X.-F., Li, N., Yang, T., Lai, W.-Y., Mi, B.-X., Li, J.-F., Li, Y.-H., Wang, L.-H., Huang, W. 2015.** Synthesis and structural studies of a rare bis(phosphine) (hydrido) (silyl) platinum(II) complex containing a Si-Si single bond. *J. Organomet. Chem.*, 776: 113-116.

**Weber, R., Gilles, M., Bergerhoff, G. 1993.** Crystal structure of 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide, (saccharin) silver salt, Ag(C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>3</sub>S). *Z. Kristallog.*, 206: 273-274.

**Werner, M.H., Gronenborn, A.M., Clore, G.M. 1996.** Intercalation, DNA Kinking, and the Control of Transcription. *Sci.*, 271: 778-784.

**Westermarck, G., Persson, I. 1998.** Chemisorption of tertiary phosphines on coinage and platinum group metal powders An infrared reflectance absorption spectroscopic, enhanced Raman spectroscopic and surface coverage study. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Engin. Aspects*, 144: 149-166.

**Wilkinson, G. 1968.** Tertiary phosphine complexes of the platinum metals. *Platinum Metals Rev.*, 12: 50-53.

**Wong, E., Giandomenico, C.M. 1999.** Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chem. Rev.*, 99: 2451-246.

**Wong, H., Tao, C., Zhu, N., Yam, V.W. 2011.** Photochromic Alkynes as Versatile Building Blocks for Metal Alkynyl Systems: Design, Synthesis, and Photochromic Studies of Diarylethene-Containing Platinum(II) Phosphine Alkynyl Complexes. *Inorg. Chem.*, 50: 471–481.

**Zartilas, S., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N., Kourkoumelis, N., Kyros, L., Kubicki, M., Baril, M., Butler, I.S., Karkabounas, S., Balzarini, J. 2009.** Tetrameric 1:1 and monomeric 1:3 complexes of silver(I) halides with tri(p-tolyl)-phosphine: A structural and biological study. *Inorg. Chim. Act.*, 362: 1003-1010.

**Zhang, C.X., Lippard, S.J. 2003.** New metal complexes as potential therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 7: 481-489.

**Zhang, G., Wang, Y., Zhang, H., Tang, S., Tao, W. 2007.** Human serum albumin interaction with paraquat studied using spectroscopic methods. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 87: 23–29.

**Zhang, Y., Yanchun, C.Y., Leng, X., Chen, C., Huang, Z. 2014.** Cationic palladium(II) complexes of phosphine–sulfonamide ligands: Synthesis, characterization, and catalytic ethylene oligomerization. *Organomet.*, 33: 3738-3745.

**Zhang, Q.-L., Liu, J.-G., Chao, H., Xue, G.-Q., Ji, L.-N. 2001.** DNA-binding and photocleavage studies of cobalt(III) polypyridyl complexes:  $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{IP}]^{3+}$  and  $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{PIP}]^{3+}$ . *J. Inor. Biochem.*, 83: 49–55.

**Zigler, D.F., Brewer, K.J. 2009.** Towards Photodynamic Therapy of Cancer with Platinum Group Metal Polyazine Complexes: Metal Complex–DNA Interactions, Editör: Hadjiliadis, N., Sletten, E., Norveç, pp. 235-236.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ömer Recep TURGUT  
Doğum Yeri ve Tarihi : Eyüp/İSTANBUL 13.10.1992  
Yabancı Dil : İngilizce

### Eğitim Durumu

Lise : Oğuz Canpolat Lisesi-Fen

Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Böl.  
Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Müh.

Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Böl.

İletişim (e-posta) : omerrecepturgut@gmail.com

### Yayın ve Poster :

**Yılmaz, V.T., Icel, C., Turgut, O.R., Aygun, M., Erkisa, M., Turkdemir, M.H., Ulukaya E. 2018.** Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA, *Eur. J. Med. Chem.*, 155: 609-622.

**Turgut, Ö.T., Icel, C., Yılmaz, V.T.** Monofosfinler İçeren Yeni Palladyum(II) Kloro ve Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi ve Yapıları, *VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 18-21 Mayıs 2017, Burdur, s. 121. (poster bildirisi)